

## 고지방식이와 STZ 유도 제2형 당뇨 마우스에서 새싹의 항당뇨 효과

이현서<sup>1</sup> · 강현주<sup>2</sup> · 전인화<sup>2</sup> · 염정호<sup>3</sup> · 장선일<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>전주대학교 보건관리학과

<sup>2</sup>(주)아토큐엔에이

<sup>3</sup>전북대학교 예방의학과

### Anti-Diabetic Effects of Sprouts in High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Type II Diabetes Mellitus Mice

Hyun-Seo Lee<sup>1</sup>, Hyun Ju Kang<sup>2</sup>, In Hwa Jeon<sup>2</sup>, Jung Ho Youm<sup>3</sup>, and Seon Il Jang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health & Science, Jeonju University

<sup>2</sup>Ato Q&A Incorporation

<sup>3</sup>Department of Preventive Health Medicine, Chonbuk National University Medical School

**ABSTRACT** Sprout vegetables containing various types of polyphenols and flavonoids, are known to have anti-inflammatory, antioxidant, cholesterol-lowering, and anti-obesity activities. However, there have been few reports on the anti-diabetic efficacy of sprout vegetables. Here, we investigated the anti-diabetic effects of sprout extract obtained from buckwheat, beet, rape, broccoli, kohlrabi, red young radish, and dachai, in high fat diet (HFD) and streptozotocin (STZ)-induced type II diabetes mellitus mice. The mice were fed a HFD (60% calories as fat) for 8 weeks prior to intraperitoneal injection with STZ (75 mg/kg). The diabetic mice were divided into four groups: standard diet (STD, 10% calories fat), HFD, HFD with sprout extract (SPE) and HFD with metformin (MET). After 4 weeks, body weight gain was much lower in both SPE and MET groups than in HFD group. In contrast, there was no difference experiment groups regarding food intake ratio. The level of fasting blood glucose was significantly lower in the SPE and MET groups compared to the HFD group. Oral glucose tolerance and insulin tolerance in the SPE and MET groups were significantly ameliorated in comparison to the HFD group. The concentrations of serum total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol in the SPE and MET groups were remarkably reduced in comparison to the HFD group, and HDL cholesterol concentration was higher in the SPE and MET groups than in the HFD group. Glutamate oxaloacetate transaminase and glutamate pyruvate transaminase levels were between SPE and HFD groups. The serum insulin and leptin concentrations were significantly reduced in both the SPE and MET groups compared to the HFD group. Therefore, these results indicate that sprout extract could improve insulin resistance and attenuate blood glucose level in HFD/STZ-induced type II diabetes mellitus mice. We conclude that this study may provide positive insights into sprout extract as a functional food ingredient for treatment of type II diabetes mellitus.

**Key words:** sprout vegetables, type II diabetes mellitus, glucose tolerance, insulin, leptin

## 서 론

대사성질환의 대표적인 당뇨병은 비만과 함께 단일 질환으로는 가장 많은 의료비를 사용하고 있으며 그 수는 기하급수적으로 증가하고 있는 실정이다. 당뇨병은 췌장 β세포에서 인슐린의 절대량 부족으로 야기되는 제1형과 말초조직에서 발생하는 인슐린 저항성에 의해 정상적인 생리 기능을 수행하지 못하는 제2형으로 나눌 수 있다. 과다한 단백질과 지방 섭취 등 잘못된 생활습관으로 야기되는 당뇨가 주로

제2형 당뇨병에 해당되며, 성인뿐만 아니라 청소년들에서도 발병하고 있는 추세여서 치료제 개발을 위한 다양한 노력들이 심화되고 있다(1-3). 제2형 당뇨병의 주요 병인인 비만, 특히 복부비만이 인슐린 저항성을 일으키는 원인으로 관심을 받고 있으며 복부비만과 인슐린 저항성 그리고 만성 염증상태가 서로 연관되어 있다는 것이 알려졌다. 따라서 비만으로 인한 만성 염증상태를 경감시키고 인슐린 저항성 개선을 통한 혈당조절을 타깃으로 제2형 당뇨를 치료하는 데 주목하고 있다(4,5).

새싹은 완전히 성장한 채소와 비교했을 때 폴리페놀과 플라보노이드 성분이 풍부해 항산화, 항염 및 콜레스테롤 억제 효과가 있으며 인체 내에서 발생하는 활성산소종에 의한 장기와 조직 손상 및 면역력 저하에 탁월한 예방과 치료 효능

Received 24 June 2014; Accepted 26 September 2014

Corresponding author: Seon Il Jang, Department of Health & Science, Jeonju University, Jeonbuk 560-759, Korea  
E-mail: sonjjang@jj.ac.kr, Phone: +82-63-220-3124

이 있다(6-8). 습관적으로 고칼로리 식품을 섭취하는 당뇨 환자의 경우 효과적인 체중관리를 위해 새싹과 같이 독성이 없는 천연 항산화 물질과 항염 효과가 우수한 식이섬유 섭취가 필수적이며, 산화적 스트레스로 인한 췌장  $\beta$ 세포의 기능 장애 개선에도 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 일반적으로 당뇨치료는 약물치료와 운동 그리고 계획된 식이요법을 병행함으로써 혈당이 조절되게 한다.

현재 제2형 당뇨 치료제로써 널리 사용되고 있는 메트포민은 glycogen의 분해율을 감소시켜 혈당치를 낮추고 췌장에서 인슐린 분비도 촉진하지 않으며, 체중 감소 효과도 나타낸다. 또한 인슐린 유무와 상관없이 지방산 산화에 영향을 미쳐 혈장 지질 감소에도 좋은 효과를 나타낸다(9). 하지만 메트포민 치료요법의 주요 부작용은 구토, 복부 불쾌감이나 복부 팽만감 등 소화기 계통에서 주로 많이 나타나며 이러한 부작용으로 인해 당뇨치료를 중단하는 경우가 상당히 많다고 보고되고 있다. 당뇨환자가 메트포민을 장기 복용한 경우 체내 칼슘대사에 영향을 미쳐 비타민 B<sub>12</sub>의 흡수를 저해함으로써 피로감을 동반한 허의 통증이나 신경증을 유발할 수 있다. 메트포민은 소장점막에서 당을 젖산으로 전환시키는데, 일부 신장 기능이 저하된 당뇨환자에게 지속적으로 메트포민을 투여한 경우 혈액 내 축적된 메트포민이 간에서 젖산이 당으로 전환되는 것을 저해하여 혈액 내 젖산 농도가 올라가게 되고 호흡곤란이나 복부 통증 등을 일으키는 젖산산증을 유발한다. 이와 같이 신장 기능이 약하거나 심장질환자 그리고 간 기능이 약한 환자에게 사용 시 심각한 부작용을 초래할 수도 있다(10-12).

따라서 이와 같은 부작용을 최소화하고 장기적으로 복용시 안전하며 인슐린 저항성을 감소시켜 정상적으로 인슐린 분비를 촉진함으로써 비정상적인 혈당 상승 조절을 가능하게 하는 천연자원 식품 소재 개발이 절실하게 요구되고 있다. 그러므로 본 연구에서는 고지방식이와 streptozotocin(STZ)으로 유도한 제2형 당뇨 마우스에서 새싹추출물의 항비만, 지질대사 정상화, 혈당조절 및 인슐린 저항성 개선의 효과가 있는지 조사해 봄으로써 제2형 당뇨질환 치료에 있어서 우수한 식품 소재로서의 가능성을 확인하였다.

## 재료 및 방법

### 고지방식이 및 STZ에 의한 제2형 당뇨 마우스 모델 제작

4주령 C57BL/6 수컷 마우스를 (주)중앙실험동물(서울, 한국)로부터 구매하여 적절한 온도(22±2°C)와 습도(50±5°C)를 유지하며 12시간 주기로 명암을 조절하면서 1주간 적응시켰다. 고지방식이(HFD)와 표준식이(STD)군의 사료(Table 1)는 Research Diet Inc.(New Brunswick, NJ, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 표준식이(STD)군을 제외한 실험군들은 인슐린 저항성을 유도하기 위해 고지방식이를 8주간 급여하였다. 고지방식이(HFD) 급여 8주 후 췌장 세포의 부분적 손상에 의한 당뇨 유발을 위해 STZ를 0.1

**Table 1.** Ingredient and chemical composition of diets

Ingredient	Experimental groups <sup>1)</sup>	
	STD (g)	HFD (g)
Casein	200	200
L-Cystine	3	3
Corn starch	315	0
Maltodextrin 10	35	125
Sucrose	350	68.8
Cellulose	50	50
Soybean oil	25	25
Lard	20	245
Mineral mix S10026	10	10
Dicalcium phosphate	13	13
Calcium carbonate	5.5	5.5
Potassium citrate	16.5	16.5
Vitamin mix V10001	10	10
Choline bitartrate	2	2
	Gm%	Gm%
Protein	19.2	26.2
Carbohydrate	67.3	26.3
Fat	4.3	34.9
kcal/gram	3.85	5.24

<sup>1)</sup>STD: standard diet with 10% fat calories, HFD: high fat diet with 60% fat calories.

M citrate 용액(pH 4.5)에 녹여 체중 kg당 75 mg(75 mg/kg body weight)을 일회 복강주사 하였다. STZ 주사 1주일째 12시간 이상 마우스를 금식시킨 후 혈당 측정 결과 혈당이 200~250 mg/dL인 마우스만을 비만형 제2형 당뇨병 유발 마우스로 간주하여 추후 실험에 사용하였다. 모든 동물 실험 과정은 전주대학교 동물실험윤리 위원회의 승인을 받았다(No. 2012-002).

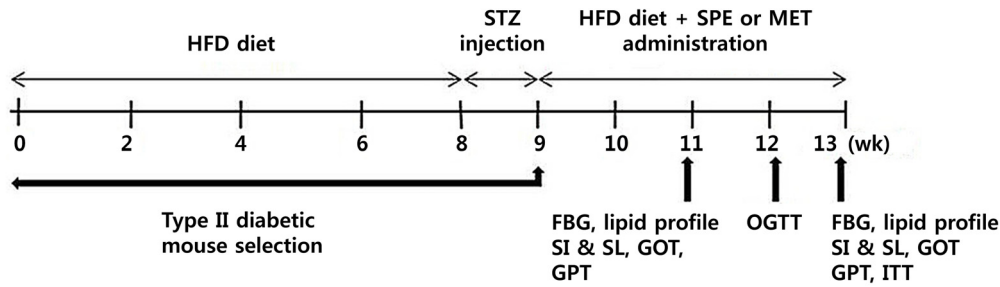
### 열수 추출물 제조

실험에 사용한 새싹들(sprouts)은 전라북도 진안군 진안읍 애농영농조합으로부터 공급받았다. 새싹 열수 추출에 사용된 새싹들(메밀: buckwheat, 비트: beet, 유채: rape, 브로콜리: broccoli, 콜라비: kohlrabi, 적양무: red young radish, 비타민: dachai)의 기본 조성 비율은 Table 2와 같다. 건조된 새싹들은 100 g으로 정량하여 증류수 1,000 mL를 주입하고 5분간 끓인 후 얻어진 추출물을 0.45  $\mu$ m 필터

**Table 2.** Composition ratio of experimental extract

Ingredient	Experimental extract <sup>1)</sup>
	SPE (g)
Buckwheat	30
Beet	20
Rape	20
Broccoli	10
Kohlrabi	10
Red young radish	5
Dachai	5
Total	100

<sup>1)</sup>SPE: sprout extract.



**Fig. 1.** Schedule for treatment of mice in experiment for 13 weeks. Type II diabetic mice were divided to 4 groups such as STD, HFD, HFD+SPE, and HFD+MET. The serum collection was performed for various analyses every 2 weeks and at the last week before sacrificing mice. STD, standard diet (10% fat calories); HFD, high fat diet (60% fat calories); SPE, sprout extract; MET, metformin; OGTT, oral glucose tolerance test; FBG, fasting blood glucose; SI & SL, serum insulin & serum leptin; GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; ITT, insulin tolerance test.

를 사용하여 여과한 다음 동결건조기(EYELA FDU-2100, Tokyo, Japan)에서 건조하여 분말 형태로 회수하였다. 회수한 새싹추출물(SPE) 9.8 g을  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하면서 실험에 사용하였다.

#### 실험군 선정 및 추출물 투여 계획

식이 급여와 투여에 따른 실험분석 스케줄은 Fig. 1과 같다. 표준식이군(STD, 10% fat calories)을 제외하고 비만형 제2형 당뇨병이 유발된 C57BL/6 마우스를 각 실험군당 10 마리씩 나누고 고지방식이군(HFD, 60% fat calories), 고지방식이와 새싹추출물 투여군(SPE) 그리고 고지방식이군과 메트포민(MET) 투여군으로 나누어 4주간 사육하였다. 새싹추출물과 메트포민은 300 mg/kg body weight로 100  $\mu\text{L}$  씩 매일 오전 9~10시 사이에 경구투여용 존데를 사용하여 4주 동안 투여하였으며, 표준식이군과 고지방식이군은 동일한 양의 증류수를 경구 투여하였다.

#### 체중과 식이섭취량 측정

체중은 실험시작일에 최초 측정된 다음 매주 1회 실험종료일까지 4주에 걸쳐 측정하였고 식이섭취량은 투여기간 동안 주당 2회 측정하였다. 식이섭취량은 이전 사료 공급량에서 잔량을 감하여 계산하였다.

#### 혈청 채취

실험동물은 2주마다 12시간 금식시킨 후 에테르 마취를 하지 않고 마우스 고정틀 안에 마우스를 삽입한 다음 꼬리로 부터 공복혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 3,000 rpm ( $4^{\circ}\text{C}$ )에서 15분간 원심분리 하여 혈청을 분리하였으며 혈청의 생화학적 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

#### 공복혈당, 경구 내당능 및 인슐린 내성 측정

공복혈당(fasting blood glucose, FBG) 측정은 2주마다 한 번씩 꼬리정맥에서 채혈하였으며, 채혈 전 12시간 동안 금식시킨 후 혈당측정기(Acuu-Check, Roche Diagnostics Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)를 이용하여 각 그룹에

대한 혈당 변화를 관찰하였다. 경구 내당능(oral glucose tolerance test, OGTT) 검사는 실험 종료 3주째에 12시간 금식시킨 후 포도당 용액을 체중 kg당 1 g씩 경구 투여한 다음 0, 30, 60, 90, 120분 후 마우스 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 인슐린 내성 검사(insulin tolerance test, ITT)는 실험 종료 마지막 주에 12시간 금식시킨 후 인슐린 용액을 체중 kg당 1 unit씩 복강 주사한 다음 0, 30, 60, 90, 120분 후 마우스 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다.

#### 혈청 지질 농도 분석

혈청 지질 농도(lipid profile) 분석을 위해 측정용 kit(AM 202-K, AM 203-KTC, AM 157S-K, Asan Pharm. Co., Seoul, Korea)로 TC(total cholesterol), HDL(high density cholesterol), LDL(low density cholesterol) 및 TG(triglyceride)를 측정하였다. LDL 함량은 Friedewald 등(13)의 공식에 의해 [총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - (중성지방/5)]로 계산하였다.

#### 혈청 GOT와 GPT 활성 측정

혈청 glutamate oxaloacetate transaminase(GOT)와 glutamate pyruvate transaminase(GPT)의 활성은 Reitman과 Frankel(14)의 방법에 따라 측정용 키트(Asan Pharm. Co.)를 사용하여 측정하였다. 혈청 중 GOT, GPT의 활성도는 표준검량곡선에서 산출하였으며 혈청 1 mL당 IU/L로 나타내었다.

#### 혈청 인슐린과 렙틴 농도 측정

혈청 인슐린 농도와 렙틴 농도는 ultra sensitive mouse insulin ELISA kit(Crysal Chem Inc., Downers Grove, IL, USA)와 mouse leptin Quantikine ELISA kit(R&D systems, Inc., Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 immunoassay로 측정하였다.

## 통계처리

모든 실험값은 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였고, 통계학적 비교 분석은 SPSS Statistics 19(IBM, New York, NY, USA)를 이용하였고 각 실험군 간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)로 처리하였으며, 실험군들과의 유의차를 알아보기 위한 다중비교방법으로 Duncan's multiple range test 검정을 실시하였다. 검정 유의도는  $P$  값이 0.05 미만 수준일 때를 기준으로 하였다.

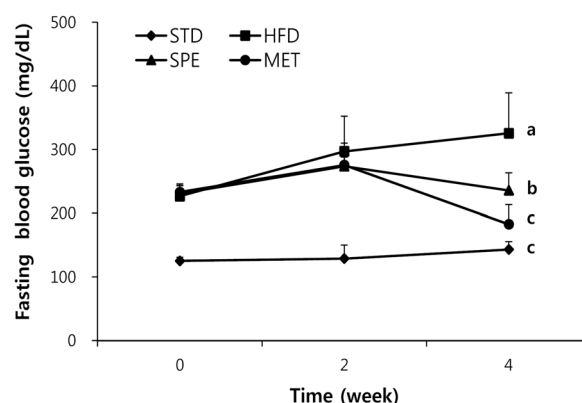
## 결과 및 고찰

### 체중과 식이섭취량에 미치는 영향

고지방식이와 저농도 STZ의 투여는 인슐린 저항성과 함께 고인슐린증을 일으키는 췌장  $\beta$ 세포의 선택적인 파괴를 유도해 제2형 당뇨병을 유발한다. 본 연구에서는 이와 같은 방법으로 제2형 당뇨병을 유발시킨 후 4주 동안 새싹추출을 투여하여 체중 및 식이섭취량을 관찰하였다(Fig. 1). 제2형 당뇨병을 유발 후 실험 개시 전에 실험군의 평균체중을 측정 한 결과(Table 3), 표준식이군을 제외한 나머지 실험군의 평균체중( $33.06 \pm 0.75$ )에는 유의적인 차이가 없었다. 실험 종료일에 고지방식이군( $36.31 \pm 2.72$ )의 체중은 표준식이군( $24.97 \pm 1.15$ )보다 유의적으로 증가하였으며, 새싹추출물군( $34.01 \pm 1.19$ )과 메트포민투여군( $32.13 \pm 2.11$ )은 고지방식이군보다 유의성 있는 감소를 보였다. 평균증체량은 새싹추출물군( $1.38 \pm 1.75$ )과 메트포민군( $-1.17 \pm 2.31$ )이 고지방식이군( $3.04 \pm 3.22$ )에 비해 각각  $-54.60\%$ ,  $-138\%$ 로 유의적( $P < 0.05$ )으로 감소하였다. 식이섭취량은 모든 실험군에서 유의적인 차이가 없으므로 식이섭취량은 체중 감소와 관계가 없음을 알 수 있다. 비만은 당뇨병 발병에 주요 병인으로 체중 감소는 당뇨병 발생을 현저하게 감소시켜 체중과 당뇨병이 밀접하게 관련 있음이 입증되었고,  $db/db$  마우스에서 체중 감소는 인슐린 저항성과 혈당조절 효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(15,16). 본 연구 결과를 통해 새싹추출물은 제2형 당뇨병에 있어서 항비만 효과를 보여주고 이와 관련된 인슐린 저항성과 혈당조절에 긍정적인 영향을 줄 것으로 생각된다.

### 혈당, 경구 내당능 및 인슐린 내성에 미치는 영향

새싹추출물을 4주 동안 투여한 제2형 당뇨 마우스의 혈당



**Fig. 2.** Effect of sprout extract on fasting glucose level in HFD/STZ-induced type II diabetic mice. Groups are the same as in Table 3. Values represent mean±SD for 10 mice in each group. Means in the same time not sharing common letters (a-c) are significantly different by Duncan's multiple range test ( $P < 0.05$ ).

변화는 Fig. 2와 같다. 실험 개시 전 표준식이군( $127.10 \pm 5.87$ )을 제외한 실험군 간의 혈당( $230 \pm 12.53$ )은 차이가 없었으며 표준식이군의 혈당은 실험기간 동안 거의 일정하게 유지되었으나 고지방식이군의 경우 실험기간 동안 지속적인 혈당 상승이 관찰되었다. 특히 실험 종료 4주째 새싹추출물군( $235.53 \pm 36.35$ )과 메트포민군( $182.57 \pm 30.61$ )은 고지방식이군( $325.41 \pm 63.62$ )에 비해 각각  $-27.62\%$ ,  $-43.89\%$ 로 유의성 있는 혈당 감소를 나타냈다.

경구 내당능 결과는 포도당 섭취 후 60분, 90분에서 새싹추출물군과 메트포민군이 고지방식이군보다 유의성 있게 혈당이 감소하였음을 알 수 있으며, 120분에서 새싹추출물군( $216.28 \pm 11.22$ )과 메트포민군( $215.40 \pm 39.20$ )은 고지방식이군( $322.30 \pm 32.80$ )에 비해 각각  $-32.89\%$ ,  $-33.17\%$ 로 유의적으로 혈당이 감소하였다. 또한 120분에서 새싹추출물군과 메트포민군의 혈당은 포도당 투여 전 혈당 수준으로 떨어진 반면 고지방식이군은 포도당 투여 전 혈당보다 높았다(Fig. 3A).

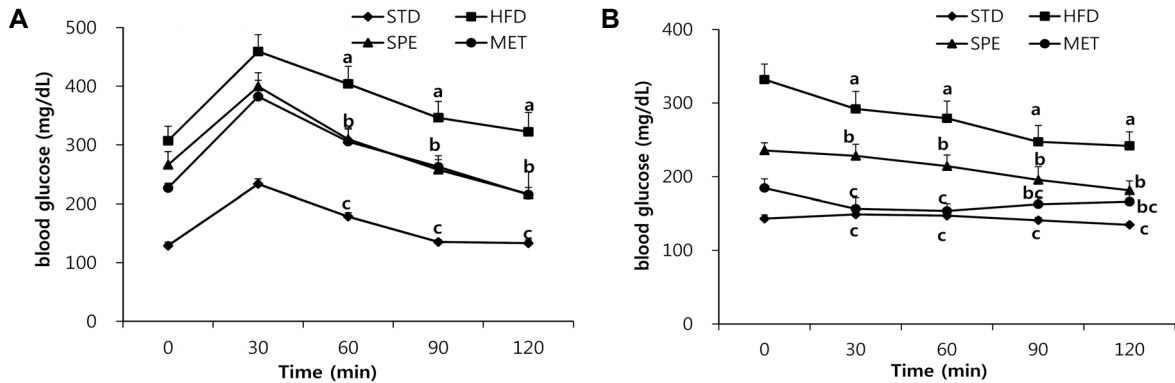
인슐린 내성 결과는 인슐린 투여 120분에서 새싹추출물군( $181.22 \pm 12.84$ )과 메트포민군( $168.00 \pm 11.01$ )이 고지방식이군( $241.67 \pm 18.98$ )보다 유의성 있게 혈당이 감소하였음을 알 수 있다(Fig. 3B). 이와 같은 결과를 통해 새싹추출물은 제2형 당뇨 마우스에서 인슐린 저항성을 감소시키고 혈당 강하의 효과가 있는 것으로 생각된다.

**Table 3.** The body weight and food consumption in high-fat/STZ-induced diabetic mice

Body weight (g)	Experimental groups <sup>1)</sup>			
	STD	HFD	SPE	MET
Initial	$22.58 \pm 0.95^{a2)}$	$33.27 \pm 1.88^b$	$32.63 \pm 1.47^b$	$33.30 \pm 1.69^b$
Final	$24.97 \pm 1.15^a$	$36.31 \pm 2.72^d$	$34.01 \pm 1.19^c$	$32.13 \pm 2.11^b$
Food intake (g/week)	$17.62 \pm 3.31^a$	$16.51 \pm 2.91^a$	$16.13 \pm 2.47^a$	$16.15 \pm 2.91^a$

<sup>1)</sup>STD: fed standard diet with 10% fat calories, HFD: fed high fat diet with 60% fat calories, SPE: fed high fat diet with 60% fat calories and administered with sprout extract, MET: fed high fat diet with 60% fat calories and administered with metformin.

<sup>2)</sup>Means in the same row not sharing common letters are significantly different by Duncan's multiple range test ( $P < 0.05$ ).



**Fig. 3.** Effect of sprout extract on oral glucose tolerance test (A) and insulin tolerance test (B) in HFD/STZ-induced type II diabetic mice. Groups are the same as in Table 3. Values represent mean±SD for 10 mice in each group. Means in the same time not sharing common letters (a-c) are significantly different by Duncan's multiple range test ( $P<0.05$ ).

**혈중 지질 농도의 변화와 GOT와 GPT 활성 측정**

새싹추출물의 혈중 지질조성에 대한 효과를 살펴본 결과 총콜레스테롤 농도는 고지방식이군( $287.53 \pm 15.13$ )이 새싹추출물군( $208.06 \pm 11.96$ )과 메트포민투여군( $233.93 \pm 14.76$ )에 비하여 유의적으로 증가하였다. 중성지방 농도는 새싹추출물군( $83.95 \pm 13.33$ )과 메트포민투여군( $105.25 \pm 21.44$ )이 고지방식이군( $154.29 \pm 20.70$ )보다 각각 -45%, -32% 유의성 있게 감소하였으며 표준식이군( $106.67 \pm 21.19$ )의 지질 농도 수준으로 감소하였다(Table 4). 새싹추출물군( $91.67 \pm 6.86$ )과 메트포민투여군( $89.14 \pm 9.15$ )의 HDL 콜레스테롤 농도는 고지방식이군( $82.63 \pm 5.70$ )보다 유의성 있게 높았으나 LDL 콜레스테롤 농도는 고지방식이군( $174.25 \pm 42.45$ )보다 새싹추출물군( $106.50 \pm 14.99$ )과 메트포민투여군( $139.83 \pm 38.37$ )에서 각각 -38%, -20% 유의적으로 감소하였다.

새싹추출물이 간독성에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 GOT와 GPT 효소 활성도를 검사한 결과 새싹추출물군( $21.50 \pm 9.22$ )과 고지방식이군( $25.90 \pm 10.02$ ) 간에 GOT 효소 활성도는 차이를 보이지 않았으며, GPT 활성도는 모든 실험군들 간에 유의한 차이가 없었다. 당뇨병으로 인한 인슐린 저항성 및 고인슐린증 상태에서는 지방조직에 있는 유리 지방산의 분해가 증가되어 간에서 지방합성 및 VLDL

(very low density lipoprotein)의 생성이 증가되고 지단백 리파아제 활성도가 감소되어 혈중 중성 지방이 증가될 수 있다. 또한 혈중 중성 지방의 증가로 인해 HDL 농도가 감소하고 LDL 농도가 증가한다고 알려져 있다(17-19). 이와 같이 당뇨병으로 인한 혈중 지질대사 이상은 당뇨병 치료의 주요 바이오마커이며, 당뇨병 치료에 있어서 이상지질혈증의 정상화는 매우 중요한 부분이라고 할 수 있다. 본 연구 결과 새싹추출물이 혈중 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시키고 중성지방과 LDL 콜레스테롤 농도를 유의적으로 감소시켰음을 알 수 있었으며, 이러한 효과는 새싹추출물이 당질 흡수를 느리게 하고 간과 근육에 지방 축적을 감소시킴으로써 혈중 지질 대사 이상을 억제시켜 인슐린 민감성을 개선하고 혈당을 정상화하는 데 관여할 것으로 생각된다.

**혈중 인슐린 및 렙틴 농도에 미치는 영향**

인슐린 저항성이 비만형 제2형 당뇨병과 같은 대사성 증후군의 가장 핵심적인 요인이므로 혈중 인슐린 농도 측정은 인슐린 감수성 및 저항성을 측정할 수 있는 중요한 표식 마커이다. 혈중 인슐린 농도는 표준식이군( $0.1 \pm 0.08$ )보다 고지방식이군( $0.92 \pm 0.06$ )에서 유의적으로 증가하였고, 새싹추출물투여군( $0.56 \pm 0.19$ )과 메트포민투여군( $0.36 \pm 0.11$ )은 고지방식이군( $0.92 \pm 0.06$ )에 비해 각각 -40%와 -61%

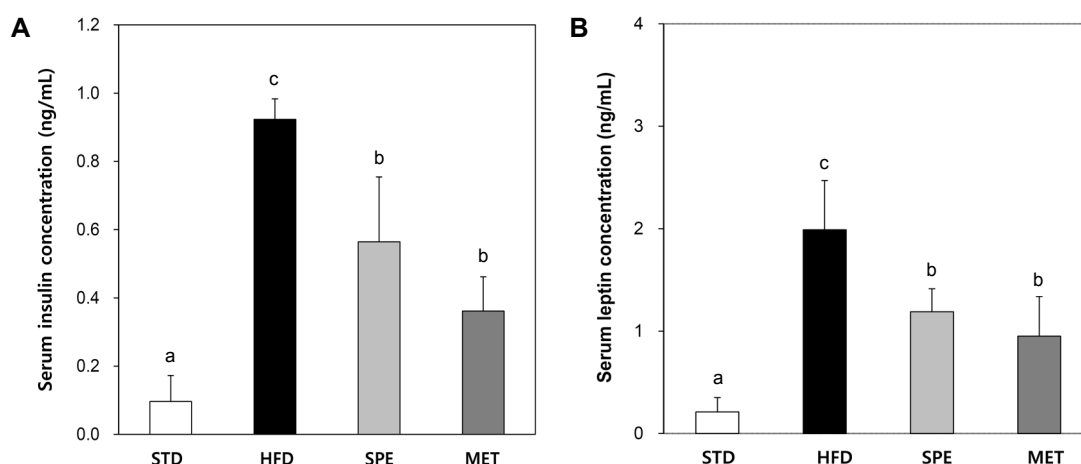
**Table 4.** Effect of sprout extract on serum lipid profile and transaminase in HFD/STZ-induced type II diabetic mice

Parameters	Experimental groups			
	STD	HFD	SPE	MET
TC	186.14±11.94 <sup>a2)3)</sup>	287.53±15.13 <sup>c</sup>	208.06±11.96 <sup>ab</sup>	233.93±14.76 <sup>b</sup>
TG	106.67±21.19 <sup>a</sup>	154.29±20.70 <sup>b</sup>	83.95±13.33 <sup>a</sup>	105.25±21.44 <sup>a</sup>
HDL	96.60±16.84 <sup>b</sup>	82.63±5.70 <sup>a</sup>	91.67±6.86 <sup>b</sup>	89.14±9.15 <sup>b</sup>
LDL <sup>1)</sup>	68.29±37.02 <sup>a</sup>	174.25±42.45 <sup>c</sup>	106.50±14.99 <sup>ab</sup>	139.83±38.37 <sup>b</sup>
GOT	19.40±6.53 <sup>ab</sup>	25.90±10.02 <sup>b</sup>	21.50±9.22 <sup>ab</sup>	15.71±3.09 <sup>a</sup>
GPT	4.82±3.48 <sup>a</sup>	8.13±6.03 <sup>a</sup>	5.09±5.36 <sup>a</sup>	4.49±3.11 <sup>a</sup>

<sup>1)</sup>LDL cholesterol=[total cholesterol - HDL cholesterol - (triglyceride/5)], GOT: glutamate oxaloacetate transaminase, GPT: glutamate pyruvate transaminase.

<sup>2)</sup>Values represent mean±SD for 10 mice in each group.

<sup>3)</sup>Means in the same row not sharing common letters are significantly different by Duncan's multiple range test ( $P<0.05$ ).



**Fig. 4.** Effect of sprout extract on serum insulin (A) and leptin (B) in HFD/STZ-induced type II diabetic mice. Groups are the same as in Table 3. Values represent mean $\pm$ SD for 10 mice in each group. Means on the bars not sharing common letters (a-c) are significantly different by Duncan's multiple range test ( $P<0.05$ ).

유의적으로 감소하였다(Fig. 4). 고지방식이군에서 나타나는 지속적인 혈당 증가(Fig. 2)와 함께 현저하게 증가된 혈중 인슐린 농도는 인슐린 저항성과 인슐린 매개 포도당 흡수의 실패를 입증해준다. 이와 대조적으로 새싹추출물군의 경우 새싹추출물 투여 종료일에 관찰된 유의적인 혈당 감소(Fig. 2)와 함께 인슐린 민감성을 개선할 수 있는 소재로서 긍정적인 가능성을 시사해준다.

혈중 렙틴 농도는 정상군( $0.21\pm 0.14$ )에 비해 고지방식이군( $1.99\pm 0.48$ )에서 유의하게 증가하였으며, 새싹추출물투여군( $1.19\pm 0.22$ )과 메트포민투여군( $0.95\pm 0.39$ )은 고지방식이군( $1.99\pm 0.48$ )에 비해 각각 -40%, -52% 유의하게 감소하였다. 렙틴은 지방세포에서 분비되며 혈관 뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 시상하부에 있는 렙틴 수용체에 결합하여 에너지 균형과 글루코스 대사 조절에 관여하는 호르몬으로 식욕 감소와 에너지 소비를 증가시키는 역할을 한다(20,21). 렙틴을 *ob/ob* 마우스에 투여했을 때 체지방 감소를 일으켜 비만치료제로서의 가능성을 기대했으나, 많은 연구 결과에서 제2형 당뇨병환자와 비만 환자의 경우 혈중 내 높은 농도로 존재한다고 알려졌고 렙틴 수용체의 하향 조절로 인한 렙틴 저항성이 발생되어 체중 감소 효과를 기대하기가 어렵다. 일반적으로 *ob/ob* 마우스에서 체중 감소를 위한 증가된 렙틴 농도 조절의 실패를 렙틴 저항성이라고 정의하는데, 렙틴 수용체의 감소는 렙틴 기능의 결함과 불완전한 생리학적 반응을 유도하여 렙틴 저항성 비만과 제2형 당뇨병의 병인에 있어서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(22,23). 본 연구 결과는 혈중 인슐린 농도와 렙틴 농도와의 상관관계를 명확히 보여 주며 렙틴이 고인슐린증과 인슐린 저항성에 있어서 중요한 역할을 한다는 이전 연구 결과를 뒷받침 하고 있다(24). 새싹추출물이 제2형 당뇨병환에 있어서 혈중 인슐린과 렙틴 농도를 현저하게 감소시킴으로써 렙틴 저항성과 인슐린 저항성을 개선시키고, 혈당조절과 비만 억제에 효과가 있는 탁월한 식품 소재로서의 가능성이

있음을 제시한다.

## 요 약

본 연구에서는 고지방식이와 streptozotocin으로 유도된 제2형 당뇨 마우스에서 새싹추출물의 항당뇨 효과를 살펴보았다. 제2형 당뇨 유도 후 4주 동안의 체중 변화를 관찰한 결과 새싹추출물군과 메트포민군에서 유의한 체중 감소 변화가 나타났으며, 식이섭취량에 따른 변화는 모든 실험군 간의 차이가 없었다. 공복혈당은 고지방식이군의 경우 실험종료일까지 지속적으로 상승하였고, 이와 대조적으로 새싹추출물과 메트포민군의 경우 실험 2주째부터 감소하여 실험 종료 4주째에서는 고지방식이군보다 유의적으로 감소하였다. 경구 내당능 검사는 포도당 섭취 후 60분, 90분, 120분에서 새싹추출물과 메트포민군이 고지방식이군보다 유의적으로 감소하였으며, 인슐린 내성 검사는 120분에서 새싹추출물과 메트포민군이 고지방식이군보다 유의성 있게 감소하였다. 혈중 지질 농도 변화에서 총콜레스테롤, 중성지방 그리고 LDL 콜레스테롤 농도는 고지방식이군에 비해 새싹추출물과 메트포민군에서 유의적으로 감소하였고, HDL 콜레스테롤 농도는 고지방식이군에 비해 새싹추출물과 메트포민군에서 증가하였다. 간독성의 지표인 glutamate oxaloacetate transaminase와 glutamate pyruvate transaminase 효소 활성도는 메트포민투여군과 고지방식이군을 제외한 실험군들 간에 유의성이 나타나지 않았다. 혈중 인슐린과 렙틴 농도는 고지방식이군에 비해 새싹추출물과 메트포민군에서 유의적으로 감소하였다. 이상의 결과를 바탕으로 새싹추출물은 제2형 당뇨 마우스에서 체중을 감소시키고 혈중 지질 대사 이상을 조절하면서 인슐린 저항성을 감소시켜 혈당을 개선하므로 항당뇨 효과가 있는 우수한 식품 소재로서의 개발 가능성을 시사하고 있다.

## 감사의 글

이 논문은 2013년도 산학연협력 기술개발사업(C0101031)으로 중소기업청 지원을 받아 연구되었다.

## REFERENCES

- Park CM, Kwak BH, Sharma BR, Rhyu DY. 2012. Anti-diabetic effect of *Opuntia humifusa* stem extract. *Kor J Pharmacogn* 43: 308-315.
- Krentz AJ, Bailey CJ. 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65: 385-411.
- Rondinone CM. 2005. Diabetes: the latest developments in inhibitors, insulin sensitizers. *Expert Opin Ther Target* 9: 415-418.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116: 1784-1792.
- Lee SH, Lim SL, Lee YM, Hur JM, Lee HS, Kim DK. 2011. Anti-diabetic effects of *Triticum aestivum* L. water extracts in db/db mice as an animal model of diabetes mellitus type II. *Kor J Pharmacogn* 41: 282-288.
- Khalila AW, Zebb A, Mahmoodb F, Tariqb S, Khattakb AB, Shaha H. 2007. Comparison of sprout quality characteristics of desi and kabuli type chickpea cultivars (*Cicer arietinum* L.). *LWT - Food Sci Technol* 40: 937-945.
- Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL, Piacentini GL. 2012. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. *Ital J Pediatr* 38: 22: 1-7.
- Kim HS, Jeon IH, Kang HJ, Mao X, Mok JY, Lee BS, Cheon CJ, Jang SI. 2013. Antioxidant effects of ethanol extracts of baby vegetables. *J Nat Sci* 23: 89-105.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI. 2000. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 2063-2069.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108: 1167-1174.
- Kim OK, Oak CH, Jeong JM, Lee JW, Shin MH, Kim NH. 2012. A case of metformin-induced lactic acidosis with acute kidney injury misdiagnosed as hepatorenal syndrome in a cirrhosis patient. *Korean J Med* 82: 241-246.
- Altun E, Kaya B, Paydaş S, Sariaçalı B, Karayaylalı I. 2014. Lactic acidosis induced by metformin in a chronic hemodialysis patient with diabetes mellitus type 2. *Hemodial Int* 18: 529-531.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.
- Reitman S, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 28: 56-63.
- Sunil C, Duraipandiyan V, Agastian P, Ignacimuthu S. 2012. Antidiabetic effect of plumbagin isolated from *Plumbago zeylanica* L. root and its effect on GLUT4 translocation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 50: 4356-4363.
- Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, D'Alessio D, Tso P. 2003. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *J Nutr* 133: 1081-1087.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nilni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. 2003. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37: 649-661.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. 2007. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 8: 21-34.
- Al-Shoumer KA, Al-Asousi AA, Doi SA, Vasanthi BA. 2008. Serum leptin and its relationship with metabolic variables in Arabs with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med* 28: 367-370.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. 2008. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 70: 537-556.
- Gilbert ER, Fu Z, Liu D. 2011. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011: 1-12.
- Zhang S, Zhang Q, Zhang L, Li C, Jiang H. 2013. Expression of ghrelin and leptin during the development of type 2 diabetes mellitus in a rat model. *Mol Med Rep* 7: 223-228.
- Sahu A, Nguyen L, O'Doherty RM. 2002. Nutritional regulation of hypothalamic leptin receptor gene expression is defective in diet-induced obesity. *J Neuroendocrinol* 14: 887-893.
- Levin BE, Dunn-Meynell AA, Ricci MR, Cummings DE. 2003. Abnormalities of leptin and ghrelin regulation in obesity-prone juvenile rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E949-957.