

SCIENCE

고야(여주)가 지질 대사에 미치는 영향에 대한 무작위 대조 시험

A randomized controlled trial of the effect of bitter melon on lipid metabolism

키노시타 히로키, 야스유키 오가타

Kinoshita Hiroki, 1, 2 and Yasuyuki Ogata 2

1. Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (도쿄 대학 의과대학 대학원)

2. Imagine Global Care Corporation (이매진글로벌케어)

이상지질혈증은 특히 저밀도 지단백 콜레스테롤이 높은 정도인 경우 (LDL-C) 심혈관 질환의 위험 요소이며, 관계된 치료법의 치료 대상이다. 여러 동물 실험 연구에 따르면 고야(여주) (*Momordica charantia*)는 이상지질혈증과 당뇨병 등의 지질 대사를 개선한다고 알려져 있다. 이 연구는 30일 동안 고야(여주) 추출물을 사용한 치료법이 인간의 지질 대사에 영향을 주는지에 대해 알아보고자 한다. 이 위약(偽藥) 대조 시험에서 무작위로 추출된 43명의 건강한 성인은 하루에 3번 30분 동안 캡슐에 고야(여주) 추출물 (n = 23) 또는 위약(偽藥) (n = 20) 100mg을 투여 받았다. 체중, 혈압, LDL-C의 수준과 기타 혈액 변수가 연구기간 전후로 측정되었다. 대조군(위약(偽藥)을 투여한 그룹)과 비교했을 때 중재군(고야(여주) 추출물을 투여한 그룹)의 LDL-C 수치가 상당히 낮았다 (P < 0.01). 체중, 체질량 지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방 또는 혈당의 측면에서 두 대조군 간에 의미 있는 변화는 없었다. 캡슐 형태의 고야(여주) 추출물은 인간의 LDL-C 수준을 감소시킨다.

키워드: 이상지질혈증, 고야(여주), LDL-C, 심혈관 질환, 지질 대사

1. 서론

심혈관 질환(CVD)는 전세계적으로 주요 사망 원인이 되고 있다. 세계보건기구는 2015년 8,760,000명의 사람이 허혈성 심장 질환으로 사망했다고 추정하였다. 이상지질혈증은 CVD(2)의 위험 요소로서 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)이고 밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C) 또는 중성지방보다 더 큰 영향을 끼친다는 것을 보여주는 여러 연구 결과가 있다. 미국 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 성인 치료 패널 III의 지침(ATP-III)에 따르면, 높은 LDL-C 수치는 관상동맥 심장질환(CHD) 및 주요 치료 대상(3)의 주 위험 요소이다. 스타틴(statins)과 같은 강하제는 비록 명확한 증상의 부재가 낮은 약물 순응도와 연관되어 있음에도 불구하고(4,5) 높은 LDL-C 수치를 치료하기 위해 생활습관에 개입함으로써 사용된다. 또한 많은 수의 환자가 이상지질혈증 및 경계성 이상지질혈증을 가지고 있어 LDL-C 수치가 부적절하게 관리된 경우가 많이 있다. 식이 요법과 운동은 포화 지방과 콜레스테롤을 피하고 식물성 스타놀/스테롤과 용해성 섬유질을 더 많이 섭취함으로써 보다 개선될 수 있다(3). 또한 귀리, 아보카도, 견과류, 콩, 토마토, 사과 및 자두를 더 많은 비율로 섭취함으로써 LDL-C 수치를 낮출 수 있다(6,15). 여러 연구를 통해 고야(여주, *Momordica charantia*)가 이상지질혈증 및 당뇨병이 있는 동물 표본에서 혈당수치와 지질 대사를 개선할 수 있다는 사실이 밝혀진 바 있다(4). 고야(여주)는 쿠커비투과(Cucurbitaceae)에 속하며 아시아, 아프리카 및 라틴 아메리카에서 야채로 흔히 섭취한다. 또한, 인도와 중국에서 당뇨병 치료를 위한 전통 약초로 사용되고 있다(4). 쥐를 표본으로 사용한 연구에 따르면 고야(여주)는 쥐 L6의 근육 세포, 3T3L1의 지방 세포, 골격근 조직 및 간에서 세포막으로의 GLUT4의 전좌(轉座)를 활성화하고 AMP 활성화 단백질 키나아제(AMPK) 59 기능을 촉진시킴으로써 포도당 및 지질 대사를 향상시키는 것으로 확인된 바 있다(16,18). 또한, 고야(여주)는 쥐의 간에서 과도한 글루코코르티코이드 작용을 감소시키고 비만 및 인슐린 내성을 감소시키는 11-베타하이드록시 스테로이드 탈수소효소 유형 1(11β-HSD1)의 mRNA 수준을 감소시킨다(18). 게다가, 최근 당뇨병으로 진단받고 약소 보충 식품으로 고야(여주)를 섭취한 환자들의 혈장 당화혈색소 수치가 감소하였고 TG 수치(기준치 비율)가 개선되었으며, 저혈당에는 그다지 큰 영향을 보여주지는 않았다(5). 따라서 이 보고서의 저자들은 고야(여주)가 CVD의 당뇨병 관련 위험을 완화시키는데 도움이 된다고 결론지었다. 이상지질혈증은 증가된 콜레스테롤 합성 또는 비정상적인 지단백질 대사를 반영한다. 이러한 맥락에서 당뇨병은 콜레스테롤, TG 및 지방산의 증가된 혈장 수치와 관련이 있으며(6), 이 이상 지질혈증은 CHD와 인슐린 내성의 위험 요소이다(6). 예를 들어 인슐린 저항성의 지방 세포에서 유리지방산이 방출되면 콜레스테롤과 TG가 증가하여 아포지질단백질 B와 매우 낮은 밀도의 지단백질의 생산이 촉진되며(7) 이것은 비만과 관련된 인슐린 내성의 일차적 결함으로 여겨진다(8). 따라서 몇몇 그룹은 비만과 당뇨병이 있는 실험용 쥐 및 생쥐의 표본에서 고야(여주)의 지질 저하 효과를 평가하여 이상지질혈증(예: TG와 LDL-C의 수치)과 고혈당을 개선할 수 있다는 증거를 제시하였다(18,20). 또한, 고야(여주) 추출물은 효소를 구성하는 지질

의 발현, 지방산의 합성 및 TG의 축적에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지는 SREBP1c를 억제한다(19). 게다가, 고야(여주)의 다당류 추출물로 쥐를 전처리 하는 것을 통해 이소프로테레놀 유발성 심근 경색의 크기와 총 콜레스테롤, TG 및 LDL-C의 혈청 수준이 감소되는 것을 확인하였다. 그러나 이 치료법은 과산화디스무타아제 및 카탈라아제의 활성을 증가시켰으며 전염증성 사이토카인(중양과사인자알파, 인터류킨6, 인터류킨10)의 증가와 산화 질소와 같은 염증 표지자의 감소를 보였다. 고야(여주)가 인간의 지질 대사에 끼치는 영향에 대해 조사한 연구가 거의 없음에도 불구하고 이러한 관찰은 고야(여주)가 심근 보호 효과를 가져올 수 있음을 시사한다(4, 9). 다섯 명의 과체중이며 당뇨병이 없는 남성들을 연구한 한 실험에서는 급성 포도당 실험 전에 고야(여주)가 혈장 포도당이나 인슐린 수치에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여주었다(10). 따라서 고야(여주)가 인간의 당뇨병과 CVD를 예방하는 데 유용한지의 여부는 불분명하다. 여기서 제시된 무작위 대조 연구는 일본인들로 구성된 하나의 집단에서 고야(여주)이 지질 대사에 끼치는 영향에 대해 조사하고자 하였다.

2. 재료

고야(여주)는 오키나와 현에서 흔히 볼 수 있는 음식이며, 이 지역의 사람들은 역사적으로 일본의 일반적인 사람들에 비해 상대적으로 긴 평균 수명을 보였다. 따라서 본 연구에서는 Qualicaps Co. Ltd. (일본 나라현, 야마토코리아마)가 생산하고 오키나와 현에서 채취한 고야(여주) 추출물 또는 위약이 함유된 캡슐을 사용하였다. 고야(여주) 추출물은 오키나와 현에서 생산된 고야(여주)를 기열하고 씻어서 준비했다. 그 다음 고야(여주)를 고온수에서 추출 및 여과하고, 부형제로서 전분 가수 분해물을 첨가하여 오토클레이브를 실시한 후(가압 멸균 처리) 건조했다. 이 고야(여주) 추출물은 독특한 모습을 지니고 있기 때문에 연구에서 사용한 복용분은 (추출물 100mg, 고야(여주) 1013g에 대략 달하는 양) 미세 결정성 셀룰로오스, 스테아린산 칼슘 및 미세한 이산화 규소를 충전제로 포함하는 백색 캡슐에 넣었다. 위약 캡슐은 전분 가수 분해물만으로 채웠다.

3. 피험자

이 무작위 대조 임상 시험을 위해 우리는 도쿄의 신주쿠구에 있는 커뮤니티 센터에서 47명의 일반적으로 건강한 일본 성인(남성 19명, 여성 28명)을 모집하였다. 피험자의 모집은 Huma Corporation (일본 도쿄 미나토구)이 진행하였다. 모집 기준은 (1) 40-74세였으며 (2) 연구의 목적 및 절차에 관한 충분한 설명을 받은 후 서면 동의를 통해 참여 의사를 표명하였다. 제외 기준은 (1) 지속적인 약물 치료를 받고, (2) 연구 자료에 알레르기 반응을 나타내었으며, (3) 연구 매개 변수에 영향을 줄 수 있는 마약이나 보충제를 사용한 경우(추주의의 재량에 따라 판단), (4) 소화 기관을 수술로 제거한 경우 (5) 임신 및/또는 모유 수유를 현재 하는 경우 또는 그러할 가능성이 존재하는 경우, 그리고 (6) 지난 3개월 이내에 다른 임상 연구에 참여한 경우를 포함하였다.

4. 연구 설계 및 변수

이 연구의 연구계획서는 Imagine Global Care Corporation의 윤리위원회에서 승인했으며 대학 병원 의료 정보 네트워크 임상 시험 등록체계 (UMIN-CTR: 26636)에 사전 등록되었다. 모든 참가자는 서면 동의서를 제공했으며 연구는 헬싱키 선언에 준하여 수행되었다

5. 통계 분석

Pearson의 카이 제곱 검정(chi-square test)을 사용하여 대조군과 중재군의 남녀 비율을 비교 하였다. 비쌍체 t 검정은 대조군과 중재군 간의 기준 체중, 혈압 및 생화학적 매개 변수를 비교하고 각 그룹에 대해 이러한 값의 변화를 비교하기 위해 사용된다. LDL-C 수치가 >140 mg/dL, >160 mg/dL 인 환자들에 대해서도 하위 집단 분석을 수행했다. 교란 효과는 LDL-C 수준을 종속 변수로 변경하고 성별, 연령 및 기준 체질량지수를 독립 변수로 하여 다중 회귀 분석 (강제 진입 방법)을 사용하여 평가하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 차이가 통계적으로 유의하다고 간주되었으며, 모든 분석은 SPSS 소프트웨어 (버전 17.0)를 사용하여 수행되었다.

6. 결과

6.1. 피험자의 기본 특성

모집된 47명의 피험자 중 2명은 지속적인 약물 치료를 받기 때문에 제외되었으며 2명은 두 번째 방문에 참석하지 않아 제외되었다. 대조군(n=20)과 중재군 (n=23)의 남성·여성의 비율 151에는 유의미한 차이가 없었다. 표1은 대조군과 중재군 또는 남성과 여성 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았지만 피험자의 기본 특성을 보여주고 있다.

6.2. 연구 변수의 변화

중재군은 대조군 (+13.9 mg/dL, P=0.007)과 비교하여 두 번째 방문 시(5.7 158 mg/dL) 유의하게 LDL-C 수치가 감소했다. 대조군과 중재군 간 연구 변수의 변화에서 다른 중요한 차이는 관찰되지 않았다(표 2). 다중회귀분석 결과, 성별, 연령, 기준 체질량 지수(표 3)를 조정한 후 중재군이 LDL-C 수치가 낮아질 확률이 유의하게 높았다. 일본 동맥경화증학회(The Japan Atherosclerosis Society)는 고콜레스테롤혈증을 140mg/dL 이상으로 정의하고 경계성 고 콜레스테롤혈증을 120-139mg/dL 으로 정의하고 있다(20). 현재 연구에서 2차 방문 시 각 그룹의 7명과 비교하여 대조군 6명과 중재군 9명에서 140mg/dL 이상의 기준 LDL-C가 관찰되었다. 또한, 기본 LDL-C가 120mg/dL 이상인 경우는 대조군에서는 10명, 중재군에서는 14명으로 관찰되었고, 이는 두번째 방문 시의 대조군과 중재군 각각 11명과 비교된다. 피험자의 평균 LDL-C가 160mg/dL 미만인 환자의 평균 LDL-C의 변화량은 대조군에서 +11.9±26.3 mg/dL이었고 중재군에서는 -6.9±19.6 mg/dL이었다. 그림 1은 모든 분석의 중재 그룹에서 LDL-C 수치가 낮아지는 경향을 보여주고 있다.

7. 결론

고야(여주)는 고대부터 인도와 중국의 전통 의학에서 위장 장애, 변비, 피부염, 기침 및 당뇨병과 같은 다양한 질병에

사용되어 왔다. 그러나 몇 가지 임상 연구에서 명확한 약리학 적 효과를 발견하지는 못하였다. 일본에서는 고야(여주)가 오키나와 현의 전통 음식이었지만, 일본의 다른 지역에서 1990년대 이후 퍼지기 시작했다. 이러한 상황에서 2차 세계대전 이후 미국이 점령하는 기간 동안 오키나와 현의 식단은 서구화되어 전통 음식이 줄 수 있는 건강상의 혜택을 감소시켰다. 예를 들어, 오키나와 현은 2013년까지 47개도 중에서 30위(남성)와 3위 (여성)로 감소했지만 1975년에는 남성과 여성 모두 가장 높은 평균 수명을 보였다(24). 또한 1975년 오키나와 현에서 허혈성 심장 질환으로 인한 연령보정사망률(남성 10만명 당)은 남성 15.9명 (전국 32.9명), 여성 11.4명 (전국 25.3명), 일반 인구 13.3명 (전국 28.9명)으로 남자와 여자 모두 일본에서 가장 낮았다(25).

따라서 고야(여주) 섭취를 포함한 오키나와의 전통적 식습관은 심장질환의 위험 감소와 관련이 있다고 고려된다. 고야(여주)은 GLUT4와 AMPK 기능(16)을 촉진시키고 LDL-C 수치를 저하시키는 일부분으로서 11β-HSD1을 억제하며, 이렇게 향상된 지질 대사의 개선은 또한 인슐린 저항성 개선에 기인한다(18). 본 연구에서 LDL-C 수치가 유의하게 감소했지만 혈당 수치에는 변화가 없었으므로 이는 LDL-C 감소가 인슐린 저항성에 의해 매개되지 않을 수 있음을 시사한다. 이전의 연구들은 고야(여주)의 종류에 포함되어 있으며 트리글리세이드(TGs) 197의 간장 농도를 낮추고 HDL-C 수치를 증가시키는 알파-엘레오스테아린산은 퍼옥시좀 증식체-활성 수용체 알파 (PPAR α)를 활성화시킨다고 주장했다.

게다가 비만인 쥐를 대상으로 연구한 결과 고야(여주)가 고지방식이 요법으로 유발된 정상적인 체중 증가를 예방한다는 사실이 밝혀졌다(27). 이러한 체중 조절은 증가된 지방산의 산화와 관련이 있을 가능성이 있으며 궁극적으로 체중 감소로 이어질 수 있다(28). 비만인 상태에서 체지방 감소를 위한 몇 가지 메커니즘이 제안되었다. 예를 들어 증가된 지방산이 운반되면 카르니틴 팔미토일 전환효소 (CPT) 시스템을 유도하며, 이 시스템은 지방산을 CPT-1, CPT-2, 그리고 카르니틴을 통해 미토콘드리아로 운반한다(29). CPT-1은 미토콘드리아 표피의 내막에서 발견되며 미토콘드리아 지방산 섭취를 조절한다. 그리고 비만은 CPT-1 발현 감소로 인해 골격근의 지질 산화를 감소시킬 수 있다(30). 이전의 연구들은 또한 CPT-1의 억제가 고지방 음식을 섭취하는 동물들에서 지질 침적을 증가시키고 인슐린 저항성을 악화시킨다는 것을 보여주었다. 생쥐의 경우 골격근에서의 CPT-1 발현 증가는 지방산 산화 증가와 연관되어 식이 요법으로 유발 된 지질의 에스터화를 막아 근육 인슐린 감수성을 증가시켰다. 그러나 고야(여주)로 처방한 경우에는 CPT-1과 아실 조효소A 탈수소효소의 간장과 근육 수치를 증가시킴으로써 쥐의 체중 증가를 감소시켰다(32). 고지방식을 섭취한 쥐의 경우 고야(여주)을 보충섭취하면 지방 세포 비대를 예방하고 내장 지방 축적을 감소시키며 지방산 합성 효소, 아세틸-CoA, 카르복실라제-1, 지단백질 리파아제 및 지방세포 지방산 결합 단백질의 mRNA 수준을 감소시켰다(33). 다

른 연구는 또한 고야(여주) 종유가 고지방식을 섭취한 생쥐에서 백색 지방 세포의 세포 사멸을 유도할 수 있다고 주장했다. 더욱이 고야(여주)는 지방 전구 세포와 지방 전구 세포의 분화 과정에서 지질 축적을 감소시켰으며 PPAR γ 도 감소시켰다(35). 이러한 결과는 PPAR γ 가 지방 세포 분화의 주된 조절자이기 때문에 고야(여주)의 효과를 이해하는 데 중요할 수 있다(36).

고야(여주)가 이상지질혈증에 끼치는 영향은 동물 표본에서 광범위하게 연구되어 왔다. 예를 들어, 당뇨병에 걸린 쥐의 경우에 고야(여주)를 처방하여 비에스터화 콜레스테롤, 트리글리세이드, LDL 및 인지질의 증가를 정상화시켰다(27, 29, 37, 38). 또한, 증가된 미토콘드리아 생합성은 증가된 지질 대사와 이용을 가능하게 할 수 있다. 여러 유전자가 PPAR γ 를 포함한 이 과정을 조절하고(39, 40), 쥐에 고야(여주)를 처방한 경우 PPAR γ 보조 활성제(PGC1 α)와 지방산 결합 단백질의 발현을 증가시켰다. 이러한 맥락에서 PGC1 α 군은 여러 세포 유형에서 미토콘드리아 생합성 및 호흡을 촉진시키고 산화적 대사에 관여하는 생물학적 경로를 변화시키기 때문에 간 대사를 조절하는데 중요한 역할을 한다(41). 또한 고지방식과 고야(여주) 추출물을 섭취한 쥐들에서 혈장 트리글리세이드, 콜레스테롤 및 유리 지방산 수치가 감소했다(42). 이러한 결과는 고야(여주) 추출물이 사람의 이상지질혈증을 개선할 수 있음을 시사한다. 본 연구에서 시험 약물은 뜨거운 물 추출법을 사용하여 준비하였으며, 이는 약물이 소수성 종유를 함유하지 않았음을 시사한다. 본 연구는 몇 가지 한계점을 지닌다. 첫째, 건강한 피험자만이 검사를 받았고 대부분의 전임상 연구는 질병 모델을 사용하여 수행되었다(38-41). 둘째, 본 연구는 다른 지질 (예: 트리글리세이드 및 HDL-C)에서 유의한 변화를 감지하지 못했다. 따라서 고야(여주)이 LDL-C 수치를 낮출 수 있는 메커니즘을 정의하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

8. 감사의 말

의료 기록, 표 정리, 저자의 세부 지침에 기반한 고해상도 이미지 작성, 저자 의견 취합, 사본 편집, 사실 확인, 참조 등과 같은 편집 업무는 Editage가 모두 제공하였다.

Table 1: 통제 집단과 실험 집단의 남성-여성 피험자의 수와 연령.

	통제 집단 (플라시보 섭취)		실험 집단 (여주 추출물 섭취)		합계	
	참가자수	연령	참가자수	연령	참가자수	연령
남자	9	62.9 ± 6.0	10	60.4 ± 6.4	19	61.6 ± 6.2
여자	11	53.7 ± 6.5	13	49.8 ± 5.7	24	51.6 ± 6.3
합계	20	57.8 ± 7.7	23	54.4 ± 7.9	43	56.0 ± 7.9

Table 2: 여주 추출물 섭취 후 통제 집단과 실험 집단의 신진대사 수치 변화

변수	시점	통제 집단 (플라시보 섭취, n=20)		실험 집단 (여주 추출물 섭취, n=23)		p값
		값	SE	값	SE	
체중	섭취 이전	66.9 ± 14.5		62.5 ± 13.7		0.3
	섭취 이후	66.6 ± 14.1		62.1 ± 13.5		0.3
	변화	-0.3 ± 1.1		-0.4 ± 1.2		0.6
체질량지수(BMI), kg/m ²	섭취 이전	24.0 ± 3.9		23.1 ± 4.6		0.5
	섭취 이후	23.9 ± 3.7		22.9 ± 4.5		0.5
	변화	-0.1 ± 0.4		-0.2 ± 0.5		0.6
수축기 혈압, mmHg	섭취 이전	131.3 ± 20.2		131.3 ± 18.0		0.7
	섭취 이후	130.7 ± 19.2		128.1 ± 22.7		0.7
	변화	-2.8 ± 14.7		-3.2 ± 14.6		0.9
이완기 혈압, mmHg	섭취 이전	83.0 ± 15.3		81.2 ± 10.3		0.7
	섭취 이후	83.3 ± 12.6		79.2 ± 11.3		0.3
	변화	0.3 ± 7.9		2.0 ± 8.7		0.4
총 콜레스테롤, mg/dL	섭취 이전	216.2 ± 34.5		224.3 ± 35.6		0.5
	섭취 이후	220.8 ± 34.4		225.1 ± 38.8		0.7
	변화	4.6 ± 31.2		0.8 ± 19.1		0.6
LDL 콜레스테롤, mg/dL	섭취 이전	119.9 ± 28.7		129.0 ± 28.9		0.3
	섭취 이후	131.9 ± 32.1		123.4 ± 32.0		0.4
	변화	12.0 ± 27.3		-5.7 ± 18.5		0.02
HDL 콜레스테롤, mg/dL	섭취 이전	68.3 ± 25.0		70.8 ± 19.4		0.7
	섭취 이후	70.9 ± 20.2		69.6 ± 19.1		0.8
	변화	2.6 ± 15.6		-1.3 ± 8.4		0.3
트리글리세리드, mg/dL	섭취 이전	116.5 ± 77.8		132.8 ± 108.4		0.3
	섭취 이후	108.6 ± 61.6		192.1 ± 229.8		0.12
	변화	7.9 ± 192.3		59.3 ± 200.4		0.17
포도당, mg/dL	섭취 이전	111.8 ± 38.7		106.7 ± 38.4		0.7
	섭취 이후	108.2 ± 34.3		108.2 ± 44.2		1.0
	변화	-3.6 ± 9.9		1.5 ± 12.3		0.15
헤모글로빈, %	섭취 이전	5.9 ± 1.1		5.8 ± 1.1		0.8
	섭취 이후	5.9 ± 1.0		5.8 ± 1.1		0.7
	변화	0 ± 0.1		0 ± 0.1		0.7

Table 3: LDL-C의 변화와 관련된 요인에 관한 다중 선형 회귀 분석.

변수	B	SE	β	P
성별 (남자 = 0; 여자 = 1)	-10.75	9.56	-0.22	0.27
나이	-0.99	0.60	-0.32	0.11
그룹 (통제 집단 = 0; 실험 집단 = 1)	-21.18	7.33	-0.44	0.006
체질량지수	-0.31	0.91	-0.05	0.74

R² = 0.2, 굵게 표시된 값은 상당한 차이가 있음을 의미함

β: 표준화된 회귀 계수, B: 표준화되지 않은 회귀 계수, LDL-C: 저밀도 지단백 콜레스테롤, SE: 표준 오차

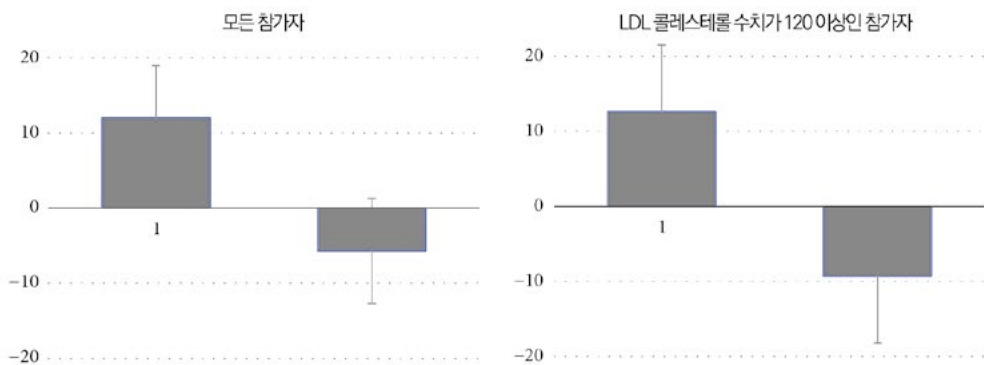


Figure 1: LDL 콜레스테롤의 변화 (좌측: 통제 집단의 변화/우측: 실험 섭취 집단의 변화; p=0.02)