

고탄수화물 식이 섭취 마우스에서 상업 및 누에 추출물의 혈당강하 효과*

김미선 · 조여원 · 정성현** · 구성자

경희대학교 식품영양학과, 약학과**

Blood Glucose Lowering Effects of Mulberry Leaves and Silkworm Extracts on Mice Fed with High-Carbohydrate Diet

Kim, Mi Sun · Choue, Ryo Won · Chung, Sung Hyun** · Koo, Song Ja

Department of Food and Nutrition, Pharmacy,** Kyung Hee University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Mulberry leaves (*Mori folium*) and silkworm (*Bombyx mori*) are potent inhibitors of intestinal α -glucosidase, and inhibit the digestion of starch and sucrose in the small intestine. They are able to prevent postprandial hyperglycemia and decrease blood insulin levels. In this study, a high-carbohydrate diet (CHO : 67.5%, protein : 20.8%, fat : 11.7%) was received by the control group. In contrast, the experimental groups received a high-carbohydrate diet with extracts of mulberry leaves and silkworm (50mg/100g diet), and acarbose (6.7mg/100g diet). After a 10 week study period, the experimental groups had lower blood glucose and triglyceride levels. The experimental groups tended to have lower Hb A1c levels. Also, blood insulin levels were lower than the control groups in accordance with blood glucose levels. The activities of intestinal α -glucosidase in the middle and distal parts of small intestine were induced by the extracts of mulberry leaves and silkworm in the experimental groups. However, the activities of liver lysosomal glucosidase and the contents of glycogen in the liver were not affected by the mulberry leaf and silkworm extracts nor by acarbose. Mulberry leaves and silkworm were able to prevent sudden postprandial peaks in blood glucose as a result of α -glucosidase inhibition, there by decreasing unnecessary insulin secretion. (*Korean J Nutrition* 31(2) : 117~125, 1998)

KEY WORDS : hyperglycemia · insulin · mulberry leaves · silkworm · acarbose · Hb A1c.

서 론

당뇨병은 현대 의학으로도 근원적으로 치료할 수 있는 방법이 아직 개발되지 못하고 있으며, 혈당이 정상

채택일 : 1997년 12월 9일

*Supported by '96 public health medicine investigation development project research expenses of the public health welfare.

적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료 방법으로 알려져 있다. 현재 당뇨 치료방법으로 식사요법, 운동요법과 함께 약물요법이 시도되고 있으며¹⁻⁷⁾, 우리나라에서는 상당수의 환자들이 의하여 민간요법이 시도되고 있다⁸⁻¹¹⁾. 남문석 등¹²⁾의 연구에 의하면 40세 이상의 인슐린 비의존형 당뇨병환자(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 304명 중 73.9%가 민간요법을 시도해본 경험이 있고, 그 중 93.8%가 기존의 치료와 함께 민간 요법을 병행하고 있으며,

6.2%는 기존의 치료를 중단하고 민간요법만을 시도하고 있는 것으로 나타났다. 민간요법은 과거의 개인적 경험에서 효과가 구전되어 오는 것으로 대부분 과학적 근거가 희박하고 과량섭취로 인한 독성이나 제조공정 및 보관상의 오염, 변질의 위험성을 가지고 있다¹²⁾. 따라서 민간요법으로 쓰이고 있는 약물에 대한 과학적인 접근이 요구된다. 이에 따라 혈당강하에 효과가 있는 것으로 알려져 있는 달개비풀, 인삼 및 달맞이꽃 종자유¹³⁾, 동굴레¹⁴⁾, 결명자, 구기자, 하늘타리 및 우영¹⁵⁾, 그리고 메밀¹⁶⁾ 등에 대한 연구가 진행되었다.

누에는 본초강목을 비롯한 동양의학 고서에 상엽, 상백피, 누에 번데기, 누에고치와 함께 '소갈'의 치료효과가 있음이 기록되어 있다¹⁷⁾¹⁸⁾. 현재까지 누에 관련물질들에 관하여 연구되어온 바를 살펴보면, 스트렙토조토신으로 당뇨병이 유도된 마우스에서 상엽이 강력한 혈당 강하 작용을 하는 것으로 밝혀졌으며¹⁹⁾²¹⁾, 그 작용기전은 장내의 탄수화물 분해 효소를 억제하는 것으로 보고되었다²²⁾. 또한 정 등²³⁾은 상엽에 다량의 myo-inositol이 함유되어 있는 것을 확인하였으며, 이는 당뇨병성 신경병증에 치료 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 한편, 누에는 단당류인 maltose와 sucrose의 혈당 상승억제효과가 있으며, 이 효과는 농도의 존적으로 작용함이 밝혀졌다²⁴⁾. 현재 누에 관련물질에 대한 많은 연구가 진행중이나 이들의 혈당 강하작용의 기전이나 이들의 활성 물질에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 누에와 상엽에서 추출한 활성물질을 고탄수화물식이와 함께 장기간 실험동물에게 섭취시켰을 경우, 혈중 포도당, 인슐린, 당화 헤모글로빈, 중성지방 등의 혈액 성분의 농도와 소장과 간의 glycosidase 활성도에 미치는 영향을 관찰하여 민간요법에 대한 과학적 접근을 통하여 탄수화물 섭취가 많은 한국인에 적합한 당뇨병 치료를 위한 기초 자료를 제공하고자 한다.

연구방법

1. 실험 재료

본 실험에 사용한 상엽(folium mori)과 누에(bombyx mori)는 농촌진흥청 잠사곤충연구소로부터 제공 받았으며, 비교약물로 쓰인 acarbose는 바이엘 코리아로부터 공급받아 실험하였다.

2. 시료 조제

상엽의 경우, 80% 메탄올로 3시간동안 3회 반복 추

출하여 온시 여과한 모든 여액을 감압농축시켜 에틸아세테이트와 증류수를 같은 비율로 넣고 분획하여 수층을 분리하였다. 감압 농축시킨 수층을 메탄올 가용부와 비가용부로 나누고 가용부의 감압농축물을 Sephadex LH-20 column chromatography을 실시하여 분류하였다. 분류된 각 분획을 enzyme assay를 통하여 이당류 분해 효소역제 활성이 70% 이상인 활성분획을 선택한 후 이를 감압 농축, 동결 건조시켜 얻은 분획물질을 SLH이라 명칭하고 본 실험에 이용하였다.

누에의 경우는, 상엽의 경우와 같이 80% 메탄올로 추출한 여액을 농축시켜 메탄올 추출물을 얻은 후, 에틸아세테이트와 증류수로 분획하여 얻은 수층을 감압 농축시켜 SW라 명칭하고 본 실험에 이용하였다.

3. 실험 방법

3주령 ICR계 웅성 마우스를 4군으로 나누어, 탄수화물 67.5kcal%, 지방 20.8kcal%, 그리고 단백질 11.7kcal%를 함유한 고탄수화물식이를 공급받는 군을 Control 군, 그리고 식이 100g당 SLH 혹은 SW 50mg을 공급받는 군을 각각 SLH군, SW군으로 하고 약물 acarbose 6.7mg을 공급받는 군을 Acarbose군으로 나누어 10주간 사육하였다. 각 식이는 직접 조제하여 공급하였으며, 무기질 혼합물과 비타민 혼합물은 AIN⁷⁶⁾를 근거하여 혼합하였다. 10주 사육하는 실험기간 동안 2주에 한번씩 체중과 혈중 포도당 농도를 측정하였고, 실험 마지막 주인 10주에 혈액을 취하여 혈중 인슐린 농도와 당화 헤모글로빈, 중성지방의 농도를 측정하였으며, 소장과 간을 취하여 glycosidase 활성도와 glycogen의 함량을 측정하였다.

4. 생화학적 분석

1) 혈액성분의 농도 측정

혈중 포도당 농도는 trinder 시약을 이용하여 측정하였으며, 혈중 당화 헤모글로빈의 농도는 Hb A1 kit를 이용하여 측정하였다. 혈중 인슐린의 농도는 insulin radioimmunoassay kit을 이용하여 측정하였으며, 혈중 중성지방의 농도는 Triglyceride-UV kit를 이용하여 측정하였다.

2) 소장 효소활성 검색

10주에 채취한 소장을 얼음상에서 생리식염수로 세척하고 십이지장부분을 제거한 후 같은 길이로 세 등분하여 각각을 proximal, middle, 그리고 distal로 구분하여 각 군별, 각 부분별로 효소액을 기질과 반응시켜 glycosidase의 활성도를 측정하였다. 단백질량은 Bradford법²⁵⁾으로 측정하여 단위 단백질당 glycosidase의

specific activity를 계산하였다.

3) 간세포의 라이소좀내 효소활성 및 glycogen 함량

10주 사육 후 희생시킨 각 군의 마우스에서 채취한 간 조직으로부터 lysosome-rich 분획을 분리하여 인공기질 *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside와 반응시켜 라이소좀내 acid α -glycosidase의 활성도를 측정하였고 *p*-nitrophenyl- β -D-galatopyranoside를 기질로 이용하여 acid β -glycosidase의 활성도를 측정하였다.

각 군별 lysosome-rich 분획을 α -amylase와 반응시켜 glycogen을 glucose로 분해시킨 다음 trinder시약을 이용하여 glycogen양을 측정하였다.

6. 통계분석

모든 실험결과와 통계분석은 SAS 통계 프로그램을 이용하여 결과는 평균과 표준오차로 표시하였다. 상엽과 누에 추출물의 섭취에 따른 영향을 검증하기 위해 two way-ANOVA로 분산 분석하였다. 각 군의 평균간의 유의성은 Duncan's multiple range test로 general linear model(GLM)을 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다

결과 및 고찰

1. 식이 섭취량 및 체중의 변화

식이 섭취에 따른 체중의 변화를 살펴보면 네 군 모두 식이 섭취량이나 체중증가에 있어서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 실험 시작시에 모든 실험 군에서 체중의 유의적인 차이가 없었으며, 10주 동안의 식이 섭취량도 네 군에서 유사하였다. 다만, Acarbose 군에서 식이 섭취량이 다른 군들에 비해 약간 많았으며, 체중 증가 정도에 있어서는 다소 낮은 경향을 나타내었다. 다른 연구²⁶⁻²⁹⁾에서는 acarbose섭취 용량에 따라 식이 섭취량이 증가 혹은 감소하나 식이 섭취량에 관계없이

Table 1. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on body weight and food consumption

Groups	Initial weight(g)	Final weight(g)	Food consumption(g/day)
Control	20.0 \pm 1.1	30.0 \pm 3.0	7.3 \pm 0.4
SLH	20.6 \pm 0.7	30.3 \pm 1.5	6.5 \pm 0.5
SW	20.5 \pm 0.7	30.2 \pm 2.0	6.8 \pm 0.5
Acarbose	20.7 \pm 1.0	27.2 \pm 2.8	9.3 \pm 0.7

Control : High-carbohydrate diet of 67.5 kcal % starch
 SLH, SW : 50mg of SLH or SW/100g diet
 Acarbose : 6.7mg acarbose/100g diet
 All value are mean \pm SE

체중 감소를 나타내고 있는 것으로 보고하고 있어 본 실험의 결과와 유사한 경향을 나타냈다. 본 실험도중 Acarbose군에서 실험개체의 손실이 있었는데 이는 다소 높은 용량의 약물을 장기간 복용함에 의한 것으로 사료된다.

2. 혈액 성분의 변화

1) 혈중 포도당 농도

실험 시작 시에 혈당 농도는 110.2~118.0mg/dl로 네 군간에 유의적인 차이 없이 시작되었다(Fig. 1). 실험 2주까지 큰 차이를 보이지 않다가 4주부터 세 실험 군에서 Control 군에 비해 낮은 혈당 농도를 나타냈으며, 이러한 경향은 실험 마지막 주인 10주까지 계속되었다. Acarbose 군의 경우, 혈당이 비교적 낮게 유지되던 실험개체들의 손실로 혈당이 높은 개체들만 남게 되어 평균값이 다소 올라가는 양상을 보였으나 Control 군에 비해 낮은 혈당을 계속 유지하였다.

현재까지 연구된 바에 의하면 상엽이나 누에의 혈당 상승 억제 효과는 소장내의 α -glycosidase의 이당류 분해 작용을 억제시킴에 의한 것으로 밝혀져 있다. 김진영 등¹³⁾의 연구에서 STZ로 인슐린 결핍을 유발한 당뇨쥐에게 달걀비플을 복용시키고 2시간 후에 혈당 농도를 측정한 결과 약 40%의 감소를 관찰하였다. 달걀비

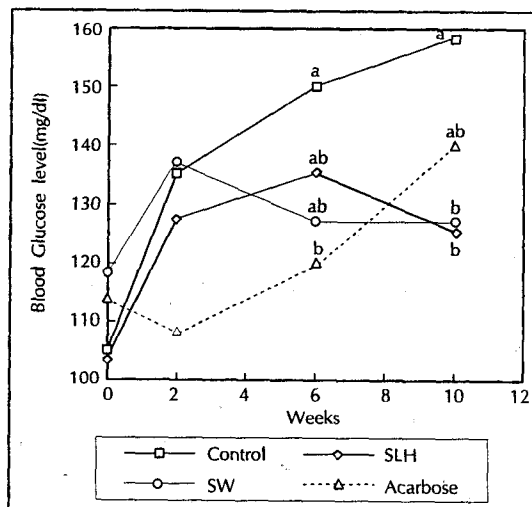


Fig. 1. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on blood glucose level.

Control : High-carbohydrate diet of 67.5kcal% starch. SLH, SW : 50mg of SLH or SW/100g diet. Acarbose : 6.7mg acarbose/100g diet. Four group were fed with experimental diet for 10weeks. Blood glucose level was measured biweekly. Means with the same alphabet are not significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

폴의 혈당강하효과에 대하여 아직 체계적인 기전은 밝혀지지 않았으나, 혈중 인슐린 농도에는 영향을 주지 않으면서 혈당만을 저하시키는 것으로 보고되었다. 한편, 임 숙자 등¹⁵⁾은 STZ로 고혈당증을 유발시킨 마우스에게 결명자, 하늘타리, 등굴레를 섭취시킨 후 혈당을 측정된 결과 각각 54%, 63 %, 그리고 55%의 혈당강하 효과를 확인하였는데, 그 기전으로 인슐린 감수성의 개선과 손상된 β -cell의 기능 회복을 제시하였다.

2) 혈중 당화 헤모글로빈 농도

혈중 당화 헤모글로빈농도를 실험 10주에 측정해 본 결과, SLH 군과 SW 군은 각각 $7.48 \pm 0.5\%$ 와 $7.03 \pm 0.3\%$ 로 Control 군($8.76 \pm 1.9\%$)에 비하여 낮은 경향을 보였다(Fig. 2). 그러나 Acarbose 군은 혈중 당화 헤모글로빈의 농도가 $8.76 \pm 1.9\%$ 로 Control 군과 유사하게 나타났다. SLH 군과 SW 군에서 Control 군에 비해 혈중 당화 헤모글로빈농도가 낮게 나타난 이유는 고탄수화물 식이 섭취로 인해 고혈당을 나타낸 Control 군에 비해 혈당 농도가 SLH 군과 SW군에서 낮게 유지되었기 때문인 것으로 사료된다.

고혈당, 고인슐린혈증, 고지혈증 등과 같은 대사 이상이 상당기간 지속됨으로서 당뇨병성 미세혈관 합병증이 발병하게 된다. 당뇨병성 미세혈관 합병증 중 당뇨병성 망막병증의 경우, 당화 헤모글로빈의 농도가 혈당 농도보다 NIDDM환자의 망막병증 발병과 진행에 대해 더 의미 있는 지표임이 보고된 바 있다³⁰⁾. Klein³⁰⁾의

연구에서는 혈중 당화 헤모글로빈의 농도가 9%에서 11%로 2% 증가할 경우, 망막병증의 위험성은 2배로 증가함을 보고하고 있는데 본 실험 결과에서는 SLH 군과 SW 군에서 당화헤모글로빈 농도가 Control 군에 비해 각각 1.28%와 1.73%가 낮음을 관찰할 수 있었다. 이상의 결과는 상염이나 누에의 활성 추출물질의 섭취가 혈당 농도를 유의성 있게 저하시키며, 당화 헤모글로빈의 농도 또한 저하시키는 경향이 있음을 시사한다고 할 수 있다. 그러나 상염이나 누에의 활성추출물이 헤모글로빈의 비효소적 당화를 억제시켜 당뇨병성 망막병증을 비롯한 고혈당으로 인한 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발병, 예방 및 진행 지연에 효과를 가질 것으로 기대하기 위해서는 보다 심도있는 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

3) 혈중 인슐린 농도

혈중 인슐린 농도를 측정해 본 결과, 혈당 농도가 control 군에 비해 실험 군에서 낮아진 것과 비례하여 인슐린 농도도 Control 군에 비해 실험 군에서 낮은 경향을 보였다(Fig. 3). Control 군의 혈중 인슐린 농도는 $42.8 \mu\text{U/ml}$ 이었으며, SLH 군에서는 $25.4 \mu\text{U/ml}$, SW 군에서는 $24.1 \mu\text{U/ml}$ 로 Control 군에 비해 각각 40.7%와 43.7%가 낮게 나타났으며, 비교약물인 Acarbose 군($23.6 \mu\text{U/ml}$)에서도 Control 군에 비해 44.9%가 낮게 나타났다.

대부분의 NIDDM 환자는 인슐린 저항성에 의해 고

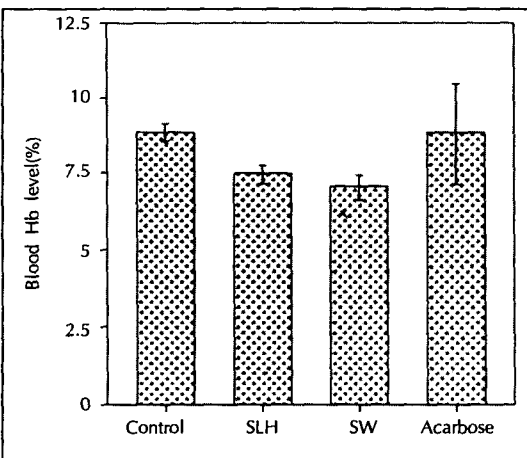


Fig. 2. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on blood Hb A1c level. Control : High-carbohydrate diet of 67.5kcal% starch. SLH, SW : 50mg of SLH or SW/100g diet. Acarbose : 6.7mg acarbose/100g diet. Four groups were fed with experimental diet for 10weeks. Blood Hb A1c level was measured at 10week of experiment.

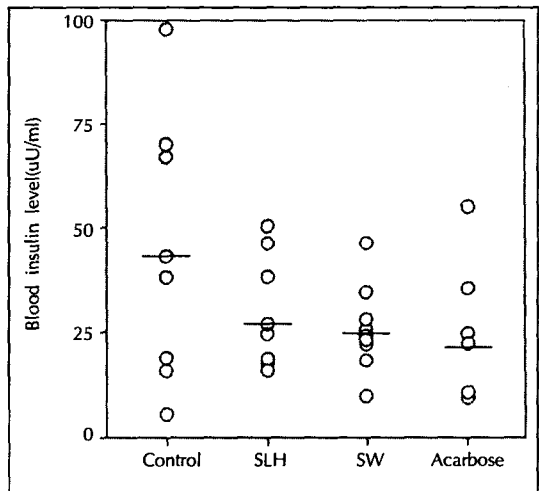


Fig. 3. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on blood insulin level. Four groups receiving High-CHO diet were sampled after 10weeks of treatment with SLH, SW(50mg/100g diet), acarbose(6.7mg/100g diet). Each circle represents individual insulin levels. The bar represents the median value in each groups.

인슐린 혈증이 유발된다. 췌장의 β -cell을 자극하여 인슐린 분비를 촉진시키는 sulfonylurea계 약물은 β -cell 탈진의 부작용과 과도한 인슐린 분비로 인한 고인슐린혈증으로 저혈당을 유발하거나, 간이나 지방 조직에서 지방 합성을 촉진시켜 체중 증가를 일으켜 심혈관계 질환 유발에 관여하기도 한다³¹⁾³³⁾. 고인슐린혈증은 비만과 각 조직의 과성장의 원인이 될 뿐만 아니라 직접적으로 renin-angiotensin-aldosterone system에 영향을 미쳐 혈압상승의 원인이 될 수 있다³⁴⁾. 또한 동맥벽의 대사 장애를 유발하여 동맥경화증의 발생 원인

이 될 수 있으며³⁵⁾ 혈청 지질 대사 이상을 초래하여 동맥 경화증을 더욱 진행시켜 심혈관 질환, 신증, 망막증 등을 악화시키는 것으로 보고되고 있다³⁶⁾³⁷⁾.

정상인을 대상으로 한 대부분의 연구에서는 acarbose투여 후 혈당의 감소와 함께 혈중 인슐린 농도의 감소를 보고하고 있지만, NIDDM 환자를 대상으로 연구한 결과에서는 아직 이견이 많다. 한편, 달걀비료의 경우, 혈당의 감소는 관찰되나 혈중 인슐린 농도에서는 변화가 관찰되지 않았으며, 메밀의 경우에는 실험 대상자중 고인슐린혈증인 환자에게서만 혈중 인슐린 농도의 감소가 관찰되었다¹⁶⁾. 본 연구에 이용된 상업이나 누에의 경우, 혈당의 농도와 함께 혈중 인슐린의 농도도 감소되는 경향을 나타냈는데, 이는 혈당 감소로 인한 인슐린 분비 자극의 감소인 것으로 사료된다.

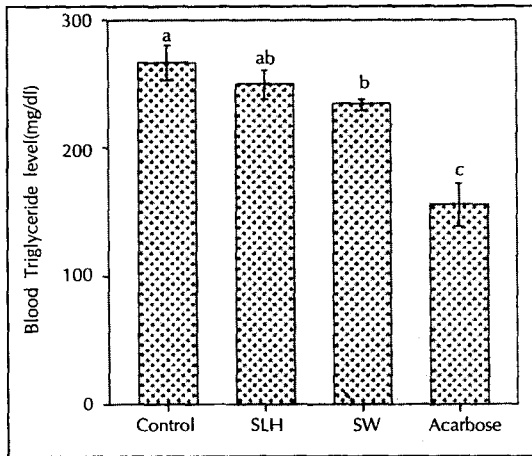


Fig. 4. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on blood triglyceride level.

Control : High-carbohydrate diet of 67.5kcal% starch. SLH, SW : 50mg of SLH or SW/100g diet. Acarbose : 6.7mg acarbose/100g diet. Four group were fed with experimental diet for 10weeks. Means with the same alphabet are not significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

4) 혈중 중성지방 농도

실험 10주째 혈중 중성지방의 농도를 측정해 본 결과, Control 군이 266.4 ± 16.1 mg/dl 인데 비해 SLH 군은 238.8 ± 12.8 mg/dl, SW 군은 222.4 ± 12.8 mg/dl, Acarbose 군은 148.1 ± 20.3 mg/dl로 세 실험 군에서 모두 낮은 농도를 관찰 할 수 있었다(Fig. 4).

NIDDM 환자들에서 볼 수 있는 지질대사 이상으로 고지혈증, 특히 고중성지방혈증이 가장 높은 빈도로 나타나며³⁸⁾⁴⁰⁾ 이러한 고지혈증은 그 자체가 조기 죽상동맥 경화(atherosclerosis)를 유발하거나, 혹은 당뇨병에 의해 이미 발생된 죽상 동맥 경화의 진행을 더욱 가속화시킬 수 있다.

임 숙자 등¹⁵⁾의 연구에서 구기자과 우영을 복용시킨 경우, 중성 지방의 농도가 증가됨을 관찰하였다. 이정성 등¹⁶⁾의 연구에서는 메밀 50%를 주식에 첨가했을 경우, 당뇨 환자의 혈중 지질대사에 긍정적인 효과가 있

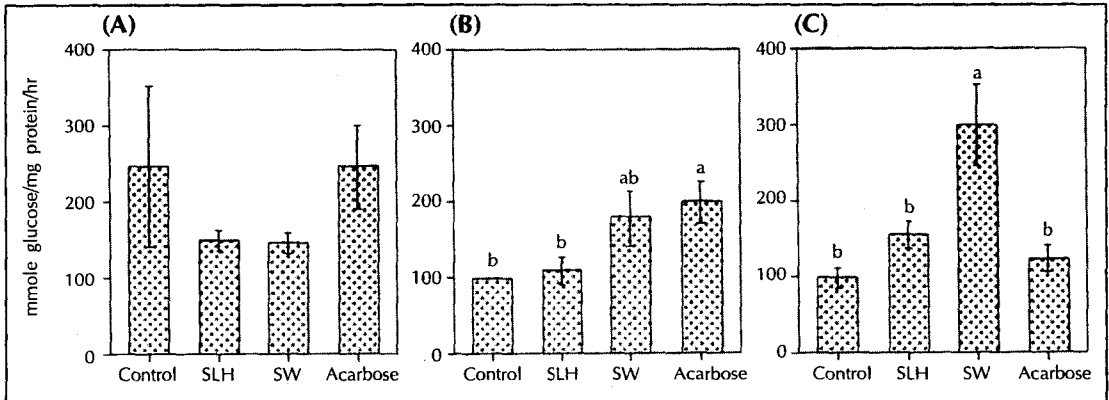


Fig. 5. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on small intestinal maltase activity.

At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunium was removed and divided into three segments of equal length. Maltase activity was determined per mg of protein. Means with the same alphabet are not significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

음을 보고하였다. 본 실험에서는 SLH 군에서 혈중 중성지방의 농도가 Control 군에 비해 10.5%가 낮게 나타났다으며, SW 군에서는 16.5%가 낮게 관찰되어 NI-DDM 환자들에서 동반되기 쉬운 고중성지방혈증에 도움이 될 것으로 사료된다.

3. 소장외 glycosidase 활성도

소장 용모막의 α-glycosidase 중 maltase와 sucrase의 활성도를 측정해 본 결과, maltase의 경우 proximal 부분에서 Control 군과 실험 군과의 차이가 없었으나, middle 부분에서는 Control 군의 활성도가 97.3±5.7mmole glucose/mg protein/hr인데 비해 SW 군은 167.1±42.5mmole glucose/mg protein/hr, Acarbose 군은 189.4±31.4mmole glucose/mg protein/hr로 효소의 활성도가 높게 측정되었고, distal 부분에서는 SW 군에서 활성도가 유의적으로 높게

나타났다(Fig. 5).

Sucrase의 경우는 proximal 부분에서는 네 군간의 유의적인 차이가 없었으나, middle 부분에서는 Control 군이 10.3±1.7mmole glucose/mg protein/hr인데 비해 SW 군과 Acarbose 군은 각각 33.8±9.03, 42.3±8.13mmole glucose/mg protein/hr로 유의성 있게 높게 나타났으며, SLH 군(24.4±5.29mmole glucose/mg protein/hr)에서도 Control 군에 비해 높은 경향을 보였다. Distal 부분에서는 네 군간의 유의적인 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 6).

β-glycosidase인 lactase의 경우, proximal과 middle 부분에서 네 군간의 유의적인 차이가 관찰되지 않았으나, distal 부분에서는 Control 군에서의 효소 활성도가 1.03±0.22mmole glucose/mg protein/hr인데 비해 SLH 군과 SW 군에서 각각 2.54±0.33, 3.

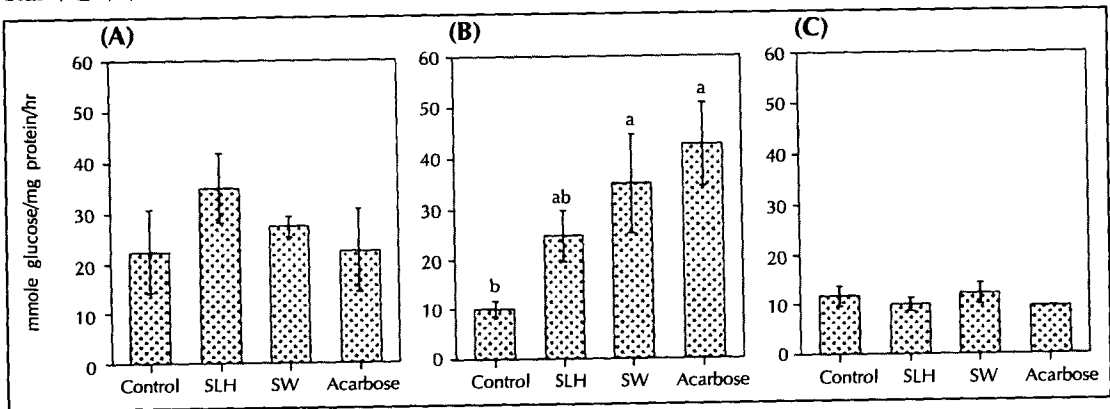


Fig. 6. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on small intestinal sucrase activity. At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunoleum was removed and divided into three segments of equal length. Sucrase activity was determined per mg of protein. Means with the same alphabet are not significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

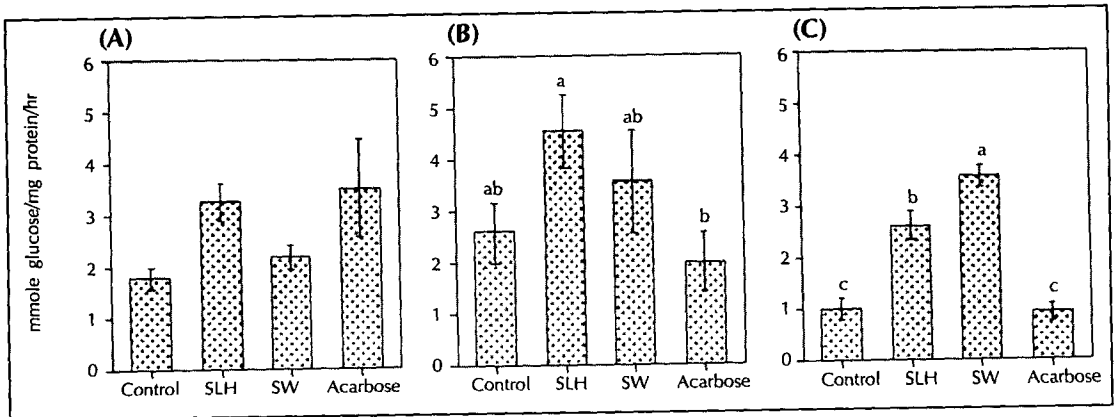


Fig. 7. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW and acarbose on small intestinal sucrase activity. At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunoleum was removed and divided into three segments of equal length. Lactase activity was determined per mg of protein. Means with the same alphabet are not significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

52±0.26mmole glucose/mg protein/hr를 나타내 유의성있게 높은 활성도가 관찰되었다(Fig. 7). Acarbose와 다르게 SLH이나 SW는 β-glycosidase에 대해서도 다소 효소억제 작용을 가지는 것으로 나타났다.

Acarbose는 소장의 α-glycosidase와 췌장의 α-amylase의 강력한 경쟁적 억제제이며, lysosomal acid α-glycosidase에 대해서도 억제 작용을 가지는 것으로 보고되고 있다.^{39,40)} Stanley 등⁴¹⁾의 보고에서는 acarbose를 당뇨 마우스에 투여하였을 때 소장의 distal 부분에서 sucrase의 활성도가 증가되었다고 보고하였다. 본 연구 결과, 전체적으로 소장 전반부에서 강한 작용을 나타내는 이당류 분해 효소들이 실험 군들에서는 middle과 distal 부분에서 활성이 높게 나타났다. 이는 이당류 분해 효소 억제 작용을 하는 상엽과 누에의 활성 물질에 의해 proximal에서 미처 다 분해되지 못한 다당류들이 소장 후반부로 가면서 그곳에서 이당류 효소의 활성도를 증가시킨 것으로 사료된다. 이러한 소장내의 효소 활성의 변화로 인해 고탄수화물 식사 섭취시 일어날 수 있는 급격한 혈당의 상승을 완만하게 하여 이에 의한 갑작스런 혈액내 인슐린의 증가를 막아주는 것으로 사료된다.

4. 간의 라이소좀내 glycosidase 활성 및 glycogen 함량

간의 라이소좀내 α-glycosidase의 활성도는 2.70~3.19mmole glucose/mg protein/hr로 네 군간의 유의적인 차이를 보이지 않았으며, β-glycosidase 또한 0.34~0.45mmole glucose/mg protein/hr의 활성도를 나타내어 군간의 유의적인 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 2).

한편, 라이소좀내의 글라이코겐의 함량은 Control 군이 0.59±0.14mg glycogen/mg protein인 것에 비해 SLH 군과 SW 군은 각각 0.56±0.11, 0.52±0.04 mg glycogen/mg protein으로 큰 차이를 볼 수 없었다

Table 2. Effect of high-carbohydrate diet with SLH, SW, and acarbose on liver lysosomal glycosidase activity

Groups	α-glycosidase	β-glycosidase
	mmole glucose/mg protein/hr	
Contol	2.98±0.18	0.35±0.02
SLH	3.19±0.33	0.35±0.03
SW	2.79±0.21	0.34±0.04
Acarbose	2.93±0.68	0.45±0.13

Contol : High-carbohydrate diet of 67.5kcal % starch

SLH, SW : 50mg of SLH or SW/100g diet

Acarbose : 6.7mg of acarbose/100 g diet

Four groups were fed with experimental diet for 10 weeks

All value are mean±SE

으나 Acarbose 군의 경우, 0.31±0.27mg glycogen/mg protein으로 다소 낮은 경향을 보였다.

상엽이나 상백피에서 발견되는 1-deoxynojirimycin (DNJ)은 *in vitro*에서 소장의 α-glycosidase와 췌장의 α-amylase에 대해 강력한 억제 효과가 있으나, *in vivo*에서는 DNJ의 거의 대부분이 체내로 흡수되기 때문에 장내에서의 반감기가 짧아 약제로 사용함에 제한을 받아왔다.⁴²⁾ 또한 DNJ는 간의 ER glucosidase II 및 라이소좀내 glucosidase에 대해서도 강력한 억제 작용을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.⁴³⁾ Acarbose의 경우도 고용량을 투여하였을 경우, 간의 라이소좀내 acid α-glycosidase의 활성을 억제하여 간조직에 글라이코겐 축적을 유발할 수 있는 것으로 보고된 바 있으나, 본 실험 결과에서는 acarbose 그리고 상엽 및 누에의 활성 물질이 소장의 glycosidase에 대해서 억제 작용을 나타내나, 간의 라이소좀내 글라이코겐 분해에 관여하는 glycosidase와 간조직내 글라이코겐의 축적에는 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되어 소장 효소에만 작용하는 조직 선택성을 가지는 것으로 사료된다.

요약 및 결론

상엽과 누에에서 추출한 활성물질을 고탄수화물식사와 함께 12주간 실험동물에게 섭취시킨 후 혈중 포도당, 인슐린, 당화 헤모글로빈, 중성지방 등 혈액 성분의 농도 변화와 소장과 간의 glycosidase 활성을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 고탄수화물 식이를 섭취한 Control 군에 비해 SLH 군과 SW 군에서 실험 4주부터 유의적으로 낮은 혈중 포도당 농도가 관찰되었다.
- 2) 혈중 당화 헤모글로빈의 농도는 Control 군에 비해 SLH 군과 SW 군에서 낮은 경향을 나타냈다.
- 3) 혈중 포도당 농도의 저하와 함께 세 실험 군에서 Control 군에 비해 다소 낮은 혈중 인슐린 농도를 관찰할 수 있었다.
- 4) 혈중 중성 지방의 농도는 Control 군에 비해 SW 군과 Acarbose 군에서 유의적으로 낮았으며, SLH 군에서는 낮은 경향을 나타냈다.
- 5) 소장의 maltase 활성도는 proximal 부분에서 네 군간의 유의적인 차이가 없었고, middle 부분에서는 Control 군에 비해 Acarbose 군에서 유의적으로 높았으며, distal 부분에서는 SW 군에서 유의적으로 높았다.
- 6) Sucrase의 활성도는 proximal 부분에서는 네 군간의 차이가 없었으며, middle 부분에서는 Control 군

에 비해 SW 군과 Acarbose 군에서 유의적으로 높았다. Distal 부분에서는 군간의 차이가 관찰되지 않았다.

7) Lactase의 활성도는 proximal과 middle 부분에서 네 군간의 차이가 없었으며, distal 부분에서 SLH 군과 SW 군에서 유의적으로 높았다.

8) 간의 라이소좀내 glycosidase의 활성도는 네 군에서 차이가 관찰되지 않았으며, 간의 glycogen 함량에서도 군간의 차이가 관찰되지 않았다.

본 연구에서 관찰된 상엽이나 누에에서 추출한 활성 물질의 혈당 강하작용은 인슐린의 분비 자극에 의한 것이 아니라 소장외 용모막에서 다당류가 단당류로 분해되는 과정에 관여하는 효소인 α -glycosidase에 경쟁적으로 결합하여 효소 활성을 억제함으로써 장내에서 당질의 소화와 흡수를 지연시켜 식후 급격한 혈당의 상승과 이에 따른 불필요한 인슐린의 분비를 억제해 주는 기전에 의한 것으로 사료된다. 따라서 상엽과 누에의 경우, 인슐린 분비를 촉진시키는 다른 경우 혈당 강하제와는 달리 불필요한 인슐린의 과잉 분비를 막아줄 수 있을 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Korean diabetes Association, Therapeutic manual for Diabetes, pp.31, 105, Korean Diabetes Association, Seoul, 1990
- 2) Korean Diabetes Association. Diabetes Mellitus, Corea Medicine, 1st Ed, pp.237-241, 1992
- 3) Arky RA. Nutritional management of diabetic. IN : Diabetes Mellitus : Theory and practics. 3rd Ed, pp.539-566, Medical Examination Publishing Co. NY. 1983
- 4) Korean Diabetes Association. Food Exchange for Diabetes Mellitus. Korean Diabetes Association. pp.9-63, Seoul, 1988
- 5) Yu HJ, Song OG. Dietary therapy for Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus 9 : 21-25, 1985
- 6) Heo GB. Exercise therapy for Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus 9 : 5-10, 1985
- 7) Koivisto VA. Insulin therapy in type II diabetes. Diabetes Care 16 : 29-39, 1993
- 8) Ahn DG. A Folk Remedy, 1st Ed, pp.85-89, Dae Won Sa. 1993
- 9) Ahn DG. A Folk Remedy, 1st Ed, pp.205-211, Eul Gi Moon Wha Sa. 1993
- 10) Choue YA. Diabetes Mellitus Diary, 7st Ed, pp.38-257, Woo Li Pulic. 1993
- 11) Heo GY. Popular Food, Harmfulness Food. A Folk Ori-

- tal Medicine Remedy for subject. A Monthly Diabetes Magazine, 5 : 25-31, 1991
- 12) Nam MS, Kim KR, Cho JH, Lee KM, Park HY, Lee EJ, Lim SK, Lee HC, Huh KB, A study on the folk remedies by the questionaries in Korean diabetic patients. Diabetes 18(3) : 242-381, 1994
- 13) Kim JY, Park JY, Lee KU. Diabetes and traditional medicine : Effect of several traditional drugs on the plasma glucose levels in streptozotocin induced diabetic rats. Diabetes 18(4) : 377-386, 1994
- 14) Lim SJ, Kim SY. Hypoglycemic effect Polygonum Odoratum var. Pluriflorum ohwi extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Korean J Nutrition 28(8) : 727-736, 1995
- 15) Lim SJ, Kim SY, Lee JW. The effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. Korean J Nutrition 28(7) : 585-594, 1995
- 16) Lee JS, Lee MH, Chang YK, Ju JS, Son HS. Effects of Buckwheat diet on serum glucose and lipid metabolism in NIDDM. Korean J Nutrition 28(9) : 809-817, 1995
- 17) Li SZ. Compendium of Materia Media, pp.2067, People's Medical Publishing House, Beijing, 1978
- 18) Heo J. East Medicine Therapeutic Manual, 3 : 740, 1596
- 19) Kimur M, Chen FJ, Nakashima N, Kimura I, Asano N, Koya S. Anti-hyperglycemic effects of N-containing sugars derived from Mulberry leaves in streptozocin-induced diabetic mice. Journal of Traditional Medicines 12 : 214-219, 1995
- 20) Chen FJ, Nakashima N, Kimura I, Kimura M. The 6th General Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-Yaku, Abstracts, pp.83, 1989
- 21) Chen FJ, Nakashima N, Kimura I, Kimura M. Hypoglycemic activity and mechanism of extracts from Mulberry leaves(Folium Mori) and cortex mori radices in streptozotocin induced diabetic mice. Yakugaku Zasshi 115 : 476-482, 1995
- 22) Lee JS, Choi MH, Chung SH. Blood glucose-lowering effects of Mori folium. Yakhak Hoeji 39(4) : 367-372, 1995
- 23) Chung SH, Choi MH, Ryu JH. Rat intestinal α -glycosidase inhibitory activities of Mulberry leaves(Folium Mori) water fraction. The KyungHee J of Genet & Mol Biol 8 : 38-44, 1996
- 24) Chung SH, Ryu JH, Kim JJ. Blood glucose lowering of silkworm. J KyungHee Pharm 24 : 95-100, 1996
- 25) Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantitie of protein utilizing the principle pof protein-dye binding. Anal Biochem 72 : 248-254, 1976
- 26) Ramires I. Does reducing the rate or efficiency of digestion reduce food intake? Am J Physiol 263(Regulatory In-

- tegrative Comp Physiol) 32 : R852-856, 1992
- 27) Y Le Marchand-Brustel, N Rochet, T Gremeaux, I Marot, E van obberghen. Effect of an α -glycosidase inhibitor on experimentally-induced obesity in mice. *Diabetologia* 33 : 24-30, 1990
 - 28) J Maury, T Issad, D Perdereau, B Gouhot, P Ferre, J Girard. Effect of acarbose on glucose homeostasis, lipogenesis and lipogenic enzyme gene expression in adipose tissue of weaned rats. *Diabetologia* 35 : 503-509, 1993
 - 29) Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia in obesity Syndromes : Its metabolic consequences and possible etiology. *Metabolism* 27 : 1881-1892, 1978
 - 30) Klein R, Klein BEK, Moss Se, Davis MD, Demets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260 : 2864-2871, 1988
 - 31) Park SW, Song YD, Lee EJ, Kim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Effects of acarbose in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes* 18(3) : 263-269, 1994
 - 32) Groop LC. Sulfonyl ureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15 : 737-754, 1992
 - 33) Melander A, Lebovitz HE, Faber OK. Sulfonylureas : Why, Which and How? *Diabetes Care* 13(Suppl 3) : 18-25, 1990
 - 34) DeFronzo RA. The effect of Insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 21 : 165-171, 1981
 - 35) Falhot K, Cutfield R, Alejandro R, Heding L, Mintz D. The effect of hyperinsulinemia on arterial wall and peripheral muscle metabolism in dogs. *Metabolism* 34 : 1146-1149, 1985
 - 36) Steiner G, Haynes F, Yoshino G, Vranic M. Hyperinsulinemia and in vivo very-low-density lipoprotein triglyceride kinetics. *Am J physio* 246 : 187-192, 1984
 - 37) Young IR, Stout RW. Effects of insulin and glucose on the cells of the arterial wall : Interaction of insulin with dibutyryl cyclic AMP and low density lipoprotein in arterial cells. *Diabetet Metabolism* 13 : 310-306, 1987
 - 38) Fredrick LD. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diab Metab Rew* 6 : 47-61, 1990
 - 39) Puls W, Keap U, Krause HP, Muller L, Schmidt DD, Thomas G, Truscheit E. Pharmacology of a glucosidase inhibitor. *Front Hormone Res* 7 : 235-247, 1980
 - 40) Creutzfeldt W(ed). Proceedings first international symposium on acarbose. Effects on carbohydrase and first metabolism. Excerpta Medica, international Congress Series pp.594, Amsterdam
 - 41) Stanley ML, Bustamante S, Koldovsky O. The effects of α -glucosidase inhibition on intestinal disaccharidase activity in normal and diabetic mice, *Metabolism* 32(8) : 793-799, 1983
 - 42) Yoshikuni Y. Inhibition of intestinal α -glucosidase activity and postprandial hyper-glycemia by moranoine and its N-alkylated derivates. *Agric Biol Chem* 52(1) : 121-128, 1988
 - 43) Asona N, Tomika E, Kizu H, Matsui K. Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus Bosmbycis*. *Carbohydrase Research* 253 : 235-245, 1994