Original Articles Korean Circulation J 2000;30(6):693-701

관상동맥경화증 환자에서 전곡섭취가 지질과산화 및 혈중 인슐린과 호모씨스테인 농도에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 심혈관연구소 심장내과학교실,[1] 생활과학대학 식품영양학과[2]
생물산업소재연구센터,[3] (주)풀무원[4]
장양수[1] · 이종호[2] · 엄영람[2] · 조은영[2] · 박현영[1] · 황재관[3] · 여익현[4]

Whole Grain Consumption Reduces Insulin Demand, Lipid Peroxidation and Plasma Homocysteine Concentrations in Patients with Coronary Artery Disease

Yangsoo Jang, MD[1], Jong Ho Lee, PhD[2], Young Ram Um, PhD[2], Eun Young Cho, PhD[2], Hyun Young Park, MD[1], Jae-Kwan Hwang, PhD[3] and Ik Hyun Yeo[4]

[1]Division of Cardiology, Yonsei Cardiovascular Center, [2]Department of Food and Nutrition, [3]Bioproducts Research Center, Yonsei University, Seoul, [4]R & D Center, Pulmuone, Co., Ltd, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background : Although current dietary guidelines recommend to increase the consumption of whole grain, these recommendations are mainly derived from the belief that replacing fats with carbohydrate may reduce risk of coronary artery disease (CAD) by improving serum lipids. Our objective was to evaluate whether the isocalorical replacement of refined rice with whole grain reduce CAD risk factors such as insulin demand and lipid peroxidation in CAD patients. **Methods** : Thirty-eight male patients with CAD were provided with 70 g powder of whole grain (220 kcal) for 16 weeks, replacing cooked refined rice as a carbohydrate source of breakfast. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in all subjects to determine the effect of whole grain consumption on serum concentrations of insulin and glucose in CAD patients with different degree of glucose tolerance. **Results** : With the substitution of whole grain for refined rice, serum glucose concentrations decreased by 24% without altering body weight and energy intake. Estimates of daily fiber and vitamin E intakes increased by 24% and 50%, respectively. Whole grain consumption in CAD patients without diabetes decreased fasting glucose (22%) and the area under the curve (AUC) for insulin (26%) and glucose (19%) during an OGTT. CAD patients with diabetes also showed reductions in fasting glucose (27%) and AUC for glucose (25%) during the OGTT, compared with baseline values. Whole grain consumption reduced plasma malondialdehyde and homocysteine and urinary 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ concentrations by about 30%. Lipid-corrected concentrations of αcarotene, retinol, α and γtocopherol and lycopene increased by 22 -46%, compared with baseline values. Whole grain consumption decreased the percentage composition of ω6 fatty acids of serum phospholipid increased by 14%. **Conclusion** : The replacement of refined rice with whole grain as a carbohydrate source of a meal showed significant beneficial effects on glucose, insulin and homocysteine concentrations and lipid peroxidation in CAD patients. These effects are likely to substantially reduce the risk factors of CAD and diabetes in CAD patients. **(Korean Circulation J 2000;30(6):693-701)**

KEY WORDS : Whole grain · Insulin demand · 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ malondialdehyde · Homocysteine.

논문접수일 : 2000년 1월 25일
심사완료일 : 2000년 5월 17일
교신저자 : 장양수, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 심혈관연구소 심장내과학교실
전화 : (02) 361 - 3122 · 전송 : (02) 364 - 9605 E - mail : jhleeb@bubble. yonsei ac.kr

서 론

관상동맥경화증 환자에서 인슐린저항성은 복부비만, 흡연, 고지혈증, 고혈압 등과 더불어 위험 인자로 알려져 있으며,[1] 이중 인슐린저항성으로 인한 고인슐린혈증은 인슐린 비의존형 당뇨병의 발병과 진전에 주요한 위험인자로 알려졌다.[1] 전곡 섭취는 인슐린 예민도를 증가시키고 혈청 인슐린 농도를 낮추므로 일상 식사에서 섭취의 증가를 권장하고 있으나,[2] 실제 우리나라의 현재 식생활에서는 전곡 섭취량은 적고 정백미를 주식으로 사용하고 있다. 정제된 곡류는 전곡과 비교하여 섬유소, 무기질, 비타민, phenols, phytoestrogens과 불포화지방산이 적게 함유되어 있는 것으로 알려져 있다.[3][4]

전곡 구성 성분중 식이 섬유소, 비타민 E와 불포화 지방산 등은 동맥경화증의 위험을 감소시키는 것으로 알려진 영양소로,[2][5] 섬유소의 섭취는 인슐린 저항성을 개선시키고, 비타민 E를 포함하는 항산화제는 지질과산화를 억제시킨다고 한다. 인슐린 저항성은 고호모씨스테인혈증과 밀접한 관련성이 있는 것으로 발표되었고[6][7] 이러한 연구보고는 전곡 섭취로 인슐린 예민도가 개선되는 경우 호모씨스테인 농도가 감소할 수 있으리라는 것을 예측하게 한다.

최근 역학 조사는 전곡 섭취가 많을수록 허혈성심질환으로 인한 사망률이 적은 것을 보여주었으나[4] 실질적인 전곡 섭취가 관상동맥질환의 위험을 감소시키는지를 규명한 전향적 연구는 드문 실정이다. 따라서 본 연구에서는 관상동맥경화증 환자에서 정백미를 대신한 전곡 섭취의 증가가 인슐린 저항성과 심혈관질환의 위험요소를 감소시킬 수 있는가를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

대상자의 선정

본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 관상동맥조영술을 시행하여, 적어도 한 혈관 이상에서 내경의 50% 이상 협착이 확인된 관상동맥경화증 남자 환자 38예를 대상으로 하였으며, 좌주관부 협착, 개구부 협착을 제외하였고, 단일 혈관질환으로 이것이 심근경색과 관련된 혈관인 경우도 제외하였다. 또한 병력상 신장질환, 간질환, 갑상성질환 등의 진단을 받지 않은 환자를 대상으로 하였다. 경구 당부하 검사을 실시하여 공복 혈당이 140 mg/dl 이상이거나, 공복 혈당치가 140 mg/dl 미만이나 당부하 후 2시간의 혈당치가 200 mg/dl 이상이며, 30분, 60분, 90분의 혈당치 중 1회 이상이 200 mg/dl 이상인 당뇨로 진단 된 환자가 12명이었다. 이들은 이전에 당뇨로 진단받은 적이 없었고 혈당강하제 나 인슐린 요법을 사용하지 않고 있었다.

모든 대상자는 적어도 1년 동안 일정한 체중을 유지하였으며, 일상적으로 열량은 당질로부터 63%, 지방으로부터 19%, 단백질로부터 18%를 섭취하고 있었다. 대상자의 평균 연령은 54.8±1.2세였고, 이중 12명이 지질 강하제를 복용하고 있었고, 연구기간 동안 복용량은 변화되지 않았다.

전곡의 영양성분 및 식품 섭취량 및 활동량 조사

모든 대상자는 16주간 아침식사로 정백미로 된 쌀밥 대신 전곡을 물에 타서 섭취하였다. 전곡제품은 볶은 현미, 현미찹쌀, 보리, 검정콩, 검정깨, 율무와 늙은 호박, 양파, 마, 케일, 쑥, 대추, 밤, 미역, 표고버섯를 혼합하여 만든 제품으로 전곡 70 g은 열량 220 kcal, 당질 35.6 g, 단백질 9.2 g, 지방 5.0 g, 섬유소 4.2 g, 비타민 A 28.4R.E, β - carotene 41.0 μg, 비타민 E 0.62 mg, 엽산 7.1 μg, 포화지방산 0.76 g, 단일불포화지방산 1.27 g, 다불포화지방산 2.39 g으로 구성되었다. 아침식사 대용인 전곡을 포함한 평상시의 음식 섭취량을 알아보기 위하여 식품섭취빈도조사표를 이용해 개발한 간이법을 사용하였고, 24시간 회상법에 의하여 식품섭취량을 확인하고 영양소 섭취를 분석하였다. 영양소 섭취량은 우리나라 식품 성분표를 이용한 N3 Program (N - squared Co. Ltd, OR, USA)으로 분석하였다. 하루 열량 소비량은 24시간 활동상태를 기록하는 신체적 활동량[8]조사지를 이용하여 계산하였다.

인체계측 및 혈압측정

인체계측으로 신장과 체중을 측정하고 체질량지수(body mass index : BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값을 사용하였다. 혈압은 10분간 안정을 취한 상태에서 디지털 혈압계를 이용하여 수축기 및 이완기 혈압을 3회 측정하여 그 평균값을 취하였다.

당부하 검사와 혈청 유리지방산 농도 측정

경구 당부하 검사는 공복 및 75 g의 포도당을 경구 투여하고 30, 60, 120분 후에 각각 채혈하여 혈당은 포도당 산화 효소법으로, 인슐린농도는 INC(Immuno Nucleo Cooperation, Stillwater, MN, USA)에서 제조한 kit를 사용하여 방사면역법으로 측정하였다. 혈당 면적, 인슐린 면적은 각각 인슐린 반응 곡선 아래 면적으로 계산하였다. 또한 HOMA(Homeostasis model assessment)법을 통하여 인슐린 저항성과 β-cell 기능을 계산하였다.[9]

혈장 호모씨스테인 농도 측정

호모씨스테인 농도는 Anderson등[10][11]의 방법을 변형하여 측정하였다. 검사 당일 아침 공복 혈액을 EDTA 처리된 vaccutainer에 채취하여 원심분리시킨 후 혈장을 추출하였다. 혈장에 pH 9.0으로 맞춘 borate buffer와 dithiothreitol를 첨가하여 호모씨스테인의 -S기를 환원시킨 후 내부표준물질 L-norleucine(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)과 20% sulphosaicylic acid를 첨가하여 단백질을 침전시켜 원심분리한다. 분리된 상층액을 0.2 μm membrane filter(Waters, Millipore, MA, USA)로 거른 후 100 μl를 Pharmacia Biotech (Cambridge, England)의 post-column ninhydrin reaction system의 Bio20 autoloader amino acid analyzer에 주입하여 분석하였다. 이때 얻어진 호모씨스테인 peak를 총 호모씨스테인으로 하였다. 표준용액으로 D,L-호모씨스테인(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 동일한 조건하에서 분석하여 호모씨스테인의 retention time을 확인하였으며 혈장에 standard D,L-호모씨스테인을 첨가하여 동일시간에 나오는 다른 물질과 구별하였다.

혈청 retinol, carotenoids 및 tocopherols 농도 측정

혈청 retinol, carotenoids 및 tocopherols 분석을 위한 혈액은 채혈한 후 즉시 빛을 차단하여 보관하였다. 혈청은 -70℃에 보관하였으며, 채혈 2개월 이내에 자외선이 차단된 상태에서 Yeum 등[12-14]의 방법에 따라 HPLC를 이용하여 각각의 농도를 측정하였다. HPLC system은 reverse phase system으로서 Alliance Waters 2690 separating module, Waters 996 Photodiode array detector, Waters^{TM474} scanning fluorescence detector, C18 Symmetry 3.9×15 cm column(Waters, Milford, MA, USA)으로 구성되었고, mobile phase는 solvent A(CH_3CN : THF : d-H_2O =50 : 20 : 30, v/v/v)와 solvent B(CH_3CN : THF : d-H_2O=50 : 44 : 6, v/v/v)를 이용하였다. 유속은 1.2 ml/min이었다. Tocopherols은 294 nm, retinol은 340 nm, carotenoids는 450 nm에서 Waters 996 photodiode array detector로 분석을 실시하였으며, α-tocopherol 분석의 정확성을 위하여 474 fluorescence detector(FD)를 연결하였다. 혈청의 각 비타민의 양은 HPLC chromatogram의 peak area와 대응되는 standard response factor에 의해 컴퓨터화된 Millennium analysis system(Waters, Milford, MA, USA)을 이용하여 계산하였고, 혈청으로부터 비타민의 extraction 및 sample 취급과정에 손실되는 양은 internal standard인 tocopheryl acetate의 회수율로 보정하였다. 혈청 tocopherols, retinol 및 carotenoids의 양은 총 혈청 농도 값과 혈청 콜레스테롤(mmol), 혈청 중성지방(mmol)으로 보정한 값으로 표시하였다.[15]

혈장 malondialdehyde(MDA)와 엽산 농도 측정

혈장 malondialdehyde(MDA) 농도는 Buckingham[16]의 방법을 사용하였으며, luminescence spectrophotometer(Aminco Bowman Series, NY, USA)를 이용하여 excitation 500 nm, emission 553 nm에서 fluorescence intensity를 측정한 후 표준용액으로 비교하여 비색정량 하였다. 엽산농도는 Immuno Nucleo Corporation Phamaceuticals(Costa Mesa, CA, USA)에서 제조한 kit를 이용하였다.[17]

소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 측정

소변은 공복 12시간 후 1%의 butylated hydroxytoluene을 함유한 polyethylene 용기에 수집한 후 바로 알루미늄 foil에 싸서 -70℃에 보관하였다. 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$는 Pratico[18]와 Mori[19]의 방법을 변형시켜 gas chromatography(GC, Hewlett Packard 6890, Wilmington DE, USA)와 mass selective detector(MS, Hewlett Packard 3973, Wilmington DE, USA)을 이용하여 측정하였다. GC/MS는 10℃/min의 속도로 190℃ to 310℃까지 온도를 올렸고, retention time은 8.5분이었다. 정량은 peak의 면적 비율을 사용

하였고, alkaline picrated(Jeffe) reaction[20] 방법으로 측정한 소변 creatinine으로 보정하였다.

혈청 인지질의 분리 및 지방산 조성 분석

혈청 지방산은 Folch 등[21]의 방법을 변형시켜 GC로 분석하였다. Injection port와 detector port의 온도는 280℃였고, retention time은 40분이었다. 사용된 detctor는 flame ionization detector(FID)였고, 운반 gas는 헬륨으로 속도는 0.7 ml/min이었다. 각 지방산의 규명은 동일한 조건하에서 표준액 87A, PUFA2(Supelco, Bellefonte, PA, USA)에 대해 분석을 시행하여 얻은 retention time과 비교하여 결정하였다. 각 fraction의 면적은 Chemstation software version 2.0을 통해서 총 지방산에 대한 면적 백분율(area % of total fatty acids)로 계산하였고, 이를 통해 ω3계 지방산과 ω6계 지방산 각각의 총 합을 구하였다.

통계 처리

통계처리는 Window용 SPSS package(Statistical Package for the Social Science, SPSS Ins., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 모든 측정치들은 평균±표준오차로 표시하였으며, 검정시 $p<0.05$일 때를 통계적으로 유의하다고 보았다. 각 변수에 대하여 0주와 섭취 8주후, 16주후 각각을 paired t-test하였고, 당부하 검사 후 당뇨병 유무에 따라서 공복혈당, 인슐린 농도와 인슐린 저항성 및 β-cell 기능을 student t-test를 이용하여 비교하였다. 혈중 호모씨스테인, α-tocopherol 농도와 뇨중 과산화산물인 8-epi-$PGF_{2\alpha}$와의 상관성은 pearson's correlation을 이용하여 분석하였다.

결 과

체중, 열량 및 영양소 섭취량 및 에너지소비량

실험 시작 시와 비교하여 8주, 16주의 평균 체중, 체질량지수, 1일 섭취 열량과 당질, 단백질 및 지질 섭취량은 비슷하였다(Table 1). 정백미를 전곡으로 대체시킨 결과 섬유소와 비타민 E 섭취량은 각각 24%와 50% 증가하였으며 엽산 섭취량은 변화가 없었다. 운동을 포함한 에너지 소비량도 실험시작시와 비교하여 8주, 16주후 차이가 없었다(Table 1).

혈당과 혈청 인슐린 농도

전체 환자에서 시작시와 비교하여 아침식사에서 백미대신 전곡을 사용한 8주 후 공복 혈당이 25% 감소

Table 1. Body mass index, blood pressure and estimates of daily nutrient intakes on CAD male patients

	Total subjects (n=38)		
	0 week	8 week	16 week
Weight (kg)	71.0±1.54	70.9±1.51	70.4±1.49
Body mass index (kg/m^2)	25.4±0.42	25.3±0.41	25.2±0.42
Systolic BP (mmHg)	132±3	128±4	132±7
Diastolic BP (mmHg)	85±1	83±3	83±2
Glucose (mg/dl)	112.3±3.47	84.8±2.24‡	85.2±2.98‡
Insulin (μU/ml)	14.6±2.22	12.9±1.5	11.1±0.73
Estimates of daily nutrient intakes[1]			
TCI[2] (Kcal/d)	2178±47	2224±45	2159±36
Percent carbohydrate	63±2	61±1	61±1
Percent protein	18±1	19±1	19±1
Percent fat	19±1	20±1	20±1
Vitamin E (mg/d)	6±1	8±9	9±1†
Folate (μg/d)	71±8	76±9	78±10
Fiber (g/d)	21±2	25±1*	26±1†
TEE[3] (Kcal/d)	2356±33	2381±33	2373±39
TEE/TCI	1.09±0.03	1.08±0.03	1.10±0.02

Data are expressed as Mean±SEM
*$p<0.05$, †$p<0.01$, ‡$p<0.001$, compared with initial value in each group
1) : Nutrient intakes, obtained from weighed food records and calculated using the database of the computerized Korean food-code, 2) : Total calory intake, 3) : Total energy expenditure

하였으며 16주후에도 감소하여 있었다(Table 1). 당뇨병으로 진단 받은 적이 없는 환자만을 대상으로 하였으나 당부하검사결과 12명이 당뇨병으로 진단되었다.

당뇨병 유무에 따라 비당뇨-관상동맥경화증 군과 당뇨-관상동맥경화증 군으로 나누었다. 시작 시에 비당뇨-관상동맥경화증 군과 비교하여 당뇨-관상동맥경화증 군에서 공복 혈당과 당부하시 혈당 면적은 높았으며 공복 인슐린 농도와 당부하시 인슐린 반응 면적은 낮았다(Table 2). 백미를 전곡으로 대체한 16주 후 비당뇨-관상동맥경화증 군에서 공복 혈당 농도가 22% (23.1 mg/dl) 감소하였으며 당부하시 혈당 면적은 19% (58.9 mg/dl×hr), 당부하시 인슐린 면적은 26%(32.7 μU/ml×hr) 감소하였다. 당뇨-관상동맥경화증 군에서 전곡 섭취는 공복 혈당 농도를 27%(35.8 mg/dl)

Table 2. Glucose and insulin responses on 75g oral glucose tolerance test in CAD male patients with and without diabetes before and after 16 weeks of whole grain consumption

	Non-diabetic CAD (n=26)		Diabetic CAD (n=12)	
	0 week	16 week	0 week	16 week
Fasting level				
Glucose (mg/dl)	103.5 ± 2.63	80.4 ± 3.14‡	131.3 ± 6.81§	95.5 ± 5.62‡
Insulin (μU/ml)	16.2 ± 3.22	11.4 ± 0.92	11.2 ± 1.04§	10.3 ± 1.18
Response area				
Glucose (mg/dl×hr)	307.3 ±10.2	248.4 ± 8.12‡	427.3 ±18.7§	321.5 ±21.2†
Insulin (μU/ml×hr)	128.2 ±14.2	95.5 ±11.2†	71.1 ±10.6§	62.9 ±10.4
HOMA equation				
β-cell function %	158.2 ±27.7	326.9 ±40.8*	63.2 ± 5.99§	140.0 ±18.5‡
Insulin resistance	4.22± 0.88	2.27± 0.20*	3.71± 0.48	2.58± 0.45

Data are expressed as Mean±SEM
*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 compared with initial value in each group, §p<0.05, compared with non-diabetic CAD patients at baseline

Table 3. Effects of whole grain consumption on palsma malondialdehyde and homocysteine, urinary 8-epi-$PGF_{2\alpha}$, serum vitamins and carotenoids and fatty acids of serum phpspholipid in CAD male patients

	Total subjects (n=38)		
	0 week	8 week	16 week
Malondialdehyde (nmol/ml)	4.82± 0.33	4.63± 0.30	3.38± 0.27‡
8-epi- $PGF_{2\alpha}$ (pmol/mmol creatinine)	571.8 ±66.9	516.2 ±69.7	375.8 ±50.7‡
Homocysteine (μmol/L)	12.8 ± 0.53	12.0 ± 0.64	8.75± 0.44‡
Folate (ng/mL)	4.69± 0.37	4.47± 0.32	4.08± 0.24
Lipid-corrected levels			
α-carotene (μg/mmol)	4.79± 0.51	5.87± 0.68*	5.83± 0.51†
β-carotene (μg/mmol)	32.7 ± 5.20	33.7 ± 4.39	36.6 ± 4.59
Retinol (μg/mmol)	190.1 ±15.7	220.8 ±16.9†	232.7 ±17.0†
α-tocopherol (μg/mmol)	0.49± 0.05	0.65± 0.04*	0.68± 0.05†
γ-tocopherol (μg/mmol)	0.13± 0.02	0.19± 0.02*	0.19± 0.01†
Cryptoxanthin (μg/mmol)	73.6 ± 8.54	80.8 ± 8.68	65.9 ± 7.86
Lycopene (μg/mmol)	39.4 ± 4.01	39.3 ± 5.61	52.1 ± 5.71†
Serum phospholipid fatty acids			
ω-6% (of total fatty acids)[2]	18.1 ± 0.61	20.9 ± 0.60‡	20.7 ± 0.77†
ω-3% (of total fatty acids)[3]	5.80± 0.38	6.09± 0.32	5.77± 0.34

Data are expressed as Mean±SEM
*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 compared with initial value in each group
1) : Each level of vitamins and carotenoids is divided by sum of cholesterol and triacylglycerol (mmol/L)
2) : Sum of C18 : 2 ω6, C18 : 3 ω6, C20 : 3 ω6, C20 : 4 ω6, C22 : 4 ω6, C22 : 5 ω6
3) : Sum of C18 : 3 ω3, C20 : 3ω3, C20 : 5 ω3, C22 : 5 ω3, C22 : 6 ω3

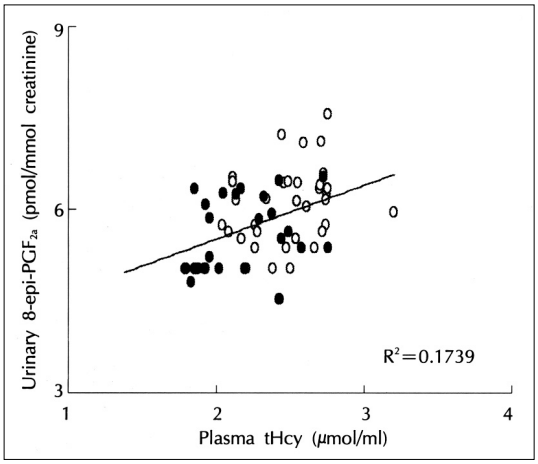

Fig. 1. Relationship between urinary 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ concentration and plasma total homocysteine concentration before and after whole grain powder ingestion in CAD male patients (open circles=before ingestion, closed circles=after ingestion). Regression equations and r values : Ln (y)=0.875 Ln (X)+3.78, r=0.42, p=0.001.

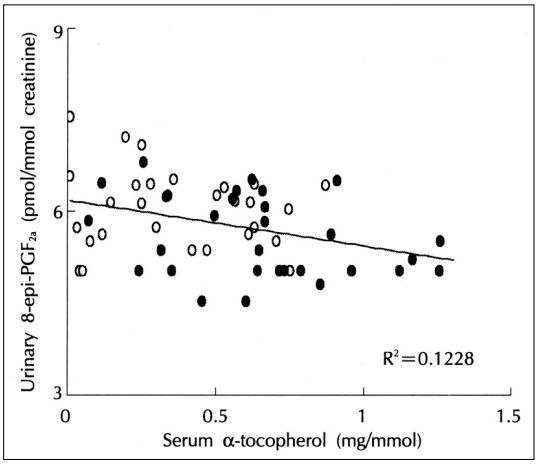

Fig. 2. Relationship between urinary 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ concentration and serum lipid corrected α-tocopherol concetnration before and after whole grain powder ingestion in CAD male patients (open circles=before ingestion, closed circles=after ingestion). Regression equations and r values : Ln (y)= - 0.75 Ln (X)+6.21, r= - 0.351, p=0.007.

감소시켰으며 당부하시 혈당 면적을 25%(105.8 mg/dl×hr) 감소시켰다. HOMA 방정식을 사용한 췌장의 β-세포 기능이 비당뇨-관상동맥경화증 군과 당뇨-관상동맥경화증 군 모두에서 개선되었으며 인슐린 저항성은 비당뇨-관상동맥경화증 군에서는 감소하였으며 당뇨-관상동맥경화증 군에서는 감소하는 경향을 보여주었다(Table 2).

혈장 MDA, 호모씨스테인, 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 농도 및 혈청 비타민과 carotenoids 농도

혈장 MDA와 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 농도는 시작 시와 비교하여 8주 후 유의한 변화가 없었으나 16주 후 30% 가량 감소하였다(Table 3). 혈장 호모씨스테인 농도는 8주 후 유의한 변화가 없었고 16주 후 31% 감소하였으나 혈장 엽산 농도는 실험 기간 동안 유의한 변화가 없었다. 시작 시와 비교하여 혈청 콜레스테롤과 중성지방 농도로 보정된 혈청 α-carotene, retinol, α-tocopherol, γ-tocopherol 농도는 8주 후 16 46% 증가하였으며 16주 후에도 증가하여 있었고 lycopene 농도는 24% 증가하였다(Table 3). 혈장 호모씨스테인 농도가 증가할수록 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 농도가 증가하는 양의 상관성을(Ln(y)=0.875Ln(x)+3.78, r=0.42, p=0.001, Fig. 1) 보여주었으며 혈청 α-tocopherol 농도와 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 농도는 음의 상관성을(Ln(y)= - 0.75Ln(x)+6.21, r= - 0.351, p=0.007, Fig. 2) 보여주었다.

혈청 인지질 지방산

혈청 인지질 지방산중 ω6계 지방산이 실험 시작시와 비교하여 8주 후 15% 증가하였으며 16주 후에도 증가하여 있었다(Table 3). 혈청 인지질 지방산중 ω3계 지방산은 실험 기간 동안 비슷하여 유의한 변화가 없었다.

고 찰

본 연구는 관상동맥경화증 환자의 아침 식사 대용으로 동일한 열량의 전곡 분말을 16주간 섭취시킨 결과 혈당 감소와 인슐린 요구도의 감소를 통하여 당질대사가 실질적으로 개선되고 지질 과산화 및 혈장 호모씨스테인 농도가 감소되는 것을 보여주었다. 그동안 전곡 섭취량이 많을수록 허혈성심질환으로 인한 사망률이 적다는 역학 조사[5]에 근거하여 관상동맥경화증 환자에게 전곡 섭취는 권장되어 왔으나 관상동맥경화증 환자를 대상으로 한 실질적인 전곡 섭취의 효과에 관한 연구는 드물어 구체적인 양이 제시되지 못하였다. 본 연구 결과는 관상동맥경화증 환자의 하루 한끼 식사 중 정백미를

전곡으로 대체시킬 경우 심혈관 질환 및 당뇨병의 위험 요소가 감소한다는 실질적인 식사지침을 제시하고 있다.

전곡은 섬유소를 풍부하게 함유하고 있어 당질의 소화와 흡수를 지연시키므로 혈당지수(glycemic index)가 낮다.[5] 정상 당대사를 갖는 대상자와 당뇨병 환자 모두에서 혈당 지수가 낮은 전곡의 충분한 섭취는 혈청 인슐린 농도를 낮추는 것으로 보고되었다. 즉 전곡의 충분한 섭취는 인슐린 요구도를 감소시키고 인슐린 예민도를 증가시키므로 당뇨병과 동맥경화증을 예방할 수 있다고 한다.[1)5)] 본 연구에서는 전곡의 섭취가 당뇨병의 유무와 관련 없이 혈당을 감소시키고 고인슐린혈증을 개선시켜 인슐린 요구도를 낮추는 것으로 나타났다. 실제로 역학 조사[2]에서도 식이섬유소의 1일 섭취량이 6 g 증가할 때마다 허혈성 심질환으로 인한 사망이 25% 감소하며, 식이 섬유소 섭취량이 37 g 이상일 경우 관상동맥경화증 발병 위험이 적다고 보고하였다. 최근에 인슐린 저항성과 동맥경화증의 위험인자로 알려진 고호모씨스테인혈증과의 관련성이 보고되면서[7)22)] 고호모씨스테인혈증이 인슐린 저항성과 atherothrombosis 사이에 중요한 역할을 할 수도 있다는 것이 제시되고 있다.[6)7)] 본 연구에서 혈장 엽산 농도가 실험기간 동안 유의한 변화가 없었던 것으로 미루어 보아 전곡 섭취 후 감소된 혈장 호모씨스테인 농도는 아마도 인슐린 저항이 개선된 것과 관련이 있었을 것으로 여겨진다. 즉, 인슐린 저항성의 개선은 고호모씨스테인혈증을 개선시키고 이는 유리기의 형성을 감소시켜 atherosclerosis의 진전을 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

전곡은 섬유소의 좋은 급원 식품일 뿐 아니라 많은 미량 영양소, 항산화제와 phytochemicals 등을 함유하고 있으며,[3)5)] 특히 전곡과 두류는 항산화 비타민과 불포화 지방산의 주요 급원 식품이다.[2)] 불포화지방산과 비타민 E의 충분한 섭취는 혈중 농도를 변화시키고 동맥경화증 위험요소를 감소시켜 관상동맥경화증을 예방할 수 있고 carotenoids도 비슷한 역할을 하는 것으로 제안되고 있다.[2)] 본 연구에서 보여진 혈청 인지질중 ω6계 지방산 조성의 증가와 혈청 비타민 E 농도의 증가는 전곡 섭취로 인한 이러한 영양소 섭취의 증가가 부분적인 이유일 것이다. 또한 전곡에 함유된 다른 항산화제와 혈장 호모씨스테인 농도의 감소 같은 산화 스트레스의 감소가 혈청 tocopherols과 carotenoids의 사용을 감소시켰을 수도 있었을 것이다.

전곡에 함유된 항산화제로는 비타민과 미량 무기질 뿐 아니라 phenolic acids, lignans, phytoestrogens, phytic acid 등이 있으며,[3)] 항산화제의 섭취는 체내에서 지질 산화를 억제시킨다.[3)4)] 지질 과산화물인 혈장 MDA와,[23)] 소변 8 - epi - $PGF_{2\alpha}$ 농도는[23)24)] 산화 스트레스의 간접적인 측정 방법이고 항산화제 투여시 이러한 지질과산화물의 농도는 예민하게 감소하는 것으로 보고되었다.[24)25)] 본 연구에서도 혈액에서 쉽게 자동산화되는 호모씨스테인 농도가 증가할수록 소변 8 - epi - $PGF_{2\alpha}$ 농도가 증가하였고 항산화제인 혈청 α - toco - pherol 농도가 증가할수록 소변 8 - epi - $PGF_{2\alpha}$ 농도는 감소하는 반비례적인 관계를 보여주었다. 처음과 비교하여 16주 후 보여진 혈장 MDA와 소변 8 - epi - $PGF_{2\alpha}$ 농도의 감소는 전곡에 함유된 다양한 항산화제의 효과 때문으로 여겨지며 또한 전곡 섭취 후 혈장 호모씨스테인 농도의 감소로 산화 스트레스가 감소되었던 것도 지질과산화물의 형성을 억제시켰을 것으로 예상된다. 실제로 최근에 Voutilainen 등은[22)] 인체에서 공복 혈장 총 호모씨스테인 농도가 증가할수록 지질과산화가 증가되는 것을 보고하였다.

이상의 결과로 미루어 보아 관상동맥경화증 환자에서 전곡의 섭취는 혈당, 인슐린 요구도 및 혈장 호모씨스테인 농도를 감소시키고 지질과산화를 억제시킴으로서 실질적으로 동맥경화증 위험 요소를 감소시키는 것을 알 수 있었다. 전곡 섭취의 이러한 이로운 효과에 대한 정확한 기전은 본 연구에서는 규명되지 않았으나 전곡 내 함유된 식이 섬유소, 항산화제와 많은 다른 phytochemicals 때문일 것이다. 따라서 관상동맥경화증 환자에서 당뇨병 및 동맥경화증 위험 요소를 감소시키기 위하여 주식으로 적어도 하루 한 끼는 정백미 대신 전곡을 섭취할 것이 권장된다.

요 약

연구목적 :

관상동맥경화증 환자에서 지방질 대신 당질 섭취의 증가는 혈청 지질 농도를 개선시켜 동맥경화증 위험을 감소시킨다는 보고에 따라 전곡 섭취의 증가가 권장되고 있다. 그러나 서구와 비교하여 우리나라 동맥경화증 환자는 이미 고당질 식사를 하고 있고 주식으로 정백미를 사용하고 있다. 본 연구의 목적은 고당질 식사를 섭

취하는 우리나라의 관상동맥경화증 환자에서 정백미 대신 동일 열량의 전곡을 섭취시킬 경우 인슐린 요구도 및 지질 과산화 등의 동맥경화증 위험요소를 감소시키는지를 규명하고자 하였다.

방 법 :

관상동맥경화증 남자 환자 38예가 아침 식사에서 정백미(220 kcal) 대신 동일한 열량의 전곡 분말(70 g, 94.4% 전곡 분말+5.6% 야채 분말)을 16주간 주식으로 섭취하였다. 관상동맥경화증 환자에서 내당능에 따른 전곡 섭취의 효과를 규명하기 위하여 모든 대상자에서 당부하 검사를 시행하였다.

결 과 :

정백미 대신 16주간의 전곡 섭취는 체중, 섭취 열량을 변화시키지 않았고 공복 혈당을 24% 감소시켰다. 식품구성 성분표로 분석된 식이 섬유소와 비타민 E의 1일 섭취량은 전곡 섭취 후 각각 24%, 50% 증가하였다. 비당뇨-관상동맥경화증 군에서 처음과 비교하여 16주 후 공복 혈당 22%, 당부하시 혈당 반응 면적 19%, 인슐린 반응 면적 26%가 감소하였으며, 당뇨-관상동맥경화증 군에서는 공복 혈당 27%, 당부하시 혈당 반응 면적 25%가 감소하였다. 실험 시작 시와 비교하여 16주 후 혈장 malondialdehyde와 호모씨스테인 농도, 소변 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ 농도는 30% 가량 감소된 반면에 혈장 엽산 농도는 실험 기간 동안 유의한 변화가 없었다. 전곡 섭취 후 혈청 α-carotene, retinol, α-tocopherol, γ-tocopherol과 lycopene 농도가 22 46% 증가하였으며, 혈청 인지질 ω6계 지방산이 14% 증가하였다.

결 론 :

관상동맥경화증 환자에서 하루 한 끼 정백미 대신 전곡의 섭취는 혈당, 인슐린 요구도 및 혈장 호모씨스테인 농도를 감소시키고 지질과산화를 억제시킴으로서 실질적으로 동맥경화증 위험 요소를 감소시키는 것을 관찰할 수 있었다.

중심 단어 : 전곡 섭취 · 인슐린 · 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ · Malondialdehyde · 호모씨스테인.

■ 감사문

본 연구는 농림기술개발사업(과제명 : 전곡립(whole grain)을 이용한 기능성 식품개발 및 생리활성 연구)의 지원에 의하여 진행되었으며 지원에 감사드립니다.

REFERENCES

1) Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willet WC. *Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA 1997;277:472-7.*
2) Anderson JW, Hanna TJ. *Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. J Nutr 1999;29:1457s-1466s.*
3) Slavin, J, Jacobs D, Marquart L. *Whole-grain consumption and chronic disease: Protective mechanisms. Nutrition and Cancer 1997;27:4-21.*
4) Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. *Whole-grain intake may reduce the risk of ischeimc heart disease death in postmenopausal women: The Iowa womens health study. Am J Clin Nutr 1998;68:248-57.*
5) Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, *et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: Result from the nurses health study. Am J Clin Nutr 1999;70:412-9.*
6) Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. *Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. Atherosclerosis 1998;139: 197-8.*
7) Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, Fink LM, Kern PA, Henry RR. *Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. Metabolism 1998;47:686-9.*
8) Christian JL, Greger JH. *Nutrition for Living. CA, The Benjamin/Cummings Publ. Comp. Inc.;1991. p.111.*
9) Haffner SM, Kennedv E, Gonsalez C, Stern MP, Miettinen H. *A prospective analysis of the HOMA model. Diabetes Care 1996;19:1138-41.*
10) Anderson A, Battstr L, Isaksson A, Israelsson B, Hultberg B. *Determination of homocysteine in plasma by ion-exchange chromatography. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49:445-9.*
11) Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Mailnow MR, Anderson A, Allen RH. *Total homocysteine in plasma or serum: Method and clinical applications. Clin Chem 1993; 39:1764-79.*
12) Yeum K-J, Lee-Kim YC, Yoon S, Lee KY, Park IS, Lee KS, *et al. Similar metabolites formed from β-carotene by human gastric mucosal homogenates, lipoxygenase or linoleic acid hydroperoxide. Arch Biochem Biophys 1995; 321:167-74.*
13) Vogel S, Contosis JH, Tucker KL, Wilson PWF, Schafer EJ, Lammi-Keefe CJ. *Plasma retinol and plasma and lipoprotein tocopherol and carotenoid concentrations in healthy elderly participants of the Framingham Heart Study. Am J Clin Nutr 1997;66:950-8.*
14) Fotouchi N, Meydani M, Santos MS, Meydani S, Hennekens CH, Gaziano JM. *Carotenoid and tocopherol concentrations in plasma, peripheral blood mononuclear cells, and red blood cells after long-term β-carotene supplementation in men. Am J Clin Nutr 1996;63:953-8.*
15) Margetts BM, Jackson AA. *The determinants of plasma β-carotene and other lifestyle factors. Eur J Clin Nutr*

1996;50:236-8.

16) Buckingum KW. *Effect of dietary polyunsaturated/saturated fatty acid ratio and dietary vitamin E on lipid peroxidation in the rat. J Nutr 1985;115:1425-35.*
17) Reynolds TM, Brain A. *A simple internally-standardized isocratic HPLC assay for vitamin B_6 in human serum. J Lipid Chromatogr 1992;15:897-914.*
18) Pratico D, Lawson JA, Fitzgerald GA. *Cyclooxygenase-dependent formation of the isoprostane, 8-epi prostaglandin $F_{2\alpha}$. J Bio Chem 1995;270:980-1008.*
19) Mori TA, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. *An improved method for the measurement of urinary and plasma F_2-isoprostanes using gas chromatographymass spectrometry. Anal Biochem 1999;268:11-25.*
20) Liobat-Estelles M, Sevillano-Cabeja A, Campins-Falco P. *Kinetic chemometric studies of the determination of creatinine using the Jaffe reaction. Part Ⅰ: Kinetics of the reaction; Analytical conclusion. Analyst 1989;11:597-602.*
21) Folch J, Lees M, Stanley GHS. *A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. J Biol Chem 1975;226:497-509.*
22) Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ, Alfthan G, Alho H, Nyyssnen K, *et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1263-6.*
23) Meraji S, Ziouzenkova O, Resch U, Khoschsorur A, Tatzber F, Esterbauer H. *Enhnaced plasma level of lipid peroxidation in Iranians could be improved by antioidants supplementation. Eur J Clin Nutr 1997;51:318-25.*
24) Reilly MP, Delanty N, Roy L, Rokach J, Callaghan PO, Crean P, *et al. Increased formation of the isoprostanes IPF_2-Ⅰ and 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$, in acute coronary angioplasty: Evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in human. Circulation 1997;96:3314-20.*
25) Delanty N, Reily M, Pratico D, Fitzgerald DJ, Lawson JA, Fitzgerald GA. *8-Epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$: In specific analysis of an isoeicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. Br J Clin Phamacol 1996;42:15-9.*