http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2013.14.2.90

최종당화산물과 당뇨병 환자 식사관리

국가식품클러스터지원센터
이현순

Advanced Glycation End Products and Management of Diabetes Diet

Hyun-Sun Lee
Agency of National Food Cluster, Gyeonggi-do, Korea

Abstract

The amino groups of proteins react non-enzymatically with glucose. This posttranslational modification leads, via reversible Schiff-base adducts, to protein-bound Amadori products. Through subsequent oxidations and dehydrations, including free radical intermediates, a broad range of heterogeneous fluorescent and yellow-brown products with nitrogen- and oxygen-containing heterocycles is formed, the so-called advanced glycation endproducts (AGE). AGE are formed in food and in the human body. Endogenous AGE have been associated with numerous diabetes complications as well as with Alzheimer's disease. Antioxidants in the supplement such as vitamin C or vitamin E have a glycation reducing effect in the human body. In addition to AGE that form within the body, AGE also exist in foods. Because it had previously been assumed that dietary AGE (dAGE) are poorly absorbed, their potential role in human health and disease was largely ignored. However, recent studies showed that dAGE are absorbed and contribute significantly to the body's AGE pool. Animal-derived foods high in fat and protein are generally AGE-rich and prone to AGE formation during cooking. The formation of dAGE during cooking can be significantly reduced by cooking with moist heat, using shorter cooking times, and cooking at lower temperatures. Diet Coke contains more dAGE than classic coke, orange juice, or soda. (J Korean Diabetes 2013;14:90-93)

Keywords: Advanced glycation endproducts, Diabetes complications, Diet

서 론

당뇨병은 심혈관계 합병증과 실명, 조기사망 등을 초래할 수 있는 대표적인 생활습관성 질환으로 우리나라도 급속한 인구노령화에 따라 당뇨인구가 급속히 증가하고 있다[1]. 건강보험심사평가원 조사연구실의 자료에 따르면 매년 50여 만 명의 인구가 새롭게 당뇨병으로 진료비가 청구되고 있으며 약 10만 명의 생애최초 입원 환자들이 발생하는 것으로 나타났다. 또한 과거 10여 년간 당뇨병 청구경험이 있는 환자수는 2003년 말 총 401만 여명(사망자 제외)에 달하는데 이 정도의 유병률이 유지된다고 가정하면 2030년에는 총 722만 명(전 인구의 14.4%)의 환자가 존재할 것으로 추정하고 있다[2]. 2011년 통계청 발표자료에 따르면 한국에서 당뇨병으로 사망률은 인구 10만 명당 21.5명으로 주요 사망원인의 5위를 차지하고 있다[3]. 그러나 주요 사망원인 2위인 뇌혈관질환, 3위인 심장질환이 당뇨병 합병증임을 감안하면 당뇨병은 통계적 사망원인 5위 이상으로 심각한 사망원인임을 추정할 수 있다[4].

당뇨병은 그 자체의 병인인 높은 혈당수치보다는 당뇨병으로 인해 발생하는 여러 가지 합병증으로 심각한 사인이 되는 것으로 알려져 있어 당뇨 합병증은 당뇨병 환자의 이환율과 사망률을 결정하는 중요한 인자이다[5]. 특히 급성 대사성 합병증에 비해 미세 혈관이나 대혈관 합병증과 같은 만성 합병증이 당뇨병 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자로 알려져 있다[6]. 만성 합병증은

교신저자: 이현순, 경기도 과천시 중앙동 태양빌딩 4층 국가식품클러스터지원센터, E-mail: happylhs@foodpolis.kr / happylhs@korea.ac.kr

망막병증(diabetic retinopathy), 신증(diabetic nephropathy), 신경병증(diabetic neuropathy)을 포함한 미세혈관 합병증과 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관 질환을 포함하는 대혈관 합병증 및 족부병증 등으로 분류되고 있으나 그 병인에 대해서는 명확히 밝혀지지 않고 몇 가지 기작이 알려져 있다. 가장 대표적인 당뇨병 합병증의 기전은 크게 polyolpathway, hexosamin pathway, PKC pathway 및 최종당화산물(advanced glycation end-products, AGEs)로 알려져 있다[7]. AGEs의 생성은 당뇨 합병증의 주요 원인뿐만이 아니라 노화의 원인으로도 알려져 있다.

본고에서는 당뇨병 합병증 원인물질 중 하나인 최종당화산물의 의미와 이로 인한 당뇨병 합병증의 유발을 줄이기 위하여 영양교육, 식사관리 교육 등을 위한 정보를 제공하고자 한다.

본 론

1. 최종당화산물

글라이케이션(glycation) 반응은 단백질과 당이 반응해서 먼저 schiff base를 형성하고, 반응이 더 진행되면 아마도리 생성물(Amadori product)이 생성되며 계속해서 응축(condensation), 탈수(dehydration) 과정을 거치면 최종당화산물(advanced glycation end product, AGEs)을 형성한다[8]. 이 반응은 반응 시작 단계에서 에너지공급 없이 거의 자연발생적으로 일어난다. 따라서 이 반응은 식품이나 우리의 신체 내에서 일어나며 일정단계 이후 비가역적인 특징을 가진다[9]. 식품 중 최종당화산물은 식품을 먹음직스럽게 보이게 하는 갈색을 띠며 커피와 같은 휘발성 향기성분을 생성한다[10]. 체내에서는 혈액 중 포도당이나 포도당의 분해산물과 헤모글로빈, LDL, collagen 등과 같은 여러 단백질 성분과 반응하여 다양한 종류의 최종당화산물을 생성한다. 따라서 고혈당인 당뇨병 환자의 경우 이 반응이 더욱 가속화 되어 많은 양의 최종당화산물이 생성된다. 최종당화산물은 일단 생성이 되면 혈당이 정상으로 회복되어도 분해되지 않고 단백질 생존 기간 동안 혈중이나 조직에 축적된다[11]. 축적된 최종당화산물은 단백질과 가교결합을 형성하고 최종당화산물 수용체(receptor for AGEs, RAGE)와 상호작용함으로써 염증세포가 축적되고, 성장촉진 사이토카인들의 분비 및 apoptosis가 증가되어 결국 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장(diabetes cataract), 당뇨병 신증과 같은 당뇨 합병증이나 노화(aging), 아테롬성 동맥경화증(Atherosclerosis), 알츠하이머(Alzheimer's disease) 등을 유발하는 것으로 알려져 있다[12]. 헤모글로빈의 당화산물인 Hemoglobin A1C (HbA1c)는 가장 잘 알려진 체내 당화산물로서, 당뇨병 환자의 혈당 조절 지표로 이용되고 있다[13]. 최근 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association)에서는 오랫동안 환자 순응도 평가에 사용되어 왔던 HbA1c를 당뇨병 진단기준 및 고위험 선별기준에 추가시킴으로써 당뇨병 환자에게 최종당화산물의 관리의 중요성이 더욱 부각되고 있다[14].

2. 식이성 최종당화산물

체내에서 최종당화산물의 생성은 매우 천천히 일어나지만 식품에서는 동물성 지방이나 단백질이 풍부한 식재료를 고온에서 조리할 경우 최종당화산물이 많이 생성된다고 알려져 있다[15]. 식품 중에 생성된 최종당화산물의 약 10% 정도는 흡수되어 혈액성분이나 조직에 축적되는 것이 알려지면서 최근에 들어 식이성 최종당화산물에 대한 관심이 증가되고 있다[16]. Cai 등[17]은 24명의 당뇨병 환자를 대상으로 6주간 식이성 최종당화산물의 흡수와 영향에 대하여 조사하였다. 그 결과 최종당화산물이 많이 든 식품을 섭취한 실험군은 6주 후 혈장 AGE 농도가 13.1 ± 2.6에서 18.0 ± 1.7로 증가한 반면 최종당화산물이 적은 식품을 섭취한 군은 12.5 ± 2.2에서 7.9 ± 1.1로 감소한 것을 관찰하였다. 특히 AGE-LDL과 Ox-LDL (oxidized LDL)에서는 각각 고함량 섭취군이 214 ± 51, 5.7 ± 2.3인 반면 저함량 섭취군은 106 ± 23, 1.5 ± 0.5로 유의적 차이가 있었다고 보고하였다. AGE-LDL과 Ox-LDL과 대표적인 당뇨병 합병증인 아테롬성 동맥경화증, 당뇨성 신증, 고혈압과의 높은 상관성을 고려해 볼 때 식이성 최종당화산물의 관리는 당뇨병 환자의 식이에서 매우 중요한 부분임을 알 수 있다[18-20].

3. 체내 최종당화산물 저감화를 위한 당뇨병 환자의 식이

1) 최종당화산물 억제 물질

당뇨병 환자의 삶의 질을 저하시키고 급기야 사망에 이르게 하는 것은 높은 혈당인 아닌 당뇨합병증 때문인 것은 이미 알려져 있는 사실이다. 따라서 당뇨 합병증의 원인물질로 알려져 있는 최종당화산물의 체내 생성 억제는 당뇨병 환자의 관리에서 매우 중요한 부분임을 알 수 있다[12]. 대표적인 당화산물인 HbA1c 관리는 당뇨병 환자의 당뇨 합병증의 관리를 위해서는 매우 중요한 부분이다[14]. 무엇보다 당뇨병 환자에게 체내 최종당화산물의 생성억제를 위해 가장 중요한 것은 항상

혈당을 정상범위로 유지하는 것이다. 그러나 최종당화산물은 일단 체내에 생성되면 혈당이 정상으로 회복되어도 분해되지 않고 단백질 생존 기간 동안 혈중이나 조직에 축적되기 때문에 당뇨병 환자의 관리에서 혈당관리뿐만이 아니라 체내 최종당화산물 저감화는 매우 중요한 관리 대상이다[11].

현재 체내 최종당화산물의 생성을 억제하는 화합물질들이 많은 연구자들에 의해 개발되어 일부는 임상단계의 연구가 진행되고 있다. 대표적으로는 aminoguanidin, pyridoxamin, ALT-711, N-phenacylthiazolium bromide (PTB), thiazolidinediones 등이 있다[21]. 그러나 당뇨병이 식이에 의해 유래된 질병임을 고려할 때 최종당화산물의 생성억제를 위해 약물치료보다는 일상적인 식이관리에서 접근하는 것이 더 효과적일 것이다.

2) 체내 최종당화산물 생성 억제를 위한 식이 보충제

많은 연구자들의 보고에 의하면 항산화 활성이 높은 비타민 C와 비타민 E의 섭취는 혈중 HbA1c를 낮추고 심혈관계 질환을 예방한다고 알려져 있다[22,23]. 따라서 항산화 활성이 높은 식품이나 보충제의 섭취는 당뇨병 환자의 체내 최종당화산물의 생성을 억제할 수 있을 것이다.

3) 식품내 최종당화산물 생성 억제를 위한 조리방법

조리방법에 따라 동일한 식품 소재라도 식이성 최종당화산물의 생성양은 차이가 많다. 특히 동물성 단백질이나 지방이 많은 식품은 조리방법에 따라 새롭게 생성된 최종당화산물의 양에서 현저한 차이를 보이고 있다[15]. 소고기를 1시간 삶을 경우 최종당화산물의 양이 22 kU/g인 반면 15분간 구울 경우 60 kU/g의 최종당화산물이 생성된다. 두부의 경우에도 생두부는 8 kU/g인 반면 구울 경우 41 kU/g의 최종당화산물이 생성된다[15]. 식품마다 조금 차이는 있지만 직화방식으로 식품을 구울 경우 조리전보다 10~100배의 최종당화산물이 생성된다고 보고되고 있다[24]. 국내 다소비 식품을 대상으로 최종당화산물의 함량(mg/100 g의 단백질)을 조사한 결과 고등어 조림 585 ± 56 mg, 삼겹살 558 ± 74 mg, 두부조림 99 ± 6 mg, 계란찜 89 ± 34 mg, 밥 10 ± 1 mg 등으로 조사되었다. 이러한 결과를 고려해 볼 때 당뇨병 환자의 경우 단백질이나 지방이 많은 육류나 생선의 섭취 시 굽거나 튀기는 조리방법보다는 찌는 방식의 조리방법을 선택하는 것이 더 좋을 것으로 판단된다. 그리고 오리나 닭의 직화구이 요리인 경우 껍질 등과 같이 갈색으로 된 부분은 제거하고 섭취하는 것이 최종당화산물의 섭취를 줄일 수 있을 것이다.

한국사람들이 즐겨먹는 고등어조림이나 두부조림의 경우 최종당화산물이 높음을 알 수 있었다. 이것은 요리 시 첨가되는 간장 때문으로 간장에는 8700 u/15mL 최종당화산물이 함유되어 있다(단풍시럽 795 u/15mL). 따라서 간장의 사용량을 줄이고 간장을 활용한 조림 등을 피하는 것이 좋을 것이다.

4) 기타

음료수의 경우 사이다 475 u/250mL, 오렌지 주스 600 u/250mL인데 비해 커피 2,200 u/250mL, 콜라 8,500 u/250mL, 다이어트 콜라 9,500 u/250mL의 최종당화산물이 함유되어 있다[25]. 최근 일반적인 콜라에 함유되어 있는 당분을 고려하여 다이어트 콜라를 선택하는 경우가 많은데 조금 더 신중한 선택이 필요할 것이다.

현재 한국사람들이 자주 섭취하는 식품이나 한식의 조리방법에 따른 최종당화산물의 함량에 대한 정확한 정보는 제공되고 있지는 않다. 그러나 당뇨병 환자의 식이 관리에서 가급적 조리시간 최소화 하고, 낮은 온도에서 조리하고, 단백질이나 지방이 많은 식품은 굽거나 튀기기 보다는 찜의 형태로 섭취하는 것이 좋을 것이다. 조미료의 선택에서도 간장보다는 소금을 이용하는 것이, 음료수의 경우에도 갈색이 강한 음료수는 피하는 것이 식이성 최종당화산물의 섭취를 줄여 최종적으로는 체내 최종당화산물 낮추는데 도움이 될 것이다.

결 론

최종당화산물(advanced glycation end products, AGE)은 당과 단백질이 반응하여 생성된 화합물로 당뇨합병증의 주요 원인뿐만이 아니라 노화의 원인으로도 알려져 있다. 최종당화산물은 식품이나 체내에서 모두 생성되며 식품에 존재하는 식이성 최종당화산물은 일부 흡수된다고 알려져 있다. 따라서 당뇨병 환자의 식이관리에는 최종당화산물의 체내 생성억제 및 저함량 식품 섭취가 매우 중요하다. 항산화활성이 높은 비타민 C나 비타민 E의 섭취는 체내 최종당화산물의 생성을 막을 수 있다. 식품에 있는 최종당화산물이 흡수되기 때문에 당뇨병 환자의 식이관리에서 조리방법은 매우 중요하다. 단백질이나 지방 함량이 높은 식품은 굽거나 튀기는 방식의 조리보다는 생으로 섭취하거나 찜의 형태가 식이성 최종 당화산물의 생성을 억제할 수 있다. 또한 색이 강한 간장, 콜라 등은 가급적 섭취를 피하는 것이 최종당화산물에 의한 당뇨 합병증의 진행을 막을 수 있을

것이다.

참고문헌

1. Metzger BE. Diet and medical therapy in the optimal management of gestational diabetes mellitus. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 2006;11:155-65.
2. Chung CH, Kim DJ, Kim J, Kim H, Kim H, Min KW, Park SW, Park JH, Baik SH, Son HS, Ahn CW, Oh JY, Lee S, Lee J, Choi KM, Choi I, Park IB. Current status of diabetic foot in Korean patients using National Health Insurance database. J Korean Diabetes Assoc 2006;30:372-6.
3. National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics (based on vital registration). Seoul: National Statistical Office:2011.
4. 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;339:229-34.
5. Pontiroli AE, Calderara A, Bonisolli L, De Pasqua A, Maffi P, Margonato A, Radaelli G, Gallus G, Pozza G. Risk factors for micro- and macroangiopathic complications in type 2 diabetes: lack of association with acetylator phenotype, chlorpropamide alcohol flush and ABO and Rh blood groups. Diabete Metab 1987;13:444-9.
6. Harris M, Wan Q. Keeping the diabetic heart healthy. Aust Fam Physician 2005;34:441-5.
7. Nakamura J, Kasuya Y, Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, Yasuda Y, Kato K, Hotta N. Glucose-induced hyperproliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells through polyol pathway hyperactivity. Diabetologia 2001;44:480-7.
8. Khalifah RG, Baynes JW, Hudson BG. Amadorins: novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:251-8.
9. Avery NC, Bailey AJ. Enzymic and non-enzymic cross-linking mechanisms in relation to turnover of collagen: relevance to aging and exercise. Scand J Med Sci Sports 2005;15:231-40.
10. Nursten HE. Recent developments in studies of the maillard reaction. Food Chem 1981;6:263-77.
11. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. Exp Gerontol 2004;39:249-54.
12. Jeong IH, Kim JM, Jang DS, Kim JH, Cho J-H, Kim JS. Screening of Korean herbal medicines with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation (III). Kor J Pharmacogn 2009;40:382-7.
13. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001;44:129-46.
14. Lim J, Kim J-M, Koo SH, Kwon KC. Evaluation of the performance of ARKRAY ADAMS HA-8180 HbA1c analyzer. Lab Med Online 2012;2:126-30.
15. Goldberg T, Cai W, Peppa M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, Vlassara H. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. J Am Diet Assoc 2004;104:1287-91.
16. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:6474-9.
17. Cai W, He JC, Zhu L, Peppa M, Lu C, Uribarri J, Vlassara H. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. Circulation 2004;110:285-91.
18. Makita Z, Yanagisawa K, Kuwajima S, Bucala R, Vlassara H, Koike T. The role of advanced glycosylation end-products in the pathogenesis of atherosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl 5:31-3.
19. Lee HB, Cha MK, Song KI, Kim JH, Lee EY, Kim SI, Kim J, Yoo MH. Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 1997;60:S60-5.
20. Zukowska-Szczechowska E, Tomaszewski M, Grzeszczak W. Role of advanced glycosylation end products in the pathogenesis of hypertension. Przegl Lek 2003;60:585-7.
21. Sourris KC, Harcourt BE, Forbes JM. A new perspective on therapeutic inhibition of advanced glycation in diabetic microvascular complications: common downstream endpoints achieved through disparate therapeutic approaches? Am J Nephrol 2009;30:323-35.
22. Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. J Cardiovasc Nurs 2002;16:68-85.
23. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharmacother 2005;59:365-73.
24. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. J Am Diet Assoc 2010;110:911-16. e12.
25. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. Diabetes Metab 2001;27(5 Pt 1):535-42.