발효홍삼이 제2형 당뇨병 환자의 혈당 및 인슐린저항성에 미치는 영향

김혜옥 · 박민정 · 한지숙*

부산대학교 식품영양학과

Effects of Fermented Red Ginseng Supplementation on Blood Glucose and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients

Hey-Ok Kim, Min-Jung Park, and Ji-Sook Han*

Dept. of Food Science and Nutrition, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

We performed a randomized placebo-controlled trial to determine whether or not fermented red ginseng supplementation modulates blood glucose and insulin resistance in type 2 diabetic patients. A total of 38 patients were randomized to either a fermented red ginseng group or placebo group. The patients in the experimental or placebo group consumed 780 mg of fermented red ginseng or cellulose supplement per day for 12 weeks, respectively. Lifestyle factors and dietary intakes of the patients were not altered during the 12-weeks period. In the fermented red ginseng group after 12 weeks, the fasting blood glucose levels were significantly decreased (136.29 ± 16.45 mg/dL to 127.71 ± 17.74 mg/dL) and HbA_{1c} was also decreased. Especially, high HbA_{1c} (HbA_{1c} $\geq 8\%$, $8.45 \pm 0.56\%$ to $7.82 \pm 0.53\%$) was significantly decreased compared to low HbA_{1c} (HbA_{1c} $< 8\%$, $6.71 \pm 0.85\%$ to $6.44 \pm 0.49\%$) in the fermented red ginseng group. Serum low-density lipoprotein was slightly decreased in the fermented red ginseng group compared to the placebo group. Homeostasis model assessment-insulin resistance was significantly reduced in the fermented red ginseng group compared to the placebo group. These results suggest that fermented red ginseng supplementation could be helpful to reduce blood glucose by improving insulin resistance in type 2 diabetic patients.

Key words: fermented red ginseng, type 2 diabetic patients, blood glucose, HbA_{1c}, insulin resistance

서 론

의료기술이 발달하면서 세계는 노령화 사회에 접어들었으며 당뇨병을 비롯한 만성질환도 함께 증가하고 있다. 더불어 국가정책의 일환인 의료보험사업의 증대와 윤택해져가는 국민생활로 질병에 대한 식품의 생리활성 작용에 대한 관심은 날로 증가하고 있다. 당뇨병의 치료에 이용되고 있는 경구혈당강화제는 탄수화물 소화 및 흡수를 지연시켜 식후 혈당증가를 억제시키는 α -glucosidase 저해제(1,2), 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비를 촉진하는 설폰요소제(3,4), 간에서 당 신생반응을 억제하고 근육 및 지방조직에서의 인슐린 작용을 강화시키는 비구아니드계(4) 등이 사용되고 있다. 이러한 약물들은 저혈당, 구토, 복부팽만, 설사 및 간 기능손상 등의 부작용을 초래할 수 있으며, 장기간 사용 시 혈당 조절효과가 낮아져 다른 약물을 병행하여 복용하게 된다. 따라서 약물사용으로 인한 부작용이 없고 혈당조절에 효과가 높은 치료제 및 기능성식품을 개발하려는 많은 연구들이 진행되고 있다(5).

홍삼은 대표적인 기능성식품으로 여러 분야에서 그 기능성을 인정받고 있다. 특히 식후혈당 개선효과(6-10)는 당뇨병 환자에게 있어 주목할 만하며 최근에는 발효홍삼이 개발됨으로써 연구의 필요성을 더하고 있다. 홍삼은 수삼을 찌서 말린 것으로, 인삼사포닌, 폴리아세틸렌, 페놀계화합물, 산성다당체, 산성펩티드, 인삼단백질, 리그난계 화합물인 고미신(gomisin-N, -A), sesquiterpene계 화합물, 미량 알칼로이드 등의 생리활성성분들이 함유되어 있다(11-18). 그중 홍삼에 존재하는 자연 상태의 사포닌 성분인 진세노사이드 Rb1, Rb2, Rc 등은 체내로 직접 흡수되지 않고, Rh2, Compound-K 등과 같은 최종대사물로 전환되어 흡수되는데, 발효홍삼은 이러한 생물학적 전환을 사람의 장내 유익균인 유산균(*Bifidobacterium longum* H-1)을 이용해 장에서 신속하게 흡수되어지도록 한 것(19)으로 그 동안 밝혀진 홍삼의 생리활성성분들이 더욱 잘 흡수 발현될 수 있도록 한 것이다.

동물실험에서는 발효홍삼이 식후 혈당증가를 저하시키는 효과를 보였으며 또한 당뇨병 세포모델에서도 산화스트레스의 개선효과를 보여주었다(20). 그러나 이들은 세포 및 동

*Corresponding author. E-mail: hanjs@pusan.ac.kr
Phone: 82-51-510-2836, Fax: 82-51-583-3648

물실험을 통한 것으로 아직 발효홍삼 추출물의 다양한 효능이나 생리활성성분 등에 대한 임상 연구는 미비한 실정이다.

따라서 본 연구는 홍삼추출물을 발효하여 그 발효추출물을 제2형 당뇨병 환자에게 섭취시킴으로써 그들의 혈당조절, 인슐린 저항성 개선 및 간기능과 신장 기능 검사로 안전성 여부를 확인하여 당뇨병 치료 보조제로서 유용성을 검증하고 더 나아가 당뇨병 환자의 삶의 질 개선 및 사망률 감소에 기여하고자 한다.

내용 및 방법

연구대상 및 기간

본 연구는 부산 P병원 내분비내과에서 미국 당뇨병학회(ADA) 기준에 따라 공복 혈당 126 mg/dL 이상인 제2형 당뇨병으로 진단받은 환자들 중 합병증이 없으며 본 연구의 취지에 동의하여 연구에 참여하기로 한 자를 대상으로 하였으며, 인슐린치료를 받고 있거나 혈당조절이 불안정하거나 신장 또는 간기능에 이상이 있는 환자는 제외하였다. 실험 전 대상자의 권리보호를 위해 개개인을 면담하여 본 연구의 취지를 설명하고 참여 동의서를 작성하였다. 대상자들은 경구혈당강하제로 그들의 당뇨병을 조절하고 있었으며, 주로 그릴메피라이드(아마릴 정, 한독약품, 서울, 한국)와 글리벵클라마이드(유글루론 정, 종근당제약, 서울, 한국)와 같은 성분의 약제를 복용하였다. 대상자 모집에서 총 53명의 당뇨병 환자가 채혈과 설문조사에 참여하였다. 연구대상자 중 신장이나 간 기능에 이상이 있거나 약물 조절가능성이 있는 환자 7인을 제외하여 실제 실험참여자 46명이었다. 그중 8명이 임상시험 도중 불참의사를 밝혀 마지막까지 연구에 임하였던 환자는 실험군 20명, 위약군 18명으로 총 38명이었다. 연구기간은 2007년 2월 24일부터 2007년 7월 21일까지이며 매주 토요일마다 한 주간 모집된 임상시험자를 실험군과 위약군으로 무작위로 나누고, 주별 모집된 그룹별로 12주간 진행하였다.

발효홍삼추출물의 시료조제 및 섭취

본 실험에 사용한 발효홍삼추출물 캡슐과 위약 캡슐은 (주)구안산업의 도움을 받아 제조가공하여 실험에 사용하였다. 발효홍삼은 한국산 고려 인삼을 건조하기 전 단계에서 섭씨 95°C로 찌서 말린 홍삼을 60% 에탄올로 추출해 감압 농축한 농축액에 *Bifidobacterium longum* H-1을 이용해 발효시킨 다음 동결건조의 과정을 거친 후 분말화한 것을 390 mg씩 한 캡슐로 만들어 실험에 사용하였다. 발효홍삼 캡슐의 섭취는 하루에 두 번 아침, 저녁 식전 공복상태에서 한 캡슐씩 하루 780 mg을 섭취하였다. 위약군은 동량의 cellulose를 실험군과 동일하게 제조한 후 같은 방법으로 섭취하도록 하였다. 또한 연구대상자가 자기가 섭취한 식품에 대한 기대로 인해 결과에 영향을 줄 수 있는 반응을 줄이기 위해 이중 맹검법을 사용하였다.

일반사항 및 신체계측

일반사항은 개개인을 면담하여 설문지로 조사되었으며 연령, 성별, 교육정도, 당뇨병 유병기간을 조사하였고, 생활습관으로는 흡연, 음주, 운동 등의 특성을 조사하였다. 당뇨병 환자에서 발효홍삼추출물의 섭취가 신체에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실험 시작 전 1차 조사와 실험이 끝난 후 2차 조사에서 신장, 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레를 측정하였다. 신장은 신발을 벗고 직립 자세를 취하게 하고 귀와 눈이 수평이 되게 하여 신장계를 이용하여 mm 단위까지, 체중은 가벼운 옷을 입은 상태에서 체중계를 사용하여 0.1 kg 단위까지 측정하였고, 계속치로부터 체질량지수(Body mass index, BMI=체중(kg)/[신장(cm)]²)를 산출하였다. 또한 허리둘레는 배꼽 부분의 수평둘레를, 엉덩이둘레는 배꼽과 대퇴골 사이의 최대 수평둘레를 측정하여 허리엉덩이 둘레비(허리둘레/엉덩이둘레)를 계산하였다. 혈압은 간호사의 도움을 얻어 수은 혈압계를 이용하여 최소 5분 이상 안정시킨 대상자가 편하게 앉은 자세에서 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다.

혈액 채취 및 생화학적 분석

연구대상자의 혈액검사에 사용된 혈액은 실험 전후에 10 시간 공복 상태에서 이루어졌으며 정맥혈을 채취하여 공복 혈당은 Hexokinase법(21)으로 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)로 측정하였고, 장기간의 혈당 조절지표로 사용되는 당화혈색소는 Turbidimetric Immunoassay(TIA)법(21)으로 Integra 400(Roche, Basel, Switzerland)으로 측정하였다. 혈청의 지질성분 중 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics)를 이용한 효소법(21)으로 분석하였으며, 혈청 LDL-콜레스테롤은 Friedewald식(22)에 의해 계산하였다. 간기능 검사인 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), γ -glutamyl transferase(GTP)는 Enzyme immunoassay법(21)으로, 신장기능 검사인 blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine은 colorimetry법(21)으로 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics)를 이용하여 분석하였다.

인슐린 분비능 및 인슐린 저항성 측정

공복 인슐린은 Chemiluminescent Immunoassay(CLIA)법(21)으로 Immulite 2500(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)로 분석하였다. 인슐린 저항성은 Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance(HOMA_{IR})를 이용하여 계산하였다(23).

통계분석

본 연구는 SPSS program package(version 11.0)를 이용하여 분석하였고 각 항목에 따라 빈도와 백분율, 평균과 표준편차로 표시하였다. 일반사항 및 생활습관은 χ^2 을 이용하

여 분석하였고, 발효홍삼추출물 섭취 전과 섭취 12주 후의 혈당 및 당화혈색소 농도, 혈청 인슐린 농도, 혈청 지질 및 지단백 농도, 간 및 신장 기능검사의 유의성 검증은 paired *t*-test에 의해 이루어졌다.

결과 및 고찰

연구대상자의 일반적 특성 및 생활습관

연구대상자는 총 38명이었고, 연령분포는 30세에서 69세까지로 발효홍삼군은 56.00±7.17세, 위약군은 51.22±10.77세, 전체 평균 53.74±9.25세였으며 유의적 차이는 없었다. 연령별로는 50~59세가 발효홍삼군에서 45.0%, 위약군에서 44.4%로 가장 많았다. 교육수준은 발효홍삼군에서 중졸 45.0%, 고졸 35.0%, 대졸 이상 20.0%로 조사되었고, 위약군에서는 중졸 27.8%, 고졸 38.9%, 대졸 이상 33.3%로 조사되었다 (Table 1).

조사대상자들의 당뇨병의 이환기간은 발효홍삼군에서 1년 미만이 10.0%, 1~4년 35.0%, 5~9년 20.0%, 10년 이상이 35.0%로 나타났고, 위약군에서는 1년 미만이 16.7%, 1~4년 38.9%, 5~9년 27.8%, 10년 이상이 16.7%로 나타나 전체적으로 1~4년이 36.8%로 가장 많았으며 두 군 간에 비슷한

유병률을 나타내었다. 조사대상자들의 체중상태를 표준체중백분율(PIBW)에 의해 90% 미만이면 저체중, 90~110% 미만이면 정상체중, 110~120% 미만이면 과체중, 120% 이상을 비만으로 정하였을 때(24,25), 전체적으로 과체중과 비만인 경우가 55.2%로 큰 비중을 차지하였으며, 일반적 특성 및 임상적 특성은 두 군 간에 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다.

당뇨병 환자의 흡연은 지질과산화물을 증가시키고 인슐린 저항성을 유도하여 당뇨병으로 인한 심혈관계합병증 발병의 위험인자로 여겨지고 있으나(26), 전체 대상자에서 31.6%가 흡연자이고 26.3%가 발병 후 담배를 끊은 상태였으며 비흡연자는 총 42.1%로 나타났다. 음주는 전혀 하지 않는 경우가 전체 57.9%였으나, 주 3회 이상 과도한 음주도 15.8%로 나타났다. 2008년 국민건강영양조사 보고에 따르면 우리 국민의 27.3%가 지속적 흡연을, 58.7%가 음주를 하였는데(27) 본 연구결과에서 음주를 하지 않는 당뇨병환자는 국민영양조사 결과보다 많은 반면에, 흡연자의 비율은 더 높았다. 운동요법은 비만한 제2형 당뇨병환자들이 식이요법과 병행하면 체중조절에 매우 효과적이며 말초조직의 순환혈류량을 증가시키고 근육 및 지방세포의 인슐린 수용체의 감수성과 인슐린 반응도 증가되어 결과적으로 인슐린의 말초조직에

Table 1. General characteristics and lifestyle factors of the subjects

					N (%)	
Characteristics		Placebo (n=18)	FRG (n=20)	Total (n=38)	χ^2 value	p value
Age (years)	30~39	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.3)	2.779	0.427
	40~49	4 (22.2)	4 (20.0)	8 (21.1)		
	50~59	8 (44.4)	9 (45.0)	17 (44.7)		
	60~69	4 (22.2)	7 (35.0)	11 (28.9)		
	Mean±SD	51.22±10.77 ^{NS}	56.00±7.17	53.74±9.25		
Sex	Male	11 (61.1)	12 (60.0)	23 (60.5)	0.005	0.944
	Female	7 (38.9)	8 (40.0)	15 (39.5)		
Education level	Middle school	5 (27.8)	9 (45.0)	14 (36.8)	1.442	0.486
	High school	7 (38.9)	7 (35.0)	14 (36.8)		
	Collage and above	6 (33.3)	4 (20.0)	10 (26.3)		
Duration of diabetes (years)	<1	3 (16.7)	2 (10.0)	5 (13.2)	1.811	0.613
	1~4	7 (38.9)	7 (35.0)	14 (36.8)		
	5~9	5 (27.8)	4 (20.0)	9 (23.7)		
	≥10	3 (16.7)	7 (35.0)	10 (26.3)		
Distribution of body weight	Underweight	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	2.369	0.499
	IBW	7 (38.9)	9 (45.0)	16 (42.1)		
	Overweight	6 (33.3)	4 (20.0)	10 (26.3)		
	Obesity	4 (22.2)	7 (35.0)	11 (28.9)		
Smoking	Non-smoker	6 (33.3)	10 (50.0)	16 (42.1)	5.510	0.064
	Ex-smoker	3 (16.7)	7 (35.0)	10 (26.3)		
	Smoker	9 (50.0)	3 (15.0)	12 (31.6)		
Drinking	None	9 (50.0)	13 (65.0)	22 (57.9)	1.025	0.599
	Mild (≤2 times/week)	6 (33.3)	4 (20.0)	10 (26.3)		
	Heavy (≥3 times/week)	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (15.8)		
Exercise	None	4 (22.2)	6 (30.0)	10 (26.3)	4.015	0.260
	1~2 times/week	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (15.8)		
	3~4 times/week	6 (33.3)	9 (45.0)	15 (39.5)		
	≥5 times/week	5 (27.8)	2 (10.0)	7 (18.5)		

FRG: fermented red ginseng, IBW: ideal body weight. NS: not significant.

Table 2. Changes in anthropometric and blood pressure characteristics of the subjects after 12 weeks of FRG supplement

Characteristics	Placebo (n=18)		FRG (n=20)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
Height (cm)	166.14±11.17 ^{1)NS}	166.18±11.17	163.92±9.95	163.92±9.95
Weight (kg)	66.79±14.43	66.53±14.70	66.47±10.08	66.17±10.79
BMI (kg/m ²)	23.95±3.03	23.87±3.17	24.78±2.72	24.66±2.95
WC (cm)	87.49±9.71	88.16±9.05	90.38±8.77	90.49±8.89
HC (cm)	97.36±6.02	97.56±5.78	99.93±5.75	100.01±6.22
WHR	0.90±0.05	0.90±0.05	0.90±0.05	0.90±0.05
SBP (mmHg)	121.39±15.30	117.50±15.70	122.00±17.70	116.25±15.20
DBP (mmHg)	75.60±11.00	72.20±9.40	73.80±10.40	71.00±11.20

¹⁾Mean±SD. NS: not significant.

FRG: fermented red ginseng, BMI: body mass index (body weight (kg)/ height (m)²), WC: waist circumference, HC: hip circumference, WHR: waist to hip ratio, BP: blood pressure, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

대한 효과를 향상시킨다(28). 본 연구에서는 전체 환자에서 운동을 전혀 하지 않는 경우가 26.3%였고 주 3~4회 운동하는 경우는 39.5%로 가장 많이 나타났으며 주 5회 이상 운동하는 경우도 18.5%로 나타나 운동을 하지 않는 사람보다 하는 사람이 2배 이상 많은 것으로 조사되었다. 생활습관에서도 발효홍삼군과 위약군간 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다.

신체계측치와 혈압의 변화

연구대상자의 발효홍삼 및 위약 섭취 후의 신체계측치 및 혈압의 변화는 Table 2에 나타내었다. 발효홍삼군에서 체중은 실험 전 66.47±10.08 kg에서 실험 후 66.17±10.79 kg으로 변화를 보이지 않았으며, 위약군에서도 역시 66.79±14.43 kg에서 66.53±14.70 kg으로 유의한 차이가 없었다. 허리둘레는 발효홍삼군의 경우 실험 전 90.38±8.77 cm에서 실험 후 90.49±8.89 cm로 변화가 없었고, 위약군에서도 87.49±9.71 cm에서 88.16±9.05 cm로 유의적이지 않았다. 따라서 BMI도 발효홍삼군이 24.78±2.72 kg/m²에서 24.66±2.95 kg/m²로, 위약군은 23.95±3.03 kg/m²에서 23.87±3.17 kg/m²로 두 군 모두 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 허리엉덩이둘레비는 발효홍삼군의 경우 0.90±0.05에서 0.90±0.05로 차이가 없었고, 위약군의 경우도 동일한 결과를 나타내었다. 그러므로 발효홍삼은 제 2형 당뇨병 환자의 신체계측치에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

혈압의 변화는 발효홍삼군에서 실험 전후 수축기 혈압이 122.00±17.70 mmHg에서 116.25±15.20 mmHg로, 이완기 혈압은 73.80±10.40 mmHg에서 71.00±11.20 mmHg로 거

의 변화가 없었다. 위약군의 경우에 수축기 혈압이 121.39±15.30 mmHg에서 117.50±15.70 mmHg, 이완기 혈압이 75.60±11.00 mmHg에서 72.20±9.40 mmHg로 혈압에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 당뇨병환자에 있어 고혈압인 경우 혈압강하제를 복용하고 있어 발효홍삼 섭취에 따른 혈압의 변화가 적은 것으로 사료된다.

혈당 및 당화혈색소 변화

대상자의 공복혈당 및 당화혈색소의 변화는 Table 3과 같다. 발효홍삼 섭취군의 공복혈당은 136.29±16.45 mg/dL에서 127.71±17.74 mg/dL로 유의하게(p<0.05) 감소하였으며, 당화혈색소 역시 7.36±1.02%에서 6.96±0.93%로 유의하게(p<0.05) 감소하였다. 반면에 위약군에서는 공복혈당이 145.70±27.47 mg/dL에서 142.80±31.18 mg/dL로 변화가 없었으며, 당화혈색소도 7.48±1.22%에서 7.29±0.93%로 유의적 차이를 나타내지 않았다. 따라서 발효홍삼 섭취가 장기간 평균 혈당 관리의 지표인 당화혈색소를 유의하게 감소시킨 것으로, 발효홍삼의 혈당강하 효과에 대한 가능성을 제시할 수 있을 것으로 사료된다. 고혈당에 대한 인삼 사포닌의 억제작용에 관한 연구(29)에서 인삼 사포닌은 간과 근육에서 glycogen 산화에 관여하는 효소계에 작용하는 것으로 추정하였고, 부분 정제된 사포닌이 정상 쥐에서의 지방대사 및 당류대사와 연관된 여러 가지 대사반응을 촉진한다는 보고(30)와 같이 발효홍삼추출물의 사포닌 성분이 환자들의 혈당강하에 관여할 것으로 사료된다.

또한 공복혈당보다 당 조절 상태에 더 안정적 지표라 할 수 있는 당화혈색소 수치에 따라 고당화혈색소군(HbA1c≥

Table 3. Changes in blood glucose, glycosylated hemoglobin and insulin levels of the subjects after 12 weeks of FRG supplement

	Placebo (n=18)		FRG (n=20)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
FBG (mg/dL)	145.70±27.47 ^{1)NS}	142.80±31.18	136.29±16.45	127.71±17.74*
HbA _{1c} (%)	7.48±1.22	7.29±0.93	7.36±1.02	6.96±0.93*
Insulin (μU/mL)	8.90±2.90	7.64±3.35*	9.18±3.00	7.33±2.12*

¹⁾Mean±SD. NS: not significant. *p<0.05 by paired t-test.

FRG: fermented red ginseng, FBG: fasting blood glucose, HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin.

Fig. 1. Changes in HbA1c by HbA1c levels of FRG group after 12 weeks of FRG supplement. HbA1c: glycosylated hemoglobin, FRG: fermented red ginseng, HHG: high HbA1c level group (HbA1c $\geq 8\%$, n=5), LHG: low HbA1c level group (HbA1c $< 8\%$, n=15). *p<0.05 by paired *t*-test.

8%)과 저당화혈색소군(HbA1c<8%)으로 분류하여 발효홍삼의 섭취에 따른 변화는 Fig. 1에 나타내었다. 그 결과를 보면 저당화혈색소군에서는 유의적 차이가 없는 반면, 고당화혈색소군은 8.45±0.56%에서 7.82±0.53%로 유의적(p<0.05)으로 감소하여 발효홍삼은 당화혈색소가 높은 고혈당의 환자들에게 그 효과가 보다 높을 것으로 나타났다.

혈중지질의 변화

대상자의 혈중지질 변화는 Table 4와 같다. 발효홍삼군의 총 콜레스테롤은 154.70±42.30 mg/dL에서 156.75±38.01 mg/dL로 거의 변화가 없었고 LDL-콜레스테롤은 90.70±32.63 mg/dL에서 87.10±27.22 mg/dL로 유의적 차이가 없었으며, 위약군에 있어서도 유의한 변화가 없었다. LDL-콜레스테롤의 증가는 동맥경화를 가속화시키고 그 크기가 작을수록 동맥경화 형성이 더욱 가속화되며 인슐린 저항성을 가진 경우 크기가 감소되어 있는데(31), 본 연구대상에 있어 혈청지질이 매우 높은 환자는 발효홍삼군과 위약군 모두 지질개선제를 복용하고 있어 발효홍삼 섭취에 따른 혈청지질에 변화가 미미한 것으로 보인다.

인슐린 분비능 및 인슐린 저항성 변화

혈청인슐린은 대조군과 발효홍삼군 모두 실험 전과 후 유의하게 감소하였다. 그러나 발효홍삼군은 실험 전 9.18±3.00 μ IU/mL에서 실험 후 7.33±2.12 μ IU/mL로 위약군에 비해 실험 전 높은 수치였으며, 발효홍삼 섭취 후 감소 정도도 대

Fig 2. Changes in HOMA-IR of the subjects after 12 weeks of FRG supplement. Placebo (n=18), FRG: fermented red ginseng (n=20), HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance. **p<0.01 by paired *t*-test.

조군에 비해 큰 것으로 나타났다(p<0.05, Table 3). 인슐린은 혈액속의 포도당을 근육, 간, 지방조직 등에서 효과적으로 이용하도록 하는데 가장 중요한 역할을 한다. 같은 혈당이라도 혈중 인슐린이 높다는 것은 동일한 상태를 유지하는데 많은 인슐린이 필요하다는 것이다. 바꾸어 말하면 그만큼 인슐린의 작용이 떨어지는 것을 의미하고, 이러한 상태를 인슐린 저항성이라 한다(32). 따라서 제 2형 당뇨병자에 있어 인슐린 분비는 증가하고 고인슐린혈증이 유발될 수 있고, 유병기간이 길어질수록 인슐린 분비저하와 함께 혈당 조절이 악화된다. 당뇨병 치료에 있어서도 인슐린 분비능이 높은 군에서는 인슐린 저항성을 개선하기 위해 식사, 운동, 체중감량이 매우 중요하고 인슐린 감작제 투여를 고려하며 인슐린 분비능이 낮은 군에서는 혈당 조절이 불량하므로 인슐린 투여 등을 적극적으로 고려해야 한다고 하였다(33). 본 연구대상자는 경구 혈당강하제로만 그들의 당뇨병을 조절하는 상태의 환자들로서, 이들이 발효홍삼 추출물을 섭취함으로써 혈당이 낮아지고 인슐린 분비가 감소되었다는 것은 인슐린 저항성 개선에 발효홍삼추출물이 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

인슐린 저항성에 대한 결과를 보면 위약군에서는 유의적 변화가 없는 반면, 발효홍삼군에서는 섭취 전 3.11±1.13 mmol/L에서 섭취 후 2.23±0.71 mmol/L로 유의한(p<0.01) 감소를 나타내었다(Fig. 2). 인슐린 저항성은 비만, 운동부족, 정신적 스트레스, 유전적 감수성이 있는 사람에게서 잘 발생하며 복부비만, 지질이상혈증, 고혈압, 내당능 장애 등

Table 4. Changes in serum lipid levels of the subjects after 12 weeks of FRG supplement

	Placebo (n=18)		FRG (n=20)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
T-Chol (mg/dL)	167.61±39.52 ^{1)NS}	167.94±45.61	154.70±42.30	156.75±38.01
TG (mg/dL)	112.59±53.28	124.35±53.72	104.25±43.59	110.56±41.90
HDL-C (mg/dL)	42.47±9.47	39.35±9.58	38.40±5.93	37.55±4.73
LDL-C (mg/dL)	99.89±32.26	102.06±41.18	90.70±32.63	87.10±27.22

¹⁾Mean±SD. NS: not significant.

FRG: fermented red ginseng, T-Chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: HDL-cholesterol, LDL-C: LDL-cholesterol.

Table 5. Changes in liver and kidney function of the subjects after 12 weeks of FRG supplement

		Placebo (n=18)		FRG (n=20)	
		Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
AST (IU/L)		21.78±5.83 ^{1)NS}	23.39±5.77	22.65±4.15	25.95±8.64
ALT (IU/L)		22.00±6.53	22.22±9.66	23.25±6.79	23.95±8.60
γ -GTP (IU/L)		21.06±11.48	24.38±11.52	24.79±15.94	25.63±17.01
BUN (mg/dL)		16.18±4.59	15.64±4.51	19.36±4.67	19.33±4.36
Creatinine (mg/dL)	Male	1.14±0.22	1.05±0.09	1.13±0.08	1.16±0.14
	Female	0.86±0.08	0.93±0.05	0.86±0.13	0.91±0.10

¹⁾Mean±SD. NS: not significant.

FRG: fermented red ginseng, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, γ -GTP: γ -glutamyl transpeptidase.

이 동반되는 상태로(34) 인슐린 저항성이 높을 경우 제2형 당뇨병에서는 근육과 지방조직에서 인슐린의 증가를 알아채지 못하여 인슐린의 작용이 일어나지 않는다. 인슐린 저항성이 있는 사람에서는 심혈관질환, 당뇨병에 의한 사망률이 증가한다(35). 즉 혈당조절과 합병증 관리를 위해서는 인슐린 분비능뿐만 아니라 인슐린 저항성을 고려한 치료법의 선택이 매우 중요하므로(36) 본 연구의 결과와 같이 발효홍삼에 의한 인슐린 저항성의 개선이 당뇨병 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

간기능 및 신장기능의 변화

약물 또는 특정 식품의 지속적인 섭취에 대한 안전성 검사로 주로 사용되는 간기능 검사는 앞선 연구에 있어서도 많이 이용된 검사 항목으로(37-39) 외부의 독성 물질에 의한 간조직 파괴로 간세포에서 유출되는 혈중 AST와 ALT 그리고 γ -GTP의 수치를 측정하여 발효홍삼의 섭취에 따른 안전성 검증을 위해 실시하였다. AST의 경우 38 IU/L 이하, ALT는 43 IU/L 이하, γ -GTP는 11~50 IU/L를 정상범위로 한다(21).

간 기능 검사결과는 Table 5에 나타내었다. 발효홍삼의 12주간 섭취 후 AST는 발효홍삼군에서 22.65±4.15 IU/L에서 25.95±8.64 IU/L로 유의적 차이가 없었으며 정상범위에 속하였다. ALT도 23.25±6.79 IU/L에서 23.95±8.60 IU/L로 변화가 없었으며 모두 정상범위에 속하였다. γ -GTP의 경우 24.79±15.94 mg/L에서 25.63±17.01 mg/L로 정상범위 내에 수치를 나타내었다. 따라서 발효홍삼의 장기간 섭취는 간 기능 검사 상에서는 인체에 독성작용을 나타내지 않는 것으로 사료된다.

신장기능 검사로 blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine을 측정하였다. BUN은 urea와 동의어로 취급하며 단백질의 최종 대사산물로 생성된 아미노산이 체내에서 탈아미노화하여 암모니아가 되고 오르니틴 회로에 의해 urea로 합성된 후 체순환에 들어가 대부분 신사구체에서 체외로 배설되므로 신장질환과 관계가 깊다(21). Creatinine은 근육의 수축 에너지로서 creatine phosphate에서 생성된 creatine에서 탈수되어 생긴 대사 종말산물이다. Creatinine은 보통의 식사나 운동 등의 외적 영향을 받지 않아 거의 일정한 혈청 측정치를 유지하며 신사구체에서 여과되어도 세뇨관에서 재흡수가

잘 이루어지지 않고 요 중으로 배설되는 점에서 혈청 creatinine 상승은 신질환 진단에 중요한 지표가 된다(21). 발효홍삼 12주간 섭취 후 BUN은 발효홍삼군에서 19.36±4.67 mg/dL에서 19.33±4.36 mg/dL로 거의 변화가 없었고 정상범위(5~23 mg/dL)에 속하는 것으로 나타났다(Table 5). Creatinine도 남여 모두 발효홍삼 섭취 후 유의적 변화가 없었으며 정상 수치를 나타냈었다. 따라서 본 실험으로 발효홍삼을 12주간 일일 780 mg 섭취 시 인체에 대한 독성이 없으므로 간 및 신장에 부담을 주지 않고 혈당과 인슐린 저항성에 도움을 줄 수 있는 안전한 치료 보조제로서 사용될 수 있음을 기대할 수 있다.

요 약

본 연구는 홍삼추출물을 *Bifidobacterium longum* H-1로 발효시켜 인삼사포닌을 체내에서 흡수가 잘 되는 형태로 변화시킨 발효홍삼을 제2형 당뇨병환자에게 아침과 저녁 식전에 한 캡슐씩 하루 780 mg을 섭취하였다. 위약군은 동량의 cellulose를 실험군과 동일하게 제조한 후 같은 방법으로 섭취하도록 하였다. 연구대상자는 약물이나 식사로만 치료하는 총 38명의 제2형 당뇨병 환자로 발효홍삼군 20명(남자 12, 여자 8), 위약군 18명(남자 11, 여자 7)으로 구성되었으며, 두 군의 일반적 특성 및 생활습관은 유의적인 차이가 없었다. 연구결과 발효홍삼을 섭취한 군에서의 공복혈당은 136.29±16.45 mg/dL에서 127.71±17.74 mg/dL로 유의하게($p<0.05$) 감소하였으며, 당화혈색소 역시 7.36±1.02%에서 6.96±0.93%로 감소하였다. 특히 당화혈색소가 8% 이상인 고당화혈색소군에서 유의적으로($p<0.05$) 감소하는 것으로 나타났다. 인슐린 저항성은 대조군에서는 유의적 변화가 없는 반면, 발효홍삼군에서는 섭취 전 3.11±1.13 mmol/L에서 섭취 후 2.23±0.71 mmol/L로 유의한($p<0.01$) 감소를 나타내었다. 혈청지질 변화는 없었으며, LDL-콜레스테롤도 발효홍삼군에서 유의한 변화가 없었다. 간 기능 지표인 AST, ALT, γ -GTP와 신장기능 지표인 BUN, creatinine에서 유의적인 차이를 나타내지 않았으며, 정상범위에 속하여 발효홍삼의 안전성을 확인하였다. 이상의 연구 결과 한국인 제2형 당뇨병 환자에 있어 발효홍삼은 혈당 및 당화혈색소 감소와 인슐린 저항성 개선에 효과적인 것으로 나타났으며, 인체 안전성

지표인 간 및 신장 기능도 정상으로 확인되었으므로 당뇨병 환자의 혈당 개선을 통해 합병증지연 또는 예방에 있어 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음

문 헌

1. Van de Laar FA. 2008. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 4: 1189-1195.
2. Hillebrand I, Boehme K, Frank G, Fink H, Berchtold P. 1979. The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin and triglyceride levels in man. *Res Exp Med* 175: 81-86.
3. Fonteles MC, Huang LC, Lerner J. 1996. Infusion of pH 2.0 D-chiro-inositol glycan insulin putative mediator normalizes plasma glucose in streptozotocin diabetic rats at a dose equivalent to insulin without inducing hypoglycaemia. *Diabetologia* 39: 731-734.
4. Melander A, Lebovitz HE, Faber OK. 1990. Sulfonylureas. Why, which, and how? *Diabetes Care* 13: 18-25.
5. Grover JK, Vats V, Rath SS. 2000. Anti-hyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *J Ethnopharmacol* 73: 461-470.
6. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A. 2006. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 46-56.
7. Sievenpiper JL, Sung MK, Buono MD, Lee KS, Nam KY, Arnason JT, Leiter LA, Vuksan V. 2006. Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: Results from sequential preparation- and dose-finding studies. *J Am Coll Nutr* 25: 100-107.
8. Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravkovic U, Xu Z, Vidgen E. 2000. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1009-1013.
9. Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Koo VY, Wong E, Beljan-Zdravkovic U, Francis T, Jenkins AL, Leiter LA, Josse RG, Xu Z. 2000. American ginseng improves glycemia in individuals with normal glucose tolerance: effect of dose and time escalation. *J Am Coll Nutr* 19: 738-744.
10. Vuksan V, Sievenpiper JL, Wong J, Xu Z, Beljan-Zdravkovic U, Arnason JT, Assinewe V, Stavro MP, Jenkins AL, Leiter LA, Francis T. 2001. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 73: 753-758.
11. Kim DJ, Seong KS, Kim DW, Ko SR, Chang CC. 2004. Antioxidative effects of red ginseng saponins on paraquat-induced oxidative stress. *J Ginseng Res* 28: 5-10.
12. Choi JE, Han JS, Kang SJ, Kim KH, Kim KH, Yook HS. 2010. Saponin contents and physicochemical properties of red ginseng extract pouch products collected from ginseng markets in Korea. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39: 1660-1665.
13. Shin YS. 2010. Comparisons of ginsenosides and anti-inflammatory effects of white ginseng and puffed red ginseng. *Korean J Food Sci* 26: 475-480.
14. Sanata S, Kondo N, Shoji J, Tanaka O, Shibata S. 1974. Studies on the saponins of ginseng. I. Structure of ginsenoside-R₀, Rb₁, Rb₂, Rc and Rd. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 22: 421-428.
15. Kitagawa I, Taniyama T, Shibuya H, Nota T, Yoshikawa M. 1987. Chemical studies on crude drug processing. V. On the constituents of ginseng radix rubra (2): Comparison of the constituents of white ginseng and red ginseng prepared from the same *Panax ginseng* root. *Yakugaku Zasshi* 107: 495-505.
16. Kimura M, Waki L, Chujo T, Kikuchi T, Hiyama C, Yamazaki K, Tanaka O. 1981. Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *J Pharm Dyn* 4: 410-417.
17. Yokozawa, KobaYashi T, Oura H, Kawashima Y. 1985. Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb₂ in streptozotocin-diabetic rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 33: 869-872.
18. Kim CM, Han GS. 1985. Radioprotective effects of ginseng proteins. *Yakhak Hoeji* 29: 246-252.
19. Park SJ, Kim DH, Kim SS. 2006. Preparation and quality characteristics of the fermentation product of ginseng by lactic acid bacteria (FGL). *J Ginseng Res* 30: 88-94.
20. Je JH. 2007. Antidiabetic and oxidative stress relieving effects of fermented red ginseng. *MS Thesis*. Pusan National University, Busan, Korea.
21. Seoul Medical Science Institute. 2005. SCL examination guidebook.
22. 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.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
24. Buckingham KW. 1985. Effect of dietary polyunsaturated/saturated fatty acid ratio and dietary vitamin E on lipid peroxidation in the rat. *J Nutr* 115: 1425-1435.
25. Lee KH. 2010. A comparative study on obesity judgment criteria in the frequently used obesity indices. *The Res J Costume Culture* 18: 93-108.
26. Cho NH. 2005. Prevalence of diabetes and management status in Korean population. *Kor J Medicine* 68: 1-3.
27. Korean National Health and Nutrition Examination Survey. 2008. Ministry for Health and Welfare, Korea.
28. The Korean Nutrition Society. 2006. Dietary Reference Intakes for Koreans.
29. Ng TB, Yeung HW, Lee HB. 1985. Hypoglycemic constituents of *Panax ginseng*. *Gen Pharmacol* 16: 549-552.
30. Lee HA, Kwon SO. 1997. Hypoglycemic action of components from red ginseng: (I) Investigation of the effect of ginsenosides from red ginseng on enzymes related to glucose metabolism in cultured rat hepatocytes. *Korean J Ginseng Sci* 21: 174-186.

31. Takagi H, Umemoto T. 2011. Low-density lipoprotein cholesterol-independent effects of statins on coronary artery disease. *Am J Cardiol* 107: 336-343.
32. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. 2002. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 78: 479-486.
33. Kang JM, Lee WY, Kim JY, Yun JW, Kim SW. 2002. Relationship between C-peptide, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes. *Korean Diabetes J* 26: 490-499.
34. Isomaa B. 2003. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 73: 2395-2411.
35. Beck-Nielsen H. 1999. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 58 (Suppl. I: 7-10); discussion 75-82.
36. Rhee SY, Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo JT. 2007. Insulin secretion and insulin resistance in newly diagnosed, drug naive prediabetes and type 2 diabetes patients with/without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 397-403.
37. Qu X, Pan X, Weidner J, Yu W, Alonzi D, Xu X, Butters T, Block T, Guo JT, Chang J. 2011. Inhibitors of endoplasmic reticulum {alpha}-glucosidases potently suppress hepatitis C virus virion assembly and release. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 1036-1044.
38. Singh N, Rana SV. 2009. Effect of insulin on arsenic toxicity in diabetic rats-liver function studies. *Biol Trace Elem Res* 132: 215-226.
39. Kim HS, Lee JH, Park EJ, Yoon JY, Kim JM, Lim HS, Lee HC, Huh KB. 1994. Effect of enteral nutrition supplementation on glucose metabolism in patients with NIDDM. *Korean J Nutr* 27: 805-818.

(2011년 3월 7일 접수; 2011년 5월 2일 채택)