

우유단백질이 주원료인 특수영양식품 NLG381이 당뇨성 흰쥐의 혈당 및 지질대사에 미치는 영향

박영서 · 장학길 · 이강운*

경원대학교 생명공학부, *(주) 네츄럴라이프

Effect of A Dietary Supplement NLG381 on Blood Glucose and Lipid Level in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Young-Seo Park, Hak-Gil Chang and Kang-Woon Lee*

Division of Biotechnology, Kyungwon University

*NaturalLife Co., Ltd.

Abstract

A dietary supplement NLG381 containing milk protein, dried yeast, silk peptide, and vitamins, was fed to streptozotocin-induced diabetic rats, and the changes in the concentrations of glucose, cholesterol and lipid in blood were investigated. The experimental rats were divided into five groups: normal, NLG381, streptozotocin-induced diabetes (STZ), SN (NLG381 was fed for 3 weeks after the induction of diabetes), and NS group (diabetes was induced after 3 weeks of NLG381 feeding). There was a significant decrease in body weight in all groups, and food efficiency ratio of STZ group and SN group was lower than that of normal group. Glucose level in blood of STZ was 5 times higher than that of normal, but NS group was 40% lower than STZ group. STZ group was higher than normal group whereas SN group was lower than STZ group in total cholesterol content. HDL cholesterol level of SN group and NS group was higher than that of STZ group. Triglyceride content of STZ group was 5 times higher than that of normal group, but NS group and SN group was significantly decreased when compared with STZ group. For atherogenic index, STZ group was higher than normal group, whereas NS group and SN group was greatly decreased when compared with STZ group.

Key words: streptozotocin-induced diabetic rats, NLG381, cholesterol, atherogenic index

서 론

현대인은 가공식품의 등장으로 인한 식생활의 변화와 동물성 식품의 섭취 증가에 따른 식물성 식품 섭취의 감소로 인해 (박미아 외, 1992) 동맥경화, 고혈압, 당뇨병 등 성인병 문제가 크게 대두되고 있으며, 그 중 당뇨병은 날이 갈수록 증가하는 추세를 보여 심각한 보건문제로 등장하고 있다.

당뇨병이란 췌장의 랑게르한스섬 (Langerhans's islands)의 β -세포에서 분비되는 인슐린 (insulin)의 작용 부족으로 인하여 당 분해가 이루어지지 않아 혈액 중의 포도당값 (혈당치)이 상승하고 여러 가지 합병증을 나타내는 질환으로서, 인슐린의 작용 부족이란 것은 인슐린 분비량의 부족과 인슐린 수용세포의 감수성 저하를 의미한다. 현재는 당뇨병이 단일 질환이라기 보다는 여러 가지 원인으로 발생한 고혈당을 특징으로 하는 증후군이라고 생각되고 있다. 세계보건기구 (WHO)의 병형 분류에는 인슐린 주사를 필요로 하는 인슐린 의존형 (IDDM: 제1형), 인슐린 주사를 필요로 하지 않는 인슐린 비의존형 (IDDM: 제2형), 기타형 (인슐린 요구형, 1.5형)의 세 가지로 대별하고 있으며 환자의 약 90%

Corresponding author: Young-Seo Park, Associate Professor, Division of Biotechnology, Kyungwon University, San 65, Bokjeong-dong, Sujeong-gu, Gyeonggi-do, Seongnam 461-701, Korea.

Phone: 031-750-5378, Fax: 031-750-5378

E-mail: ypark@kyungwon.ac.kr

는 제2형이다. 세계보건기구의 당뇨에 관한 보고에 의하면 1995년 전 세계적으로 제2형 당뇨병 환자를 대략 1억 3천 5백만 명으로 추산하였고 2025년까지 약 120% 정도 늘어나 3억 명으로 증가할 것이라고 예측하였으며, 그 증가 정도는 선진국에서 약 40% 정도인 반면에 개발도상국가에서는 170% 정도가 증가할 것으로 예측하였다 (King and Rewers, 1993). 이 예측에 의하면 21세기에는 많은 국가에서 가장 문제가 되는 질환 중의 하나가 당뇨병이 될 것으로 보여진다. 우리나라의 당뇨 관련 시장은 현재 연 1조 5천억 원 규모이며 2010년에는 약 5조 원에 이르게 될 전망이다. 당뇨병의 치료 요법으로는 식이요법, 인슐린 요법, 운동요법, 경구 혈당 강하제나 인슐린 주사 등의 방법이 있으나 (Kim, 1993), 경구 혈당 강하제나 인슐린 주사 등의 방법은 안전성에서 많은 문제점을 야기하고 있어 근래에 와서는 인슐린 등의 약물치료 이외에 민간요법이나 자연식품이 각광을 받고 있는 실정이다 (Bailey and Day, 1989, Kim, 1994). (주)네츄럴라이프에서는 전통적으로 민간에서 당뇨병에 효능이 있다고 알려진 우유 단백질, 건조효모, silk peptide, zinc oxide 및 여러 종류의 비타민이 일정량 함유된 혈당조절용 특수영양식품인 NLG381을 최근 개발하였다.

누에고치는 민간에서 당뇨의 예방 및 개선, 혈중 콜레스테롤 억제를 통한 동맥경화 및 고혈압 예방, 간 기능 강화로 피로회복 및 숙취해소, 유아 및 아동기 성장발육촉진, 노인성 치매 예방, 스태미나 증강, 골다공증 예방 및 개선, 피부미용 효과 등이 있다고 알려져 있어 누에고치의 가수분해 산물인 실크 펩티드 (silk peptide)가 당뇨병 및 동맥경화와 고혈압 치료에 사용되어 왔다.

누에고치의 주 성분은 fibroin 단백질로서 정련, 산 또는 알칼리 가수분해, 중화, 분말화 과정을 거쳐 실크 분말로 제조되어 핸드크림, 영양크림, 입욕제 등의 화장품 재료, 음료수, 국수, 과자, 식품 첨가제, 질병 치료제 등의 식품 분야에, 수술용 봉합사, 인공피부, 연질 콘택트렌즈 등의 의료용 재료 또는 분해성 포장재료 등으로 응용하려는 연구가 시도되어 왔다 (Lee, 1996). Cho *et al.* (1998)은 당뇨 환자에게 누에 분말을 복용시킨 결과 혈당이 공복 시 9.7%, 식사 후 2시간 시 23.4%의 감소경향을 나타냄을 보고하였으며, Lee *et al.* (1998)은 Alloxan 유발 고혈당 생쥐에 잠상산물 (뽕잎, 상백피, 잠분, 누에 분말)을 5주 동안 장기간 투여함으

로써 시간 경과에 따른 혈당강하 효과 변화를 관찰한 결과 잠상산물 투여 2~3주 후부터 유의적인 혈당강하효과를 나타냄을 확인한 바 있다. 또한 Kim *et al.* (1997)은 누에의 ethanol 추출물이 물 추출의 경우보다 당뇨병의 직접적인 원인이 되는 α -glucohydrolase의 저해 효과가 높은 것을 입증한 바 있다.

한편, 비타민 C는 동맥경화증의 원인으로 알려진 LDL의 산화방지로 죽상경화증의 발생을 예방하는 것으로 알려져 있다 (Jiala and Grundy, 1992). 당뇨병 환자의 혈장 비타민 C 농도는 당뇨병 자체의 결과로 정상인보다 감소한다는 보고가 있으며 혈장 비타민 C 농도와 심혈관 질환, 뇌혈관 질환의 위험에 대한 역 상관관계가 존재함이 밝혀져 (Gershoff, 1993) 당뇨병 환자의 합병증 예방 및 완화를 위해서는 음식을 통하여 비타민 C 섭취를 증가하거나 보충제를 복용하여 혈장 비타민 C 농도를 일정하게 유지하는 것이 중요하다고 알려져 있다. Hornig (1999)도 비타민 C가 인슐린의 작용을 개선시킨다고 보고하였으며, Paolisso *et al.* (1994)은 제 2형 당뇨병 환자와 건강한 대상자에게 비타민 C를 0.9 mmol/min 주입하여 혈장의 인슐린, 혈당 등의 변화를 관찰한 결과 제 2형 당뇨병 환자군과 건강한 대상자 모두에게서 비타민 C에 의한 인슐린 작용의 증가로 혈당의 처리가 증진되었다고 보고하였는데, 이는 비타민 C가 인슐린의 반응을 조절하는데 기여한다고 볼 수 있다. Paolisso *et al.* (2001)은 당뇨병 환자에게 비타민 E를 장기 투여했을 때 대사 조절 기능이 향상됨을 확인하여 비타민 E가 당뇨병의 치료제로 사용할 수 있는 가능성이 있다고 보고하였다. 한편 Hyppönen *et al.* (2001)은 vitamin D의 복용이 제 1형 당뇨병의 발생을 감소시킬 수 있으며 특히 유아기에 적당한 양의 비타민 D를 복용하면 제 1형 당뇨병의 발생을 감소시킬 수 있다고 보고하였다.

대두에는 흰쥐, 생쥐 및 병아리의 성장을 저해하고 체장을 비대시키는 인자가 있는 것으로 알려져 있는데 (Gertler *et al.*, 1967), 대두에 존재하는 주요 항영양인자로는 protease inhibitor, lectins, tannins, saponins, alkaloids, phytate 등이 있으며, 쥐의 체장 비대에 영향을 주는 인자로는 약 40%가 trypsin inhibitor라고 보고된 바 있다 (Kakade *et al.*, 1973).

본 연구에서는 당뇨를 유발한 흰쥐에게 일정 농도의 NLG381을 섭취시킨 후 혈당, 혈중 콜레스테

를 함량 및 중성지방 함량 변화를 측정함으로써 NLG381이 혈당 저하에 기여하는 전반적인 효과를 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

시료

본 실험에 사용된 시료인 NLG381은 Table 1과 같은 성분으로 구성되어 있으며 본 시료의 개발 업체인 (주)네츄럴라이프로부터 공급 받았다.

NLG381은 전통적으로 민간에서 당뇨병에 효능이 있다고 알려진 여러 가지 원료를 일정 비율로 혼합한 제품으로서, 최근 이들 원료의 당뇨병 치료 효능이 임상 실험에 의해 확인되고 있다. Soybean oil과 yellow beeswax는 제품의 제형화 과정에서 부형제로 사용되었으며 lecithin은 유화제로 첨가하였다.

실험동물 및 식이

실험에 사용된 동물은 생후 4주 (평균 체중: 100 ±20 g)된 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 환경에 적응시키기 위해 Table 2의 조성을 지니는 기본사료로 일주일간 예비 사육한 후 체중에 따른 난괴법으

Table 1. Composition of NLG381

Raw material	Amount (mg / capsule)	Percentage (% / capsule)
Milk protein	230.4000	25.6000
Dried yeast (Cr: 2,000 ppm)	35.2350	3.9150
Silk protein	9.0000	1.0000
Bitter melon	18.0000	2.0000
Zinc oxide	21.1680	2.3520
Calcium lactate	9.9990	1.1110
Ferrous lactate	16.1100	1.7900
Nicotinamide	10.8360	1.2040
Vitamin E	8.0010	0.8890
Vitamin C	16.0380	1.7820
Vitamin A oil	1.1700	0.1300
Vitamin B1 (as thiamin HCl)	0.9360	0.1040
Vitamin B2	0.9990	0.1110
Vitamin B12	0.0009	0.0001
Vitamin D3	1.0800	0.1200
Soybean oil	485.0271	53.8919
Yellow beeswax	18.0000	2.0000
Lecithin	18.0000	2.0000
Total	900.0000	100.0000

Table 2. Formula of basal diet

Composition	Content (%)
Moisture	12.5
Crude protein	23.5
Crude fat	5.9
Crude ash	5.9
Crude fiber	3.9
Nitrogen free extracts	48.3
Total	100.0

로 각 군당 9마리씩 13군으로 나누어 4주간 사육하였다. 사육실의 온도는 23±2°C, 습도는 50~60% 조건으로 유지하며 12시간 주기로 명암을 조절하였다.

실험동물군은 Table 3와 같이 정상군 (Normal), NLG381군 (NL), 당뇨 유발군 (STZ) 및 치료 효과를 보기 위하여 당뇨 유발 1주일 후 NLG381을 3주간 투여한 군 (SN1, SN2, SN3, SN4, SN5)과 예방 효과를 보기 위하여 NLG381을 3주간 투여한 후 당뇨를 유발시킨 군 (NS1, NS2, NS3, NS4, NS5)으로 나누었으며 치료 효과군과 예방 효과군은 NLG381의 투여량에 따라 각각 5군 (2.8 mg/kg body weight/day, 8.3 mg/kg body weight/day, 25 mg/kg body weight/day, 75 mg/kg body weight/day, 225 mg/kg body weight/day)으로 나누어 사육하였다. 식이는 모든 군에 있어서 일반 배합사료를 분말화 한 후 각 군에 따라 실험 식이를 첨가하여 조제한 후 물과 함께 자유롭게 섭취하게 하였다.

체중측정 및 식이 효율

체중은 식이 섭취로 인한 일시적인 체중변화를 막기 위해 측정하기 1시간 전에 식이를 제거한 후 3일 간격으로 같은 시각에 측정하고 식이 효율은 3일간의 체중 증가량을 같은 기간 동안의 식이 섭취량으로 나누어 아래와 같이 계산하였다.

FER (Food efficiency ratio) = Body weight gain / Food intake

당뇨유발

당뇨 유발은 췌장의 β-세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에는 영향을 주지 않으며 인슐린의 결핍으로 고혈당을 유발시킨다고 알려져 있는 streptozotocin을 0.01 M citrate 완충용액 (pH 4.2)에 용해시켜 복강 주사 (100 mg/kg body weight)하여 유발시켰다 (Like and Rossini, 1976).

Table 3. Classification of experimental groups

Treatment Group	1 st week		2 nd week		3 rd week		4 th week	
	STZ ²⁾	NL ³⁾	STZ	NL	STZ	NL	STZ	NL
Normal ¹⁾	-	-	-	-	-	-	-	-
NL	-	+	-	+	-	+	-	+
STZ	+	-	-	-	-	-	-	-
SN1	+	-	-	+	-	+	-	+
SN2	+	-	-	+	-	+	-	+
SN3	+	-	-	+	-	+	-	+
SN4	+	-	-	+	-	+	-	+
SN5	+	-	-	+	-	+	-	+
NS1	-	+	-	+	-	+	+	-
NS2	-	+	-	+	-	+	+	-
NS3	-	+	-	+	-	+	+	-
NS4	-	+	-	+	-	+	+	-
NS5	-	+	-	+	-	+	+	-

¹⁾Normal: Normal diet

NL: Normal diet + NLG381 (25 mg/kg body weight/day) for 4 weeks

STZ: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

SN1: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day), and then NLG381 (2.8 mg/kg body weight/day) for 3 weeks

SN2: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day), and then NLG381 (8.3 mg/kg body weight/day) for 3 weeks

SN3: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day), and then NLG381 (25 mg/kg body weight/day) for 3 weeks

SN4: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day), and then NLG381 (75 mg/kg body weight/day) for 3 weeks

SN5: Normal diet + injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day), and then NLG381 (225 mg/kg body weight/day) for 3 weeks

NS1: Normal diet + NLG381 (2.8 mg/kg body weight/day) for 3 weeks, and then injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

NS2: Normal diet + NLG381 (8.3 mg/kg body weight/day) for 3 weeks, and then injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

NS3: Normal diet + NLG381 (25 mg/kg body weight/day) for 3 weeks, and then injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

NS4: Normal diet + NLG381 (75 mg/kg body weight/day) for 3 weeks, and then injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

NS5: Normal diet + NLG381 (225 mg/kg body weight/day) for 3 weeks, and then injection of streptozotocin (100 mg/kg body weight/day)

²⁾STZ: Streptozotocin

³⁾NL: NLG381

시료 채취

실험 종료 후 흰쥐를 12시간 절식시킨 후 ethyl ether로 가볍게 마취시켜 개복한 즉시 심장정맥에서 10 ml 주사기로 혈액을 채혈한 다음 혈청 분리를 위하여 채혈한 혈액을 15°C에서 20분 간 방치한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 시료로 사용하였다.

시료 분석

혈당 농도는 glucose oxidase법 (Raabo and Terkildsen, 1960)에 따라 조제된 kit 시약으로 측정하였다. 혈청 중성지질 함량은 변형된 triglyceride법 (Giegel *et al.*, 1975)을 이용한 kit를 사용하여 측정하였다. 혈청 총 콜레스테롤 함량 (Allain *et al.*, 1974)과 HDL-콜레스테롤 함량 (Finley *et al.*, 1978)은 효소법에 의한 kit를 사용하여 측정하였으며 LDL-콜레스테롤 함량은 Friedwald식 (Friedwald *et al.*, 1972) [LDL cholesterol = Total cholesterol - (HDL cholesterol + triglyceride)/5]에 의해 산출하였다. 동맥경화지수는 Haglund 등의 방법 (Haglund *et al.*,

1991)에 따라 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{Atherogenic Index} = (\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol}) / \text{HDL cholesterol}$$

통계 처리

모든 실험의 결과는 SAS Series Package의 ANOVA를 이용하여 각 실험군 별 평균치와 표준편차를 계산하고 분산 분석한 후에 p<0.05 수준에서 각 실험군 간의 유의성을 Duncan's multiple range test로 검증하였다.

결과 및 고찰

식이섭취량

NLG381의 혈당 저하 및 당뇨 예방효과를 동물 실험을 통하여 확인하기 위하여 흰쥐를 정상군, 당뇨 유발군, 당뇨 치료군, 당뇨 예방군 등으로 나누어 주별 식이섭취량을 조사한 결과 Table 4에서 보는 바와 같이 1주차에는 치료효과를 위한 SN2군만

Table 4. Food intake of rats fed experimental diets for 4 weeks (unit: g/day rat)

Group/week	1	2	3	4
Normal ¹⁾	18.9±0.2 ^{2)bcde}	21.8±0.7 ^{efg}	21.4±1.1 ^{de}	23.4±0.1 ^b
NL	18.6±0.7 ^{de3)}	21.8±0.3 ^{efg}	20.9±0.3 ^c	21.7±0.6 ^c
STZ	17.0±1.7 ^f	20.7±1.2 ^g	21.9±1.5 ^{cde}	23.9±0.5 ^b
SN1	18.1±0.7 ^{ef}	24.3±1.5 ^c	24.6±1.6 ^b	24.7±1.1 ^b
SN2	22.9±2.8 ^a	31.5±5.8 ^a	27.1±4.1 ^a	26.6±4.0 ^a
SN3	16.6±2.5 ^f	23.3±1.4 ^{cd}	21.3±1.5 ^{de}	21.7±1.3 ^c
SN4	18.5±1.3 ^{de}	26.8±1.0 ^b	22.8±1.7 ^{cd}	23.6±0.6 ^b
SN5	18.8±3.0 ^{cde}	23.3±1.3 ^{cde}	21.7±1.5 ^{de}	21.5±1.7 ^c
NS1	18.9±0.5 ^{bcde}	21.2±0.7 ^{fg}	22.6±0.3 ^{cd}	17.2±1.5 ^{ef}
NS2	19.9±0.1 ^{bcd}	22.9±0.2 ^{def}	22.8±0.1 ^{cd}	17.2±0.4 ^{ef}
NS3	19.6±0.8 ^{bcde}	23.8±1.2 ^{cd}	23.4±0.6 ^{bc}	17.6±0.6 ^c
NS4	20.4±0.2 ^{bc}	22.2±0.1 ^{defg}	21.8±0.3 ^{de}	19.0±0.5 ^d
NS5	20.4±0.2 ^b	22.4±0.4 ^{cdefg}	22.1±0.2 ^{bcde}	16.1±0.9 ^f

¹⁾See the legend of Table 3.

²⁾All values are mean±SD.

³⁾Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Duncan's multiple range test.

이 정상군보다 유의적으로 약간 높은 수치를 나타내었고 당뇨병유발군인 STZ군과 치료효과를 위한 SN1과 SN3군이 유의적으로 약간 낮은 수치를 보였을 뿐 각 군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. 2주차에는 치료효과를 위한 SN군들이 모두 정상군보다 유의적으로 높은 식이섭취량을 보였으며 3주차에는 치료효과를 위한 SN1과 SN2군이 유의적으로 높은 수치를 나타내었다. 4주차에는 치료효과를 위한 SN2군만이 정상군보다 유의적으로 높은 수치를 나타내었고 예방효과를 위한 NS군 모두에서는 정상군보다 유의적으로 낮은 식이섭취량을 나타내었

다. 이 결과로부터 당뇨병을 유발한 후 NLG381을 섭취시켰을 경우 식이섭취량이 처음 1주일간은 증가하다가 시간이 감에 따라 차츰 감소하는 것을 알 수 있었으며, NLG381을 3주간 섭취시킨 후 당뇨병을 유발하였을 경우 식이섭취량이 감소함을 확인할 수 있었다. NLG381을 섭취시킨 대조군과 당뇨병유발군인 STZ군은 식이섭취량에 있어 정상군과 큰 차이를 나타내지 않았다.

체중 증가량 및 식이효율

체중 증가량은 Table 5에서 보는 바와 같이 STZ

Table 5. Change of body weight of rats fed experimental diets for 4 weeks (g/week rat)

Group/week	1	2	3	4
Normal ¹⁾	52.3±3.1 ^{2)a}	55.2±5.9 ^a	47.7±22.8 ^a	23.8±17.9 ^b
NL	49.1±6.2 ^{a3)}	52.6±4.5 ^a	28.7±30.2 ^{ab}	46.2±39.3 ^a
STZ	-3.3±18.1 ^c	7.4±22.5 ^b	4.5±14.5 ^{cd}	21.5±25.8 ^{bc}
SN1	-3.8±19.5 ^c	5.4±8.6 ^{bc}	21.3±38.0 ^{bc}	7.1±8.8 ^{bc}
SN2	8.1±8.7 ^b	4.5±16.3 ^{bc}	4.8±13.9 ^{cd}	7.3±6.4 ^{bc}
SN3	-9.2±13.1 ^{cd}	-0.1±17.7 ^{bcd}	-6.9±12.3 ^d	6.0±7.3 ^{bc}
SN4	-12.8±5.5 ^{cd}	-4.4±4.8 ^{cd}	-3.1±5.2 ^d	1.7±3.9 ^c
SN5	-15.4±8.5 ^d	-9.3±14.9 ^d	-5.9±4.0 ^d	3.9±8.0 ^{bc}
NS1	53.6±4.9 ^a	55.4±7.8 ^a	47.8±9.3 ^a	-20.4±31.9 ^d
NS2	55.2±3.9 ^a	57.4±4.8 ^a	43.1±6.1 ^a	-49.2±14.5 ^c
NS3	56.3±4.3 ^a	58.1±3.9 ^a	32.8±30.0 ^{ab}	-27.0±32.4 ^d
NS4	50.4±2.8 ^a	51.2±3.0 ^a	37.1±3.6 ^{ab}	-24.0±12.3 ^d
NS5	52.4±4.0 ^a	53.5±2.7 ^a	37.3±6.1 ^{ab}	-32.8±6.8 ^{de}

¹⁾See the legend of Table 3.

²⁾All values are mean±SD.

³⁾Values within a column with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

군과 치료효과를 위한 모든 SN군에서 급격한 체중의 감소를 보였으며 NLG381을 섭취한 후 3주차에는 어느 정도의 회복을 나타내었다. 예방효과를 보기 위한 NS군은 NLG381을 섭취하는 기간인 1~3주차까지는 일정한 체중 증가율을 나타내다가 streptozotocin을 투여한 4주차에는 급격한 체중의 감소현상을 나타내었다. 이는 Furuse *et al.* (1971)과 Preston *et al.* (1991)이 streptozotocin에 의해 당뇨가 유발된 쥐의 경우 성장이 급격히 감소하여 체중의 감소가 발생한다는 결과와 일치하는 것이다. 당뇨 유발군과 SN군에 나타나는 체중감소현상은 당뇨에 의해 체내 대사가 퇴행적으로 변화하였기 때문으로 판단된다 (Koh *et al.*, 1996). Choi *et al.* (1991)과 Rossini and Kike (1977)도 streptozotocin 주사에 의해 췌장의 β -세포를 파괴하여 인슐린 생성 장애를 일으키게 되면 당대사의 불균형을 초래하여 체중이 쉽게 회복되지 않는다고 보고한 바 있다. NLG381을 섭취한 대조군 (NL)은 정상군과 유의적으로 큰 차이를 나타내지 않았다.

식이효율은 Table 6에서와 같이 당뇨유발군인 STZ 군과 치료효과를 알아보기 위한 모든 SN군이 정상군과 비교하여 매우 낮은 식이효율을 나타내었는데 이는 Choe and Rhee (1995)의 실험에서 당뇨 유발군의 식이효율이 정상군보다 낮게 나타난다는 결과와 일치하는 것이다. 당뇨유발에 의해 식이효율이 낮았던 SN군은 NLG381을 섭취함에 따라 식이효율이 점차 증가하여 NLG381 섭취 후 3주째에는 정

상군과 유의적으로 대등한 식이효율을 보여주었다. 정상군의 식이효율은 시간이 지남에 따라 약간씩 감소하여 4주차에는 1주차보다 식이효율이 3배 가까이 감소하였지만 NLG381을 섭취한 대조군 (NL)의 식이효율은 4주차에 정상군의 2배에 달하는 것으로 나타났다.

혈장 내 포도당 함량

NLG381의 투여가 당뇨쥐의 혈당에 미치는 효과를 관찰한 결과는 Table 7과 같다. NLG381만을 섭취시킨 대조군 (NL)의 혈당치는 159.6 mg/dL로 정상군 (162.9 mg/dL)과 유의적으로 동일한 수준의 혈당치를 나타내었다. 반면에 streptozotocin에 의해 당뇨를 유발한 STZ 군은 혈당이 797.5 mg/dL로 정상군보다 5배 높은 혈당 증가를 보여주었다. 치료효과를 위한 SN 군의 혈당 함량은 당뇨 유발군인 STZ군의 혈당 함량과 비교하여 유의적으로 낮은 수치를 보여주었는데 NLG381의 함량이 225 mg/kg body weight/day인 SN5 군의 경우에는 혈당량이 688 mg/dL로 STZ 군보다 약 14% 낮은 혈당치를 나타내어 SN군 중에서 가장 좋은 치료 효과를 나타내었다. 예방효과를 보기 위한 NS군은 STZ군과 비교하여 유의적으로 상당히 낮은 혈당함량을 나타내었는데 NLG381의 함량이 225 mg/kg body weight/day인 NS5 군의 경우에는 혈당량이 489.4 mg/dL로 STZ 군보다 약 40% 정도 낮은 혈당치를 나타내어 예방효과가 상당히 있는 것으로 나타났다.

Table 6. Food efficiency ratio of rats fed experimental diets for 4 weeks

Group/week	1	2	3	4
Normal ¹⁾	0.40±0.03 ^{2)a}	0.36±0.04 ^a	0.32±0.16 ^a	0.14±0.11 ^b
NL	0.38±0.04 ^{a3)}	0.34±0.03 ^a	0.20±0.21 ^{bc}	0.31±0.27 ^a
STZ	-0.03±0.15 ^c	0.05±0.15 ^b	0.02±0.09 ^{de}	0.13±0.16 ^b
SN1	-0.03±0.16 ^c	0.03±0.05 ^{bc}	0.12±0.21 ^{cd}	0.04±0.05 ^b
SN2	0.05±0.05 ^b	0.01±0.07 ^{bc}	0.02±0.07 ^{de}	0.04±0.04 ^b
SN3	-0.07±0.13 ^{cd}	0.00±0.11 ^{bc}	-0.05±0.09 ^e	0.04±0.05 ^b
SN4	-0.10±0.05 ^{cd}	-0.03±0.03 ^c	-0.02±0.03 ^c	0.01±0.02 ^b
SN5	-0.12±0.08 ^d	-0.10±0.03 ^d	-0.04±0.03 ^c	0.03±0.06 ^b
NS1	0.40±0.04 ^a	0.37±0.05 ^a	0.30±0.06 ^{ab}	-0.19±0.26 ^c
NS2	0.40±0.03 ^a	0.36±0.03 ^a	0.27±0.04 ^{ab}	-0.40±0.12 ^d
NS3	0.41±0.03 ^a	0.35±0.02 ^a	0.20±0.18 ^{abc}	-0.22±0.26 ^c
NS4	0.35±0.02 ^a	0.33±0.02 ^a	0.24±0.02 ^{ab}	-0.18±0.09 ^c
NS5	0.37±0.03 ^a	0.34±0.02 ^a	0.24±0.04 ^{ab}	-0.30±0.07 ^c

¹⁾See the legend of Table 3.

²⁾All values are mean±SD.

³⁾Values within a column with different superscripts are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

Table 7. Effects of NLG381 on plasma glucose concentration and lipid composition in rat fed with experimental diet for 4 weeks

Group	Plasma glucose (mg/dL)	Plasma total cholesterol (mg/dL)	Plasma HDL cholesterol (mg/dL)	Plasma triglyceride (mg/dL)	Plasma LDL cholesterol (mg/dL)	Atherogenic Index
Normal ¹⁾	162.89±6.75 ^{2)h}	83.44±7.42 ^c	54.68±4.18 ^f	117.67±30.17 ^g	48.98±10.73 ^{ab}	0.53±0.19 ^c
NL	159.56±12.75 ^{h3)}	88.33±6.42 ^c	54.48±5.96 ^f	139.67±20.68 ^g	49.50±6.04 ^{ab}	0.64±0.19 ^{bc}
STZ	797.50±19.84 ^a	141.75±13.75 ^{abc}	72.35±4.71 ^e	632.13±66.97 ^a	0.85±16.61 ^f	0.97±0.24 ^a
SN1	768.13±16.53 ^b	129.88±9.97 ^{cd}	75.46±3.22 ^{de}	540.88±46.06 ^{bc}	6.61±10.89 ^{ef}	0.72±0.15 ^{bc}
SN2	691.43±13.40 ^d	125.57±6.65 ^d	75.01±2.83 ^c	417.71±45.05 ^c	27.03±7.77 ^{cd}	0.68±0.13 ^{bc}
SN3	730.88±31.88 ^c	132.13±10.83 ^{cd}	81.24±9.68 ^{cd}	364.75±72.91 ^f	42.93±11.53 ^{ab}	0.65±0.21 ^{bc}
SN4	727.00±21.47 ^c	148.25±10.17 ^{ab}	85.79±8.23 ^{abc}	430.75±60.02 ^c	44.94±11.22 ^{ab}	0.74±0.19 ^b
SN5	688.00±19.47 ^d	152.67±26.57 ^a	87.97±7.78 ^{ab}	405.56±69.17 ^{ef}	53.96±14.63 ^a	0.74±0.12 ^b
NS1	545.17±22.39 ^f	148.67±2.90 ^{ab}	84.18±6.23 ^{bc}	575.00±46.22 ^b	16.83±9.41 ^{de}	0.78±0.12 ^b
NS2	502.17±13.92 ^g	132.67±19.89 ^{cd}	83.55±8.38 ^{bc}	393.83±25.88 ^{ef}	37.19±23.16 ^{bc}	0.59±0.20 ^{bc}
NS3	568.43±28.18 ^e	135.57±17.18 ^{bcd}	82.79±2.67 ^{bc}	409.29±29.63 ^{ef}	37.16±18.92 ^{bc}	0.64±0.23 ^{bc}
NS4	574.60±22.87 ^e	142.00±12.56 ^{abc}	89.20±7.70 ^{ab}	489.00±27.76 ^d	29.36±15.28 ^{cd}	0.60±0.10 ^{bc}
NSS	489.40±27.04 ^g	148.40±5.09 ^{ab}	90.74±2.43 ^a	523.00±23.74 ^{cd}	25.65±8.67 ^{cd}	0.64±0.09 ^{bc}

¹⁾See the legend of Table 3.

²⁾All values are mean±SD.

³⁾Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Duncan's multiple range test.

치료 효과군과 예방 효과군 모두에서 NLG381 함량과 혈당 함량이 역비례관계를 나타내지는 않았고 NLG381의 함량이 8.3 mg/kg body weight/day와 225 mg/kg body weight/day이었을 때 높은 치료효과 또는 예방효과를 지니는 것을 확인할 수 있었다. 한편, 치료효과를 나타내는 SN 군은 혈당을 최대 14% 정도로 낮추는 것으로 보아 본 제품은 당뇨병 환자의 치료효과보다는 당뇨병의 예방 측면에서 매우 효과적인 혈당조절기능을 지니고 있다고 판단된다.

혈장 내 지질함량

동맥경화는 당뇨병 환자에 있어서 가장 흔한 합병증이며, 당뇨병에서 가장 빈번하게 관찰되는 지질대사 이상으로 혈중 중성지방과 콜레스테롤의 증가, HDL-콜레스테롤의 감소 및 LDL-콜레스테롤의 조직으로의 이동속도 감소 등을 들 수 있다 (Reaven, 1987). 혈중 콜레스테롤의 변화에 의해 고지혈증이 유발되며 이는 동맥경화 이외에 고혈압, 폐쇄성 황달, 내분비 질환의 원인이 된다. 이와 같은 지질대사 이상으로 인해 당뇨병 환자에 있어 혈관계 합병 질환의 발병율은 정상인에 비해 2~5배 높다고 보고되고 있다 (Goldberg, 1981). 이에 NLG381이 순환계 질환의 예방 및 억제 효과가 있는지 규명하고자 하였다.

NLG381 섭취가 당뇨쥐의 혈청 내 지질 수준에

미치는 효과는 Table 7에 나타난 바와 같다. 총 콜레스테롤 함량은 당뇨 유발군인 STZ 군이 정상군에 비해 유의적으로 높은 수준을 나타냄으로써 당뇨시 총 콜레스테롤 수준이 증가한다는 보고 (Choi et al., 1991)와 일치하는 결과를 나타내었다. 치료 효과군인 SN군에서는 SN1, 2, 3 군에서는 당뇨 유발군보다 유의적으로 낮은 총 콜레스테롤 수준을 보여주었으나 SN 4, 5군에서는 당뇨 유발군과 같은 수준이거나 오히려 높은 수준을 나타내었다. 또한 예방 효과군인 NS군에서는 거의 모든 군에서 당뇨 유발군과 유의적으로 같은 수준의 총 콜레스테롤 수준을 보여주었다. 이 결과로부터 NLG381은 당뇨에 의한 총 콜레스테롤 함량의 상승을 저해하지는 못하지만 저농도의 NLG381은 당뇨에 의해 발생한 콜레스테롤을 어느 정도 제거할 수 있는 것으로 판단되었다.

HDL 콜레스테롤 함량은 당뇨유발군인 STZ 군이 정상군에 비해 유의적으로 높은 수준을 나타내었으며 고농도의 NLG381을 섭취한 치료 효과군인 SN4와 SN5, 그리고 모든 예방 효과군에서 STZ 군보다 유의적으로 높은 수준의 HDL 콜레스테롤 함량을 보여주었다. Lee and Lee (1999)는 HDL 콜레스테롤 함량은 정상군과 당뇨군 모두 유의적인 차이를 나타내지 않았다고 보고하였으며 Cho and Lee (1998)도 당뇨 유발쥐의 혈청 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 함량 및 동맥경화지수 모두 정상쥐와 유

의적 차이가 없었다고 보고하여 본 연구결과와 상이하였다.

중성지질 (triglyceride) 함량의 경우에는 정상군에 비하여 STZ군이 5배 이상 증가하였는데 이는 당뇨 쥐의 중성지질 함량이 정상군보다 높았다는 Madar (1983)의 결과와 일치하였다. 한편 모든 치료 효과군과 예방 효과군의 중성지질 함량은 당뇨 유발군에 비하여 크게 감소하였으므로 NLG381이 중성지질 대사에 영향을 미쳐 혈중 중성지질의 함량을 개선시키는 것으로 확인되었다. Lee and Lee (1999) 및 Park *et al.* (1994)은 당뇨병이 유발된 쥐들은 정상쥐보다 혈중 중성지방이 높아진다고 보고하였으며, Choi *et al.* (1991)도 streptozotocin 투여로 인한 당대사 이상으로 acetyl-CoA가 축적되고 지방합성이 증가되어 혈액 중에 총 지질과 중성지방이 증가하였다고 보고한 바 있다. 또한 Cho and Lee (1998) 등도 당뇨 유발쥐의 혈청 중성지방은 정상쥐보다 3배 이상 증가되었고 3주간의 울무 투여에 의해 다시 정상 수준으로 돌아왔다고 보고한 바 있다. LDL 콜레스테롤 함량은 각 군간에 유의적인 연관성을 발견할 수 없었다.

동맥경화지수의 경우 0.53인 정상군에 비하여 STZ군이 0.97로 크게 증가하였다. 동맥경화지수는 동맥경화의 발병 초기지표로서 당뇨유발에 의해 STZ군은 동맥경화가 발병 가능성이 매우 높아졌음을 알 수 있었다. 한편 모든 치료 효과군과 예방 효과군의 동맥경화지수가 당뇨 유발군에 비해 크게 낮아짐에 따라 NLG381은 동맥경화지수의 상당한 억제 효과가 있는 것으로 확인되었다.

요 약

당뇨를 유발한 흰쥐에게 우유 단백질, 건조효모, silk peptide 및 여러 종류의 비타민이 함유된 혈당 조절용 특수영양식품인 NLG381을 일정 농도 섭취시킨 후 혈당, 혈중 콜레스테롤 함량 및 중성지질 함량 변화를 측정하였다. 실험동물군은 정상군, NLG381군, 당뇨 유발군 (STZ) 및 당뇨 유발 1주일 후 NLG381을 3주간 투여한 군 (SN)과 NLG381을 3주간 투여한 후 당뇨를 유발시킨 군 (NS)으로 나누어 실험을 수행하였다. 모든 군에서 당뇨 유발에 의해 급격한 체중 감소현상이 관찰되었으며, 식이효율은 STZ 군과 SN군이 정상군과 비교하여 매우 낮은 식이효율을 나타내었다. 혈당치는 STZ 군이 정상군보다 5배 높은 수치를 나타낸 반면, NS군은

STZ 군보다 최고 40% 정도 낮은 혈당치를 나타내었다. 총 콜레스테롤 함량은 STZ 군이 정상군에 비해 유의적으로 높은 수준을 나타내었으나 SN군에서는 STZ군보다 유의적으로 낮은 총 콜레스테롤 수준을 보였다. HDL 콜레스테롤 함량은 STZ 군이 정상군에 비해 유의적으로 높은 수준을 나타내었으며 고농도의 NLG381을 섭취한 SN군과 모든 NS군에서 STZ 군보다 유의적으로 높은 수준의 HDL 콜레스테롤 함량을 보여주었다. 중성지질함량은 정상군에 비하여 STZ군이 5배 이상 증가한 반면 NS군과 SN군은 STZ군에 비하여 크게 감소됨을 확인하였다. 동맥경화지수의 경우 정상군에 비하여 STZ군이 크게 증가한 반면 NS군과 SN군은 STZ군에 비해 크게 낮아졌다.

감사의 글

본 연구는 (주)네츄럴라이프의 연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- Allain, C.C., L.S. Poon and W. Richmond. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* **20**: 470-479.
- Bailey, C.J. and C. Day. 1989. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* **12**: 553-559.
- Cho, M.R., Y.W. Cho, S.H. Chung and J.H. Ryu. 1998. Effects of silkworm powder on blood glucose and lipid levels in NIDDM (Type II) patients. *Kor. J. Nutr.* **31**: 1139-1150.
- Cho, Y.O. and M.S. Lee. 1998. Job's tears ameliorated the lipid profile of diabetic rats. *Kor. J. Nutr.* **31**: 386-392.
- Choe, W.K. and S.J. Rhee. 1995. Effect of vitamin E on the metallothionein synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Nutr.* **24**: 183-194.
- Choi, J.W., K.H. Sohn and S.H. Kim. 1991. The effects of nicotinamide on the serum lipid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Kor. Soc. Food Nutr.* **20**: 306-311.
- Finley, P.R., R.B. Schifman, R.J. Williams and D.A. Luchti. 1978. Cholesterol in high-density lipoprotein: Use of Mg^{2+} /dextran sulfate in its measurement. *Clin. Chem.* **24**: 931-934.
- Friedwald, W.T., R.I. Levy and D.S. Fredricson. 1972. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**: 499-508.
- Furuse, M., C. Kimura, R.T. Mabayo, H. Takahashi and J.

- Okumara. 1993. Dietary sorbose prevents and improves hyperglycemia in genetically diabetes mice. *J. Nutr.* **123**: 59-67.
- Gershoff, S.N. 1993. Vitamin C (Ascorbic acid): New roles, new requirements? *Nutr. Rev.* **51**: 313-326.
- Gertler, A., Y. Birk and A. Bondi. 1967. A comparative study of the nutritional and physiological significance of pure soybean trypsin inhibitors and of ethanol-extracted soybean meals in chicks and rats. *J. Nutr.* **91**: 358-361.
- Giegel, J.L., A.B. Ham and W. Clema. 1975. Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *J. Clin. Chem.* **21**: 1575-1579.
- Goldberg, R.B. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* **4**: 561-572.
- Haglund, O., R. Loustarinen, R. Wallin, I. Wibell and T. Saldeen. 1991. The effect of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malodialdehyde in humans supplemented with vitamin. *Eur. J. Nutr.* **121**: 165-172.
- Hornig, D. 1999. Beneficial role of antioxidant vitamins in the progression of diabetic complications. *Diabetes/South East Asia* **9**: 1-20.
- Hyppönen, E., E. Läärrä, A. Reunanen, M.-R. Järvelin and S.M. Virtanen. 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* **358**: 1500-1503.
- Jiala, I and S.M. Grundy. 1992. Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. *Ann. NY Acad. Sci.* **669**: 237-248.
- Kakade, M.L., D.E. Hoffa and I.E. Liener. 1973. Contribution of trypsin inhibitors to the deleterious effects of unheated soybeans fed to rats. *J. Nutr.* **103**: 772-777.
- King, H. and M. Rewers. 1993. WHO and Noc diabetes reporting group: Global estimation for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* **16**: 157-177.
- Kim, K.R. 1994. A study on the folk remedies for diabetes mellitus. *Diabetes* **18**: 261-264.
- Kim, M.H. 1993. Some consideration on the treatment of type II diabetes. *Diabetes* **17**: 331-335.
- Kim, S.H., J.H. Lee, E.K. Chung, Y.S. Park, Y.J. Park and H.Y. Lee. 1997. Comparison of glucose-lowering activity of the extracts from Kangwon-do mountain mulberry leaves (*Moli Folium*) and silk worm. *Kor. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **25**: 391-395.
- Koh, J.B., J.Y. Kim and M.H. Rho. 1996. Effects of raw soy flour yellow and black diet on serum protein concentrations and enzyme activity in streptozotocin-diabetic rats. *J. Nat. Sci. Silla Univ.* **2**: 1-11.
- Lee, H.S., K.S. Chung, S.Y. Kim, K.S. Ryu and W.J. Lee. 1998. Effect of several sericultural products on blood glucose lowering for Alloxan-induced hyperglycemic mice. *Kor. J. Seric.* **40**: 38-42.
- Lee, S.Z. and H.S. Lee. 1999. Changes in lipid plasma pattern in streptozotocin induced diabetic rats: A time course study. *Kor. J. Nutr.* **32**: 767-774.
- Lee, Y.W. 1996. Method and preparation of silk powder. *Kor. J. Monthly Seric.* **16**: 16-20.
- Like, A.A. and A.A. Rossini. 1976. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis new model of diabetes mellitus. *Science* **193**: 415-416.
- Madar, Z. 1983. Effect of brown rice and soybean dietary fiber on the control of glucose and lipid metabolism in diabetic rats. *Am. J. Clin. Nutr.* **38**: 388-397.
- Paolisso, G., A. D'Amore, V. Balbi, C. Volpe, D. Galzerano, D. Giughiano, S. Sgambato, M. Varricchio and F. D'Onofrio. 1994. Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin-dependent diabetics. *Ame. J. Physiol.* **266**: 261-268.
- Paolisso, G., M. Barbieri, M.R. Rizzo and D. Manzella. 2001. Should we recommend the therapeutical use of vitamin E in diabetic patients? *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **10**: 159-165.
- Park, S. H., Y.K. Lee and H.S. Lee. 1994. The effects of dietary fiber on gastrointestinal functions and lipid and glucose metabolism in streptozotocin induces diabetic rats. *Kor. J. Nutr.* **27**: 311-322.
- Preston, A.M. 1991. Diabetic parameters 58 weeks after injection with streptozotocin in rats fed basal diets or diet supplemented with fiber, minerals and vitamins. *Nutr. Res.* **11**: 895-892.
- Raabo, E. and T.C. Terkildsen. 1960. On the enzymatic determination of blood glucose. *Scand. J. Clin. Invest.* **12**: 402-407.
- Reaven, K.M. 1987. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* **83**: 31-40.
- Rossini, A.A. and A.A. Kike. 1977. Pancreatic beta cell toxicity by streptozotocin monomers. *Diabetes* **26**: 1120-1124.