

Streptozotocin으로 유도된 제1형 당뇨 생쥐에서 생막걸리 투여가 혈당 및 생존률에 미치는 영향

이현숙¹ · 김순미^{2,*}

¹동서대학교 식품영양학과, ²가천대학교 식품영양학과

Effect of Non-sterilized *Makgeolli* Consumption on Blood Glucose Level and Survival Rate in Streptozotocin-induced Type I Diabetic Mice

Hyun Sook Lee¹, Soon Mi Kim^{2,*}

¹Department of Food Science & Nutrition, Dongseo University

²Department of Food & Nutrition, Gachon University

Abstract

Makgeolli is a health beneficial food for diabetes compared to other alcoholic beverages. We examined the effect of *Makgeolli* on blood glucose level and survival rate in a streptozotocin (STZ)-induced diabetic mouse model. We force fed 30 male STZ-induced diabetic ICR mice *Makgeolli* consisting of 6% alcohol (DM-MAK), 6% ethanol (DM-EtOH), or distilled water (DM-DW) for 4 weeks. In the DM-MAK group, food intake and water intake were higher than those of other groups after 4 weeks. Body weight, however, was not different among the experimental groups. We also found no significant difference in blood glucose level among the experimental groups. In normal ICR mice fed *Makgeolli* for 1 week, the area of the blood glucose curve was higher than those of other groups fed 6% ethanol, 2% glucose, or distilled water. Survival rates of STZ-induced diabetic mice fed *Makgeolli*, 6% ethanol, or DW for 4 weeks were 100%, 25%, and 62.5%, respectively. In conclusion, *Makgeolli* had no beneficial effect on blood glucose in a STZ-induced diabetic mouse model, although their survival rate was high. These results show that *Makgeolli* has an effect on type 1 diabetes through other mechanisms than blood glucose control.

Key Words: Non-sterilized *Makgeolli*, Type I diabetes, streptozotocin, blood glucose level, survival rate

1. 서 론

막걸리는 한국 전통 발효주로서 효모와 균류 그리고 *Lactobacillus* 속 위주의 유산균 등 다양한 발효 미생물이 다수 함유되어 있으며, 최근 다양한 알코올 농도의 막걸리 제품이 생산되고 있으나 일반적으로는 6-8%의 알코올 농도를 나타내는 저도주이다(Kim & Han 2012; Ha et al. 2014). 또한 막걸리에는 단백질, 당류 등의 다량 영양소 외에도 각종 비타민과 유기산 및 생리활성 물질이 함유되어 있다(Kim et al. 2011; Min et al. 2012; Kang et al. 2014). 따라서 많은 한국인들은 소주, 맥주 등의 다른 알코올음료와는 달리 막걸리를 마시면서 기호식품 이상의 건강효과를 기대한다(Lee et al. 2010).

이런 기대감에 부응하여 최근 10여 년간 막걸리 및 전통주의 건강기능성에 관련한 여러 연구들이 진행되었다. 그 결

과 막걸리에서의 항염증 효과(Kim et al. 2008; Lee & Lee 2008), 항산화 효과(Bae et al. 2010), 혈압 저하 효과(Min et al. 2012), 혈중 지질 강하 효과(Kim et al. 2001; Kim et al. 2013) 및 면역 증가 효과(Min et al. 2012; Cho et al. 2014) 등이 보고되었고, 막걸리 침전물에 farnesol이라는 항암 활성을 지닌 물질이 다량 존재한다는 사실이 알려지기도 하였다(Joo & Jetten 2010; Ha et al. 2014). 본 연구진 또한 스트렙토조토신(streptozotocin, STZ)으로 제1형 당뇨를 유발시킨 흰쥐 및 제2형 당뇨 모델인 *db/db* 마우스에서 막걸리박 또는 막걸리박 추출물의 혈당저하 효과를 관찰한 바 있으며, 선천적 고혈압 쥐에 막걸리박 추출물을 섭취시켜 혈압이 저하되는 것을 보고한 바 있다(Kim & Cho 2006; Lee et al. 2008; Lee et al. 2009a; Lee et al. 2009b).

그러나 위와 같은 막걸리의 건강기능성에 관한 연구들의 상당수는 *in vitro* 결과이며, *in vivo* 연구의 경우라도 막걸리

*Corresponding author: Soon Mi Kim, Department of Food & Nutrition, Gachon University, 461-701, 1342 Seongnamdaero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea Tel: 82-31-750-5967 Fax: 82-31-750-5974 E-mail: soonmik@gachon.ac.kr

나 막걸리박의 농축물 또는 추출물에 대한 효과를 보여 준 결과이다. 따라서 이상의 연구는 막걸리 중의 살아있는 유산균 또는 추출이나 농축과정에서 변성의 우려가 있는 기능성 성분들에 의한 영향을 반영한 결과로 보기는 어렵다. 특히, 제1형 당뇨병 환자에서의 과량의 알코올 섭취는 심한 저혈당 등 혈당 조절의 문제를 유발할 수 있다는 점(Arky 1968)을 고려할 때 살아있는 유산균과 알코올이 함께 함유되어 있는 생막걸리를 직접 경구투여하고 그 결과를 살펴볼 필요가 있다고 판단하였다.

따라서 본 연구는 STZ으로 제1형 당뇨병을 유발한 ICR 마우스에 알코올 농도 6%의 생막걸리와 이와 같은 농도의 6% 에탄올 용액, 그리고 대조군으로서 증류수를 4주간 강제 경구투여하면서 생막걸리의 섭취가 제1형 당뇨병 모델의 혈당에 미치는 영향을 살펴보았다.

II. 연구 내용 및 방법

1. 막걸리 시료

실험에 사용된 막걸리는 경기도 강화군 찬우물에서 생산된 생막걸리인 '고향막걸리'였으며 최종 제품의 알코올 농도는 6%였다. 영양성분 분석은 감미료를 첨가하기 전의 막걸리릿(알코올 농도 14%)으로 실시하였으며, 이를 알코올 농도 6%로 희석한 경우로 환산하였을 때의 당질 함량은 2.3%로 식품성분표(National Institute of Agricultural Sciences 2011)의 1.8%에 비해 약간 높은 수준이었다(data not shown). 막걸리는 당일 생산된 제품을 1주일 간격으로 공급받아 4°C에 저장하며 사용하였다. 4°C에 저장한 생막걸리는 전보(Kim et al. 2011)를 통해 약 30일간 이화학적 및 미생물학적 변화가 없음을 확인한 바 있다.

2. 실험동물의 사육

실험동물은 7주령의 수컷 ICR 생쥐를 KOATECH (평택)으로부터 구입하여 사용하였다. 실험동물에게는 물과 사료를 자유섭취 시켰으며, 한 cage 당 5마리씩 넣어 온도와 습도가 조절되는 Air Flow Cabinet (대한바이오링크)에서 명암을 12시간 간격으로 조절하면서 사육하였다. 실험동물은 매일 1회 이상 증상을 관찰하였으며, 주1회 사료 섭취량과 음용수섭취량 및 체중을 측정하였다.

3. 당뇨병 유발 및 시료 경구 투여

실험동물은 1주간의 적응을 거친 후 제1형 당뇨병의 유발을 위하여 STZ (Sigma chemical Co.)을 0.01 M sodium-citrate buffer (pH 4.5)에 150 mg/kg BW의 농도로 조제하여 복강에 주사하였다. STZ은 췌장의 β -세포를 선별적으로 파괴하여 제1형 당뇨병을 유발시키는 특징이 있다(Rossini 1977). STZ 주사 후 3일 후에 혈당을 측정하여 300 mg/dL 이상인 마우스를 실험에 사용하였다. 실험동물은 난괴법을 이용하여

한군에 10마리씩 막걸리투여 당뇨병군(DM-MAK), 6% 알코올투여 당뇨병군(DM-EtOH) 및 증류수투여 당뇨병군(DM-DW) 등 세군으로 나누었으며, 4주 동안 매일 일정한 시간에 막걸리, 6% 알코올, 또는 증류수를 각각 360 μ L씩 강제 경구투여하였다.

4. 혈당 측정

주 2회 미정맥에서 혈액을 채취 후 혈당측정기(SD-check gold, (주)에스디, Korea)를 이용하여 혈당을 측정하였다.

5. 경구내당능(oral glucose tolerance test, OGTT) 검사

당뇨를 유도하지 않은 정상 ICR 마우스 12마리를 3마리씩 4군으로 나누어 1주일 동안 매일 막걸리, 6% 에탄올, 2% 포도당(막걸리 중의 탄수화물 농도), 증류수를 각각 360 μ L씩 경구투여한 후 밤새 금식을 시킨 마우스에 2 g/kg의 포도당 용액을 640 μ L씩 강제 경구투여하고 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120분 후에 미정맥에서 혈당을 측정하여, 혈당 수준의 변화를 측정하였다.

6. 자료처리 및 통계분석

본 실험에서 얻은 결과는 SPSS 21.0 통계 프로그램으로 분석하였다. 자료는 실험군당 평균값과 표준편차를 계산하였고, 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance)을 한 후 $p < 0.05$ 수준에서 Scheffe test에 의하여 각 실험군의 평균치 간의 유의성을 검정하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 체중의 변화 및 사료 섭취량

실험기간 동안 동물의 사료와 음용수섭취량 및 체중의 변화를 <Table 1>에 나타내었다. 사료섭취량은 첫째 주에는 알코올투여군이 가장 많았고, 그 다음이 막걸리투여군과 증류수투여군(대조군) 순이었다. 둘째 주와 셋째 주에는 각 군의 사료 섭취량 간에 유의한 차이가 없었다. 넷째 주에는 막걸리투여군에서 사료섭취량이 가장 높았으며 대조군과 유의한 차이를 보였다. 알코올투여군과 대조군의 사료섭취량이 3주째부터 감소하기 시작하여 4주째에는 급격하게 감소하였는데, 막걸리투여군에서는 4주째에 사료섭취량에서 급격한 감소가 나타나지 않았다. 음용수섭취량은 2주째까지는 각 실험군 사이에 유의한 차이가 없었으나 3주째에는 대조군에 비해 막걸리 또는 알코올투여군에서 유의하게 높았으며, 4주째에는 막걸리 투여군이 알코올 투여군보다 유의하게 높았다. 체중은 모든 군에서 시간이 경과함에 따라 감소하는 경향을 보였다.

STZ은 제1형 당뇨병을 유발하여 당질대사 이상 및 체단백과 지질의 이화반응으로 인해 체중감소를 나타내며 간의 글리코겐 함량을 감소시키므로 당뇨병에 따른 체중감소는 당뇨병

<Table 1> Feed intake, water consumption, and weight changes in STZ-induced diabetic ICR mice for 4 weeks (unit: g/mouse/week)

Group	Time (week)	1	2	3	4
Feed intake					
DM-MAK ¹⁾		13.16±2.87 ^{ab2)}	42.11±0.51 ^{NS3)}	46.60±3.52 ^{NS}	38.50±1.73 ^a
DM-EtOH		14.18±0.25 ^a	44.06±4.80	40.64±10.12	21.20±13.63 ^b
DM-DW		10.01±0.67 ^b	36.24±5.74	33.12±3.96	24.45±3.29 ^{ab}
Water consumption					
DM-MAK		88.15±7.33 ^{NS}	224.13±22.89 ^{NS}	226.33±19.66 ^a	210.00±34.64 ^a
DM-EtOH		92.40±6.70	188.33±25.03	205.23±26.30 ^a	109.95±53.87 ^b
DM-DW		90.6±30.48	177.25±47.75	135.9±24.48 ^b	139.17±43.30 ^{ab}
Weight changes					
DM-MAK		90.35±2.37 ^{NS}	81.79±1.70 ^{NS}	57.46±1.38 ^{NS}	51.44±1.47 ^{NS}
DM-EtOH		91.178±1.95	82.53±1.52	54.92±1.44	54.56±2.41
DM-DW		87.64±1.22	79.74±1.48	51.69±2.07	50.68±2.04

Values are Mean±SE.

¹⁾DM-MAK, forced oral administration of Makgeolli in STZ-induced diabetic mouse; DM-EtOH, forced oral administration of 6% ethanol in STZ-induced diabetic mouse; DM-DW: forced oral administration of distilled water in STZ-induced diabetic mouse.

²⁾Means with different letters are significantly different. *p<0.05.

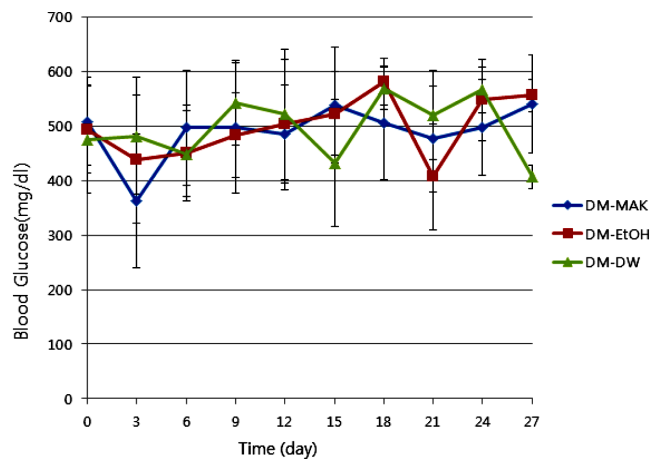
³⁾NS: not significant

세의 정도를 나타내는 지표로 이용된다(Ghosh et al. 1994). 막걸리투여군이 알코올투여군 및 증류수투여군과 같은 수준으로 체중을 유지하고 있음으로 볼 때 실험종료 시점인 4주째까지는 막걸리투여군으로 인한 제1형 당뇨 증상의 심화는 나타나지 않는 것으로 볼 수 있다. 특히, 막걸리투여군은 알코올이나 증류수 투여군과 달리 4주째 사료섭취량과 음용수섭취량이 감소하지 않은 점과 이 군에서는 사망한 마우스가 없다는 점은 막걸리 섭취가 제1형 당뇨 마우스에게 긍정적인 영향을 줄 수 있는 가능성을 보여주는 결과라 할 수 있다.

2. 혈당의 변화

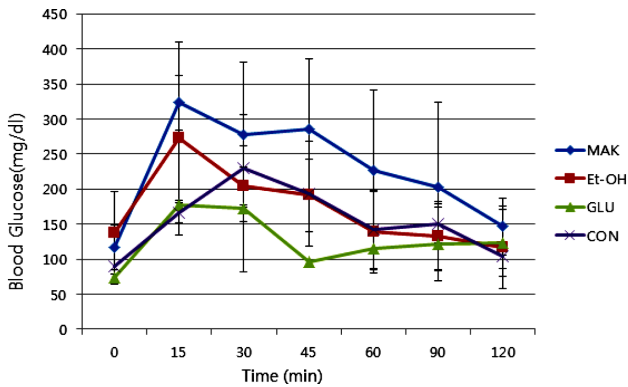
제1형 당뇨를 유발한 ICR 생쥐에게 막걸리, 6% 에탄올, 증류수를 투여한 후 4주간의 혈당변화를 살펴보았다. 이들은 모두 고혈당 상태를 유지하고 있었으며 실험군 간의 혈당수준에서 유의한 차이는 없었다<Figure 1>. 6% 에탄올을 투여한 당뇨쥐는 21일 째에 다른 두 군에 비해 혈당이 낮은 경향을 보였는데, 이는 이 군에서 18일 이후 사망한 생쥐가 나오기 시작하였으며, 살아남은 개체들의 평균 혈당치가 상대적으로 낮았기 때문으로 보인다. 실제로 24일, 27일째에는 6% 에탄올을 투여한 당뇨 모델의 혈당이 다시 증가하여 다른 두 군과 같은 경향을 보였다. STZ으로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에게 막걸리 주박을 섭취시킨 연구(Kim & Cho 2006)에서는 막걸리 주박이 식후 혈당수준을 저하시키는 효과가 나타났으나, STZ으로 당뇨를 유발시킨 ICR 생쥐에게 막걸리 자체를 투여한 본 연구에서는 이러한 혈당저하 효과가 나타나지 않았다.

한편 본 연구에서는 제1형 당뇨를 유발시키지 않은 정상 ICR 마우스에서 경구내당능 검사를 수행하였다. 즉 정상 ICR



<Figure 1> Effects of Makgeolli on blood glucose levels in STZ-induced diabetic ICR mouse. DM-MAK, forced oral administration of Makgeolli in STZ-induced diabetic mouse; DM-EtOH, forced oral administration of 6% ethanol in STZ-induced diabetic mouse; DM-DW: forced oral administration of distilled water in STZ-induced diabetic mouse

생쥐를 대상으로 1주일 동안 매일 막걸리, 6% 에탄올, 2% 포도당, 또는 증류수를 각각 360 μL씩 경구투여한 후 overnight fasting을 거쳐 2 g/kg의 포도당 용액을 640 μL씩 강제 경구투여한 후 시간별로 미정맥에서 혈당을 채취하여 혈당수준의 변화를 측정하였다. 그 결과, <Figure 2>에서 보는 바와 같이 막걸리 투여군의 혈당곡선 면적이 다른 군에 비해 가장 크게 나타났다. 이는 STZ으로 당뇨를 유발한 Sprague-Dawley 중 흰쥐에게 막걸리 주박을 섭취시켰을 때 정상식이 군에 비해 혈당증가곡선의 면적이 유의적으로 낮았던 연구



<Figure 2> Effects of Makgeolli on the oral glucose tolerance test in normal ICR mouse. MAK, Makgeolli fed group; EtOH, 6% ethanol fed group; GLU, 2% glucose fed group; CON, Control group.

결과(Kim & Cho 2006)와는 다른 것이다. 또한 본 연구결과는 제2형 당뇨모델 마우스인 *db/db* 마우스에게 막걸리박 열수추출물을 사료에 첨가하여 4주간 섭취시키면서 혈당의 변화를 살펴 본 연구(Lee et al. 2009a) 및 경구혈당내성을 살펴 본 연구(Lee et al. 2008)에서 막걸리박 열수추출물이 당뇨 모델에서 유의하게 혈당저하 효과를 나타냈던 것과는 다른 것이다. 막걸리의 당질 농도가 1.8~2.3%인데 비해 막걸리박 추출물 파우더의 당질 농도는 76.5%(Lee et al. 2009a)였기 때문에 위와 같은 결과를 막걸리박 또는 막걸리박 열수추출물과 막걸리의 당질 농도의 차이로 해석하기는 어려울 것 같다. 그것 보다는 막걸리박 또는 막걸리박 열수추출물에는 막걸리에 비해 알코올 함량은 낮은 반면 식이섬유, 무기질, 비타민, 유기산, 발효 대사산물 등이 농축되어 있다는 점이 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

알코올 섭취는 고혈압, 고지혈증, 심장질환, 간질환, 췌장염 등에 해로운 것으로 알려져 있으나 적정량의 알코올 섭취는 심혈관질환을 예방하는 등 건강에 유익하며(Wilson 2003), 사망률을 낮춘다는 보고도 있다(Friedman & Kimball 1986; Doll et al. 1994; Fuchs et al. 1995). 혈중 LDL-콜레스테롤 수준이 높은 제2형 당뇨환자에서 적정량의 알코올 섭취는 심혈관계 질환을 예방하는 효과가 있다고 알려졌다(Hein et al. 1996). 또한 하루 120-240 mL씩 30일간 와인을 섭취한 제2형 당뇨환자에게 해로운 영향이 나타나지 않은 것으로 보고되었다(Bantle et al. 2008). 제2형 당뇨환자에서 맥주와 일본의 사케(sake) 및 일본 소주(shochu)의 1회 섭취에 따른 혈당 변화를 본 연구(Hosaka et al. 2008)에 의하면, 혈당은 맥주 섭취 시 가장 많이 증가했고, 사케가 그 다음으로 혈당을 증가시킨 반면, 당분이 거의 함유되어 있지 않은 증류주인 일본 소주의 섭취는 혈당을 변화시키지 않았다. 일본 소주는 귀리, 고구마, 또는 쌀로 만든 일본의 대표적인 증류주로 발효주인 와인이나 사케보다 알코올 도수가 조금 더 높다. 적포도주는 당뇨뿐만 아니라 심혈관계 질환에

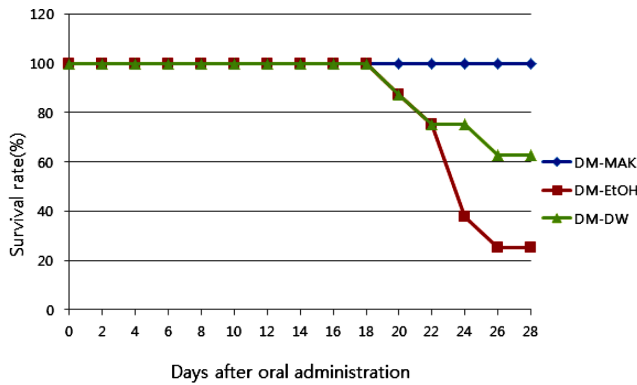
긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려졌는데, 그 이유는 적포도주에 함유된 다량의 폴리페놀 화합물 때문인 것으로 밝혀졌다(Robertson 2014). 이런 결과로 볼 때 알코올에 의한 건강 효과는 알코올의 함량보다는 술에 함께 함유된 당이나 다른 성분에 의해 혈당에 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 보인다. 그러나 당뇨환자에서 만성 알코올 섭취와 혈당 및 혈중지질 농도와의 관계는 아직 불분명하다. 특히 제1형 당뇨환자에서 알코올의 영향은 제2형 당뇨환자에 비해 알려진 바가 적다. 제1형 당뇨 환자에게 과량의 알코올은 심한 저혈당을 유발할 수 있다고 보고되었다(Arky et al. 1968).

본 연구에서 제1형 당뇨를 유발한 생쥐에서 막걸리투여는 6% 에탄올 또는 증류수 투여군보다 생존률이 높아 막걸리가 제1형 당뇨에 유용할 가능성을 제시해주었다. 그리고 막걸리 투여군에서의 체중감소가 증류수투여군과 거의 같거나, 최소한 제1형 당뇨모델에게 해로운 영향을 미치지 않을 가능성을 보여주었다. 그러나 당뇨를 유발하지 않은 정상 생쥐에서 1주일 동안 막걸리, 6% 에탄올, 또는 증류수를 섭취시킨 후 실시한 경구내당능 검사에서는 막걸리를 섭취시킨 군에서 가장 혈당상승곡선 면적이 컸다. 그리고 당뇨유발생쥐에서의 막걸리투여군은 다른 두 군에 비해 혈당의 감소를 나타내지 않았다. 이런 결과로 볼 때, 제1형 당뇨 환자에서 막걸리의 섭취는 혈당조절에는 도움이 되지 않는 것으로 보인다. 따라서 막걸리의 섭취는 단순한 혈당의 변화를 통해서가 아닌 다른 기전을 통해 당뇨에 도움을 줄 가능성이 있으며, 이는 막걸리에 함유되어 있는 유산균 및 식이섬유 또는 발효 대사산물의 생리 기능성의 결과일 수 있다. 앞으로 이 분야에 대한 보다 깊이 있는 연구가 필요하다.

3. 생존율

STZ로 제1형 당뇨를 유도한 후 4주 동안 막걸리, 6% 에탄올 또는 증류수를 강제 경구투여한 생쥐의 생존율을 <Figure 3>에 나타내었다. 막걸리 투여군은 4주 동안 사망한 개체가 없어 100%의 생존율을 보였다. 그러나 알코올투여군과 대조군(증류수투여군)은 18일 이후부터 생존율이 감소하기 시작하였다. 특히 알코올투여군에서 생존률이 감소하여 28일째에는 알코올투여군과 대조군의 생존률이 각각 25%와 62.5%였다.

이 결과는 <Table 1>의 사료섭취량과 음용수섭취량 결과와도 비슷한 양상을 보이는 것이다. 즉 실험동물의 생존률이 급격히 감소하는 4주째의 사료섭취량과 음용수섭취량은 막걸리투여군은 2주째에 비해 사료섭취량은 91.4%, 음용수섭취량은 93.6% 수준을 나타내었으나 6% 알코올투여군은 사료 섭취량은 48.1%, 음용수섭취량은 58.4%로 감소하였다. 대조군의 사료섭취량은 67.5%, 음용수섭취량은 78.5%로 감소하여 막걸리투여군 보다는 감소하였으나 6% 에탄올투여군에 비해서는 감소율이 낮았다. 즉, 6% 에탄올투여군과 대조군의 경우 4주째 사료섭취량과 음용수섭취량이 크게 감소



<Figure 3> Effects of Makgeolli on the survival rate in STZ-induced diabetic ICR mice. DM-MAK, forced oral administration of Makgeolli in STZ-induced diabetic mouse; DM-ETOH, forced oral administration of 6% ethanol in STZ-induced diabetic mouse; DM-DW: forced oral administration of distilled water in STZ-induced diabetic mouse.

한 것은 실험동물의 건강상태가 심각하게 악화되었기 때문으로 보이며, 이러한 상태는 실험동물의 외형적 건강상태를 매일 체크하는 과정에서 알 수 있었다.

당뇨는 세포의 혈당 이용율이 저하되어 소변을 통해 당이 배설되는 질환으로 다식, 다음, 다뇨의 증상을 나타낸다. STZ는 인슐린을 합성하는 장소인 췌장의 베타세포를 파괴시켜 인슐린의 분비를 저하시킴으로써 혈당이 상승하는 제1형 당뇨병을 유발하는 물질로 알려져 있다(Rossini et al. 1977). 이런 당뇨병자에게 알코올 섭취는 심각한 증상의 악화를 가져올 수 있다. 특히 인슐린을 투여하는 제1형 당뇨병의 경우 쉽게 저혈당 증상을 일으킬 수 있는데 알코올은 간에서의 당신생을 저해하여 혈당의 상승을 억제하기 때문이다. Lee et al.(2005)은 STZ로 제1형 당뇨병을 유발시킨 흰쥐에게 20% 에탄올을 투여한 경우 2주일 내에 실험군 10마리가 모두 사망하였다고 보고하였다. 본 실험에서는 위 연구에서 사용한 에탄올 농도의 1/3에도 못 미치는 6% 에탄올을 투여했음에도 불구하고 4주 후의 생존률이 25.0%에 불과했다. 이는 제1형 당뇨병자에게는 비록 저농도의 알코올이라도 생명에 지장을 줄 수 있다는 것을 의미한다. 그러나 막걸리는 같은 함량의 알코올을 함유하고 있음에도 불구하고 100%의 생존률을 나타내었다.

막걸리 투여군의 생존률이 높았던 것은, 막걸리 내 미생물 등 유용한 성분 때문일 가능성이 있다. 막걸리는 *Lactobacillus* 속의 다양한 종의 살아있는 유산균이 풍부하며(Kim et al. 2011; Min et al. 2012), 식이섬유 함량이 많으므로 잠재적인 ‘synbiotics’로서의 가치를 지닌 식품이라 일컬어지고 있다. 최근 장내 세균의 수와 다양성이 체지방과 염증에 영향을 미치며, 장내 세균총은 식이섬유의 섭취와 같은 식사 요인에 의해 영향을 받는 것으로 보고되고 있다(Wu et al. 2011; Fang & Evans 2013; Le Chatelier et al. 2013). Wu et

al.(2011)은 장기간 지방이 많고 섬유소가 적은 식사를 섭취한 군에서는 *Bacteroidetes*와 *Actinobacteria*문 미생물이 우세한 반면, 반대의 경우는 *Firmicutes*와 *Proteobacteria*문 미생물이 우세하였다고 보고한 바 있다. 최근 David et al. (2013)은 식사에 따른 장내 미생물상의 변화가 3일 정도의 단기간의 변화를 통해서도 가능함을 보여주었다. 반면, 장내 세균총의 이상(dysbiosis)은 비만, 당뇨, 대사증후군 및 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)과 같은 질병을 유발한다고 알려져 있다(Alonso & Guarner 2013).

Jung et al.(2012)은 6종의 서로 다른 누룩으로 제조한 막걸리의 발효과정에서 미생물상의 변화를 관찰한 결과 *Saccharomycetaceae*과에 속하는 균류의 유의적인 증가와 함께 주요 세균이 γ -*Proteobacteria*문(phylum)에서 유산균이 속해 있는 *Firmicutes*문으로 바뀌며 시판 막걸리의 유산균은 주로 *Lactobacillus* 속에 한정되어 있는 것에 비해 전통적 방식으로 제조된 누룩으로 담근 막걸리는 *Lactobacillus* 이외에도 *Pediococcus*, *Weissella*, *Enterococcus* 및 *Lactococcus* 속 등의 다양성을 나타내었다고 보고하였다. 앞으로 이러한 발효식품의 장기간 섭취가 장내 정상 세균총의 수와 다양성에 어떠한 영향을 미치는 지에 대한 연구가 기대된다.

IV. 요약 및 결론

본 연구는 STZ로 제1형 당뇨병을 유발한 ICR 마우스에서 생막걸리의 섭취가 제1형 당뇨병 모델의 혈당변화 및 생존률에 미치는 영향을 살펴보기 위해 수행되었다. 수컷 ICR 생쥐를 STZ로 당뇨병을 유발한 후 알코올 농도 6%의 생막걸리와 이와 같은 농도의 6% 에탄올 용액, 그리고 대조군으로서 증류수를 각각 360 μ L/일씩 4주간 강제 경구투여하였다. 또한 당뇨병을 유도하지 않은 정상 ICR 마우스를 대상으로 1주일간 매일 막걸리, 6% 에탄올, 2% 포도당, 증류수를 각각 360 μ L씩 경구투여한 후 2 g/kg의 포도당 용액 640 μ L을 투여하여 경구내당능 검사를 실시하였다. 그 결과는 다음과 같다.

1. STZ로 제1형 당뇨병을 유발한 ICR 생쥐에서 실험물질 투여 4주째에 막걸리 투여군은 다른 실험군에 비해 사료섭취량과 음용수섭취량이 가장 높았고, 체중은 각 군 간에 유의한 차이가 없었다.
2. STZ로 제1형 당뇨병을 유발한 ICR 생쥐에서 막걸리, 6% 에탄올, 증류수를 투여한 후 4주간의 혈당변화를 살펴본 결과 모두 고혈당 상태를 유지하고 있었으며 혈당수준에서 실험군 간의 유의한 차이는 없었다.
3. 제1형 당뇨병을 유발시키지 않은 정상 ICR 생쥐에서 경구내당능 검사를 수행한 결과, 막걸리투여군의 혈당곡선 면적이 에탄올, 포도당, 증류수투여군에 비해 가장 크게 나타났다.
4. STZ로 제1형 당뇨병을 유도한 후 4주 동안 막걸리, 6% 알코올 또는 증류수를 강제 경구투여한 생쥐의 생존률은 막

걸리 투여군은 100%, 6% 에탄올섭취군은 25%, 증류수섭취군은 62.5%였다.

이런 결과로 볼 때, 막걸리 투여는 정상 생쥐에서 혈당을 상승시키는 효과가 있으며, STZ으로 당뇨를 유발한 생쥐에서도 혈당조절에 도움이 되지 않는 것으로 보인다. 그러나 막걸리를 투여한 제1형 당뇨병생쥐는 비교군인 6% 에탄올군 또는 대조군인 증류수투여군에 비해 생존률이 높아 막걸리가 혈당조절 외에 다른 기전을 통해 제1형 당뇨병 모델에서 유의한 영향을 미칠 가능성을 시사해 주었다. 따라서 향후 막걸리에 함유된 기능성 성분에 대한 후속 연구가 더 이루어질 필요성이 있다.

감사의 글

본 논문은 (주)찬우물과의 중소기업청 산학협력력 지원사업의 연구비 지원으로 수행된 연구결과의 일부로 이에 감사드립니다. 또한 본 연구 수행에 도움을 주신 가천대학교 생명과학과 김 재영 교수님과 한국보건복지인력개발원곽희정 님에게 감사드립니다.

References

- Alonso VR, Guarner F. 2013. Linking the gut microbiota to human health. *British J. Nutr.*, 109:S21-S26
- Arky RA, Veverbrants E, Abramson EA. 1968. Irreversible hypoglycemia. *J. Am. Med. Assoc.*, 206:575-578
- Bae SH, Jung EY, Kim SY, Shin KS, Suh HJ. 2010. Antioxidant and immuno-modulating activities of Korean traditional rice wine, Takju. *J. Food Biochem.*, 34:233-248
- Bantle AE, Thomas W, Bantle JP. 2008. Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(2):241-245
- Cho CW, Han CJ, Rhee YK, Lee YC, Shin KS, Hong HD. 2014. Immunostimulatory effects of polysaccharides isolated from Makgeolli (traditional Korean rice wine). *Molecules*, 19:5266-5277
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. 2013. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505:559-563
- Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. 1994. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctor. *Brit. Med. J.*, 309:911-918
- Fang S, Evans RM. 2013. Wealth management in the gut. *Nature*, 500:538-539
- Friedman LA, Kimball AW. 1986. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am. J. Epidemiol.*, 124:481-489
- Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willet WC. 1995. Alcohol consumption and mortality among women. *New Engl. J. Med.*, 332:1245-650
- Ghosh R, Mukherjee B, Chatterjee M. 1994. A novel effect of selenium on streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Diabetes Res.*, 25(4):165-171
- Ha J, Wang Y, Jang H, Seog H, Chen X. 2014. Determination of E,E-farnesol in Makgeolli (rice wine) using dynamic headspace sampling and stir bar sorptive extraction coupled with gas chromatography-mass spectrometry. *Food Chem.*, 142:79-86
- Hein HO, Suadicani P, Gyntrilberg F. 1966. Alcohol consumption, serum low-density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart diseases: six-year follow-up in the Copenhagen male study. *Brit. Med. J.*, 312:736-741
- Hosaka S, Manabl M, Inoue J, Maruyama K. 2008. The short-term effect of alcoholic beverage-intake on blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 79:183-184
- Joo JH, Jetten AM. 2010. Molecular mechanisms involved in farnesol-induced apoptosis. *Cancer Lett.*, 287:123-135
- Jung MJ, Nam YD, Roh SW, Bae JW. 2012. Unexpected convergence of fungal and bacterial communities during fermentation of traditional Korean alcoholic beverages inoculated with various natural starters. *Food Microbiol.*, 30:112-123
- Kang BS, Lee JE, Park HJ. 2014. Electronic tongue-based discrimination of Korean rice wines (makgeolli) including prediction of sensory evaluation and instrumental measurements. *Food Chem.*, 151:317-323
- Kim BK, Kang MS, Jeon MJ, Lee SH, Kim MH. 2013. Effects of Makgeolli and Makgeolli precipitate on hepatotoxicity and serum lipid content in rats. *J. Life Sci.*, 23(2):282-289
- Kim JY, Kim D, Park P, Kang HI, Ryu EK, Kim SM. 2011. Effects of storage temperature and time on the biogenic amine content and microflora in Korean turbid rice wine, Makgeolli. *Food Chem.*, 128:87-92
- Kim MH, Kim WH, Bae SJ. 2001. The effects of Makgeolli on serum lipid concentration in male rats. *J. Natural Sci.*, 9:73-84
- Kim SM, Cho W. 2006. Effects of Takju (Korean Turbid Rice Wine) lees on the serum glucose levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Cult.*, 21(6):638-643
- Kim SM, Han A. 2012. Storage properties and biogenic amines production of Makgeolli brewed with different proportions of rice and wheat flour. *Korean J. Sci. & Technol.*,

- 44:583-591
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Cle'ment K, Dore' J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500:541-546
- Lee HS, Hong KH, Kim JY, Kim D, Yoon C, Kim SM. 2009b. Blood pressure lowering effect of Korean turbid rice wine (Takju) lees extracts in spontaneously hypertensive rat (SHR). *J. Korean Soc. Food Cult.*, 24:338-343
- Lee HS, Kwak HJ, Kim JY, Cho W, Kim SM. 2010. A survey of drinking habits and health perception of Makgeolli. *J. Korean Soc. Food Cult.*, 25:544-557
- Lee SI, Shin JG, Kim SD. 2005. Effect of red Ginseng-Chungkukjang extracts on lipid profiles of serum in alcohol administered diabetes-induced rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, 34(9):1362-1366
- Lee SJ, Lee KG. 2008. Understanding consumer preferences for rice wines using sensory data. *J. Sci. Food Agric.*, 88:690-698
- Lee HS, Hong KH, Yoon C, Cho W, Kim SM. 2008. Glycemic index and oral glucose tolerance test of Takju (Korean Turbid Rice Wine) lees extract. *J. Korean Soc. Food Cult.*, 23(5):662-665
- Lee HS, Hong KH, Yoon C, Kim JM, Kim SM. 2009a. Effect of Korean turbid rice wine (Takju) lees extract on blood glucose in the *db/db* mouse. *J. Korean Soc. Food Cult.*, 24(2):219-223
- Min JH, Kim YH, Kim JH, Choi SY, Lee JS, Kim HK. 2012. Comparison of microbial diversity of Korean commercial Makgeolli showing high β -glucan content and high antihypertensive activity, respectively. *Mycobiology*, 40: 138-141
- Natural Institute of Agricultural Sciences. 2011. 8th Standard food composition table. p. 450
- Robertson RP. 2014. Red wine and diabetes health: Getting skin in the game. *Diabetes*, 63:31-38
- Rossini AA, Like AA, Chick WL, Appel MC, Cahill GF Jr. 1977. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 74(6):2485-2489
- Wilson JF. 2003. Should doctor prescribe alcohol to adult?. *Ann. Intern. Med.*, 139:711-714
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334:105-108

Received October 21, 2015; revised November 9, 2015; accepted December 4, 2015