

山養山蔘 열수추출물이 *db/db* 마우스 당뇨모델에서 혈중 지질대사와 혈당에 미치는 영향

김응래¹, 김창식¹, 이희영², 이혜림², 김응렬³, 윤미정⁴, 신순식^{2*}

1 : 우리산삼효능연구소, 2 : 동의대학교 한의과대학 방제학교실 및 한의학연구소,
3 : 공주영상대학교, 4 : 목원대학교 바이오건강학부

Mountain cultivated ginseng water boiled extract decreases blood glucose level and improves lipid metabolism in male *db/db* mice

Eung-Lae Kim¹, Chang-Sik Kim¹, Hee-Young Lee², Hye-Rim Lee², Eung-Yeol Kim³,
Mi-Chung Yoon⁴, Soon-Shik Shin^{2*}

1 : Woori Institute of Mountain Cultivated Ginseng,
2 : Dept. of Formula Science, College of Oriental Medicine & Research Institute of Oriental Medicine,
Dong-Eui University,
3 : Kongju Communication Arts University,
4 : Dept. of Life Sciences, Mok-Won University

ABSTRACT

Objectives : We investigated the effects of mountain cultivated ginseng water boiled extract(MCG) on blood glucose and insulin levels, and examined whether lipid metabolism are improved by it in male *db/db* mice(a murine model of type 2 diabetes mellitus).

Methods : 9 weeks old, male *db/db* mice were divided into 5 groups : C57BL/6J normal, control, MCG-250mg/kg (MCG-1), MCG-500mg/kg(MCG-2) and MCG-1000mg/kg(MCG-3). After mice were treated with MCG for 8 weeks, we measured body weight, food intake, fat weight, visceral organ weight and blood glucose, insulin and lipid levels.

Results : 1. We found no difference in body weight, food intake, fat weight and visceral organ weight among the animal groups.

2. Compared with controls, MCG-treated mice had lower blood glucose level and higher blood insulin levels, the magnitude of which was prominent in MCG-2.

3. Compared with controls, MCG-treated mice had lower LDL-cholesterol and higher HDL-cholesterol levels.

4. Compared with controls, MCG-treated mice had blood triglyceride and free fatty acid levels, the magnitude of which was prominent in MCG-2.

5. Blood AST and ALT concentrations were not changed by MCG, indicating MCG do not show any toxic effects.

Conclusions : These results demonstrate that MCG effectively increases blood insulin level and decreases blood glucose level, blood lipid levels, and prevents and improves diabetic dyslipidemia and cardiovascular disease.

Key words : mountain cultivated ginseng(MCG), diabetes, glucose, triglyceride, insulin, dyslipidemia

*교신저자 : 신순식, 부산시 부산진구 양정2동 산45-1 동의대학교 한의과대학 방제학교실.
· Tel : 051-850-7414, · E-mail : ssshin@deu.ac.kr,
· 접수 : 2012년 2월 13일 · 수정 : 2012년 3월 4일 · 채택 : 2012년 3월 16일

緒 論

당뇨병은 압, 뇌혈관질환, 심장질환과 함께 우리나라 10대 사인 중의 하나로 2000년에 비해 2010년 사망원인 순위가 6위에서 5위로 상승하였다¹⁾. 당뇨병 유병률(만 30세 이상, 표준화)은 2001년 8.6%에서 2007년 9.6%까지 증가추세였으나 이후로는 10% 이내 수준을 유지하고 있다. 2010년 당뇨병 유병률(만 30세 이상)은 전체 10.1%, 남자 11.3%, 여자 9.0%로 남자가 더 높았고, 연령별 유병률은 남자, 여자 모두 연령이 증가할수록 증가하여 70대이후에서는 4명중 1명이 당뇨병자였다²⁾.

심혈관질환은 당뇨병환자의 주요 사망원인을 차지하고 있으며 이상지질혈증은 심혈관질환의 주요 위험인자임이 대규모 연구를 통해 알려지면서, 이상지질혈증 치료에 대한 중요성이 대두되고 있다³⁾.

山蔘은 五加皮科(두릅나무과, Araliaceae)에 속한 다년생 초본인 인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)이 야생상태에서 자연발생적으로 발아하여 성장한 삼을 일컬으며, 산양산삼은 인삼과 산삼의 삼씨나 幼蔘을 인위적으로 산에서 재배한 삼을 말한다^{4,5)}. 山蔘은 性味가 甘微寒하고 主補五藏, 安精神, 定魂魄, 止驚悸, 除邪氣, 明目, 開心, 益智의 약리작용이 있어⁶⁾ 腸胃中冷, 心腹鼓痛, 胸脇逆滿, 霍亂吐逆을 치료하고 調中, 止消渴, 通血脈, 破堅積, 令人不忘의 효과가 있는 것으로⁷⁾ 알려져 있다. 그러나 산삼은 희귀하여 생산량이 적고 고가로 인하여 약재로 사용하는데 제한적이므로 대체약물로서 산양산삼이 적합할 것으로 생각된다.

지금까지 산양산삼을 이용한 연구는 주로 약침학 분야에서 이루어져 왔다. 산양산삼의 약침제제는 항독성 및 항암작용⁸⁻¹¹⁾, 암세포의 apoptosis 유도¹²⁾, 혈당강하 작용¹³⁾, 지질강하 및 항산화효과¹⁴⁻¹⁶⁾, 인체혈액내의 단백질변화¹⁷⁾, 지방세포 분화 억제¹⁸⁾, 자율신경계 조절¹⁹⁾, 간기능 개선효과²⁰⁾, 근위축성 측삭 경화증 개선²¹⁾, 자가치료능²²⁾이 있는 것으로 보고되었다.

임상에서 산양산삼 단미로 사용한 결과 혈당강하효과가 있는 것으로 나타나 동물실험상에서도 같은 효과가 있는지를 검증하고자 본실험을 수행하게 되었다. 본 연구에서는 7주령의 제2형 당뇨모델 동물인 db/db 마우스를 이용하여 산양산삼 물추출액의 투여가 혈당 및 인슐린 농도와 지질대사에는 어떤 영향을 주는 지에 대해서 조사하였다.

실험재료 및 연구방법

1. 실험재료

1) 실험동물

제2형 당뇨 모델 동물인 7주령의 수컷 db/db mouse 20마리와 C57BL/6J 5마리를 중앙실험동물(주) (Seoul, South Korea)로부터 구입하여 2주간 적응시킨 후 5군으로 나누어 각 군 당 5마리를 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시하고, 8주간 사육하였다.

사육환경은 온도 21±2 °C, 습도 55±5 %, 환기 횟수 15~17 회/hour, 조도 150~300 lux, 그리고 조명은 12시간 명암(점등 : 06 : 00, 소등 : 18 : 00)으로 조정하여 실험 기간동안 일정하게 SPF(specific pathogen free) 상태로 유지

하였다. 고행사료(Harlan, USA)와 물은 자유 급이와 급수를 시켰다.

2) 실험물질

실험물질은 산양산삼(mountain cultivated ginseng, MCG)의 열수추출물이다. 산삼연구가 김창식 선생 (Daejeon, South Korea)으로부터 생물 산양산삼을 제공받아 동의대학교 한의과대학 방제학교실에서 전초의 무게를 재고 사진촬영하였으며 잔사를 제거하였다. 산양산삼은 낙엽수와 침엽수가 섞여 있는 혼효림 환경에서 자란 것을 채취하였다. 산양산삼이 혼효림에서 자랄 경우 9월 중순까지 산양산삼의 잎이 보존되어 있어 광합성을 충분히 하게 되지만, 산양산삼이 활엽수 환경에서 자랄 경우 일조량 과다로 6-7월경에 잎이 떨어지게 되어 광합성을 충분히 못하게 된다. 압력밀폐식 가마솥 증탕기 오쿠((주)오쿠, Gyeonggi province, South Korea)를 이용하여 산양산삼 40g, 정수기물 1,000cc를 붓고 112°C에서 5시간 열수추출한 뒤에 산양산삼 찌꺼기를 믹서기에 갈고 이를 앞의 추출물에 혼합하고 농축하여 동결건조한 뒤에 실험에 사용하였으며, 대조물질은 autoclaved water (멸균수)를 사용하였다.

Table 1. The composition of MCG

한약명	Ingredient	%
山養山蔘	<i>Panax Ginseng C.A. Meyer</i>	100
Total amounts		100

3) 실험군 및 투여방법

군당 5마리 수컷을 공시하였으며, 산양산삼 열수추출액을 250, 500, 1000mg/kg의 농도별로 8주간 경구투여하였다 (Table 2).

Table 2. Experimental groups

Group	Treatment	Number	Sex
Normal	water	5	male
	MCG (mg/kg BW)		
Control	water	5	male
MCG-1	250	5	male
MCG-2	500	5	male
MCG-3	1000	5	male

2. 연구방법

1) 체중증가량 측정

MCG가 체중증가량에는 어떤 변화를 주는지 알아보기 위하여 매주 2회 8주 동안 체중을 측정하고, 이를 근거로 하여 체중증가량을 계산하였다.

2) 식이효율 측정

MCG가 식욕과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 체중은 매주 2회, 사료섭취량은 매주 1회 8주 동안 측정하였고, 이를 근거로 하여 식이효율을 계산하였다.

3) 혈액생화학 분석

혈액 채취는 실험시작 8주 후 12시간 절식한 뒤 diethyl ether로 마취한 다음 개복하여 복대정맥에서 혈액 1ml을 채취하였으며, 고속원심분리기(Micro 12, Hanil, Korea)를 이용하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 분리된 혈장은 냉동고(-20°C)에 보관하고 혈액생화학분석기(Selectra 2,

Vitalab, Netherlands)를 사용하여 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol(HDL-cholesterol), low density lipoprotein cholesterol(LDL-cholesterol), free fatty acid, glucose, insulin과 leptin의 혈중 농도를 각각 측정하였다.

4) 동물부검

채혈한 뒤에 부검하여 지방조직, 간장, 췌장, 비장, 심장과 신장의 무게를 측정하고, 이들의 크기와 색깔을 관찰하였다.

3. 통계분석

모든 값은 mean ± standard deviation (SD)으로 표시하며, OriginLab Version 7.5 (OriginLab Corporation, MA, USA)의 one way ANOVA를 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다.

實驗結果

1. 일반증상, 사료섭취량 및 체중의 변화

본 실험에 쓰인 db/db 마우스는 렙틴수용체가 불활성화된 모델로 렙틴의 분비능은 정상이나 수용체의 결합에 의해 렙틴이 작용하지 못한다. 따라서 db/db 마우스는 렙틴이 불활성

화되면서 식욕을 억제하지 못해 생기는 비만이 원인이 된 전형적인 제2형 당뇨모델이다. 본 실험기간 중 산양산삼 물추출물의 섭취와 관련된 이상증상은 관찰되지 않았으나, 당뇨의 유발로 인한 다뇨, 다갈, 다식의 증상이 실험 기간 동안 모든 동물에서 관찰되었다.

사료섭취량과 체중은 각 실험군 간에 유의적인 차이가 없었다 (Table 3).

2. 지방조직 및 장기의 무게와 상태 관찰

본 실험종료 후 부검한 뒤에 지방조직과 장기의 육안적인 이상소견은 관찰되지 않았다. 생식기주변 백색지방조직(EAT)의 경우, 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-2는 그 무게가 증가하였고, MCG-3은 감소되어 있었으며, 후복벽주변 백색지방조직(RAT)의 경우, 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3은 그 무게가 감소하였고 MCG-2는 증가하였다. 사타구니주변 피하지방조직(IAT)의 경우, 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3은 그 무게가 감소하였으며, MCG-2는 증가하였다. 갈색지방조직(BAT)의 경우, 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3은 그 무게가 모두 감소한 것으로 나타났다. 그러나 모든 농도에서 지방조직의 무게는 통계적인 유의성이 없는 것으로 나타났다 (Table 4).

정도 차이는 있지만 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3은 간장, 심장, 비장, 신장과 췌장의 무게가 감소되어 있는 것으로 나타났으나 모든 농도에서 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다 (Table 5).

Table 3. Feed intake and weight changes in db/db mouse for 8 weeks

Time variables/ Groups	Initial	1 week	2 week	3 week	4 week	5 week	6 week	7 week	8 week	Total intake or weight change
Feed intake (g)										
Normal	-	3.37±0.34	3.76±0.22	3.6±0.23	3.74±0.31	3.71±0.06	4.19±0.31	3.65±0.15	3.86±0.15	29.88±0.60
Control	-	5.3±0.96	6.23±0.68	6.08±1.05	5.98±1.12	5.45±1.47	6.1±1.51	6.23±1.24	6.5±0.64	47.87±8.57
MCG-1	-	6.04±0.23	6.1±0.57	6±0.74	5.89±1.28	5.92±0.80	6.33±0.93	6.25±0.95	6.15±0.90	48.68±5.62
MCG-2	-	5.38±0.51	6.13±0.65	6.22±0.86	6.33±0.84	6.09±0.92	6.85±0.70	6.18±1.06	6.15±1.13	49.33±6.55
MCG-3	-	5.63±0.58	5.54±0.96	5.84±0.61	6.08±0.86	5.62±1.10	5.86±1.12	5.48±1.11	6.26±1.09	46.31±7.03
Weight (g)										
Normal	26.30±1.73	25.76±1.64	27.04±1.41	27.52±1.41	27.93±1.87	28.19±1.58	28.46±1.76	29.92±1.62	29.92±1.90	3.62±0.75
Control	35.78±5.91	36.25±6.00	37±7.19	37.12±8.61	36.93±9.48	36.54±10.50	37.98±10.02	39.94±10.01	40.94±10.3	5.16±4.78
MCG-1	35.12±3.87	35.59±4.35	36.80±5.58	37.35±6.49	37.46±7.55	37.90±8.48	38.73±8.58	40.29±8.75	40.82±9.00	5.70±5.34
MCG-2	36.85±2.68	37.33±2.94	38.40±3.45	38.91±4.14	39.28±4.54	40.10±5.40	40.81±5.56	42.72±6.45	43.67±7.09	6.82±5.18
MCG-3	37.52±2.36	37.83±3.48	37.83±5.09	38.20±6.42	38.36±6.98	38.96±7.42	38.77±7.39	40.42±7.82	41.50±7.78	3.97±5.52

Table 4. Adipose tissue weights

Adipose tissue weights/Groups	EAT	RAT	IAT	BAT
Normal	0.57±0.23	0.19±0.10	0.45±0.20	0.21±0.05
Control	1.86±0.62	0.49±0.14	2.67±1.26	0.37±0.11
MCG-1	1.88±0.54	0.43±0.15	2.57±1.31	0.30±0.08
MCG-2	1.89±0.32	0.53±0.15	2.98±0.91	0.34±0.07
MCG-3	1.77±0.49	0.48±0.12	2.45±0.79	0.29±0.05

MCG = mountain cultivated ginseng ; EAT = epididymal adipose tissue ; RAT = retroperitoneal adipose tissue ; IAT = inguinal adipose tissue ; BAT = brown adipose tissue.

Table 5. Organ weights

Organ weights/Groups	Liver	Heart	Spleen	Kidney	Pancreas
Normal	1.05±0.06	0.12±0.01	0.07±0.01	0.32±0.02	0.34±0.04
Control	2.02±0.67	0.12±0.01	0.06±0.01	0.41±0.02	0.36±0.05
MCG-1	1.86±0.57	0.11±0.01	0.05±0.01	0.40±0.03	0.40±0.04
MCG-2	1.95±0.51	0.12±0.01	0.04±0.01	0.39±0.03	0.34±0.02
MCG-3	1.95±0.49	0.12±0.02	0.04±0.01	0.38±0.05	0.32±0.03

3. 혈액생화학분석

1) 혈중 aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase 농도

실험시작 8주 후 혈장 내 aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase의 양을 측정한 결과, aspartate aminotransferase의 값은 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 모두에서 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다. Alanine aminotransferase의 값은 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-2에서 낮은 것으로 나타났고, 반면에 MCG-3은 대조군에 비하여 약간 높은 것으로 나타났으나 모두에서 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다 (Table 6).

Table 6. Blood AST and ALT concentration level after 8 weeks of *db/db* mouse

AST,ALT/Groups	AST level	ALT level
Normal	374.2±149.49	94±89.20
Control	505.4±122.92	127±33.56
MCG-1	457.4±116.63	115.6±33.26
MCG-2	391.4±41.97	96.6±24.77
MCG-3	474.6±149.18	132.6±60.46

2) 혈중 total cholesterol, HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol 농도

실험시작 8주 후 혈장 내 total cholesterol, HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol의 양을 측정된 결과, total cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-2와 MCG-3에서 낮은 것으로 나타났고, MCG-1에서 높은 것으로 나타났으나 모두에서 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다(Fig. 1-A). HDL-cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3 모두에서 약간 높았고, MCG-2는 대조군과 비슷하게 나타났으나 모두 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다(Fig. 1-B). LDL-cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-1에서 높은 것으로 나타났고, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 MCG-3에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다(Fig. 1-C).

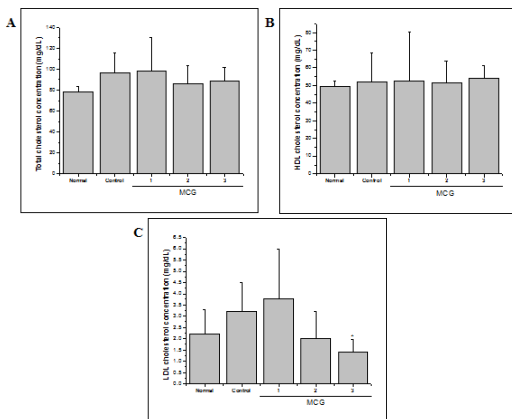


Fig. 1. Fasting plasma total cholesterol(A), HDL-cholesterol(B) and LDL-cholesterol(C) levels in male *db/db* mice. All values are expressed as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ significantly different from control. MCG = mountain cultivated ginseng ; HDL = high density lipoprotein ; LDL = low density lipoprotein.

3) 혈중 free fatty acid와 triglyceride 농도

실험시작 8주 후 혈장 내 free fatty acid와 triglyceride의 양을 측정된 결과, free fatty acid의 값은 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 세 농도 중 MCG-2와 MCG-3에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다(Fig. 2-A). Triglyceride의 값은 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 세 농도 중 MCG-2에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다(Fig. 2-B).

4) 혈중 glucose와 insulin 농도

실험시작 8주 후 혈장 내 glucose와 insulin의 양을 측정된 결과, glucose의 값은 대조군에 비하여 MCG-1에서는 비

슷하였고, MCG-3에서는 높은 것으로 나타났으며, MCG-2에서는 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다(Fig. 3-A).

Insulin의 값은 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3 모두에서는 낮은 것으로 나타났으나 MCG-2에서는 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(Fig. 3-B).

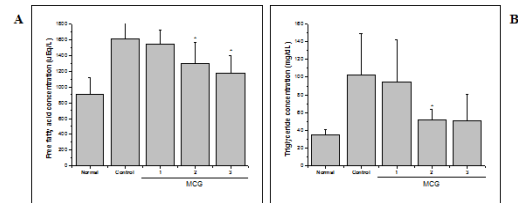


Fig. 2. Fasting plasma free fatty acid(A) and triglyceride(B) levels in male *db/db* mice.

All values are expressed as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ significantly different from control. Abbreviations as in Fig. 1.

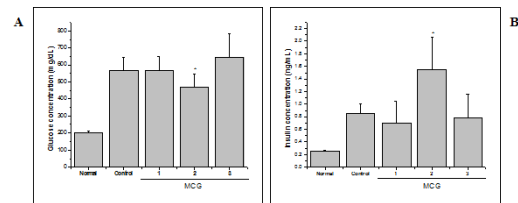


Fig. 3. Fasting plasma glucose(A) and insulin(B) levels in male *db/db* mice.

All values are expressed as the mean \pm SD. * $P < 0.05$ significantly different from control. Abbreviations as in Fig. 1.

考 察

당뇨병환자의 주요 사망원인은 관상동맥질환을 포함하는 혈관계 합병증으로, 이중에서 75%가 관상동맥질환으로 사망한다²³⁾. Framingham 연구결과 당뇨병환자의 관상동맥질환 발병률이 남자에서는 정상남자의 50%, 여자에서는 정상여자에 비해 200%까지 상승한다고 보고하였다²⁴⁾. 미국에서 시행된 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 추적연구에서는 관상동맥질환이 없는 당뇨병환자는 당뇨병이 없으면서 관상동맥질환이 있는 사람과 관상동맥질환의 위험도가 비슷하며²⁵⁾, Haffner 등의 연구결과에서도 당뇨병은 관상동맥질환과 동격이라고 평가하였다²⁶⁾. 또한 당뇨병환자의 혈관질환은 그렇지 않은 환자에 비해 다혈관질환이 많으며, 병변도 국한되어 있지 않고 여러 군데에 퍼져 있는 경우가 많다 제2형 당뇨병환자가 관상동맥질환 발병의 위험률이 특별히 높은 데는 여러 가지 이유가 있지만 그 중에서 흔하게 발견되는 것이 이상지질혈증이다²⁷⁾.

산에서 자연발아한 산삼은 희귀하여 생산량이 적고 고가이므로 산에서 인위적으로 재배한 산양산삼이 산삼을 대체할 수 있는 약물로 주목받고 있다. 산삼의 생태를 오랫동안 연구해 온 산삼연구가 김창식 선생에 의하면 산삼은 주로 낙엽수와 침엽수가 섞여 있는 혼효림 환경에서 자란 것이 상품인 것으로 알려져 있다. 이런 점에 착안하여 낙엽수와 침엽수가 섞여 있는 혼효림 환경에서 자란 산양산삼을 채취하여 시료로 사용하였다. 산양산삼이 혼효림에서 자랄 경우 9월 중순까지 산양산삼의 잎이 보존되어 있어 충분히 광합성 작용을 하게 되지

만, 산양산삼이 활엽수 환경에서 자랄 경우 일조량 과다로 6-7월경에 잎이 떨어지게 되어 광합성 작용을 충분히 하지 못하게 된다. 본 연구와 관련하여 지금까지 기존연구를 살펴보면 산양산삼의 약침제제는 혈당강화 작용¹³⁾과 지질강화 작용¹⁴⁾이 있음이 보고되었으나 산양산삼 물추출물과 제2형 당뇨 모델인 db/db 마우스에 대한 항당뇨 연구는 없는 실정이다.

본 연구에서는 산양산삼이 소갈(당뇨병에 해당됨)에 효과가 있다는 문헌⁷⁾과 산양산삼 단미로 사용할 경우 혈당강화작용이 있다는 임상적인 근거에 바탕을 두고 db/db 마우스 제2형 당뇨모델을 이용하여 산양산삼의 물추출물의 투여가 체중, 사료섭취량, 지방무게, 장기무게 및 육안적 관찰과 혈중 항당뇨 지표, 지질대사 지표와 간독성 지표의 변화에 어떤 영향을 미치는 지에 대해서 알아보았다.

실험기간 중 실험동물의 일반증상, 체중과 사료섭취량을 살펴보면, 본 실험기간 중 산양산삼 물추출물의 섭취와 관련된 이상증상은 관찰되지 않았으나, 당뇨의 유발로 인한 다뇨, 다갈, 다식의 증상이 실험 기간 동안 모든 동물에서 관찰되었고, 사료섭취량과 체중은 각 실험군 간에 유의적인 차이가 없었다.

본 실험종료 후 부검한 뒤에 지방조직과 장기의 육안적인 이상조건은 관찰되지 않았으며, 모든 농도에서 각 지방조직의 무게와 각 장기의 무게는 각 실험군 간에 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다. 혈중 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)의 농도가 각 실험군 간에 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났고, 산양산삼의 약침제제에 대한 항독성 작용도 이미 보고된 바⁸⁾ 있어 산양산삼은 독성으로부터는 안전한 것으로 생각된다.

당뇨병환자의 이상지질혈증 특징은 중성지방 농도의 상승, HDL 콜레스테롤의 저하와 LDL 콜레스테롤의 농도 변화는 없지만 작고 밀도 높은(small dense) LDL 콜레스테롤의 증가로 요약된다^{23,28-30)}. 제2형 당뇨병에서의 이상지질혈증은 복부비만 및 인슐린저항성과 관계가 깊다. 체내의 잉여에너지는 대부분 복부의 지방세포에 축적되어 있으며 공복상태에서는 중성지방을 분해하여 지방산 형태로 혈중에 배출되어 장기의 주요 에너지원으로 쓰인다. 이러한 과정은 인슐린에 의해 정교하게 조절되는데, 식사에 의해 증가된 인슐린은 지방세포의 지방산 흡수와 중성지방 생성을 증가시킨다. 반면에 인슐린은 지방세포 내에 존재하는 지방분해효소인 HSL (hormone sensitive lipase)을 강력히 억제하여 지방산의 혈액 내 방출을 억제한다. 그러나 내장지방이 많거나 제2형 당뇨병 같이 인슐린저항성이 생기면 혈액 내로 지방산이 많이 방출되어 간으로 유입되게 된다. 간 내로 과다 유입된 지방산은 중성지방의 과다 생성으로 이어지고, 이것은 다시 VLDL의 과대 생성을 초래한다. 또한 과량의 지방산은 간세포에서 인슐린수용체를 하향 조절시키며, 결과적으로 인슐린의 VLDL 분비억제 기능을 저하시켜 VLDL의 과다생성에 일조하게 된다. 중성지방이 함량이 많은 VLDL의 증가는 혈중 중성지방의 증가를 초래하며, 증가된 중성지방은 HDL 콜레스테롤의 감소를 유발한다. 따라서 지방산의 증가는 정상이거나 약간 증가된 LDL 콜레스테롤, 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤을 특징으로 하는 이상지질혈증을 초래하게 된다. 제2형 당뇨병환자의 LDL 콜레스테롤 농도는 변화가 없지만 small dense LDL치가 증가되어 있다. 이러한 증가는 Fig 4와 같이, 중성지방이 증가하

면 cholesteryl ester transfer protein(CETP)와 간 지방분해효소의 작용에 의해 유발된다²⁷⁾.

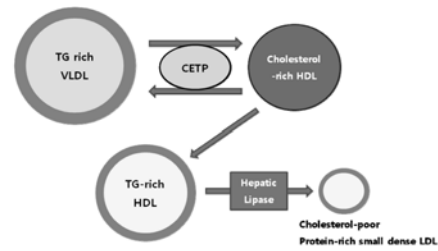


Fig. 4. Plasma lipid exchange

Total cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-2와 MCG-3에서 낮은 것으로 나타났고, MCG-1에서 높은 것으로 나타났으나 모두에서 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다. HDL-cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3 모두에서 약간 높았고, MCG-2는 대조군과 비슷하게 나타났으나 모두 통계적인 유의성은 없는 것으로 나타났다. LDL-cholesterol의 값은 대조군에 비하여 MCG-1에서 높은 것으로 나타났고, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 MCG-3에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다. Free fatty acid의 값은 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 세 농도 중 MCG-2와 MCG-3에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다. Triglyceride의 값은 대조군에 비하여 MCG-1, MCG-2와 MCG-3 모두에서 낮은 것으로 나타났으나 세 농도 중 MCG-2에서 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다. 따라서 산양산삼은 HDL-cholesterol의 농도를 높이고 LDL-cholesterol의 농도를 낮추며, Triglyceride와 Free fatty acid의 농도도 낮추고 있어 당뇨병의 이상지질혈증을 개선하고 더 나아가 심혈관질환의 주요 위험인자인 이상지질혈증을 개선함으로써 심혈관질환을 예방하고 개선할 수 있음을 시사한다.

Glucose의 값은 대조군에 비하여 MCG-1에서는 비슷하였고, MCG-3에서는 높은 것으로 나타났으며, MCG-2에서는 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다. Insulin의 값은 대조군에 비하여 MCG-1과 MCG-3 모두에서는 낮은 것으로 나타났으나 MCG-2에서는 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 따라서 산양산삼은 인슐린 농도를 높여줌으로써 혈당강화 효과가 있음을 보여준다. 그 효과가 농도의존적으로 나타나지 않고 중간 농도에서 통계적인 유의성을 보여주고 있어 적절한 양을 지속적으로 복용해야 함을 알 수 있다.

結 論

제2형 당뇨 모델인 db/db 마우스를 이용하여 산양산삼 물추출물(MCG)의 투여가 체중, 사료섭취량, 지방조직 및 장기의 무게, 혈중 항당뇨지표와 지질대사 지표의 변화를 분석하고 평가하여 다음의 결론을 얻었다.

1. MCG는 대조군에 비하여 체중, 사료섭취량, 지방무게 및 장기무게, 혈중 AST 및 ALT의 변화가 통계적인 유의한

차이를 보이지 않았다.

2. MCG는 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 혈중 glucose의 농도는 낮추었고 insulin의 농도는 높였으며, 그 효과는 MCG(2)에서 현저하였다.
3. MCG는 대조군에 비하여 혈중 total cholesterol과 LDL-cholesterol의 농도는 낮추고 HDL-cholesterol의 농도는 높이는 것으로 나타났다.
4. MCG는 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 혈중 triglyceride와 free fatty acid의 농도를 낮추는 것으로 나타났으며, 그 효과는 MCG(2)에서 뚜렷하였다.
5. MCG는 대조군에 비하여 혈중 AST와 ALT의 농도에 이상이 없는 것으로 나타났다.

결론적으로 MCG는 혈중 인슐린 농도를 높여 혈당을 내림으로써 당뇨병을 개선하고, 지질대사를 개선시켜 당뇨병의 이상지질혈증에 효과가 있으며, 더 나아가 당뇨병의 심혈관질환을 예방하고 개선시킬 수 있을 것으로 생각된다.

參考文獻

1. <http://kostat.go.kr> (Statistics Korea)
2. Korea Centers for Disease Control and Prevention Division of Health and Nutrition Survey. Korea Health Statistics 2010 : Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). Division of Health Policy, Bureau of Health Policy, Ministry of Health and Welfare, 2011 : 56-57.
3. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Ten-year survival after acute myocardial infarction : comparison of patients with and without diabetes. *Am Heart J*. 1997 ; 133(3) : 290-6.
4. Shin Soon Shik, Kim Kyeong Cheol, Choi Yung Hyun, Lee Yong Tae, Eom Hyun Sup, Kim Chang Shik. Critic Standardization and Objectivity of Mountain Grown Ginseng. *Journal of Dong-Eui Oriental Medicine* 2001 ; 5 : 108-112.
5. Soon Shik Shin, Gyeong Cheol Kim, Chang Shik Kim, Sansam of South Korea. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 2002 ; 16(6) : 1260-1262.
6. Jun Mo Wang, Heng Fen Wang editor. 『revised Shennong's Classic of Materia Medica (神農本草經校證)』. First Edition. Changchun : Jilin Science and Technology Press, 1988 : 151.
7. Shen Wei Tang(唐慎微) Original Author ; Shang ZJ-Zheng JS-Shang YO-Liu DP Interpreters. 『Classified Emergency Materia Medica(證類本草)』. First Edition. Beijing : Hua Xia Publishing House, 1993 : 149-150.
8. Ki-Rok Kwon, A-La Cho, Sun-Gu Lee. The Study on Acute and Subacute Toxicity and Anti-cancer Effects of cultivated wild ginseng Herbal acupuncture. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2003 ; 6(2) : 7-27.
9. Byung-Il Min, Ho-Hyun Kim, Il-Bok Seo, Ki-Rok Kwon. Antitumor Effects and Protective Effects Against Doxorubicin-induced Testicular Toxicity of Cultivated Wild Ginseng Extract in the B16/F10 Melanoma-Bearing C57BL/6Mice. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2007 ; 10(1) : 85-100.
10. Kwon Ki Rok. Anticancer effect of mountain ginseng Pharmacopuncture to the nude mouse of lung carcinoma induced by NCI-H460 human non-small cell lung cancer cells. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2010 ; 13(1) : 5-14.
11. Jang SB, Lim CS, Jang JH, Kwon KR. Anti-metastatic mechanism of mountain cultivated wild ginseng in human cancer cell line. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2010 ; 13(1) : 37-43.
12. Hee-Chul Cho, Sun-Gu Lee, Ki-Rok Kwon. An Experimental Study on Apoptosis of cultivated Wild Ginseng Distilled Herbal Acupuncture by Concentration Level. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2004 ; 7(2) : 5-17.
13. Won-Pil Park, Ki-Rok Kwon, Eun Lee. Effects of distilled Cultivated Wild Ginseng Herbal Acupuncture in Rats with Diabetes Induced by High Fat Diet. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2005 ; 8(2) : 97-108.
14. Eun-Ju Choi, Joon-Moo Lee, Seung-Hwan Won, Ki-Rok Kwon. Effects of cultivated wild ginseng pharmacopuncture on lowering lipid and oxidative capacity in biochemical and molecular biological study in obese rats. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2006 ; 9(1) : 5-20.
15. Hae-Young Jang, Hee-Soo Park, Ki-Rok Kwon, Tae-Jin Rhim. A study on the comparison of antioxidant effects among wild ginseng, cultivated wild ginseng, and cultivated ginseng extracts. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2008 ; 11(3) : 67-78.
16. Tae-Jin Rhim, Hee-Sun Jeong, Young-Jin Kim, Doo-Yong Kim, Young-Ju Han, Hye-Yon Kwon, Ki-Rok Kwon. A study on the comparison of antioxidant effects among cultivated ginseng, and cultivated wild ginseng extracts -Using the measurement of superoxide and hydroxy radical scavenging activities-. *The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute* 2009 ; 12(2) : 7-12.

17. Dong-Hee Lee, Ki-Rok Kwon, Analysis of Serum Proteom after Intravenous Injection of cultivated wild ginseng pharmacopuncture. The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2006 ; 9(2) : 17-37.
18. Byoung-Woo Kim, Ki-Rok Kwon, The Effect of Cultivated Wild Ginseng Extract on Preadipocyte Proliferation. The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2007 ; 10(3) : 29-35.
19. Jeong-Du Roh, Lak-Hyung Kim, Beom-Yong Song, Tae-Han Yook, The Effects of distilled Wild Ginseng Herbal Acupuncture on the Heart Rate Variability(HRV). The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2008 ; 11(1) : 55-69.
20. Young-Jin Kim, Do-Il Park, Ki-Rok Kwon, Case report on the Improvement of Liver Functions by Mountain Cultivated Wild Ginseng Pharmacopuncture. The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2009 ; 12(2) : 107-112.
21. Young-Jin Ryu, Kwang-Ho Lee, Ki-Rok Kwon, Yeon-Hee Lee, Joong-Cheol Ahn, Seung-Ho Sun, Sun-Ju Lee, Mountain Ginseng Pharmacopuncture Treatment on Three Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients-Case Report-. The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2010 ; 13(4) : 119-128.
22. Byung-Jun Cho, Ki-Rok Kwon, Proposal of Self Targeting Therapy of Mountain Ginseng Pharmacopuncture. The Journal of Korean Pharmacopuncture Institute 2011 ; 14(2) : 75-80.
23. Korean Diabetes Association, Diabetes, 3rd ed, Seoul : Korean Diabetes Association, 2005 : 443-450.
24. Kannel WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease : The Framingham study. JAMA 1979 ; 241(19) : 2035-2038.
25. Gu K, Cowie CC, Harris MI, Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999 ; 281(14) : 1291-1297.
26. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 ; 339(4) : 229-234.
27. Ie Byung Park, Diabetes Dyslipidemia : Causes and Consequences. Korean Clinical Diabetes J 2010 ; 11 : 107-109.
28. Goldberg IJ, Clinical review 124 : Diabetic dyslipidemia : causes and consequences. J Clin Endocrinol Metab. 2001 ; 86(3) : 965-971.
29. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010 ; 33 Suppl 1 : S11-61.
30. Syväne M, Taskinen MR, Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet. 1997 ; 350 Suppl 1 : SI20-3.