

녹차 폴리페놀이 제2형 당뇨병환자의 혈당, 지질 및 항산화 체계에 미치는 영향

메리놀병원 내과, 부산대학교 식품영양학과¹, 인제대학교 부산백병원 의과대학 내과²

석지혜, 김미경, 주재원¹, 한지숙¹, 박정현²

The Effect of Green Tea Polyphenol on Plasma Glucose, Lipid Levels and Antioxidant Systems in Type 2 Diabetic Patients

Ji Hye Suk, Mi Kyung Kim, Jae Won Ju¹, Ji Sook Han¹, Jeong Hyun Park²

Department of Internal Medicine, Maryknoll General Hospital;

Department of Food Science and Nutrition¹, Pusan National University;

Department of Internal Medicine², Pusan Palk Hospital College of Medicine, Inje University

- Abstract -

Background: Green-tea polyphenol (GTP) is a well known antioxidant with favorable effect on blood glucose and lipid level in animal models. We were to investigate the effects of GTP on plasma glucose, lipid and antioxidant systems in patients with type 2 diabetes.

Methods: We recruited non-complicated type 2 diabetic patients with stable glycemic control by oral hypoglycemic agents. Subjects were randomly assigned to GTP group or placebo group for 12 weeks. Fasting plasma glucose (FPG), HbA_{1c}, C-peptide, lipid levels, liver function test, renal function test, urine microalbumin, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSHPx) activities were measured at baseline and after 12 weeks of treatment.

Results: At baseline, there were no significant differences in age, body mass index, duration of diabetes, dietary status, HbA_{1c}, total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol levels between GTP and placebo group. However, FPG levels and triglyceride levels were significantly different between GTP and placebo group at baseline. In both of GTP and placebo group, there were no significant change after 12 weeks of treatment in FPG, HbA_{1c}, total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, levels of MDA, and GSHPx activities. SOD activities significantly increased after 12 weeks of treatment in both of GTP and placebo group. The increase of SOD activities were significantly higher in GTP group than in placebo group ($P = 0.01$).

Conclusions: Supplementation of green tea polyphenol increased antioxidant activity in type 2 diabetic patients. The effect on plasma glucose and lipid level was not significant but should be confirmed in further large scaled studies. (**J Kor Diabetes Assoc 30:217~225, 2006**)

Key Words: Antioxidant, Lipid, Glucose, Green tea polyphenol, Type 2 Diabetes Mellitus

서 론

동양에서 오래된 기호식품인 녹차의 생리 활성 효과가 최근 알려지면서 건강보조 식품으로서 녹차에 대한 관심이 증가되고 있다. 녹차의 주요 생리활성물질인 카테킨은 폴리페놀의 일종이며 녹차 한 잔에 100 mg 내외의 카테킨이 함유되어 있다¹⁾. 카테킨은 비타민 C와 E의 서너 배에 달하는 항산화 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 녹차 폴리페놀 (green tea polyphenol)은 실험동물에서 혈당을 개선시키고 콜레스테롤을 감소시키는 효과가 있음이 보고되었다³⁾. 또한, 췌장 소도 (pancreatic islet) 세포의 생존기간을 증가시켰으며 지질 과산화를 억제하고 과산화물 (superoxide)의 형성을 억제하는 등의 항산화 효과가 있음이 알려져 있다³⁻⁵⁾. 따라서, 카테킨이 항산화 작용을 통하여 심혈관계 질환, 관절염 및 다른 퇴행성 질환을 예방하는 효과가 있을 것임을 증명하려는 많은 연구들이 진행 중이다.

고혈당으로 인한 산화 스트레스가 당뇨병 합병증 발생에 중요한 역할을 하며 혈관내피세포의 기능장애가 산화 스트레스에 의한 손상을 나타내는 표지자임을 뒷받침하는 연구들이 보고되어 있다^{6,7)}. 혈관내피세포의 미토콘드리아 수준에서 과산화물이 과도하게 생성되면 당뇨병 합병증 발생의 주요 경로인 폴리올 대사과정의 활성화, 최종 당화산물의 증가, protein kinase C의 활성화, hexosamine 대사과정의 증가, NF- κ B의 활성화 등이 일어난다⁸⁻¹⁰⁾. 대표적인 항산화제인 비타민 E를 당뇨병환자에게 투여하여 합병증 발생 감소 여부를 확인하는 연구들이 있었으나 유의한 효과를 입증하지 못했다¹¹⁻¹³⁾. 녹차 폴리페놀의 경우 비타민 E에 비하여 보다 강력한 항산화 효과를 지니므로, 당뇨병환자에 투여 시 산화 스트레스를 감소시킬 것으로 추정되나, 기존 연구들은 생체 외 실험이나 동물 실험에 국한되어 있다.

본 연구는 녹차 폴리페놀이 제2형 당뇨병환자에게 혈당, 지질 및 항산화 체계에 미치는 영향을 조사하고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 연구대상

메리놀병원 내분비내과에서 경구혈당강하제를 투여 중이며 지난 3개월간 경구 혈당강하제의 용량 변동이 없고 혈당 조절이 안정된 40세에서 70세 사이의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. 당뇨병의 미세혈관 합병증이나 대혈관 합병증의 증거가 있거나 인슐린, thiazolidinediones, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 2형 수용체 차단제, 리포산 (lipoic acid), 스타틴을 사용하거나 흡연자는 연구 대상에서 제외하였다. 대상자들은 본 연구의 취지에 동의하여 연구에 참여하기로 서면으로 동의하였으며 2004년 2월 10일부터

2004년 5월 15일까지 모집되었다.

2. 실험약과 대조약

실험약으로 사용된 녹차추출물은 폴리페놀 성분이 99.3%이고 카페인은 0.47%로 카페인을 어느 정도 제거시킨 상태이다. 폴리페놀 성분 중 카테킨이 82.1%로, 녹차 폴리페놀 하루 복용량인 1,300 mg에는 카테킨이 1,000 mg이 포함되어 있으며 이는 녹차 약 10잔에 해당한다. 대조군에게는 위약으로 같은 성상의 셀룰로즈 1,300 mg을 섭취하도록 하였다. 실험약과 위약은 모두 태평양 화학 연구소에서 제공 받았으며 325 mg 2정씩 아침 저녁 식전에 섭취하도록 하였다.

3. 실험군과 대조군 설정 및 추적관찰

대상자들에게 설문지와 문진을 통해 연령, 성별, 당뇨병 유병기간을 조사하고 운동, 음주 등의 생활 습관을 조사하였다. 식습관과 영양소 섭취상태는 숙련된 영양사에 의해 조사되었다. 식습관은 식사의 규칙성, 식사 소요시간, 식사량, 편식, 외식, 간식 등 총 10가지 항목으로 나누어 설문지를 통해 일대일 면접조사를 하였다. 영양소 섭취상태는 24시간 회상법으로 3일간의 식사기록을 조사한 후 영양평가 프로그램 Can pro 2000을 통하여 제7차 한국인 영양 권장량에 대한 백분율, 영양 질적 지수, 영양소 적정 섭취 비율로 분석하였다.

대상자들을 실험군과 대조군으로 무작위 배정하여 2주간의 휴식기를 거친 후 각각 녹차 폴리페놀과 셀룰로즈 각각 일일 1,300 mg씩 12주간 섭취하도록 하였다. 2주의 휴식기와 이후 12주의 연구기간 동안 환자들에게 녹차, 비타민, 영양제, 한약제의 섭취를 금하였다. 대상자들은 4주 간격으로 병원을 방문하게 하였으며 약물의 순응도와 부작용 여부를 조사하였다. 섭취 전과 12주 후에 신장과 체중, 허리둘레, 수축기 혈압과 이완기 혈압을 측정하였다. 또한, 12시간 공복상태에서 공복혈당, 당화혈색소, C-펩티드, 혈청 지질, AST, ALT, γ -GT, 혈중 creatinine, 요중 미세알부민, 요중 creatinine을 측정하였다. 섭취 전과 12주 후에 각각 혈액을 채취한 후 혈장을 분리하여 지질 과산화물인 malondialdehyde (MDA) 농도와 항산화 효소인 superoxide dismutase (SOD) 활성, glutathione peroxidase (GSHPx) 활성을 측정하였다.

4. 신체 계측 및 실험실 검사

신체계측은 외투와 신발을 벗은 상태에서 표준화된 계측기와 체중계로 측정하였고 혈압은 자동 혈압계로 측정하였다.

공복혈당과 혈중 지질 수치, 혈청 AST, ALT, γ -GT, 혈청과 소변 creatinine은 생화학 자동분석기 (Hitachi 7600-020, Hitachi co. Japan)를 이용하여 효소법으로 분석하였다. 당화혈색소는 high performance liquid chromatography

(Bio-rad)로 측정하였으며 C-펩티드와 요중 미세알부민 수치는 1479 wizard γ -counter를 사용하여 방사 면역 정량법으로 측정하였다. 미세알부민뇨 지표는 일회 채취한 소변에서 측정된 요중 미세알부민 수치 (μg)와 요중 creatinine (mg)의 비로 구하였다.

5. 지질과산화물 및 항산화 효소의 측정

MDA 농도의 측정은 Fraga에 의한 방법을 수정하여 사용하였다¹⁴⁾. 혈장 20 μL 에 증류수를 혼합하여 전체 부피를 200 μL 로 조정하였다. 여기에 반응액 (0.4% thiobarbiturate acid, 15% TCA, 2.5% hydrogen chloride) 400 μL 를 가하여 혼합하였다. 이것을 95°C에서 20분간 가열하고 식힌 후 10분간 원심분리하고 그 상층액을 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 표준으로는 1,1,3,3- tetraethoxypropane를 사용하였다.

SOD 활성은 Marklund 등의 방법을 수정하여 SOD에 의한 pyrogallol의 autooxidation 억제 정도를 측정하여 평가하였다¹⁵⁾. 적혈구 준비액 0.25 mL에 증류수 0.25 mL와 Drabkins 용액 0.5 mL를 첨가하여 잘 섞은 후 이중 0.5 mL를 취하고 100% 알코올과 클로로포름 용액을 각각 10 mL를 넣어 세계 흔든 후 2,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상층액 60 μL 에 Tris 완충액 3 mL와 pyrogallol 60 μL 를 가하여 잘 섞은 후 420 nm에서 흡광도가 증가되는 정도를 5분간 측정하였다. SOD 효소 1단위는 pyrogallol의 자가 산화 50%를 방해하는데 필요한 효소의 양으로써 산출하였고 특이활성도는 1분 동안 1 mg 단백질에 해당하는 효소 단위로 환산하였다.

GSHPx 활성은 Paglia 등의 방법을 수정하여 과산화수

소를 기질로 이용한 coupled enzyme 방법으로 측정하였다¹⁶⁾. 혈장 20 μL 에 증류수를 가하여 100 μL 로 만든 후 0.8 mL 반응 혼합물과 0.25 mM 과산화수소 0.1 mL를 가하여 반응을 일으킨다. 즉시, spectrophotometer를 이용하여 341 nm에서 산화형 글루타치온 형성에 따른 NADPH 흡광도 감소 속도를 3분간 측정하였다. 효소 1단위는 혈장 1 mL에서 1분동안 산화된 NADPH의 nmole 수로 나타내었고 특이활성도는 1 mg 단백질에 해당하는 효소 단위로 환산하였다.

6. 통계분석

모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 통계학적 검증은 SPSS for windows version 11.0 (SPSS Statistics Inc; Chicago, IL)을 이용하였다. 실험군과 대조군 간의 일반적 특징, 생활습관, 식습관 등의 분석은 chi-square test를 이용하였다. 기저 생화학 검사치, 영양 적정 섭취도, 항산화 활성도는 independent t-test로 분석하였다. 실험군과 대조군에서 치료 전후의 변화를 paired t-test에 의해 분석하고 실험군과 대조군 간의 치료 효과의 차이는 반복측정에 대한 일반선형 모델 (repeated measures general linear model)을 이용하여 비교하였다. 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자의 임상적 및 생화학적 특징

45명의 환자를 실험군 22명 대조군 23명으로 무작위 배정

Table 1. Baseline Characteristics of Study Subjects

	Placebo	Green tea polyphenol	P value
Gender (male:female)	7:10	4:17	0.17
Age (yr)	59 \pm 8	55 \pm 7	0.08
Duration of diabetes (yr)	5.4 \pm 7.4	4.3 \pm 3.6	0.13
Body weight (Kg)	62.2 \pm 9.5	63.2 \pm 7.7	0.73
BMI (kg/m ²)	25.2 \pm 3.1	25.2 \pm 2.5	0.98
Waist circumference (cm)	84.7 \pm 10.5	86.0 \pm 8.3	0.69
Fasting plasma glucose (mmol/L)	7.40 \pm 1.17	8.49 \pm 1.83	0.05
HbA _{1c} (%)	6.7 \pm 1.0	7.4 \pm 1.3	0.08
C-peptide (nmol/L)	0.66 \pm 0.17	0.76 \pm 0.53	0.53
Total cholesterol (mmol/L)	5.26 \pm 0.88	5.10 \pm 1.04	0.60
LDL cholesterol (mmol/L)	3.08 \pm 0.65	3.00 \pm 0.78	0.73
HDL cholesterol (mmol/L)	1.30 \pm 0.23	1.37 \pm 0.23	0.36
Triglyceride (mmol/L)	1.77 \pm 0.82	1.24 \pm 0.47	0.03

Values are means \pm standard deviations.

P values are calculated by independent-t test between placebo group and green tea polyphenol group.

하였으나 연구 초반에 7명의 환자들이 단순변심으로 탈락하였다. 최종연구 대상자는 38명으로 실험군 21명, 대조군 17명으로 양 군 간에 연령, 당뇨병의 유병기간, 체중, 체질량지수, 허리둘레는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 또한, 양 군 간에 혈압, 음주, 운동, 식습관, 영양소 섭취상태도 유의한 차이를 보이지 않았다 (자료 제시하지 않음). 대상 환자 중 Metformin을 복용하는 환자는 21명의 실험군 중 12명 (57%) 이었고 17명의 대조군 중 9명 (53%) 으로 차이가 없었다.

실험군에서 치료 전 공복혈당이 유의수준에 근접하게 대조군보다 높았으며 (8.49 ± 1.83 vs. 7.40 ± 1.17 mmol/L, $P = 0.05$), 혈중 중성지방은 실험군에서 대조군보다 유의하게 낮았다 (1.24 ± 0.47 vs. 1.77 ± 0.82 mmol/L, $P = 0.03$) (Table 1). 치료 전 양 군 간에 당화혈색소, 공복 C-펩티드, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤은 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 치료 전후 신체 계측치 및 혈압의 변화

체중, 체질량지수, 허리둘레는 실험군과 대조군 모두에서 치료 후 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (Table 2). 양군에서 수축기 및 이완기 혈압은 유의한 변화가 나타나지 않았다 (자료 제시하지 않음).

3. 치료 전후 혈당, 혈청 지질의 변화

치료 12주 후 실험군에서 공복혈당, 당화혈색소의 유의한 변화는 없었다 (Table 2). 혈청 지질의 경우 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치는 유의한 변화를 보이지 않았으며 HDL 콜레스테롤 수치는 양군 모두에서 감소하였으나 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 중성지방 수치는 일반선형 모형을 이용하여 분석시 실험군에서 (1.24 ± 0.47 vs. 1.45 ± 0.73 mmol/L) 대조군에 (1.77 ± 0.82 vs. 1.54 ± 0.66 mmol/L) 비해 유의수준에 근접하게 증가되는 것으로 나타났다 ($P = 0.05$) (Table 2). 녹차 폴리페놀의 섭취 후 의미있는 소변 미세알부민 양의 변화는 관찰되지 않았다 (Table 3).

4. 지질 과산화물 및 항산화 효소의 변화

MDA 농도와 GSHPx 활성은 치료 전후에 실험군과 대조군 모두에서 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 2). SOD 활성은 실험군 (0.26 ± 0.11 vs. 0.57 ± 0.25 unit/mg protein, $P < 0.05$) 과 대조군 (0.26 ± 0.12 vs. 0.38 ± 0.13 unit/mg protein, $P < 0.05$) 모두에서 치료 후 의미있게 증가하였으며, 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군에서

Table 2. Changes of Clinical and Laboratory Characteristics After 12 Weeks Treatment of Green Tea Polyphenol or Placebo

	Placebo		Green tea polyphenol		P value*
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks	
Body weight (kg)	62.2 ± 9.5	61.8 ± 9.9	63.2 ± 7.7	62.7 ± 7.2	0.89
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.1	25.1 ± 3.1	25.2 ± 2.5	25.0 ± 2.5	0.84
Waist circumference (cm)	84.7 ± 10.5	85.7 ± 10.5	86.0 ± 8.3	86.2 ± 8.7	0.59
Fasting plasma glucose (mmol/L)	7.40 ± 1.17	7.6 ± 1.22	8.49 ± 1.83	8.49 ± 1.89	0.78
HbA _{1c} (%)	6.7 ± 1.0	6.7 ± 0.7	7.4 ± 1.3	7.5 ± 1.2	0.66
Total cholesterol (mmol/L)	5.26 ± 0.88	5.02 ± 0.67	5.10 ± 1.04	4.97 ± 1.06	0.73
LDL cholesterol (mmol/L)	3.08 ± 0.65	3.13 ± 0.54	3.00 ± 0.78	2.98 ± 0.67	0.47
HDL cholesterol (mmol/L)	1.30 ± 0.23	1.19 ± 0.21 [†]	1.37 ± 0.23	1.27 ± 0.26 [†]	0.94
Triglyceride (mmol/L)	1.77 ± 0.82	1.54 ± 0.66	1.24 ± 0.47	1.45 ± 0.73	0.05
AST(mg/dL)	28 ± 14	23 ± 7	20 ± 5 [†]	23 ± 8	0.02
ALT(mg/dL)	38 ± 30	26 ± 13 [‡]	22 ± 9 [†]	28 ± 17	< 0.01
γ-GT (mg/dL)	38 ± 29	36 ± 33	40 ± 50	63 ± 122	0.2
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.25
Urine microalbumin (μg/mgCr)	13.6 ± 8.8	10.3 ± 7.5	22.0 ± 35.2	17.0 ± 14.5	0.8

Values are means ± standard deviations.

* P values are calculated by repeated measures general linear models between placebo and green tea polyphenol group on difference of between their baseline and after 12 weeks of treatment.

† P < 0.05 calculated by independent-t test for comparison between placebo group and green tea polyphenol group.

‡ P < 0.05 calculated by paired-t test for comparison between baseline and after 12 weeks of treatment.

대조군에 비해 보다 유의하게 증가하였다 ($P = 0.01$) (Table 2) (Fig. 1).

5. 부작용

녹차 폴리페놀의 주된 부작용은 위장장애였으나 실험군에서 3명, 대조군에서 4명으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. 실험군에서 위장장애는 속쓰림이 2명, 소화장애가 1명이었다.

γ -GT, creatinine은 유의한 차이가 없었으나 AST, ALT 수치가 대조군에서 실험군보다 높았다 ($P < 0.05$) (Table 3). 또한, 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군에서 대조군에 비해 AST와 ALT의 변화가 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났으나 이는 대조군에서 AST와 ALT의 감소로 인한 것으로 보여진다. 실제로 실험군 내에서는 의미있는 AST, ALT 변화는 관찰되지 않았다 (Table 3).

고 찰

제2형 당뇨병환자에서 항산화 효과를 보인 것으로 알려진 것으로 비타민 E, 비타민 C, 베타 카로틴 등의 항산화 비타민과 아연, 크롬, 셀레늄 등 항산화 무기질 등이 대표적이며 thiazolidinediones, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 2형 수용체 차단제, 리포산 (lipoic acid), 스타틴과 같이 현재 당뇨병환자에서 널리 쓰이고 있는 치료제들도 항산화 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 그러므로 제2형 당뇨병환자에서 이전에 섭취한 비타민, 녹차, 항산화제의 영향이 녹차 폴리페놀의 항산화 효과를 증명하는데 변수로 작용할 수 있어 2주간의 휴식 기간을 가졌고 항산화 작용을 가진 것으로 알려진 약제를 복용 중인 환자를 대상자에서 제외함으로써 영향을 배제하였다. 또한, 환자의 순응도를 향상시키기 위해 지속적인 연락과 권유를 시행하였다. 실험약으로 사용된 녹차 추출물은 경도의 위장장애 외에는

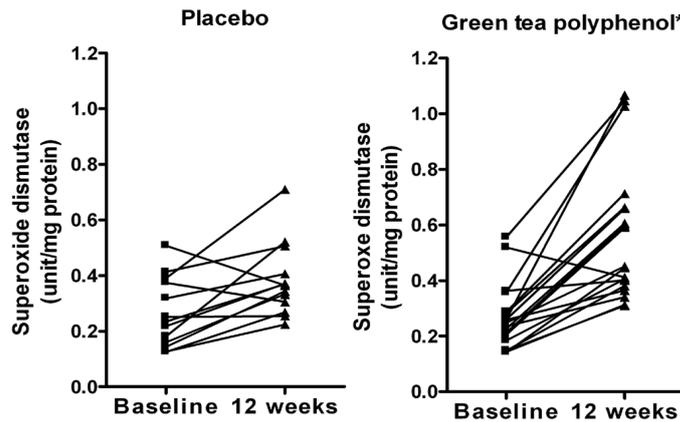


Fig. 1. Changes in superoxide dismutase activities after 12 weeks treatment of green tea polyphenol or placebo.

There were significant differences between baseline and after 12 weeks of treatment in both placebo group and green tea polyphenol group ($P < 0.05$ by paired-t test).

* There was a significant difference between placebo and green tea polyphenol group ($P = 0.11$ by repeated measure general linear models).

Table 3. Changes of MDA, SOD, GSHPx Activities After 12 Weeks Treatment of Green Tea Polyphenol or Placebo

	Placebo		Green tea polyphenol		P value*
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks	
Malondialdehyde (nmolL)	3.40 ± 2.34	4.16 ± 2.28	3.36 ± 2.91	3.30 ± 3.33	0.49
Superoxide dismutase (unit/mg protein)	0.26 ± 0.12	0.38 ± 0.13 [†]	0.26 ± 0.11	0.57 ± 0.25 [†]	0.01
Glutathione peroxidase (unit/mg protien)	16.3 ± 8.3	12.9 ± 7.3	14.7 ± 6.6	14.6 ± 5.1	0.38

Values are means ± standard deviations.

* P values are calculated by repeated measures general linear models between placebo and green tea polyphenol group on difference between their baseline and after 12 weeks of treatment.

[†] P < 0.05 calculated by paired-t test for comparison between baseline and after 12 weeks of treatment.

특별한 부작용이 관찰되지 않았고, 실제 연구 초반 7명의 탈락은 부작용이 아니라, 단순 변심에 의한 것으로 순응도에 따른 오류는 적을 것으로 사료된다.

차나무 잎을 재료로 차를 제조하는 과정에서 발효를 거치는데, 발효 정도에 따라 녹차, 우롱차, 홍차로 나뉜다. 그 중 녹차는 탄 잎을 즉시 가열하여 산화효소를 파괴시킨 후 건조시켜 녹색을 그대로 유지하며 카테킨 함량이 가장 많다. 실험군에게 투여된 녹차 폴리페놀 내의 카테킨 섭취량은 일일 1,000 mg으로 녹차 10잔에 함유된 양이다. 이 정도의 양을 매일 음용하는 사람도 있지만 일반적인 상용량보다 훨씬 많은 양이다. 녹차를 제조하는 공법이나, 원산지에 따라 시중에 유통되는 녹차 내의 카테킨 함량이나 생리 활성이 다양할 것으로 추정되나, 실제 제품에 따른 항산화 효과의 차이에 대한 연구자료는 매우 부족하다.

12주간의 녹차 폴리페놀의 섭취는 체중, 체질량지수, 허리둘레에 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 적어도 생화학적 검사의 변화가 체중의 변화에 따른 이차적인 변화는 아닐 것으로 생각된다.

실험 동물에서 녹차를 투여하면 혈당이 감소하는 것으로 알려져 있다^{17,18}. 혈당 강하의 기전은 인슐린과 유사하나 세포의 산화환원 상태를 조절하여 나타나는 것으로 인슐린보다 천천히 나타나는 것으로 생각된다¹⁹. 국내 연구에서 당뇨병 유발 쥐에게 혈당 상승과 췌도손상이 녹차 카테킨의 하나인 epicatechin에 의해 억제되는 것을 관찰하였으며 그 효과는 NF- κ B 활성을 억제하여 산화질소 (nitric oxide) 생성을 차단함으로써 나타나는 것으로 생각되었다^{20,21}. 또한 실험동물에서 알파-글루코시데이즈 억제제와 유사하게 장 내에서 포도당의 흡수를 지연시키는 것으로 보고된 몇몇 연구 결과가 있다²². 12개월간의 당뇨병 쥐 연구에서는 혈당과 당화혈색소에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다²³. 제2형 당뇨병환자를 대상으로 녹차의 혈당강하 효과를 본 연구는 보고된 바가 없는데 타이완에서 비교적 많은 양의 카테킨을 포함하고 있는 중국산 우롱차로 제2형 당뇨병환자의 혈당강하 효과를 보고한 연구가 있으나 투여기간이 1달로 짧아 당화혈색소의 유의한 변화를 관찰하지 못하였다²⁴. 본 연구에서 비교적 혈당조절이 안정된 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 12주간 녹차 폴리페놀을 투여한 결과 위약군에 비해 유의한 혈당강하는 관찰되지 않았다.

녹차를 음용하는 사람에서 관상동맥질환의 위험이 감소된다는 역학 보고가 있다^{25,26}. 실제로 녹차를 섭취하면 혈중 콜레스테롤 수치가 감소한다는 역학 보고외^{27,28} 동물에 녹차 투여시 혈중 콜레스테롤이 감소한다는 연구 보고^{29,30}가 있다. 동물연구에서는 녹차가 콜레스테롤 흡수를 억제하여 담즙산 형태의 배설을 촉진시켜 혈중 콜레스테롤이 감소한다는 기전이 제시되었다^{29,30}. 녹차 재배지 주민을 대상으로 국내의 한 연구에서도 10년 이상 녹차를 음용한 군에서

LDL-콜레스테롤 수치가 유의하게 낮다는 연구 결과가 보고되었다³¹. 사람을 대상으로 한 전향적 연구에서는 대부분 콜레스테롤 저하 효과가 나타나지 않았는데 중국에서 홍차의 폴리페놀 성분인 theaflavin이 풍부한 녹차 추출물을 12주간 투여한 연구에서는 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 유의하게 감소하였고 중성지방과 HDL 콜레스테롤은 유의한 변화가 없었다³². 그러나 theaflavin의 콜레스테롤 저하기전에 대해 연구된 바가 없어 어떤 성분에 의한 효과인지 결론내리기 힘든 한계가 있다. 본 연구에서 12주간의 녹차 폴리페놀 투여는 제2형 당뇨병환자에서 혈중 지질에 이로운 영향을 미치지 못했다. 중성지방 수치는 치료 전후 유의한 변화는 없었으나 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군에서 대조군에 비해 유의수준에 근접하게 증가되는 것으로 나타났다 ($P = 0.05$). 중성지방 수치는 대조군에서 실험군에 비해 감소하였으나 실험군에서 중성지방이 약간 증가하면서 생김 상대적인 감소이며 두 군 모두에서 기저 수치에 비해 유의한 변화는 없었으므로 중요한 의미는 없을 것으로 생각된다. 본 연구에서 HDL 콜레스테롤 수치는 양군 모두에서 0.1 mmol/L (8%) 감소하였다. 이는 본원 검사실의 HDL 콜레스테롤 측정의 변이계수가 2.5~3.0%라는 점을 고려하면 검사실 측정 오류만으로는 설명되지 않는다. HDL 콜레스테롤의 수치가 혈중 중성지방 수치의 변화에 영향을 받는다는 점을 고려하면, 실험군에서는 혈중 중성지방의 증가에 따라 이차적으로 HDL 콜레스테롤이 감소하였다고 가정할 수 있다. 하지만, 대조군에서는 혈중 중성지방과 HDL 콜레스테롤 수치가 동시에 감소되므로 혈중 중성지방의 변화 이외에 다른 요인이 작용하였거나, 대상 환자수의 수가 작아서 생김 오차, 또는 가능성은 적지만 위약인 cellulose 성분과 폴리페놀 추출과정에서 포함될 수 있는 다른 물질이 HDL 콜레스테롤 수치에 영향을 미쳤을 가능성 등을 고려하여야 한다. 대조군에서 ALT가 감소한 것은 cellulose 성분에 의한 영향일 가능성이 있는데 실험동물에서 차의 섬유소 성분이 AST와 ALT를 감소시킨 결과가 보고되어 있다³³. 녹차군에서 의미는 없지만 간수치가 약간 증가하였고 이는 녹차 폴리페놀 추출과정에서 포함된 물질의 영향으로 추정된다. 이로 인해 상대적으로 대조군에서 실험군에 비해 간수치가 감소된 결과를 보이거나 이는 큰 의미는 없을 것으로 생각된다.

녹차 폴리페놀은 많은 생체 외 연구에서 superoxide, peroxynitrite와 같은 활성 산화물과 활성 질화물에 대한 효과적인 청소제 (scavenger) 역할을 하여 직접적인 항산화 효과를 나타내며 간접적으로는 첫째, NF- κ B와 같은 전사인자의 활성을 억제하고 둘째, iNOS, lipoxigenase, cyclooxygenase와 같은 산화효소를 억제하여 지질 과산화물의 형성을 억제하고 셋째, SOD, GSHPx와 같은 항산화 효소의 활성을 증가시킴으로써 항산화 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다⁵.

사람을 대상으로 한 연구에서는 대부분 중등도의 일시적인 혈액 내 항산화 효과의 증가가 관찰되었으며^{2,34} 유일하게 한 연구에서 4주간의 녹차 음용으로 통계학적으로 유의한 항산화 효과의 증가가 보고되었다³⁵. 본 연구에서 SOD 활성이 실험군 (0.26 ± 0.11 vs. 0.57 ± 0.25 unit/mg protein)에서 대조군 (0.26 ± 0.12 vs. 0.38 ± 0.13 unit/mg protein) 모두에서 치료 후 의미있게 증가하였는데 ($P < 0.05$) 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 ($P = 0.01$). 이는 녹차 폴리페놀이 항산화제로서 당뇨병 치료의 보조제로 사용될 수 있는 근거를 제공할 수 있을 것으로 기대되며 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 항산화제의 사용이 실제로 당뇨병의 만성 합병증을 예방할 수 있는가에 대한 연구 또한 향후 해결해야 할 과제로 남겨져 있다.

본 연구의 제한점을 살펴보면 첫째, 대상환자 수가 적었다는 점을 들 수 있지만 기존의 연구가 드물고 사람을 대상으로 항산화 상태를 보는 전향적 연구인 점을 고려하면 의미 있는 결과로 볼 수 있을 것으로 생각된다. 둘째, 무작위 할당에도 불구하고 두 군 간에 기저 공복혈당과 중성지방 수치가 차이가 있으므로 치료 후 SOD의 변화가 녹차 폴리페놀의 효과인지 기저치의 차이로 인한 것인지를 정확히 판단하기 어려울 수 있다. 그러나 공복혈당은 녹차 폴리페놀 군에서 더 높게 나타났고 중성지방은 위약군에서 더 높게 나타나는 결과를 보였지만 두 군 모두에서 12주 후 공복혈당과 중성지방의 수치는 유의한 변화를 보이지 않았고 일반선형모형을 이용하여 분석시 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 SOD 활성이 증가하였으므로 녹차 폴리페놀의 효과로 볼 수 있을 것으로 생각된다. 셋째로, 추적관찰 중 녹차군과 위약군에서 투여한 약물 이외의 요인들에 의한 검사수치의 변화가 항산화효과의 변화에 영향을 미쳐 폴리페놀의 효과를 명확히 보기 어려울 수 있다. 그러나 앞서 설명한 바와 같이 2주간의 휴식 기간을 가졌고 항산화 작용을 가진 것으로 알려진 약제를 복용 중인 환자를 대상자에서 제외하고 대상 환자들에게 이 비슷한 식습관과 영양소 섭취상태를 유지하도록 지속적인 연락과 권유를 함으로써 그 영향을 줄이려 노력하였다.

결론적으로, 본 연구는 제2형 당뇨병환자에게 녹차 폴리페놀을 12주간 투여하면 항산화 상태의 개선을 보일 것이라는 가능성을 제시하였다. 본 연구에서 녹차 폴리페놀은 혈당 조절, 혈중 지질에 유의한 영향을 미치지 않았으나, 이는 향후 대규모 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

요 약

연구배경: 녹차 폴리페놀은 동물 모델에서 항산화 효과를

보이며 혈당 및 혈중 콜레스테롤 수치의 호전을 보인다. 녹차 폴리페놀이 제2형 당뇨병환자에서 혈당, 지질 및 항산화 체계에 미치는 영향을 살펴보았다.

방법: 경구혈당강하제 투여로 혈당이 안정되게 조절되고 합병증이 없는 제2형 당뇨병환자를 실험군과 대조군으로 무작위 배정하였다. 12주간 실험군에게 녹차 폴리페놀을 대조군에게는 위약을 각각 투여하였다. 투약 전후에 공복혈당, 당화혈색소, C-펩티드, 지질, 간 및 신장기능검사를 시행하였으며, 항산화의 지표로 MDA 농도, GSHPx 활성, SOD 활성을 측정하였다.

결과: 실험군 (21명), 대조군 (17명) 간에 투약 전에 연령, 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 식습관, 영양상태, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치는 유의한 차이가 없었으나 공복혈당과 중성지방 수치는 차이를 보였다. 실험군과 대조군 모두에서 투약 전후에 공복혈당, 당화혈색소, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 수치, MDA 농도와 GSHPx 활성은 유의한 변화가 없었다. 실험군과 대조군 모두에서 투약 전후에 SOD 활성이 증가하였는데 실험군에서 대조군보다 증가 정도가 유의하게 높았다.

결론: 본 연구는 녹차 폴리페놀을 제2형 당뇨병환자에게 12주간 투여하면 항산화 상태의 개선을 보일 것이라는 가능성을 제시하였다. 녹차 폴리페놀은 혈당 조절, 혈중 지질에 유의한 영향을 미치지 않았으나, 이는 향후 대규모 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Khokhar S, Magnúsdóttir SG: *Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. J Agric Food Chem* 50:565-70, 2002
2. Higdon JV, Frei B: *Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. Crit Rev Food Sci Nutr* 43:89-143, 2003
3. Hyon SH, Kim DH: *Long-term preservation of rat pancreatic islets under physiological conditions. J Biotechnol* 85:241-6, 2001
4. Crespy V, Williamson G: *A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. J Nutr* 134:3431S-40S, 2004
5. Frei B, Higdon JV: *Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. J Nutr* 133:3275S-84S, 2003
6. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G: *Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care*

- 19:257-67, 1996
7. Cai H, Harrison DG: *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res* 87:840-4, 2000
 8. Brownlee M: *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature* 414: 813-20, 2001
 9. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature* 404:787-90, 2000
 10. Ceriello A: *New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. Diabetes Care* 26: 1589-96, 2003
 11. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P: *Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 342:154-60, 2000
 12. Heart Protection Study Collaborative Group: *MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet* 360:23-33, 2002
 13. de GG: *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet* 357:89-95, 2001
 14. Fraga CG, Leibovitz BE, Tappel AL: *Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes. Free Radic Biol Med* 4:155-61, 1988
 15. Marklund S, Marklund G: *Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. Eur J Biochem* 47:469-74, 1974
 16. Paglia DE, Valentine WN: *Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med* 70:158-69, 1967
 17. M C S, K S, Kuttan R: *Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. J Ethnopharmacol* 83:109-16, 2002
 18. Kao YH, Hiipakka RA, Liao S: *Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. Endocrinology* 141:980-7, 2000
 19. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M, Granner DK: *Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. J Biol Chem* 277:34933-40, 2002
 20. Kim MJ, Ryu GR, Chung JS, Sim SS, Min dS, Rhie DJ, Yoon SH, Hahn SJ, Kim MS, Jo YH: *Protective effects of epicatechin against the toxic effects of streptozotocin on rat pancreatic islets: in vivo and in vitro. Pancreas* 26:292-9, 2003
 21. 류경렬, 민도식, 이덕주, 윤신희, 한상준, 조양희, 김명석, 김명준: *RINm5F 세포에서 IL-1가 유도하는 iNOS 발현과 NO 생성을 억제하는 epicatechin의 작용. 당뇨병* 27:456-466, 2003.
 22. Kreydiyyeh SI, bdel-Hasan BE, Churukian ZM: *Tea extract inhibits intestinal absorption of glucose and sodium in rats. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 108:359-65, 1994
 23. Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, Reihl O, Smith MA, Viswanathan A, Strauch C, Du Y, Tang J, Kern TS, Lederer MO, Brownlee M, Weiss MF, Monnier VM: *Paradoxical effects of green tea (Camellia sinensis) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking. Diabetes* 54:517-26, 2005
 24. Hosoda K, Wang MF, Liao ML, Chuang CK, Iha M, Clevidence B, Yamamoto S: *Antihyperglycemic effect of oolong tea in type 2 diabetes. Diabetes Care* 26:1714-8, 2003
 25. Nakachi K, Matsuyama S, Miyake S, Suganuma M, Imai K: *Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. Biofactors* 13:49-54, 2000
 26. Sato Y, Nakatsuka H, Watanabe T, Hisamichi S, Shimizu H, Fujisaku S, Ichinowatari Y, Ida Y, Suda S, Kato K: *Possible contribution of green tea drinking habits to the prevention of stroke. Tohoku J Exp Med* 157:337-43, 1989
 27. Imai K, Nakachi K: *Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. BMJ* 310:693-6, 1995

28. Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Imanishi K, Nishikawa H, Ogawa S, Katsurada M: *Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. J Epidemiol* 6:128-33, 1996
29. Muramatsu K, Fukuyo M, Hara Y: *Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 32:613-22, 1986
30. Raederstorff DG, Schlachter MF, Elste V, Weber P: *Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. J Nutr Biochem* 14:326-32, 2003
31. 백송남, 양정례, 진현화, 김양하: 녹차 섭취가 혈중 지질 성상에 미치는 효과. *한국영양학회지* 35:854-62, 2002.
32. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, Li YH, Chen H, Zhu JQ, Jin XJ, Wouters BC, Zhao J: *Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. Arch Intern Med* 163:1448-53, 2003
33. Sugiyama K, He P, Wada S, Saeki S: *Teas and other beverages suppress D-galactosamine-induced liver injury in rats. J Nutr* 129: 1361-7,1999
34. Sung H, Nah J, Chun S, Park H, Yang SE, Min WK: *In vivo antioxidant effect of green tea. Eur J Clin Nutr* 54:527-9, 2000
35. van het Hof KH, de Boer HS, Wiseman SA, Lien N, Westrate JA, Tijburg LB: *Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. Am J Clin Nutr* 66:1125-32, 1997