J. Milk Sci. Biotechnol.
Vol. 33. No. 2, pp. 129~137(2015)

유제품의 제2형 당뇨병 예방 효과: 총설

†김동현[1] · †천정환[1,2] · †김현숙[3] · †김홍석[1] · 송광영[1*] · 김영지[1] · 강일병[1] · 이수경[1] · 정동관[4] · 김수기[2] · †서건호[1]

[1]건국대학교 수의과대학 및 KU 식품안전연구소, [2]건국대학교 동물생명과학대학 동물자원학과
[3]건국대학교 수의과대학 수의생리학전공, [4]고신대학교 자연과학대학 식품영양학과

Preventive Effect of Milk Products against Diabetes Mellitus Type 2: A Review

†Dong-Hyeon Kim[1], †Jung-Whan Chon[1,2], †Hyun-Sook Kim[3], †Hong-Seok Kim[1], Kwang-Young Song[1*], Young-Ji Kim[1], Il-Byung Kang[1], Soo-Kyung Lee[1], Dong-Gwan Jeong[4], Soo-Ki Kim[2] and †Kun-Ho Seo[1]

[1]KU Center for Food Safety and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[2]Dept. of Animal Science & Technology, College of Animal Bioscience & Technology, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[3]Dept. of Veterinary Physiology, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[4]Dept. of Food & Nutrition, College of Natural Science, Kosin University, Busan 606-701, Korea

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a metabolic disorder that is characterized by hyperglycemia (high blood sugar level) in the context of insulin resistance and relative lack of insulin. Recently, much scientific evidence has shown that the risk of diabetes mellitus type 2 could be reduced by dairy intake. A significantly strong relationship has been noted between this disease and dairy intake. In particular, from the different types of fat in dairy foods that were reported to have a beneficial impact, low-fat dairy foods have been found to have the best effect with respect to reducing the risk of diabetes mellitus type 2. Therefore, the role of specific components of dairy foods, such as calcium, vitamin D, dairy fat, and *trans*-palmitoleic acid, which could be responsible for this effect and for the positive effect of dairy foods in obesity and metabolic syndrome, needs to be identified. There is a strong and relatively consistent body of accumulating evidence indicating that dairy foods may significantly reduce the risk of diabetes mellitus type 2, likely in a dose-response manner. Dairy recommendations should be an essential part of public health guidance, and identifying strategies to increase dairy food consumption to optimal levels is of utmost importance. Hence, this review summarizes various positive effects of dairy foods with respect to reducing the risk of diabetes mellitus type 2, based on available evidence, and discusses the need for further research on preventing or decreasing the risk of diabetes mellitus type 2.

Keywords: milk product, diabetes mellitus type 2, cohort, dairy components

서 론

당뇨병은 세계적으로 급속히 확산되고 있는 질병이다. 지난 30년간 이 질병의 확산 속도는 2배 이상 증가하였으며,

† These authors contributed equally to this study.
* Corresponding author: Kwang-Young Song, KU Center for Food Safety and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea. Tel: +82-2-450-4121, Fax: +82-2-3436-4128, E-mail: drkysong@gmail.com

약 3억 8천만 명 이상의 환자가 이 질병을 앓고 있다(IDF, 2013). 2035년에는 당뇨병 환자가 55% 늘어 약 5억9천만 명 이상에 이를 것으로 예상하고 있으며, 이 질병 치료비용은 약 $ 5천5백억 이상 될 것이다(IDF, 2013). 당뇨병 환자 중 90%가 제2형 당뇨병(Diabetes mellitus type 2)을 앓고 있으며, 이 질병을 앓고 있는 환자의 수는 지속적으로 증가하고 있는 추세다(Lee *et al*., 2011). 개개인의 생활방식이 제2형 당뇨병을 일으키지만, 예방할 수 있는 주요 원인들이 규명되고 있다(Kalergis *et al*., 2013). 제2형 당뇨병은 주로 성인에게 발생하며, 비만, 신체활동 부족, 건강치 못한 식습관 등과 매우 관련이 깊다(Lee *et al*., 2011; IDF, 2013). 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 연관성을 설명하는 다양한 과학적인 증거가 지속적으로 보고되고 있다(Lee *et al*., 2011; Kalergis *et al*., 2013). 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 낮추는 기전을 밝히기 위해서는 더 많은 연구가 진행되어야 하지만, 많은 연구자들은 유제품이 비만 및 대사 증후군(metabolic syndrome; MetS)에 작용하는 기전과 유사할 것으로 사료하고 있다(Kalergis *et al*., 2013). 유제품에 함유된 칼슘, 비타민 D, 유지방, 특히 트랜스 팔미톨레산 등의 성분에 의해서 제2형 당뇨병의 위험성 감소에 관여할 것으로 사료되고 있다. 하지만 안타깝게도 모든 사람들이 유제품을 섭취하는 것은 아니다. 많은 미국인 중 남성 80% 이상과 여성 90% 이상은 미국인을 위한 식단 가이드라인(Dietary Guidelines for Americans; DGA)이 권장하는 수치 이하의 유제품을 섭취하고 있는 현실이며, 또한 캐나다 연방보건부(Health Canada)에서 만들어진 일일최소권장섭취량보다 대다수 캐나다인들은 유제품을 부족하게 섭취하고 있는 것으로 밝혀졌다(Garriguet, 2007; Krebs-Smith *et al*., 2010). 그 외의 다른 국가에서도 국민들의 유제품 섭취량은 일반적으로 부족한 편이었다(Doidge *et al*., 2012; Kalergis *et al*., 2013).

최근 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성을 감소시키는데 있어서 연관성을 나타내는 많은 증거가 제시되면서 우유의 최적 섭취량이 당뇨병을 예방할 수 있는 핵심적인 수단으로 주목 받고 있다. 본 총설 논문에서는 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성의 상관관계를 나타내는 과학적 증거들을 요약 및 정리하였다. 또한 본 총설논문의 모든 자료들은 이미 발표된 다양한 문헌 등을 재정리하여 서술하였다.

유제품의 다양한 기능성 및 메커니즘

1. 비만과 체중

체중 감소 식품 중에서 유제품은 제지방(lean mass)을 유지시키면서 지방축적을 감소하는 결과를 보였다(Table 1). 무작위통제실험의 메타분석을 실시한 결과, 칼로리를 제한시킨 유제품은 체중, 허리둘레, 지방 수치를 현저히 감소시켰으며, 일반적인 체중 감소 식습관에 비해 제지방(lean mass) 수치는 현저히 증가되었다(Abargouei *et al*., 2012). 다른 메타분석에서는 칼로리가 제한된 유제품을 단기간 동안 섭취하였을 경우, 체지방의 감소에 효과가 있는 것으로 나타났다(Chen *et al*., 2012). 또한 언급된 2개의 문헌 고찰 결과, 유제품의 섭취가 증가할수록 체중 증가를 예방할 수 있다고 보고하였다(Louie *et al*., 2011).

120,000명을 대상으로 12~20년 동안 진행된 대규모 기대분석에서 장기간 동안의 식습관과 삶의 방식이 체중 증가에 미치는 영향에 대해서 평가되었으며, 특히 체중 관리에 있어서 좋은 영향을 주는 요인이 바로 요구르트라는 것을 발견하게 되었다(Mozaffarian *et al*., 2011). 이 연구 결과에 의하면 지방 함량이 높거나 또는 낮은 유제품 또는 치즈와 체중 증가 사이에는 어떠한 연관성이 없었지만, 우유를 제외한 모든 액체 제품은 체중 증가와 관련이 있었다.

유제품은 지방질 생합성 감소 및 지방분해 증가를 통해 체중 증가를 예방하는 기전이 있다고 사료되고 있다. 고칼슘 섭취는 지방 흡수를 방지하여 칼슘에 의해 불용성 비누의 형성으로 이어질 수 있다(Zemel, 2005; Christensen *et al*., 2009). 또한 무작위통제실험 문헌의 고찰 결과, 지방 산화에 있어서 칼슘의 역할을 규명하게 할 수 있었다(Gonzalez *et al*., 2012). 유청 단백질 또한 근육 보존성 및 지방 대사에 관여하는 것으로 사료된다(Pihlanto-Leppla *et al*., 2000; Pal *et al*., 2010).

2. 대사증후군

유제품이 MetS의 위험요소를 감소시킬 수 있다는 증거는

Table 1. Summary of positive effects between obesity and weight and dairy foods

Effect of dairy foods against obesity and weight
1. Favorable effect of dairy foods during weight loss through fat mass reduction and preservation/augmentation of lean mass
2. Increased fat oxidation by calcium
3. Prevention of fat absorption via the formation of calcium insoluble soaps
4. Reduction of lipogenesis and increase in lipolysis by high calcium intake
5. Role of whey protein in muscle sparing and lipid metabolism

Source: Pihlanto-Leppla *et al*. (2000), Zemel (2005), Christensen *et al*. (2009), Pal *et al*. (2010), Mozaffarian *et al*. (2011), Gonzalez *et al*. (2012)

Table 2. Summary of positive effects between metabolic syndrome and dairy foods

Effect of dairy foods against metabolic syndrome
Reduced risk of MetS via improvement of several cardiometabolic risk factors 1. Blood lipids 2. Blood pressure 3. Abdominal fat

Source: Crichton *et al.* (2011), Louie *et al.* (2013)

발표된 많은 연구들의 문헌고찰뿐만 아니라, 새롭게 많은 증거들이 보고되고 있는 것이 사실이다(Crichton *et al*., 2011)(Table 2). 이 기전은 혈당치와 고혈압과 같은 특정 MetS 위험 요소에 다른 유제품 성분들의 효과를 통해서 나타나는 것으로 사료된다(Crichton *et al*., 2011; Louie *et al*., 2013).

3. 유제품의 구성성분

Table 3~5에서처럼 칼슘, 비타민 D, 유지방과 트렌스 팔미톨레산 등의 주요 유제품 성분들은 대사경로에 영향을 기여할 뿐만 아니라, 제2형 당뇨병을 예방하는데 관여되어 있는 것으로 사료된다(Kalergis *et al*., 2013).

1) 칼슘

칼슘은 인슐린 반응 조직에서 인슐린 중재 세포 내 과정을 조절하는데 중요한 역할을 수행한다(Ojuka, 2004; Wright *et al*., 2004)(Table 3). 인슐린 분비는 칼슘에 의존하는 과정이며, Ca^{2+} 배출의 변화는 췌장 β세포의 분비 기능에 악영향을 줄 수 있다(Pottas *et al*., 2007). 인슐린 수용체의 인산화 또한 칼슘 의존 과정이다(Zemel *et al*., 1998). 세포 내 칼슘 수치의 변화는 지방세포 물질대사를 조절한다. 이것은 인슐린 매개 지방 분해를 억제하며, 새로운 지질합성과정을 촉진하여 결국에는 지방 축적을 유발하게 된다(Zemel *et al*., 2000).

2) 비타민 D

순환하는 활성비타민 D는 췌장의 β세포에 있는 비타민 D 수용체에 결합하여 직접적으로 인슐린 분비에 영향을 준다(Table 4). 비타민 D는 또한 세포막과 적절한 Ca^{2+} pool을 통해서 정상적인 칼슘 유출을 위해서 세포외 칼슘 조절을 간접적인 영향을 준다(Bland *et al*., 2004). 비타민 D는 포도당 수송을 위한 인슐린 수용체의 발현과 인슐린의 반응을 강화시키는 것으로 사료된다(Maestro *et al*., 2000). 더구나, 비타민 D는 지방산 대사에 관여하는 과산화소체 증식-활성 수용체-감마(peroxisome proliferator-activator receptor-ɣ)를 직접적으로 활성화시킨다(Dunlop *et al*., 2005; Luquet *et al*., 2005).

제2형 당뇨병은 또한 조직의 염증과도 연관되어 있다 (Pradhan *et al*., 2001; Duncan *et al*., 2003). 인슐린 민감성과 β세포의 생존율은 사이토키닌 생성에 비타민 D의 직접적으로 영향을 통해서 향상시킬 수 있다(Pittas *et al*., 2004). 비타민 D는 인슐린 저항에 관여하는 염증성 사이토카인을 암호화하는 유전자를 하향 조절이 가능하며, 또한 항염증 기전은 Ca^{2+} 규제함으로써 조절을 할 수 있다(Pittas *et al*., 2007).

3) 유지방과 *trans*-팔미톨레산

팔미톨레산(*trans*-16:1n-7)의 트랜스 이성질체는 팔미톨레산의 천연 원료이며, 주로 유제품이나 반추 동물 지방에서 다이어트를 통해 얻어진다(Mozaffarian *et al*., 2013). 트랜스 팔미톨레산은 내생의 시스-팔미톨레산과 유사한 작용을 가진다(Mozaffarian *et al*., 2010). 지방질에서 유래한 파생된 시스

Table 3. Summary of positive effects between calcium and Diabetes mellitus type 2

Effect of calcium against Diabetes mellitus type 2.
1. Down-regulation of regulator genes encoding pro-inflammatory cytokines involved in insulin resistance 2. Phosphorylation of insulin receptors 3. Regulation of insulin-mediated intracellular processes in insulin-responsive tissues 4. Secretory function of pancreatic β-cells

Source: Zemel *et al.* (1998), Zemel *et al.* (2000), Ojuka (2004), Wright *et al.* (2004), Pottas *et al.* (2007)

Table 4. Summary of positive effects between vitamin D and Diabetes mellitus type 2

Effect of vitamin D against Diabetes mellitus type 2
1. Direct effect on insulin secretion by binding to vitamin D receptors in pancreatic β-cells 2. Indirect effect via the regulation of extracellular calcium 3. Protection against systemic inflammation by counteracting cytokine generation

Source: Maestro *et al.* (2000), Pradhan *et al.* (2001), Duncan *et al.* (2003), Bland *et al.* (2004), Pittas *et al.* (2004; 2007), Dunlop *et al.* (2005), Luquet *et al.* (2005)

Table 5. Summary of positive effects between *trans*-palmitoleic acid and Diabetes mellitus type 2

Effect of *trans*-palmitoleic acid against Diabetes mellitus type 2
1. Improvement of hepatic and peripheral insulin resistance, metabolic regulation, and suppression of hepatic *de novo* lipogenesis
2. Lower levels of triglycerides, fasting insulin, blood pressure, and C-reactive protein

Source: Dimopoulos *et al.* (2006), Mozaffarian *et al.* (2010; 2013), Alhazmi *et al.* (2012), Kratz *et al.* (2013)

-팔미톨레산의 상향조절은 간 및 말초 인슐린 저항성을 향상시키고, 대사 조절장애를 감소시키며, 간의 새로운 지방질 생합성을 억제한다(Kratz *et al*., 2013). 높은 수치의 트랜스 팔미톨레산은 또한 낮은 중성지방, 공복 시 인슐린, 혈압과 C-반응성 단백질과 관련이 있다(Dimopoulos *et al*., 2006)(Table 5). 유제품으로부터 파생된 다른 지방산 또한 제2형 당뇨병의 위험을 낮추는 것으로 알려져 있지만, 실험결과에서는 일관성을 보이지 않았다(Mozaffarian *et al*., 2013). 최근의 Cohort 연구의 메타분석에서 식이포화지방은 제2형 당뇨병의 위험성과는 관련이 없는 것으로 나타났다(Alhazmi *et al*., 2012).

유제품과 지방 함량

저지방 유제품의 제2형 당뇨병 예방 효과에 대한 증거는 비교적 일관되게 나타나고 있지만, 일반지방 또는 고지방 유제품 그리고 유제품 지방 그 자체에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀진 것은 아니다(Kratz *et al*., 2013). 최근 체계적 문헌고찰을 통해서 통계적으로 유효하던, 유효하지 않던 간에 고지방 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 사이에 상관관계가 존재한다는 보고가 있다.

심혈관 건강 연구(Cardiovascular Health Study; CHS)의 자료를 분석한 결과, 유제품과 반추동물의 지방에서 자연적으로 생성되는 트랜스 팔미톨레산(*trans*-palmitoleic acid)이 제2형 당뇨병의 위험성을 현저히 감소(62%)시키는 것으로 나타났다(Mozaffarian *et al*., 2010). 유제품의 지방 함량이 트렌스 팔미톨레산의 수치에 직접적인 영향을 주며, 따라서 지방 함량이 높은 유제품은 제2형 당뇨병의 위험성을 낮추는데 관련이 있다는 것을 보였다. 다인종 동맥경화연구(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; MESA) 자료를 분석한 결과, 트랜스 팔미톨레산이 제2형 당뇨병의 위험성을 42% 낮춘다는 결과가 나왔다(Mozaffarian *et al*., 2013). 다시 말해서, 앞에서 언급한 두 개의 독립적인 cohort 연구인 CHS와 MESA의 메타분석 결과, 트랜스-팔미톨레산의 수치가 0.05% 높아질수록 당뇨병의 발병률은 29% 감소하는 것으로 나타났다(Mozaffarian *et al*., 2013).

또한 다양한 유제품 중에서 우유, 요구르트, 치즈 등 특정 유제품의 역할을 설명하는 연구 결과에는 분명히 한계가 존재한다. 우유는 사람들이 일상적으로 섭취하는 유제품 중 하나로 평가되었기 때문에, 특히 우유에 대해서는 자료가 제한적이다. 일반적으로 우유의 섭취는 제2형 당뇨병의 위험성을 감소시키는 것으로 나타나지만, 일반 지방 또는 전지유와 제2형 당뇨병 사이에는 연관성을 나타내지 않았다(Elwood *et al*., 2008; Tong *et al*., 2011; Soedamah-Muthu *et al*., 2012; Grantham *et al*., 2013; Struijk *et al*., 2013). 제한된 자료이지만, 요구르트는 제2형 당뇨병 사이에는 연관성을 보였다. 치즈 섭취는 제2형 당뇨병의 위험성 감소에 영향을 줄 가능성이 있지만, 이 결과는 통계적으로 유효하지 않기 때문에 더 많은 연구가 필요한 상태이다(Sluijs *et al*., 2012; Kalergis *et al*., 2013). 결과적으로 요구르트, 치즈, 버터밀크, 발효된 우유 같은 발효된 유제품의 제2형당뇨병의 발병을 예방하는 역할에 관한 연구가 앞으로 추후 연구가 진행되어야 할 것이다.

유제품과 제2형 당뇨병

유제품과 제2형 당뇨병의 연관성에 대한 3개의 전향적(prospective) Cohort 연구가 메타 분석법에 의해서 검토되어졌다(Kalegis *et al*., 2013)(Table 6). Tong *et al*.(2011)은 메타분석을 통해 낮은 유제품의 섭취에 비해 높은 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 14% 감소시킨다고 보고하였다. 이 결과에서 저지방 유제품 및 요구르트의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 사이에 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 고지방 유제품과 전지방 우유의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 사이에는 연관성을 보이지 않았다(Tong *et al*., 2011). 한편, 용량-반응 분석을 통해 추가적인 유제품과 저지방 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 각각 6%, 10% 감소시키는 결과를 보였다(Tong *et al*., 2011).

또한 당뇨병에 관한 4개의 전향적 Cohort 연구의 메타분석을 통해 Elwood *et al*.(2008)은 우유 또는 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병을 예방에 효과적이었으며, 추가적인 유제품의 섭취가 당뇨병의 발병률을 4~9% 감소시킨다고 보고하였다. 한편, 대부분 비슷한 Cohort 연구를 가지고 다른 메타분석을 하였는데, 가장 적은 양의 유제품 섭취(1.5 serving per day)보다 많은 양의 유제품 섭취(3~5 servings per day)할 때, 제2형 당뇨병의 발병을 더 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Pittas *et al*., 2007). 또한 2010년 미국의 식사지침위원회(Dietary Guidelines Advisory Committee; DGAC)에서는 여러 가지 문헌 등을 체

Table 6. Various positive effects between Diabetes mellitus type 2 and dairy foods

	Major effects for preventing Diabetes mellitus type 2	Reference
▷	· Inverse association between total consumption of dairy foods and impaired fasting glycemia and Diabetes mellitus type 2 · Inverse relationship between cheese and incident metabolic syndrome	Fumeron *et al.* (2011)
▷	· Significant inverse association between low-fat milk and diabetes · Significant inverse association between the highest tertile of dairy intake and risk of diabetes among men	Grantham *et al.* (2013)
▷	· No association between total dairy consumption and Diabetes mellitus type 2 · No association for reduced/low-fat dairy and regular-fat dairy · Significant reduction by 59% in risk of MetS with regular-fat dairy	Louie *et al.* (2013)
▷	· A 25% risk reduction for the highest current consumption of dairy foods (two servings per 1,000 kcal) · A 43% reduction in risk of Diabetes mellitus type 2 with consistently high intakes of dairy foods (from adolescence to adulthood) · Significantly reduced risk of Diabetes mellitus type 2 by 38% for highest quintile of dairy consumption during adolescence (two servings per day)	Malik *et al.* (2011)
▷	· Direct association between dairy fat and *trans*-palmitoleic acid levels · Inverse association with risk of Diabetes mellitus type 2 for whole (regular-fat) dairy across all intake levels · Significant reduction by 48~62% in risk of incident Diabetes mellitus type 2 with *trans*-palmitoleic acid	Mozaffarian *et al.* (2010; 2013)
▷	· No association between total dairy consumption and Diabetes mellitus type 2 · Inverse association between cheese and fermented dairy foods and Diabetes mellitus type 2	Sluijs *et al.* (2012)
▷	· Association of fermented dairy foods with reduced risk of overall mortality · No significant association between total dairy consumption or specific types of dairy foods and Diabetes mellitus type 2	Soedamah-Muthu *et al.* (2012)
▷	· Beneficial effect of cheese and fermented dairy on glucose regulation indices · No significant association between total dairy intake and Diabetes mellitus type 2 incidence	Struijk *et al.* (2013)
▶	· Moderate evidence indicates that dairy foods is associated with a reduced risk of Diabetes mellitus type 2	USDA (2010)
▶	· Reduction in diabetes incidence by 4~9% for each additional daily serving of dairy foods	Elwood *et al.* (2008)
▶	· Inverse association between high-fat dairy foods and Diabetes mellitus type 2	Kratz *et al.* (2013)
▶	· Lower risk of incident Diabetes mellitus type 2 for the highest vs. lowest dairy intake (3~5 vs. 1.5 servings per day)	Pittas *et al.* (2007)
▶	· Decrease of 10% in Diabetes mellitus type 2 risk per each additional serving of low-fat dairy per day · Decrease of 6% in Diabetes mellitus type 2 risk per each additional serving of total dairy per day · No association for high-fat dairy and whole milk · Significant inverse association for low-fat dairy and yogurt · Diabetes mellitus type 2 risk reduction by 14% for highest diary intake	Tong *et al.* (2011)

▷PROSPECTIVE COHORT STUDIES, ▶SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES
Source: Kalergis *et al.* (2013)

계적으로 고찰한 후에 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 감소한다는 결론을 도출하였다(USDA, 2010).

각 나라별 다양한 전향적 Cohort 연구결과 분석

현재까지 여러 가지 전향적 Cohort 연구에서 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병을 예방할 수 있는 가능성을 많이 보여주었다. 다음과 같이 각 나라별 또는 대륙별로 정리하였다.

1. 영국

런던에 위치한 영국인사부 소속의 4,186명의 직원들이 참가한 Whitehall II 전향적 Cohort 연구가 수행되었다(Soedamah-Muthu *et al.*, 2012). 참가한 직원들의 10년 동안 정기적으로 진찰 관련 기록들을 조사한 결과, 총 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 사이에는 통계적으로 유효한 연관성을 나타내지 않았다. 심지어 이 연구에서는 고지방 유제품, 저지방 유제품, 우유 섭취, 요구르트, 치즈, 발효제품과 제2형 당뇨병의 위험성 사이에는 어떠한 연관성을 보이지 않았다. 하지만 발

효 유제품이 전체 사망률의 감소와는 상관관계를 보였다.

2. 프랑스

인슐린 저항성 증후군(Insulin Resistance Syndrome; DESIR)에 대한 역학 연구는 9년 동안 정기적으로 진찰을 받은 프랑스 성인을 대상으로 진행되었다(Fumeron *et al*., 2011). 3,435명의 환자를 조사한 결과에서 치즈를 제외한 유제품의 섭취는 공복 혈당 이상 및 제2형 당뇨병의 발병률과는 연관성이 있는 것으로 나타냈다. 치즈 섭취는 제2형 당뇨병과는 아무런 연관성은 없었지만, 치즈의 섭취와 MetS의 발병률 사이에는 상관관계가 있는 것으로 보고되었다.

3. 덴마크

덴마크인의 생활 방식을 바탕으로 분석하는 Inter 99 Study는 특정 유제품 종류와 제2형 당뇨병 발병률의 관계에 대해 분석하였다. 또한 제2형 당뇨병 일으키는데 주요한 역할을 하는 포도당의 조절에 관해서도 조사되었다(Struijk *et al*., 2013). 이 연구에서 총 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 발병률 사이에 연관성이 존재하지 않는 것으로 보고되었고, 또한 특정 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병 사이에서도 연관성을 나타내지 않았다. 하지만 치즈와 발효 유제품은 포도당 조절 지수에 좋은 영향을 주는 것으로 나타났다. 치즈와 2시간 혈장 포도당 농도 사이에 관계가 있는 것으로 나타났다. 발효된 유제품(치즈, 요구르트, 버터우유) 또한 공복혈당 및 헤모글로빈 A1c와도 연관성이 있다는 것을 보였다.

4. 기타 유럽국가

유럽 8개국으로 구성되어 암과 영양에 관련하여 연구하는 EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 결과를 Cohort 분석에서 16,835명의 참가자들의 총 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병과는 연관성이 없는 것으로 나타났다(Sluijs *et al*., 2012). 하지만 치즈와 발효 유제품(예: 치즈, 요구르트, 농후 발효유)의 섭취와 제2형 당뇨병 사이에는 상관관계가 존재한다는 결론을 도출하였다.

5. 호주

5년 동안 정기적으로 진찰을 받은 5,582명의 성인 환자가 참가한 AusDiab(Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study) 연구에서는 유제품의 섭취가 가장 높은 1/3 남성 환자와 당뇨병의 위험성 사이에 많은 연관성이 존재한다고 보고하였다(Grantham *et al*., 2013). 하지만 여성 환자의 경우에는 유제품의 섭취와 당뇨병의 위험성에는 상관관계를 보이지 않았다. 비록 이 실험에서는 연령, 성별, 에너지 섭취, 그 외 임상 특정 등의 조건 등이 고려되어서 진행되었지만, 특수형 유제품(예: 저지방 우유, 전지 우유, 요구르트, 치즈) 중에서 저지방 우유만 당뇨병과 높은 상관관계를 보였다.

또한 호주의 BMES(Blue Mountains Eye Study) 연구에서는 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성의 사이에 연관성을 보이지 않았다(Louie *et al*., 2013). 또한 저지방 유제품 또는 일반적인 지방 유제품과 제2형 당뇨병의 위험성 사이에도 연관성이 없었다. 일반적인 지방을 함유한 유제품을 가장 적게 섭취한 실험 대상과 비교하였을 때, 가장 많이 섭취한 실험 대상에 MetS의 위험성은 무려 59% 감소되었다. 물론 이 실험에서도 다양한 공변량인 에너지 섭취, 채소에 함유된 섬유질, 식이혈당부하지수, 칼슘 등은 조정된 후에 진행되었다.

6. 캐나다

지금까지 무작위 대조시험에서는 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 발병 위험성과는 어떠한 연관성이 있다고 평가되지는 않았다(Kalergis *et al*., 2013). 하지만 12개월 동안 진행된 무작위적 교차실험에서 저지방 유제품의 섭취(4 servings per day)가 인슐린 저항성을 향상시키는 연구 결과를 얻을 수 있었으며, 실험자들의 체중과 지질 상태에는 어떠한 영향을 주지 않았다(Rideout *et al*., 2013).

7. 미국

간호사 건강조사(Nurses' Health Study II)에 참가한 37,038명의 여성(7년 동안 정기적으로 진찰을 받은 환자)을 대상으로 청소년기의 유제품 섭취가 제2형 당뇨병의 발병에 미치는 영향을 조사하였다(Malik *et al*., 2011). 청소년기에 존재하는 위험 요소를 조정한 후, 이 시기에 유제품의 섭취가 최고 5분위 수에 해당하는 실험자들은 제2형 당뇨병의 위험성이 38% 감소됨을 보였다. 또한 현재 성인에 존재하는 위험 요소를 조정하였어도 청소년기의 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병 사이에는 유효적인 상관관계를 보여주었다. 청소년기로부터 성인이 될 때까지 지속적으로 많은 유제품을 섭취한 여성에서는 제2형 당뇨병의 위험성이 43% 감소된 것으로 나타났다. 따라서 지속적인 유제품 섭취가 가장 중요한 것으로 사료된다. 현재 가장 많은 유제품의 섭취하는 실험자의 경우, 제2형 당뇨병의 위험성이 25% 감소하였으며, 저지방 또는 고지방을 함유한 유제품을 섭취하는 사람의 경우에 있어서는 제2형 당뇨병의 위험성이 각각 26%, 28% 감소하는 것이 관찰되었다.

결 론

유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 낮춘다는 연구 결과가 끊임없이 제기되고 있지만, 많은 한계를 나타내고 있다. 왜냐하면 여러 논문들은 전향적 Cohort 연구로 구성되어

졌기 때문이다. 또한 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성을 바탕으로 진행된 최근 연구에서 한 가지 중요한 점은 유제품을 섭취하는 사람들 중에서 꾸준히 운동을 하거나, 다른 건강 식품을 섭취하는 사람들도 있다는 것이다. 따라서 향후 연구에서는 이러한 요인들을 완전히 제거하는 것이 불가능할지라도 잠재적 혼란 요인을 막기 위해서 반드시 조정이 필요하다는 것이다.

상대적으로 일관된 축적된 연구 자료에 의하면 낙농 유제품은 복용-반응의 형식으로 제2형 당뇨병의 위험을 유의적으로 감소시킬 수 있다는 것이다. 특히 저지방 유제품이 제2형 당뇨병에 대한 예방효과는 일관되게 나타나고 있다. 일반적인 지방을 함유한 유제품은 제2형 당뇨병에 좋은 영향을 주지 않는 것으로 여겨지지만, 치즈와 요구르트 등 특정 유제품은 제2형 당뇨병의 위험성을 낮추는 역할을 하는 것으로 사료된다.

하지만 제2형 당뇨병의 발생률과 혈당조절 지수에 있어서 보통 지방과 특정 유형의 유제품의 역할을 더 잘 이해하기 위해서는 더 많은 연구가 절실히 요구되는 것이 현실이다. 특히 전당뇨병(pre-diabetes) 환자같이 위험에 노출된 집단에서 유제품이 심혈관대사의 위험 요소에 미치는 영향에 대해서 더 많은 증거를 찾기 위해서는 더 큰 규모의 무작위통제실험이 절실히 요구된다. 유제품에 함유된 영양소 자체의 역할을 이해하기 위해서는 무작위통제실험이 또한 필요하다. 더 나아가서 유제품과 특정 유제품 성분이 제2형 당뇨병을 예방하는 기전을 이해하기 위해서 기전 연구가 반드시 이루어져야 한다. 또한 유제품의 제2형 당뇨병 예방효과를 증명하기 위해서는 공중보건 지침과 임상실험을 통한 검증이 반드시 필요하다. 특히, 체중 감소 중인 사람과 전당뇨병(pre-diabetes) 또는 대사 증후군을 앓고 있는 환자들은 충분한 양의 유제품을 섭취가 이루어져야 한다. 제2형 당뇨병을 위한 임상 지침 가이드라인에서 가장 중요한 전략은 바로 적절한 유제품 섭취를 확인하는 것이다. 마지막으로 가장 중요한 것은 최적의 수준으로 낙농 유제품의 섭취가 증가되도록 하는 전략과 동시에 공중보건 가이드라인이 상호 필수적인 부분으로 될 때, 유제품 권장 섭취량이 얼마나 중요한가에 대한 설득력을 가지게 될 것이다.

요 약

최근에 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 낮춘다는 연구결과가 점점 증가하고 있는 추세이다. 지금까지 발표된 유제품 섭취와 제2형 당뇨병 위험성의 관계에 대한 증거들을 검토해 보면, 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 사이, 그리고 유제품의 섭취량에 따라 제2형 당뇨병의 발병률에 다양한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 특히 저지방 유제품의 섭취와 제2형 당뇨병의 위험성 감소는 일정한 관계를 보였으며, 일반적인 지방을 함유한 유제품은 인체에 좋은 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 하지만 몇몇 특정 유제품이 인체에 미치는 역할을 명확하게 확인할 향후 연구가 요구된다. 유제품이 제2형 당뇨병의 위험성을 낮추는 기전은 아직까지 명확하지 않지만, 유제품이 비만과 신진대사장애에 작용하는 기전과 유사할 것으로 사료되고 있다. 시간이 지날수록 유제품의 섭취가 제2형 당뇨병의 위험성을 낮춘다는 연구 결과와 일관성 있는 결과들이 지속적으로 제공되고 있다. 일반적인 지방과 특정 유제품을 더 잘 이해하기 위해서는 더 많은 연구가 진행되어야 하며, 지금까지의 연구 결과를 뒷받침하기 위해서는 잘 설계된 무작위통제실험과 기계적 연구를 통해 임상실험으로 반드시 검증하여야 하며, 이러한 노력들이 임상실습 및 공중보건지침으로 이행될 수 있도록 많은 노력이 절실히 요구 되어지고 있다.

감사의 글

이 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2015R1A2A2A01005017).

참고문헌

1. Abargouei, A. S., Janghorbani, M., Salehi-Marzijarani, M. and Esmaillzadeh, A. 2012. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Int. J. Obes. (Lond) 36:1485-1493.
2. Alhazmi, A., Stojanovski, E., McEvoy, M. and Garg, M. L. 2012. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J. Am. Coll. Nutr. 31:243-258.
3. Bland, R., Markovic, D., Hills, C. E., Hughes, S. V., Chan, S. L. and Squires, P. E. 2004. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 89-90:121-125.
4. Chen, M., Pan, A., Malik, V. S. and Hu, F. B. 2012. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 96:735-747.
5. Christensen, R., Lorenzen, J. K., Svith, C. R., Bartels, E. M., Melanson, E. L. and Saris, W. H. 2009. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion:

a meta-analysis of randomized controlled trials. Obes. Rev. 10:475-486.

6. Crichton, G. E., Bryan, J., Buckley, J. and Murphy, K. J. 2012. Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues. Obes. Rev. 12:e190-201.
7. Dimopoulos, N., Watson, M., Sakamoto, K. and Hundal, H. S. 2006. Differential effects of palmitate and palmitoleate on insulin action and glucose utilization in rat L6 skeletal muscle cells. Biochem. J. 399:473-481.
8. Doidge, J. C. and Segal, L. 2012. Most Australians do not meet recommendations for dairy consumption: findings of a new technique to analyse nutrition surveys. Aust. N. Z. J. Public Health 36:236-240.
9. Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Ballantyne, C. M., Couper, D. and Vigo, A. 2003. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 52:1799-1805.
10. Dunlop, T. W., Vaisanen, S., Frank, C., Molnar, F., Sinkkonen, L. and Carlberg, C. 2005. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D_3 and its nuclear receptor. J. Mol. Biol. 349:248-260.
11. Elwood, P. C., Givens, D. I., Beswick, A. D., Fehily, A. M., Pickering, J. E. and Gallacher, J. 2008. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. J. Am. Coll. Nutr. 27:723S-734S.
12. Fumeron, F., Lamri, A., Abi Khalil, C., Jaziri, R., Porchay-Balderelli, I. and Lantieri, O. 2011. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a French prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Diabetes Care 34:813-817.
13. Garriguet, D. 2007. Canadians' eating habits. Health Rep. 18:17-32.
14. Gonzalez, J. T., Rumbold, P. L. and Stevenson, E. J. 2012. Effect of calcium intake on fat oxidation in adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Obes. Rev. 13:848-857.
15. Grantham, N. M., Magliano, D. J., Hodge, A., Jowett, J., Meikle, P. and Shaw, J. E. 2013. The association between dairy food intake and the incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Public Health Nutr. 16:339-345.
16. International Diabetes Federation (IDF). 2013. The IDF Annual Report 2013 (available at: http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2013-final-rv.pdf).
17. Kalergis, M., Leung Yinko, S. S. L. and Nedelcu, R. 2013. Dairy products and prevention of type 2 diabetes: implications for research and practice. Front. Endocrinol. 4:90.
18. Kratz, M., Baars, T. and Guyenet, S. 2013. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. Eur. J. Nutr. 52:1-24.
19. Krebs-Smith, S. M., Guenther, P. M., Subar, A. F., Kirkpatrick, S. I. and Dodd, K. W. 2010. Americans do not meet federal dietary recommendations. J. Nutr. 140:1832-1838.
20. Lee, J. I., Song, K. Y., Chon, J. W., Hyeon, J. Y. and Seo, K. H. 2011. The Effects of Kefir on MA-104 cells infected with human rotavirus and diabetic mouse: Review. Korean J. Dairy Sci. Technol. 29:1-15.
21. Liu, A. D., Zhang, B., Du, W. W., Wang, H. J., Su, C. and Zhai, F. Y. 2011. Milk consumption and its changing trend of Chinese adult aged 18-44 in nine provinces (autonomous region) from 1991 to 2006. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 45:304-309.
22. Louie, J. C., Flood, V. M., Hector, D. J., Rangan, A. M. and Gill, T. P. 2011. Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. Obes. Rev. 12:e582-592.
23. Louie, J. C., Flood, V. M., Rangan, A. M., Burlutsky, G., Gill, T. P. and Gopinath, B. 2013. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 23:816-821
24. Luquet, S., Gaudel, C., Holst, D., Lopez-Soriano, J., Jehl-Pietri, C. and Fredenrich, A. 2005. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. Biochim. Biophys. Acta. 1740:313-317.
25. Maestro, B., Campion, J., Davila, N. and Calle, C. 2000. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D_3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr. J. 47:383-391.
26. Malik, V. S., Sun, Q., Van Dam, R. M., Rimm, E. B., Willett, W. C. and Rosner, B. 2011. Adolescent dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in middle-aged women. Am. J. Clin. Nutr. 94:854-861.

27. Mozaffarian, D., Cao, H., King, I. B., Lemaitre, R. N., Song, X. and Siscovick, D. S. 2010. *Trans*-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. Ann. Intern. Med. 153:790-799.
28. Mozaffarian, D., De Oliveira Otto, M. C., Lemaitre, R. N., Fretts, A. M., Hotamisligil, G. and Tsai, M. Y. 2013. *Trans*-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am. J. Clin. Nutr. 97:854-861.
29. Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C. and Hu, F. B. 2011. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. N. Engl. J. Med. 364:2392-2404.
30. Ojuka, E. O. 2004. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. Proc. Nutr. Soc. 63:275-278.
31. Pal, S., Ellis, V. and Dhaliwal, S. 2010. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. Br. J. Nutr. 104:716-723.
32. Pihlanto-Leppala, A., Koskinen, P., Piilola, K., Tupasela, T. and Korhonen, H. 2000. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides. J. Dairy Res. 67:53-64.
33. Pittas, A. G., Joseph, N. A. and Greenberg, A. S. 2004. Adipocytokines and insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89:447-452.
34. Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B. and DawsonHughes, B. 2007. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92:2017-2029.
35. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E. and Ridker, P. M. 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 286:327-334.
36. Rideout, T. C., Marinangeli, C. P., Martin, H., Browne, R. W. and Rempel, C. B. 2013. Consumption of low-fat dairy foods for 6 months improves insulin resistance without adversely affecting lipids or bodyweight in healthy adults: a randomized free-living cross-over study. Nutr. J. 12:56.
37. Sluijs, I., Forouhi, N. G., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Agnoli, C. and Arriola, L. 2012. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. Am. J. Clin. Nutr. 96:382-390.
38. Soedamah-Muthu, S. S., Masset, G., Verberne, L., Geleijnse, J. M. and Brunner, E. J. 2012. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. Br. J. Nutr. 109:718-726.
39. Struijk, E. A., Heraclides, A., Witte, D. R., Soedamah-Muthu, S. S., Geleijnse, J. M. and Toft, U. and Lau C. J. 2013. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 23:822-828.
40. Tong, X., Dong, J. Y., Wu, Z. W., Li, W. and Qin, L. Q. 2011. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. Eur. J. Clin. Nutr. 65: 1027-1031.
41. United States Department of Agriculture (USDA). 2010. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans 2010 to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Washington, DC.
42. Vandevijvere, S., De Vriese, S., Huybrechts, I., Moreau, M., Temme, E. and De Henauw, S. 2009. The gap between food-based dietary guidelines and usual food consumption in Belgium, 2004. Public Health Nutr. 12:423-431.
43. Wright, D. C., Hucker, K. A., Holloszy, J. O. and Han, D. H. 2004. Ca^{2+} and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. Diabetes 53:330-335.
44. Zemel, M. B. 1998. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. Mol. Cell. Biochem. 188:129-136.
45. Zemel, M. B. 2005. The role of dairy foods in weight management. J. Am. Coll. Nutr. 24:537S-546S.
46. Zemel, M. B., Shi, H., Greer, B., Dirienzo, D. and Zemel, P. C. 2000. Regulation of adiposity by dietary calcium. FASEB J. 14:1132-1138.

Received 30 May, 2015
Revised 11 June, 2015
Accepted 18 June, 2015