

발효홍삼의 유리지방산 조절 효과는 호르몬과 자율신경계를 매개로 나타난다

이광조¹, 지근억^{1,2,*}

¹서울대학교 생활과학연구소 식품영양학과, 서울, 대한민국 · ²췌비피도 연구소, 강원, 대한민국

투고 2013년 9월 5일 · 수정 2013년 12월 11일 · 게재확정 2013년 12월 11일 · 온라인 공개 2014년 1월 9일

doi:10.1016/j.jgr.2013.12.003

배경. 유리지방산(free fatty acid, FFA) 유동(flux)의 변화가 무엇 때문에 일어나는지 이해하는 일은 대사증후군의 병인을 밝히는 데 중요하다. 이 연구의 첫 번째 목적은 호르몬과 자율신경계가 혈중 FFA 농도에 영향을 주는지를 검증하는 것이었다. 두 번째 목적은 발효홍삼(fermented red ginseng, FRG; Panax ginseng) 섭취가 그 인과관계에 영향을 주는지를 다집단 경로분석(multiple group path analysis)으로 검증하는 것이었다.

방법. 폐경후 여성 93명(연령 50–73세)을 무작위로 두 군으로 나누었다. 한 군(44명; 연령 58.4 ± 5.9 세, 체질량지수 23.6 ± 2.5 kg/m²)에는 위약 캡슐을, 다른 한 군(49명; 연령 58.4 ± 5.5 세, 체질량지수 22.9 ± 2.4 kg/m²)에는 FRG 캡슐을 공급하였다. 연구 전과 2주 후에 참여자로부터 혈액을 채취하여 여러 혈액 지표를 측정·분석하였다.

결과. FFA의 다중상관관계(squared multiple correlation)는 위약군 0.699, FRG군 0.707이었다. FFA에 대한 에스트라디올(E2)의 비표준화 추정치는 두 군 모두 0.824였다.

결론. FFA에 대한 코르티솔의 경로계수와 상완 맥박수의 경로계수는 FRG군과 위약군 사이에서 유의하게 달랐다.

중심어: 자율신경계, 코르티솔, 에스트라디올, 유리지방산, Panax ginseng

1. 서론

인체의 주요 에너지원(탄수화물·단백질·지질) 가운데 지질은 가장 효율적인 저장 형태(9 kcal/g)이며, 따라서 저장 형태로서 탄수화물이나 단백질보다 훨씬 널리 쓰인다[1]. 이 때문에 지질이 방출되는 과정은 인체 에너지대사와 병태생리를 이해하는 데 핵심 요소가 된다. 여러 연구가 폐경후 여성의 대사증후군 발생률이 폐경전 여성보다 높으며, 그 원인이 에스트로겐 농도뿐 아니라 지질대사와 관련된 다른 호르몬들의 농도와도 관련됨을 보고하였다[2].

혈중 유리지방산(FFA)의 만성적 과잉은 인체 에너지대사의 위험요인이 될 수 있다. 높은 FFA 농도는 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 인슐린저항성, 고요산혈증, 섬유소용해 이상과 자주 상관된다[3]. 비만인은 흔히 인슐린저항성을 보이며, 이에 상응하여 지방산 농도도 상승해 있다. FFA와 여러 질환 사이에 양의 상관성이 나타나는 가장 흔한 원인은 에너지 산화 과정에서 과잉 FFA와 탄수화물이 경쟁하기 때문이다[4]. Boden 등[5]은 피험자에게 지질을 투여한 뒤 지질 산화가 증가하는 동시에 탄수화물 산화가 감소함을 보고하였다. 건강한 자원자와 비교할 때 당뇨병 환자는 인슐린 자극 포도당 흡수율이 40–55% 감소하였다[6].

에너지대사는 식후 상태와 공복 상태에서 서로 다르다. 식후 상태에서는 탄수화물이 주된 에너지원으로 쓰이고 인슐린이 분비된다. 공복 상태에서는 지방세포가 중성지방을 분해하여 FFA와 글리세롤을 순환계로 방출한다. 야간 공복 동안 하루 주기 가운데 FFA의 방출 규모가 최대가 된다[7].

장기적인 공복 상태에서는 인슐린과 카테콜아민 농도가 감소할 때 기저대사상 지질분해가 일어난다. 단기적으로는 "투쟁-도피"(응급) 상태에서 급성 지질분해가 일어난다. 이 상태에서 카테콜아민은 교감신경계에 의해 유발된다[8]. 세포막에서 이 카테콜아민 신호는 β -아드레날린수용체를 자극하고, 이는 G단백질연결수용체를 통해 아데닐산고리화효소를 활성화한다. 아데닐산고리화효소는 ATP를 고리형 AMP(cAMP)로 전환한다. cAMP는 단백질인산화효소 A의 조절 단위에 결합하여 이를 활성화하고, 활성화된 효소는

호르몬민감리파아제(hormone-sensitive lipase, HSL)를 인산화한다[9].

장기·단기 지질분해는 모두 여러 호르몬의 영향을 받는다. 글루코코르티코이드[10], 부신피질자극호르몬(ACTH)[11], 갑상샘호르몬, 디히드로에피안드로스테론[12], 인슐린[7], 에스트로겐[13]은 모두 β -아드레날린수용체의 기능, 아데닐산고리화효소의 생성, G단백질의 활성화, 또는 cAMP 생성의 변화를 통해 지질분해에 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다.

백색지방조직의 지질분해는 중추신경계뿐 아니라 자율신경계의 영향도 받는다. 예를 들어 교감신경이 부신수질을 직접 자극하면 카테콜아민이 방출된다. 카테콜아민은 지방세포를 자극하여 지질분해를 유발한다. 이 카테콜아민 경로 외에도 교감신경은 지방조직 안으로 직접 분포한다. Cousin 등[14]은 탈신경 후 복강 내 지질 농도가 증가함을 보고하였다. 이는 교감신경계가 백색지방세포의 활성화 또는 분화에 영향을 줌을 시사한다.

교감신경뿐 아니라 부교감신경도 지방조직과 관련을 보였다. Kreier 등[15]은 부교감신경을 제거하였을 때 백색지방조직의 HSL 활성이 증가하였으나 FFA와 혈당의 흡수는 감소하였다고 보고하였다.

대규모 역학연구에서 미세신경촬영법으로 자율신경 활성을 직접 측정하기는 어렵기 때문에, 자율신경계의 측정법으로 심박변이도(heart rate variability, HRV)가 사용된다[16]. HRV는 박동 간 간격의 변이로 측정한다. 평균 R-R은 60을 분당 평균 심박수로 나누어 계산한다. Chang 등[17]은 HRV가 대사증후군(MtS)의 여러 구성요소와 관련됨을 보였다. 1,298명을 대사증후군 구성요소에 따라 네 군으로 나누었을 때, 구성요소를 하나 이상 가진 사람은 건강한 대조군에 비해 R-R 간격의 표준편차가 낮았다.

인삼의 사용 기록은 2,000년 전으로 거슬러 올라간다. 인삼은 아시아, 특히 한국·중국·일본에서 가장 널리 쓰이는 약용 보충제의 하나였다. 미국에서도 2003년 판매량 상위 10개 약용 보충제에 들었다[18]. 인삼의 주요 유효성분은 진세노사이드로 알려져 있으며, 여

기에는 화합물 K(compound K, CK), Rg3, Rk1, Rg5가 포함되고 이들은 모두 스테로이드 골격을 가진다.

선형 연구에서 CK는 글루코코르티코이드수용체(ER)의 리간드로 [19], Rg3는 에스트로겐수용체(ER)의 리간드로 [20] 작용하였으며, 이는 인삼이 지질분해에 영향을 줄 가능성을 시사한다. 실제로 CK를 3T3-L1 지방세포주에 처리하였을 때 중성지방 저장이 억제되었다. 반면 Rg1은 지방세포의 중성지방 저장을 자극하였다[21]. 3T3-L1에 Rg3·Rk1·Rg5를 처리하면 지질 축적이 억제되었다 [22].

인삼이 FFA에 미치는 효과와 더불어, 홍삼은 인슐린과 혈당 조절에도 유익한 효과를 보이는 것으로 보고되었다. Vuksan 등[23]은 홍삼 섭취가 제2형 당뇨병 환자의 인슐린·혈당 조절을 개선함을 보고하였다. Lee 등[24]은 홍삼이 인슐린 감수성에 유익한 효과가 있음을 보였다. 저자들도 발효홍삼(FRG)이 호르몬 농도, 인슐린저항성, 인슐린 농도에 연쇄적 인과효과를 나타냄을 보고하였다. 호르몬이 혈당에 미치는 효과를 분석하였을 때 FRG군과 위약군의 차이는 알도스테론 농도에서 비롯되었다[25].

생쥐 실험에 따르면 진세노사이드는 콜린성 뉴런 종말에서 아세틸콜린 방출을 자극하였다[26]. 성인 남성 120명을 대상으로 한 인체 연구에서는 산삼이 자율신경 활성을 증가시키고 심박수를 높였다 [27].

이 연구의 첫 번째 목적은 호르몬(인슐린 포함)과 상완 맥박수(자율신경계 활성)가 혈중 FFA 유동에 영향을 준다는 가설을 검증하는 것이었다. 이를 위해 경로모형을 설정하고 모형 적합도와 가설을 검증하였다. 두 번째 목적은 FRG 섭취가 여러 호르몬 및 자율신경계라는 독립변인과 FFA라는 종속변인 사이의 관계를 변화시키는 지를 검증하는 것이었다.

연구 가설은 다음과 같다. (1) ACTH, 성장호르몬(GH), E2, 글루코코르티코이드, 트리오오티로닌(T3), 갑상샘자극호르몬, 인슐린이 FFA 방출에 영향을 준다. (2) 자율신경계 활성을 대표하는 상완 맥박수가 지방세포의 FFA 방출에 영향을 준다. (3) FRG 섭취는 FFA 방출 속도를 변화시키며, 이 변화는 ER 또는 GR에 대한 FRG의 작용을 매개로 한다.

2. 재료 및 방법

2.1. 참여자와 연구 설계

이 연구는 삼육대학교(서울) 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다. 연구 참여자는 네 곳의 천주교 성당에서 모집한 폐경후 여성 117명(연령 50-73세)이었다. 당뇨병, 심혈관질환, 이상지질혈증, 신장질환을 포함한 질환이 있는 사람은 제외하였다. 참여자 전원은 실험 2주 전부터 실험 기간 동안 어떠한 보충제도 복용하지 않았다.

표 1. 참여자의 신체계측 자료

항목	평균±SD		p
	FRG (n=49)	위약 (n=44)	
연령(세)	58.5±5.5	58.6±5.8	0.944
체중(kg)	56.9±6.7	57.7±6.9	0.559
신장(cm)	157.7±5.3	156.6±5.4	0.311
체질량지수(kg/m ²)	22.88±2.39	23.55±2.51	0.189
허리둘레(cm)	32.7±2.3	33.1±2.4	0.397
엉덩이둘레(cm)	36.9±2.0	37.3±2.1	0.284

117명의 신체계측 지표를 평가·분류하였고, 상완 및 발목의 혈압과 맥박을 양와위에서 1회, 10분 안정 후 1회, 총 2회 측정하였다. 상완·발목의 압력과 맥박수는 생활 활동의 폭에 따라 달라지지만, 양와위에서 측정한 값은 안정 상태의 압력과 맥박으로 간주할 수 있다.

야간 공복 후 오전 8시부터 10시 사이에 117명의 혈액과 소변을 채취하였다. 이후 참여자를 이중맹검 추출 방식으로 두 군으로 나누었다. 한 군에는 FRG 분말이 든 캡슐(쥬비피도, 강원도)을, 다른 군에는 식용 전분이 든 위약 캡슐을 2주간 공급하였다. 진세노사이드가 핵수용체의 리간드이며 핵수용체의 효과는 2시간 이내에 시작될 수 있다는 것이 이 연구의 가설이었으므로, 2주간의 FRG 섭취로 충분하다고 보았다.

FRG 캡슐의 성분은 다음과 같다. 조사포닌 258.6 mg/g, 화합물 K 57.05 mg/g, Rg3 53.85 mg/g, Rh2 11.97 mg/g, Rg2 5.72 mg/g, Rh1 2.99 mg/g, Rb1 0.023 mg/g. FRG 캡슐 분말의 총 중량은 2.1 g이었다.

2주 후 24명이 탈락하여 93명(FRG군 49명, 위약군 45명)이 2차 채혈에 참여하였다. 탈락자 가운데 23명의 사유는 FRG 섭취와 무관한 개인 사정이었다. 1명은 FRG 섭취와 관련된 불만을 호소하고 실험을 중단하였다(그림 1).

혈액 검사는 녹십자의료재단(경기도)에서 수행하였다. 검체 분석법은 부록 I에 제시하였다. 20명/군의 혈액 검체를 추가로 채취하여 연령·신장·체중·체질량지수에 따라 짝지었다.

2.2. 통계 분석

두 군 변수의 산술평균은 SPSS 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 분석하였다. 인슐린과 E2의 이상치는 제외하고 결측값으로 처리하였다. 측정되지 않은 값은 무작위 결측으로 간주하고 다중대체법으로 10개의 자료집합을 생성하였다[28].

경로분석은 여러 변수와 여러 집단을 동시에 분석할 수 있고, 효과의 분해와 모형 적합도를 평가할 수 있다는 장점이 있다. 이 연구에서는 평균 비교를 포함한 전통적 통계와 함께 경로분석을 사용하였다. 경로모형은 Mplus 6.11(Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, USA)로 분석하였다. 이 보고의 자료는 2010년 서울에서 수행된 FRG 연구의 일부이며, 본 분석과 관련된 자료만을 제시하였다.

3. 결과

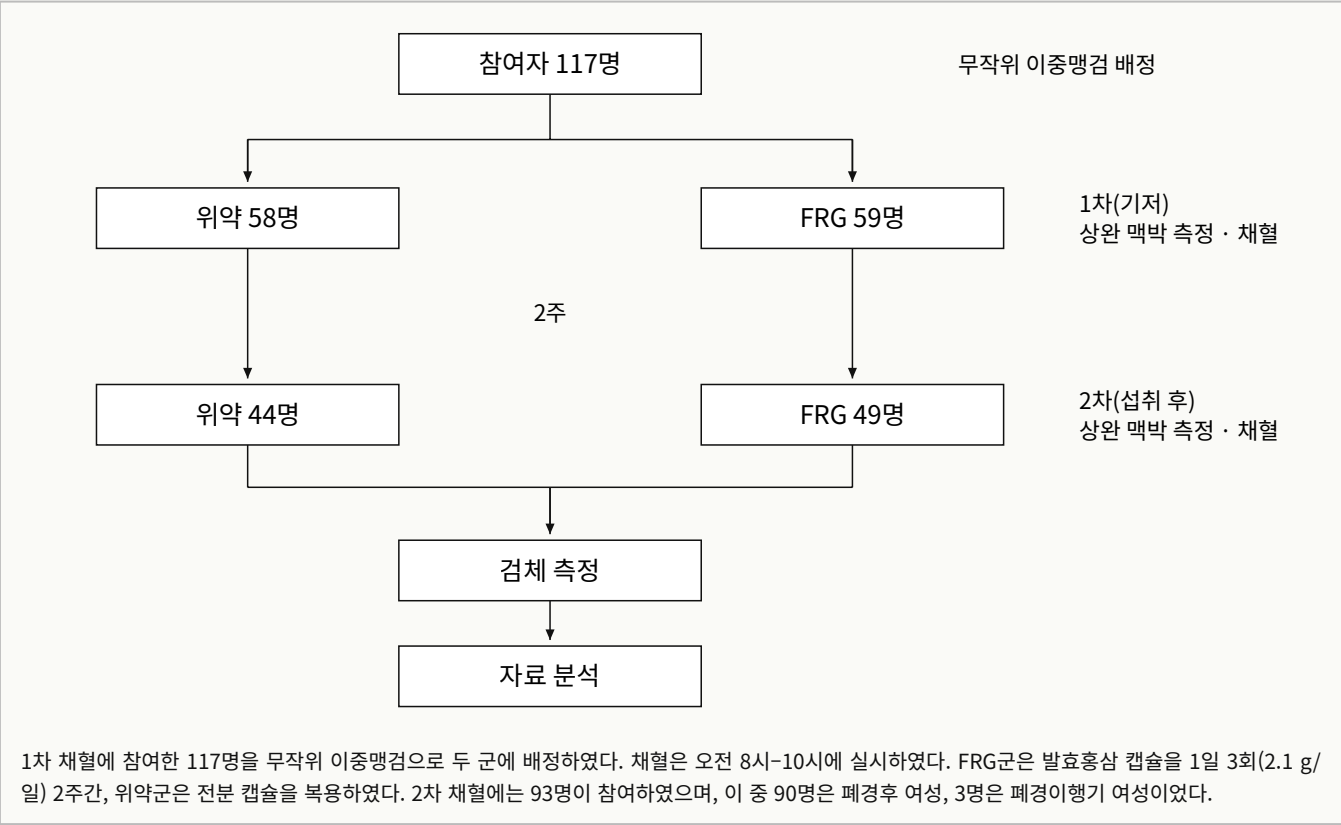
3.1. 신체계측 자료

연령, 체중, 신장, 체질량지수에서 FRG군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었다(표 1).

허리/엉덩이 비	0.89±0.03	0.89±0.04	0.965
----------	-----------	-----------	-------

SD, 표준편차; FRG, 발효홍삼.

그림 1. 연구의 흐름



3.2. 산술평균 비교

호르몬은 일주기 변동과 계절 변동을 보인다. 이 연구에서 이중맹검 무작위 표집법을 사용하였음에도 표집오차가 존재하였다. 따라서 호르몬을 비롯한 변수의 분석에는 교차 검증과 종합적 평가가 필요하였다. FRG군과 위약군의 평균 비교는 세 가지 통계방법으로 분석하였다. 2차 검체의 공분산분석(ANCOVA 비교), 2차 검체의 독립 t검정(2차 검체 t검정), 그리고 2차와 1차 검체의 차이에 대한 독립 t검정(차이 t검정)이다(표 2).

ANCOVA 비교에서 ACTH, 코르티솔, T3, FFA의 평균은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 인슐린은 FRG군이 위약군보다 낮았다($p=0.04$). 차이 t검정에서도 인슐린은 FRG군이 위약군보다 낮았다($p=0.01$). ANCOVA 비교에서 디히드로에피안드로스테론은 FRG군이 위약군보다 높았고($p=0.05$), 차이 t검정에서도 같은 결과였다($p=0.03$). ANCOVA 비교에서 E2($p=0.06$)와 GH($p=0.06$)는 FRG군이 위약군보다 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(표 2).

표 2. 발효홍삼(FRG)군과 위약군의 호르몬 및 유리지방산 비교

지표	검체	군	평균±SD (n)	p ¹⁾ (p ²⁾)	Δ(2차-1차) 평균 (n)	p ¹⁾
ACTH (pg/mL)	1차	위약	19.6±10.1 (43)	0.712	—	—
		FRG	20.6±13.2 (49)		—	—
	2차	위약	20.4±10.1 (44)	0.321	2.3 (43)	0.52
		FRG	22.7±11.8 (49)	(0.34)	0.9 (49)	
코르티솔 (μg/dL)	1차	위약	11.4±3.3 (43)	0.064	—	—
		FRG	9.9±4.2 (49)		—	—
	2차	위약	11.2±3.5 (44)	0.531	-0.2 (43)	0.13
		FRG	10.8±3.8 (49)	(0.52)	0.9 (49)	
에스트라디올 (pg/mL)	1차	위약	22.6±17.3 (20)	0.693	—	—
		FRG	20.6±15.1 (20)		—	—
	2차	위약	14.5±7.3 (19)	0.083	-7.4 (19)	0.06*
		FRG	18.3±7.3 (19)	(0.06*)	1.0 (19)	
GH (ng/mL)	1차	위약	1.4±1.3 (20)	0.424	—	—
		FRG	1.9±2.6 (20)		—	—
	2차	위약	0.9±1.2 (20)		-0.40 (20)	0.50
		FRG	1.8±1.4 (20)	(0.06*)	-0.06 (20)	
DHEAS (μg/dL)	1차	위약	71.5±28.9 (43)	0.412	—	—
		FRG	66.7±26.8 (49)		—	—
	2차	위약	65.2±31.4 (44)	0.871	-6.2 (43)	0.03**
		FRG	66.2±29.1 (49)	(0.05*)	0.5 (49)	
인슐린 (μU/mL)	1차	위약	6.5±7.2 (43)	0.667	—	—
		FRG	7.1±6.2 (49)		—	—
	2차	위약	6.4±3.6 (43)	0.838	1.0 (43)	0.01**
		FRG	6.3±2.9 (48)	(0.04**)	-0.2 (48)	
포도당 (mg/dL)	1차	위약	91.9±8.9 (43)	0.211	—	—
		FRG	89.9±6.8 (49)		—	—
	2차	위약	89.6±6.8 (44)	0.128	2.2 (43)	0.85
		FRG	87.4±7.1 (49)	(0.31)	2.5 (49)	
FSH (mIU/mL)	1차	위약	73.8±25.6 (20)	0.261	—	—
		FRG	65.6±19.6 (20)		—	—
	2차	위약	74.0±24.3 (20)	0.387	0.1 (20)	0.44
		FRG	68.0±18.5 (20)	(0.68)	2.4 (20)	
LH (mIU/mL)	1차	위약	37.8±14.7 (20)	0.068*	—	—
		FRG	30.6±8.8 (20)		—	—
	2차	위약	38.8±14.8 (20)	0.036**	1.0 (20)	0.56
		FRG	30.3±9.0 (20)	(0.30)	-0.3 (20)	
TSH (μIU/mL)	1차	위약	2.7±1.6 (20)	0.058*	—	—
		FRG	1.9±1.0 (20)		—	—
	2차	위약	2.8±1.8 (20)	0.298	0.1 (20)	0.41
		FRG	2.3±1.2 (20)	(0.80)	0.4 (20)	
T3 (pg/dL)	2차	위약	912.1±912 (20)		0.12 (20)	0.33
		FRG	935.6±123 (20)	(0.86)	0.06 (20)	
FFA (mEq/L)	1차	위약	662.4±232.1 (43)	0.901	—	—
		FRG	656.8±197.3 (49)		—	—
	2차	위약	640.0±223.7 (44)	0.653	-23.5 (43)	0.61
		FRG	660.3±217.0 (49)	(0.61)	3.8 (49)	
상완 맥박수 (회/분)	1차	위약	70.1±8.4 (48)	0.654	—	—
		FRG	69.4±9.5 (44)		—	—
	2차	위약	68.5±8.5 (48)	0.957	-0.6 (47)	0.494
		FRG	68.4±8.5 (43)	(0.829)	-1.7 (44)	

* p<0.1, ** p<0.05, *** p<0.01. 1) 독립 t검정, 2) 공분산분석(ANCOVA). ACTH, 부신피질자극호르몬; DHEAS, 디하드로에피안드로스테론; FSH, 난포자극호르몬; GH, 성장호르몬; LH, 황체형성호르몬; T3, 트리요오드티로닌; TSH, 갑상샘자극호르몬; FFA, 유리지방산.

3.3. 경로모형

기저모형은 문헌 보고에 근거하여 설정하였다. 각 경로에 대해 군간 유의한 차이가 있는지를 검정하기 위해 Wald 검정을 실시하였

다. FFA에 대한 코르티솔의 경로와 FFA에 대한 상완 맥박수의 경로가 두 군 사이에서 유의한 차이를 보였다(표 3).

표 3. 기저모형의 경로계수와 Wald 검정값

경로		군	비표준화 추정치	표준화 추정치	Wald 검정 $\chi^2\Delta(1)$
ACTH	코르티솔	FRG	0.448±0.096***	0.556±0.099***	0.056
		위약	0.413±0.114***	0.479±0.116***	
TSH	T3	FRG	0.537±0.202***	0.475±0.168***	2.566
		위약	0.135±0.119	0.217±0.194	
FSH	LH	FRG	0.610±0.216***	0.506±0.135***	0.712
		위약	0.920±0.269***	0.600±0.128***	
FSH	에스트라디올	FRG	-0.473±0.309	-0.311±0.195	0.091
		위약	-0.328±0.498	-0.252±0.359	
LH	에스트라디올	FRG	-0.208±0.243	-0.160±0.184	0.631
		위약	0.102±0.255	0.125±0.271	
인슐린	FFA	FRG	-0.347±0.114***	-0.338±0.101***	2.644
		위약	-0.007±0.158	-0.007±0.132	
코르티솔	FFA	FRG	-0.253±0.144*	-0.250±0.140*	10.133***
		위약	0.457±0.152***	0.386±0.127***	
에스트라디올	FFA	FRG	0.865±0.153***	0.701±0.106***	0.095
		위약	0.795±0.165***	0.667±0.107***	
GH	FFA	FRG	-0.347±0.186**	-0.298±0.141**	3.304*
		위약	0.144±0.234	0.088±0.140	
ACTH	FFA	FRG	0.068±0.111	0.085±0.139	0.452
		위약	0.181±0.128	0.177±0.125	
T3	FFA	FRG	0.056±0.291	-0.032±0.178	0.188
		위약	0.086±0.273	0.037±0.114	
DHEAS	FFA	FRG	0.296±0.108***	0.240±0.097**	2.287
		위약	-0.016±0.160	-0.016±0.128	
TSH	FFA	FRG	-0.370±0.282	-0.206±0.165	3.147*
		위약	0.196±0.241	0.132±0.168	
상완 맥박수	FFA	FRG	0.677±0.199***	0.462±0.110***	5.152*
		위약	0.107±0.168	0.071±0.111	
FFA의 SMC		FRG	0.760***		
		위약	0.733***		

* p<0.1, ** p<0.05, *** p<0.01. SMC, 다중상관제곱(R^2_{smc}).

이어서 최종모형을 설정하였다(그림 2, 표 4). FFA에 대한 코르티솔 경로와 FFA에 대한 상완 맥박수 경로는 자유롭게 추정하고, 나머지 경로는 동등성 제약을 두어 분석하였다(그림 2). 따라서 FFA에 대한 코르티솔 경로와 상완 맥박수 경로의 비표준화 계수는 각각 두 개의 값을 가지며, 나머지 비표준화 계수는 하나의 값을 가진다(그림 2). 최종모형의 적합도는 양호하였다. 근사오차평균제곱근(RMSEA)은 0.000, 비교적합지수(CFI)는 1.000이었다.

여러 독립변인이 FFA 농도에 미치는 효과를 표준화 계수로 비교하였을 때, FFA에 대한 E2의 경로계수가 가장 높아 FRG군 0.678, 위약군 0.656이었다.

FFA에 대한 코르티솔의 표준화 계수는 위약군에서 0.387인 반면 FRG군에서는 -0.233이었다. 즉 위약군에서 코르티솔이 1 표준편차(3.5 µg/dL) 증가하면 FFA는 0.387 표준편차(0.387×232.1 mEq/L=89.8 mEq/L) 증가한 반면, FRG군에서 코르티솔이 1 표준편차(3.8 µg/dL) 증가하면 FFA는 0.233 표준편차(0.233×217.0 mEq/L=50.6 mEq/L) 감소하였다(표 4).

다중상관제곱(SMC, R^2_{smc})은 표준화 추정치의 제곱값으로, 독립변인이 종속변인의 변동을 설명하는 능력을 뜻한다. 예를 들어 위약군에서 FFA에 대한 상완 맥박수의 표준화 추정치는 0.081이고 SMC는 0.01(1%=0.081²)인 반면, FRG군에서는 추정치가 0.464

이고 SMC는 0.215(21.5%=0.464²)였다. FFA에 대한 ACTH와 T3의 표준화 추정치는 모두 0.1 미만으로, 최종모형에서 FFA 농도에 유의한 영향을 주지 않았다(표 4).

FFA의 SMC는 위약군 0.699(p<0.01), FRG군 0.707(p<0.01)이었다. 최종모형에서 상완 맥박 변수를 제외하면 위약군의 FFA SMC는 0.671로 유의한 변화를 보이지 않았다. 그러나 FRG군의 FFA SMC는 0.500으로 감소하였는데, 이는 FRG군에서 FFA 방출에 대한 상완 맥박수의 중요성을 시사한다.

4. 고찰

4.1. E2와 FFA

폐경후 여성의 지방 축적 양상은 남성과 다르다[29]. 여성에서 지방의 주된 축적 부위는 하체와 피하조직인 반면, 남성에서는 상체와 복강 내 장기(내장지방)이다. 지방 축적 부위는 대사증후군의 발생과 관련하여 중요한데[30], 복부 지방세포에서 방출된 FFA가 간 문맥을 거쳐 간으로 직접 운반되어 인슐린 청소율을 낮추고 중성지방과 초저밀도지단백의 합성을 증가시키기 때문이다[31]. 따라서 E2에 의한 지질의 이동과 축적 효과는 지질대사 과정을 제대로 이해하는 데 중요하다.

E2가 지질분해에 미치는 효과는 피하 지방세포와 복부 지방세포에서 서로 다르다. 예를 들어 E2 처리는 α 2A-아드레날린수용체 수를 증가시키는 것을 매개로 지방세포의 지질분해를 감소시킨 반면, 복부 지방세포의 지질분해에는 효과를 보이지 않았다[32]. 또한 복부 지방세포는 피하 지방세포에 비해 α -아드레날린수용체가 적고 β -아드레날린수용체가 많았다[33]. 아드레날린수용체 유형의 이러한 비율 차이는 성별에 따른 지방 축적 부위의 차이를 설명하는 데 도움이 될 수 있다.

본 연구에서 E2 농도와 FFA 농도 사이에 나타난 양의 관계는 공복 시간과, 연구 설계상 대상이 된 폐경후 여성의 낮은 E2 농도에서 비롯되었을 수 있다. 혈액 검체를 8시간 야간 공복 후 채취하였으므로 지단백지질분해효소에 의해 순환계에서 지방세포로 FFA가 이동하는 효과는 무시할 수 있다. 다만 E2에 의한 유전체 비의존적 지질분해가 HSL과 이노시톨삼인산 활성을 자극하였을 가능성은 추론할 수 있다. Rg3가 ER의 리간드로 작용한다는 것은 잘 알려져 있고 본 연구의 진세노사이드 중 Rg3의 비율이 높았음에도, E2가 FFA에 미치는 효과는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

4.2. 코르티솔과 FFA

Djurhuus 등[34]은 생리적으로 높은 농도의 코르티솔을 지방조직에 주입하였을 때 지질분해 자극을 매개로 혈중 FFA가 60% 증가함을 보고하였다. 본 최종모형에서 FFA에 대한 코르티솔의 경로계수는 위약군에서 양($p=0.002$)이었던 반면 FRG군에서는 음($p=0.082$)이었다. 따라서 본 연구에서 CK 섭취가 GR에서 코르티솔과 경쟁적 저해제로 작용하였다고 추정할 수 있다.

식후 상태에서는 인슐린이 분비되어 지방세포의 HSL 기능과 지질분해를 억제한다. 그러나 공복 상태에서는 인슐린 농도가 감소하고 코르티솔과 성장호르몬 농도가 증가하여 HSL 발현을 자극한다[35]. 적절한 HSL 발현은 혈당 조절에 중요하다. HSL 결핍 생쥐는 적정 수준의 FFA를 방출하지 못해 인슐린저항 상태에 빠진다[36]. 그러나 본 연구에서 성장호르몬과 FFA는 유의한 음의 관계를 보였다. 이는 자연적 노화 과정으로 인해 폐경후 여성의 GH 농도가 낮아진 데서 비롯되었을 수 있다. 실제로 GH가 FFA 농도를 설명하는 능력(SMC)은 위약군 1%, FRG군 2%에 불과하였다.

4.3. 상완 맥박수와 FFA

여러 연구가 교감신경계 활성이 대사증후군과 관련됨을 보고하였으나[17,37], 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. Jeon 등[38]은 진세노사이드를 포함한 조사포닌을 흰쥐에 정맥 주사하였을 때

심박수가 증가하였다고 보고하였다. GR과 ER이 뇌줄기 영역에 존재하므로, GR과 ER의 리간드인 CK와 Rg3가 중추신경계를 통해 자율신경계를 조절한다고 추정할 수 있다. 따라서 CK와 Rg3의 영향을 받은, GR과 ER을 가진 뇌줄기가 연쇄적으로 지방세포의 FFA 방출에 영향을 줄 수 있다. 그렇다면 본 연구에서 CK와 Rg3 중 어느 쪽이 상완 맥박수에 더 강한 효과를 갖는지를 평가하는 것이 흥미로운 것이다. ER- α 는 심혈관계를 조절하는 뇌줄기의 자율신경 중추에 존재한다[38]. 이 부위에 에스트로겐을 투여하면 심장의 자율신경 조절이 개선되고 교감신경 활성이 감소하였다[39]. 나아가 난소를 절제한 흰쥐의 뇌에 에스트로겐을 주입하였을 때 심박수가 감소하였다[40].

GR은 등쪽 후뇌 영역, 특히 고립로핵에서 높게 발현된다[41]. 이 영역들은 심혈관 조절의 중추이다. 흰쥐의 등쪽 후뇌에 코르티솔을 주입하면 3일 이내에 심박수가 증가하였다[42]. 따라서 FRG군에서 FFA에 대한 자율신경 효과가 증가하였으므로, CK는 위약군에 비해 FRG군에서 더 강한 효과를 나타낸 것으로 보인다.

4.4. 코르티솔과 상완 맥박의 상호 길항

최종 경로모형(그림 2, 표 4)에서 두 경로가 군 간 유의한 차이를 보였고, 두 경로와 두 군 사이에서 유의수준이 교차하였다. FFA에 대한 코르티솔 경로계수의 유의수준은 위약군에서 유의하였으나($p=0.002$) FRG군에서는 유의하지 않았다($p=0.082$). 반대로 FFA에 대한 상완 맥박 경로는 위약군에서 유의하지 않았으나($p=0.428$) FRG군에서는 유의하였다($p<0.001$). 이러한 결과는 인체 생리에서 주요 에너지원인 FFA와 같은 필수 구성요소의 항상성 수준을 규명하는 데 도움이 될 수 있다.

유의수준의 이러한 변화, 즉 두 군 사이의 "상승과 하강" 현상의 한 가지 가능한 원인은 글루코코르티코이드수용체(GR)의 성질이다. GR은 유전적 변이, 중복성, 상승작용, 다른 핵수용체와의 교차대화, 그 밖의 세포 신호전달의 영향을 받는다. 따라서 코르티솔에서 FFA로 가는 경로에서 일부 참여자는 FRG 섭취의 유의한 효과를 보인 반면 다른 참여자는 강한 효과를 보이지 않았다. 그러나 코르티솔-FFA 경로를 보완하는 상완 맥박수-FFA 경로에서 나타난 "상승과 하강" 혹은 "시소" 현상은 코르티솔 농도와 상완 맥박수가 FFA의 항상성과 관련되어 있음을 보여 준다.

방법론의 측면에서 이 결과는 경로분석이 여러 집단에서 여러 독립변인이 종속변인에 미치는 효과를 동시에 분석·비교하는 데 유용한 도구가 될 수 있음을 보여 주는 좋은 예이다.

그림 2. 동등성 제약을 둔 최종모형

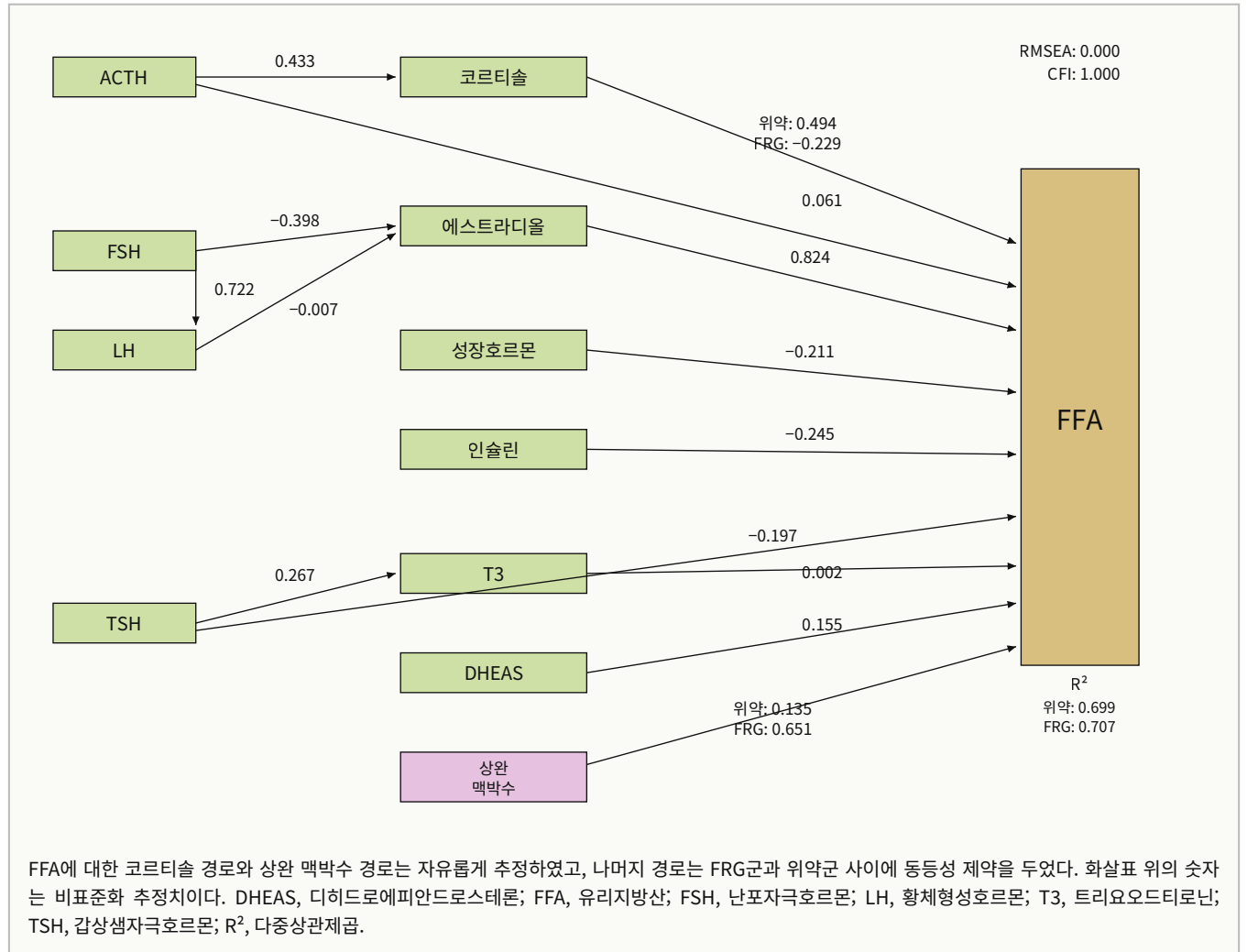


표 4. 동등성 제약 최종모형의 경로계수

경로		군	비표준화 추정치±SE	p	표준화 추정치±SE	p
ACTH	GC	위약	0.433±0.073***	0.000	0.497±0.084***	<0.001
		FRG			0.543±0.085***	<0.001
TSH	T3	위약	0.267±0.117**	0.022	0.383±0.135***	0.005
		FRG			0.255±0.134**	0.057
FSH	LH	위약	0.722±0.164***	0.000	0.504±0.105***	<0.001
		FRG			0.568±0.105***	<0.001
FSH	E2	위약	-0.398±0.329	0.227	-0.291±0.242	0.230
		FRG			-0.276±0.230	0.230
LH	E2	위약	-0.007±0.164	0.968	-0.002±0.165	0.989
		FRG			-0.006±0.142	0.967
인슐린	FFA	위약	-0.245±0.096*	0.011	-0.188±0.074*	0.011
		FRG			-0.250±0.097*	0.010
GC	FFA	위약	0.494±0.163***	0.002	0.387±0.114***	0.001
		FRG	-0.229±0.132*	0.082	-0.233±0.135*	0.083
E2	FFA	위약	0.824±0.102***	0.000	0.656±0.078***	<0.001
		FRG			0.678±0.081***	<0.001
GH	FFA	위약	-0.211±0.169	0.213	-0.108±0.087	0.215
		FRG			-0.188±0.146	0.197
ACTH	FFA	위약	0.061±0.085	0.471	0.053±0.077	0.485
		FRG			0.079±0.110	0.469
T3	FFA	위약	0.002±0.209	0.994	0.002±0.090	0.980
		FRG			0.000±0.125	0.997
DHEAS	FFA	위약	0.155±0.104	0.136	0.114±0.077	0.136
		FRG			0.131±0.091	0.151
TSH	FFA	위약	-0.197±0.184	0.286	-0.122±0.117	0.297
		FRG			-0.112±0.107	0.294
상완 맥박수	FFA	위약	0.135±0.171	0.428	0.081±0.101	0.423
		FRG	0.651±0.171***	0.000	0.464±0.106***	<0.001
FFA의 SMC		위약			0.699±0.097***	<0.001
		FRG			0.707±0.087***	<0.001

* p<0.1, ** p<0.05, *** p<0.01. GC, 글루코코르티코이드; E2, 에스트라디올; SE, 표준오차; SMC, 다중상관제곱(R^2_{SMC}).

5. 결론

본 연구의 여러 변수 가운데 에스트로겐이 FFA 변동을 가장 잘 설명하였다. 상완 맥박은 위약군보다 FRG군에서 FFA 분산을 더 잘 설명하였다. 코르티솔은 위약군에서 FFA 방출에 강한 효과를 보였으나 FRG군에서는 그렇지 않았다. 상완 맥박수와 코르티솔 사이의 이러한 "시소" 효과는 FFA 항상성과 관련한 인체 생리의 다중 경로를 시사한다. 결론적으로 FRG 섭취는 코르티솔이 FFA 농도에 미치는 효과를 말초조직에서 자율신경계로 옮겨 놓았으며, FFA 농도와 다른 변수들이 FFA에 미치는 효과는 변하지 않았다.

진세노사이드가 인체 생리에 미치는 효과는 진세노사이드의 비율, 용량, 투여 기간에 따라 달라진다. 서로 다른 환경에서 단일 진세노

사이드를 사용한 연구는 호르몬이 FFA 농도에 미치는 효과에 대한 이해를 넓혀 줄 것이다.

이해관계

저자들은 이해관계가 없음을 밝힌다.

감사의 글

이 연구는 대한민국 차세대바이오그린21사업(과제번호 PJ009543), 농촌진흥청, 중소기업청(SA114187)의 지원으로 수행되었다. 원고 교정을 도와준 John Mensing 씨에게 감사드린다.

부록 I. 시약 및 기기

표 5. 혈액 지표별 검사법·시약·분석기기

검사 항목	검사법	시약 키트	제조사(국가)	분석기기(모델)
포도당(S)	효소법	Glucose Hexokinase	SIEMENS, NY, USA	ADVIA 1650 (SIEMENS)
인슐린	ECLIA	Insulin	Roche, Mannheim, Germany	MODULAR ANALYTICS E170 (Roche)
총콜레스테롤	효소·비색법	Cholesterol reagent	SIEMENS, NY, USA	ADVIA 1650 (SIEMENS)
LDL 콜레스테롤	효소·비색법	LDL-Cholesterol	SIEMENS, NY, USA	ADVIA 1650 (SIEMENS)
FFA	ACS-ACOD(비색법)	NEFA HR.II	Wako, Osaka, Japan	HITACHI 7180 (HITACHI)
TSH	CLIA	TSH	SIEMENS, NY, USA	ADVIA CENTAUR (SIEMENS)
T3	CLIA	T3	SIEMENS, NY, USA	ADVIA CENTAUR (SIEMENS)
FSH	CLIA	ADVIA CENTAUR FSH	SIEMENS, NY, USA	ADVIA CENTAUR (SIEMENS)
LH	CLIA	ADVIA CENTAUR LH	SIEMENS, NY, USA	ADVIA CENTAUR (SIEMENS)
코르티솔	RIA	Coat-A-Count Cortisol	SIEMENS, LA, USA	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
ACTH	IRMA	ACTH IRMA	BRAHMS, Berlin, Germany	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
DHEA-S	RIA	Coat-A-Count DHEA-Sulfate	SIEMENS, LA, USA	COBRA 5010 QUANTUM (PACKARD)
에스트로겐(E2)	CLIA	ADVIA Centaur Estradiol	SIEMENS, NY, USA	ADVIA Centaur (SIEMENS)
HGH(S)	CLIA	Immolute 2000 GH	SIEMENS, LA, USA	Immolute 2000 (SIEMENS)

참고문헌

- Cahill Jr GF. Starvation in man. N Engl J Med 1970;282:668-75.
- Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci 1998;851:311-35.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963;1:785-9.
- Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, Coleman E, Smith C. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. J Clin Invest 1991;88:960-6.
- Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 1995;96:1261-8.
- Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1989;84:205-13.
- Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. J Lipid Res 1993;34:1057-91.
- Miyoshi H, Perfield 2nd JW, Souza SC, Shen WJ, Zhang HH, Stancheva ZS, Kraemer FB, Obin MS, Greenberg AS. Control of adipose triglyceride lipase action by serine 517 of perilipin A globally regulates protein kinase A-stimulated lipolysis in adipocytes. J Biol Chem 2007;282:996-1002.
- Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, Eden S. Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:799-803.
- Katocs Jr AS, Largis EE, Allen DO. Role of Ca^{2+} in adrenocorticotrophic hormone-stimulated lipolysis in the perfused fat cell system. J Biol Chem 1974;249:2000-4.
- Tagliaferro AR, Ronan AM, Payne J, Meeker LD, Tse S. Increased lipolysis to beta-adrenergic stimulation after dehydroepiandrosterone treatment in rats. Am J Physiol 1995;268:R1374-80.
- D'Eon TM, Souza SC, Aronovitz M, Obin MS, Fried SK, Greenberg AS. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. J Biol Chem 2005;280:35983-91.
- Cousin B, Casteilla L, Lafontan M, Ambid L, Langin D, Berthault MF, Penicaud L. Local sympathetic denervation of white adipose tissue in rats induces preadipocyte proliferation without noticeable changes in metabolism. Endocrinology 1993;133:2255-62.
- Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat—functional implications. J Clin Invest 2002;110:1243-50.
- American Heart Association. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996;93:1043-65.
- Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL, Wu CH, Wu JS. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. Am J Med 2010;123:432-8.
- Mintel Reporter. Complementary and alternative medicines —US— July 2008. Chicago, IL: Mintel Intl; 2008.
- Yang CS, Ko SR, Cho BG, Shin DM, Yuk JM, Li S, et al. The ginsenoside metabolite compound K, a novel agonist of glucocorticoid receptor, induces tolerance to endotoxin-induced lethal shock. J Cell Mol Med 2008;12:1739-53.
- Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, Oh SJ, Lee MY, Kang KW. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase. Toxicol Appl Pharmacol 2010;246:171-83.
- Huang YC, Lin CY, Huang SF, Lin HC, Chang WL, Chang TC. Effect and mechanism of ginsenosides CK and Rg1 on stimulation of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. J Agric Food Chem 2010;58:6039-47.

22. Kim SN, Lee JH, Shin H, Son SH, Kim YS. Effects of in vitro-digested ginsenosides on lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes. *Planta Med* 2009;75:596–601.
23. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:46–56.
24. Lee HJ, Lee YH, Park SK, Kang ES, Kim HJ, Lee YC, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism* 2009;58:1170–7.
25. Lee KJ, Lee SY, Ji GE. Diabetes-ameliorating effects of fermented red ginseng and causal effects on hormonal interactions: testing the hypothesis by multiple group path analysis. *J Med Food* 2013;16:383–95.
26. Su CF, Cheng JT, Liu IM. Increase of acetylcholine release by *Panax ginseng* root enhances insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett* 2007;412:101–4.
27. Yook T, Yu J, Lee H, Song B, Kim L, Roh J, Shin J, Lim S. Comparing the effects of distilled *Rehmannia glutinosa*, Wild Ginseng and *Astragali Radix* pharmacopuncture with heart rate variability (HRV). *J Acupunct Meridian Stud* 2009;2:239–47.
28. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: John Wiley & Sons; 1987.
29. Mattiasson I, Rendell M, Tornquist C, Jeppsson S, Hulthen UL. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Horm Metab Res* 2002;34:583–8.
30. Kissebah AH, Videlund N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254–60.
31. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 1995;27:435–8.
32. Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M. Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res* 1990;22:345–51.
33. Lafontan M, Berlan M. Fat cell alpha 2-adrenoceptors: the regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocr Rev* 1995;16:716–38.
34. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, Mengel A, Christiansen JS, Schmitz OE, Moller N. Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E172–7.
35. Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC. Structure, localization, and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem* 1997;272:6823–6.
36. Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn M, Theussl C, Waeg G, Wagner E, et al. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *J Biol Chem* 2002;277:4806–15.
37. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1359–65.
38. Jeon BH, Kim CS, Park KS, Lee JW, Park JB, Kim KJ, et al. Effect of Korea red ginseng on the blood pressure in conscious hypertensive rats. *Gen Pharmacol* 2000;35:135–41.
39. Cherney A, Edgell H, Krukoff TL. NO mediates effects of estrogen on central regulation of blood pressure in restrained, ovariectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R842–9.
40. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats. *Brain Res* 2000;879:105–14.
41. Härfstrand A, Fuxe K, Cintra A, Agnati LF, Zini I, Wikström AC, et al. Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:9779–83.
42. Bechtold AG, Scheuer DA. Glucocorticoids act in the dorsal hindbrain to modulate baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1003–11.

본 문서는 Lee KJ, Ji GE. Free-fatty-acid-regulating effects of fermented red ginseng are mediated by hormones and by the autonomic nervous system. *J Ginseng Res* 2014;38(2):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2013.12.003> 의 국문 번역본이다. 원문은 Creative Commons Attribution Non-Commercial License(CC BY-NC 3.0)에 따라 공개되어 있다. 수치·통계량은 원문을 그대로 옮겼으며, 해석상 차이가 있을 경우 원문이 우선한다.