

# 인체에서 식품의 기능성 확인을 위한 최신의 분석 방법

New paradigm for human intervention study in functional food development

김지연<sup>1\*</sup> · 김민서<sup>1</sup> · 정세원<sup>2</sup> · 권오란<sup>3</sup>

Ji Yeon Kim<sup>1\*</sup>, Min Seo Kim<sup>1</sup>, Sewon Jeong<sup>2</sup>, and Oran Kwon<sup>3</sup>

서울과학기술대학교 식품공학과<sup>1</sup>, 바이오푸드씨알오<sup>2</sup>, 이화여자대학교 식품영양학과<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Science and Technology, Seoul National University of Science and Technology

<sup>2</sup>BiofoodCRO Co., Ltd.

<sup>3</sup>Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University

## Abstract

Functional food research has been struggling to demonstrate their beneficial effects in human, however, the physiological changes in humans who are in the target for functional food are very subtle and long term. In addition, it is difficult to obtain significant beneficial effect because of the necessity of using relatively healthy subjects. Relatively healthy subjects are homeostatic, and most of the biomarkers maintain a certain level under the “normal” or “resting” state. Moreover, due to wide inter-individual variation, it is difficult to detect significant changes. To address this problem, research has been actively conducted to

identify the efficacy of natural products using ‘omics’ and ‘bioinformatics’ technology. In this review, we would like to introduce the human intervention studies applied homeostatic challenge model.

Keyword: Functional food, human intervention study, challenge model, homeostasis

## 서론

2004년 건강기능식품에 관한 법률이 정착된 이후 식품 기능성 연구는 기하급수적으로 증가하고 있다. 농림축산식품부, 산업통상부, 중소기업청 등 각 정부부처에서도 2000년도 이후 건강기능식품 개발

\* Corresponding Author: Ji Yeon Kim  
Department of Food Science and Technology, Seoul National University of Science and Technology

Tel: +82-2-970-6740

Fax: +82-2-976-6460

E-mail: jiyeonk@seoultech.ac.kr

Received March 7, 2018; revised March 14, 2018; accepted March 15, 2018

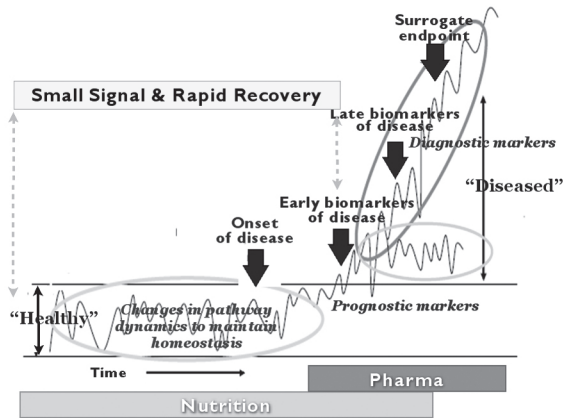


Fig 1. Characteristics in nutritional biomarkers

에 많은 연구비를 투자하고 있다(Kim 등, 2009). 이처럼 기능성식품 개발에 많은 연구들이 진행되고 있으나 여전히 산업체, 학계에서는 기능성식품 개발에 많은 어려움을 느끼고 있다. 이는 아마도 사람을 대상으로 하는 연구가 필수적으로 동반되어야 하나 식품의 기능성을 사람을 대상으로, 특히 비교적 건강한 사람을 대상으로 하는 연구에서 유의미한 결과를 얻는 것이 매우 어렵기 때문이라 판단된다. 식품의약품안전처에서는 이러한 어려움을 해결하기 위해 건강기능식품 인체적용시험 가이드라인, 인체적용시험 설계서, 기능성별 여러 가이드라인을 발행해왔으나 여전히 실제 연구에서의 어려움을 해결하기에는 어려움이 있다. 건강기능식품에 관한 법률에 의하면 “기능성”이란 “인체의 구조나 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다”라고 되어 있다(MFDS, 2018). 이는 식품의 기능성 표시란 “건강함”을 식품을 통해 얼마나 유지할 수 있는지를 표시로 나타내주는 것이라고 판단된다. “건강”은 1948년 WHO에 의해 “단순히 질병이나 병약함이 없는 상태가 아닌 육체적, 정신적, 사회적으로 완벽한 웰빙의 상태”라고 정의되어 왔다(WHO, 2006). 물론 식품은 이러한 “건강”에서 중

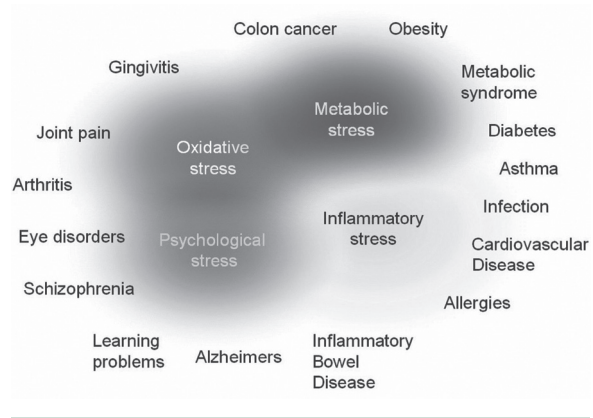


Fig 2. Overarching processes. Health is not the absence of disease but the maintenance of overarching processes controlling health status. The interaction of metabolic, oxidative, inflammatory and psychological processes determines major components of the health status. Related stress causes development of many related diseases. (Ommen 등, 2009)

요한 역할을 하고 있다. 하지만 최근의 식품의 기능성에 관한 연구가 활발히 진행되면서 식품의 기능성을 인체에서 규명하기가 매우 어렵다고 느껴지고, 이 원인이 단순히 효과의 크기가 적기 때문이 아니라 건강에 기여하는 영향을 확인하기 위한 바이오마커나 연구 방법에 근본적인 원인이 있을거라 판단되고 있다(Stroeve 등, 2015). 대부분의 인체 중재연구에서 사용하는 바이오마커는 질병의 위험을 확인하는 surrogate 마커이기 때문이다(Fig 1).

이러한 어려움에 Huber 등(2011)은 “건강함”에 대하여 기존의 WHO 정의와 다른 정의를 내린 바 있다. 이들이 정의하는 “건강함”은 유연성(flexibility), 적응력(adaptability), 탄성(elasticity), 강건함(robustness) 등으로 설명할 수 있다. 이러한 관점에서 식품과 관련한 대사에서의 건강함이란 “외부의 스트레스에 얼마만큼 유연하게 잘 대응할 수 있는 지”로 정의할 수 있으며 이를 phenotypic flexibility 라고 명명할 수 있을 것이다. 따라서 이제 식품의 기능성 연구에서는 “질병의 위험”을 확인할 수 있는 바이오마커 뿐 아니라 “건강함”을 확인할 수 있

는 새로운 바이오마커의 발굴이 시급히 필요하다. 식품의 섭취는 만성질환과 밀접히 연관되어 있다. 만성질환의 공통적인 molecular mechanisms은 산화 스트레스, 대사 스트레스, 염증성 스트레스, 정신적인 스트레스에 기인한다(Fig 2).

비교적 건강한 사람들은 항상성을 유지할 수 있는 능력이 있으므로 질병 연구 과정에서 개발된 대부분의 바이오마커들이 정상범위 또는 휴지기 상태인 경우가 많다. 때문에 이들 마커들은 일정 수준을 유지하고 있으며 개인간 넓은 폭의 차이로 초기의 변화를 감지하기가 어렵다. 따라서 인체의 항상성을 유지하는 능력과 역치(threshold effect)를 극복하고 식품의 섭취로 인한 작은 변화도 감지할 수 있는 항상성 도전 모델(challenge model)이 적용되어야 할 것이다. 특정 영양소의 과잉 섭취나 외부에서의 익숙치 않은 자극에 대해 건강한 우리 몸은 잘 방어할 수 있는 능력이 있다. 하지만 건강함이 감소하게 되는 상태에서는 이러한 방어 혹은 대처 능력이 감소하게 될 것이다. 신체의 항상성을 깨트리는 방법을 적용하여 식이 섭취와 관련된 일련의 대사과정의 차이 혹은 변화를 잘 감지한다면 “건강한” 상태를 얼마나 잘 유지할 수 있는지를 측정할 수 있을 것이다. 이러한 항상성 도전은 탄수화물, 지방 등의 과도한 섭취, 급격한 운동 등이 있으며, 이들 외부 자극에 대한 변화에 대해 식품의 섭취로 얼마나 잘 방어할 수 있는지를 확인하는 방법이 많이 개발되고 있다. 이번 연구에서는 신체의 항상성을 깨트려 건강한 상태를 측정할 수 있는 다양한 최신의 연구 방법들에 대해 논의하려고 한다.

## 본론

### Oral glucose tolerance test

신체의 항상성을 도전하는 방법 중 가장 오랫동안

동안 잘 알려진 방법이 oral glucose tolerance test (OGTT) 방법이다. 이 방법은 수십년 동안 당뇨병을 진단하는 데에도 사용되고 있다. OGTT 방법의 기본은 공복 시 75 g의 포도당을 섭취하면 당뇨 환자들은 건강한 사람에 비해 혈중 포도당 농도가 떨어지지 않은 상태로 계속 된다는 원리에 기반한다. OGTT 방법은 공복 상태의 혈중 포도당 수준보다 당노를 빠르게 효율적으로 진단하는 방법으로 잘 알려져 있다(Bartoli 등, 2011). Kim 등(2015)의 연구에 의하면 상업추출물의 섭취에 대한 혈당 조절에 미치는 영향이 연구에서 4주간의 상업추출물의 섭취 후 OGTT 반응을 비교하면 이 식품소재의 섭취가 OGTT 반응에 더 잘 민감하게 만들어 준 것을 확인할 수 있다. 혈당의 항상성 조절은 가장 기본적으로 인슐린의 작용에 기인한다. 인슐린의 작용은 여러 개의 조직들이 협동적으로 매우 잘 짜인 각본에 따라 움직이게 만들어 준다. 따라서 포도당의 부하는 단순한 혈당을 올리는 영향뿐 아니라 여러 염증성 스트레스의 변화 또한 확인할 수 있다 (Kim 등, 2013).

### Oral lipid tolerance test

1907년도 Neumen은 킬로마이크론의 역동성을 연구하기 위해 경구 지방 부하를 최초로 시도한 것으로 알려져 있다(Neumen, 1907). 지방 섭취 후 체내 산화 스트레스가 증가되며(Sies 등, 2005), 여러 인체 중재연구와 역학 연구들에서 지방 부하 후의 산화적 스트레스는 항산화 효과가 있는 식품의 섭취에 의해 조절될 수 있다고 연구되고 있다 (Arendt 등, 2005; Bogani 등, 2007; Guarnieri 등, 2007; Kamiyama 등, 2009; Lim 등, 2013). Sies 등 (2005)의 연구에서는 항산화능을 가지고 있는 식품소재의 섭취가 산화 LDL의 수준을 낮추었다고 보고된 바 있으며, Lim 등(2013)의 연구에서는 차전



초 추출물의 섭취가 950 kcal의 고지방 식사에 의해 유도되는 DNA stability를 유의하게 조절하였다고 보고되었다. 또한 고지방 식이의 섭취는 산화적 스트레스 이외에 염증성 스트레스를 높여 결과적으로 혈관 건강에 영향을 미칠 수 있다(Tsai 등, 2004; Devaraj 등, 2008; Ghanim 등, 2009). 고지방 식이는 interleukin(IL)-6, IL-18, factor VII, tumor necrosis factor alpha(TNF- $\alpha$ ), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1) 등과 같은 염증성 사이토카인의 수준을 증가시킨다(Nappo 등, 2002; Esposito 등, 2003; Lopez-Miranda 등, 2007; Lundman 등, 2007). 특히 포화지방은 혈관 내피세포의 기능에 부정적인 영향을 미치는 반면 불포화지방산은 반대의 영향을 주기도 한다(Jackson 등, 2007; Margioris, 2009). 이러한 일련의 과정 역시 지방의 섭취 후 혈액 세포들 중 단핵구 세포 등에서 생산하는 활성산소 등의 증가 때문으로 여겨진다(Ghanim 등, 2009). 지방 부하 후의 혈관 건강에 미치는 영향은 산화스트레스가 주요한 원인일 것이다(Devaraj 등, 2008; Ghanim 등, 2009). 산화적 스트레스 이외에도 지방 부하 이후 혈중 중성지방과 유리지방산 수준에 영향을 미치며, 이들 수준은 비만, 당뇨, 비알콜성지방간 등의 대사적 질환과 매우 연관이 높다고 연구되고 있어 식품의 산화스트레스, 염증성 스트레스 완화의 기능성을 확인하는데 좋은 모델이 될 수 있다(Ceriello 등, 2004; Wu와 Yu, 2004; Blaak 등, 2006; Dekker 등, 2007; Musso 등, 2009; Nagashima와 Endo, 2011; Harte 등, 2012).

### Oral cholesterol loading test

많은 연구들에서 식물에서 얻은 식품 소재의 섭취는 고지혈증을 가지고 있는 사람들에서 콜레스테롤 수준을 낮추어 주었다는 결과가 보고된 바 있다

(Alvarez-Suarez 등, 2014; Lu 등, 2015). 동물을 이용한 연구에서도 식품 또는 식품소재가 과도한 콜레스테롤 섭취로 유도되는 고콜레스테롤혈증을 완화하는데 유의미한 결과가 있다고 보고되고 있다(Bocanegra 등, 2009). 하지만 과도한 콜레스테롤 섭취 시의 콜레스테롤 흡수 저하 효과를 명확히 규명한 연구는 동위원소 등을 이용한 침습적 방법 이외에는 거의 보고된 바가 없다. 기존의 연구들에서 하루 3개의 달걀 섭취는 미약하지만 혈중 지질 프로파일을 변화시킬 수 있다고 보고되고 있다. 이는 정상 범위 내에서 LDL particle의 변화를 유도하고, 특히 하루 3개 달걀의 섭취, 즉 510 mg 콜레스테롤의 섭취는 0.40 mmol/L의 혈중 콜레스테롤 수치를 높인다고 보고된 바 있다(Greene 등, 2005; Aiyer 등, 2007). 다른 연구들에서도 하루 100 mg의 식이 콜레스테롤 섭취는 혈중 콜레스테롤 수준을 0.05-0.12 mmol/L 높인다고 보고되었다(Hegsted, 1986; Hopkins, 1992). 이러한 연구결과에 기반하여 Kim 등(2016)의 연구에서는 클로렐라의 콜레스테롤 흡수 저하를 하루 3개 달걀 섭취모델에서 유의적으로 확인한 바 있다. 대부분의 콜레스테롤 저하 인체적용시험 모델은 혈중 콜레스테롤 수준이 일정하게 높은 피험자들을 대상으로 연구되고 있다. 이들 연구에서는 콜레스테롤 저하 효과가 합성의 저하를 유도하였는지, 흡수 저하를 유도하였는지에 대한 구분을 하기가 어렵다. 실제 콜레스테롤 배설의 증가를 확인하기 위해서는 3일 동안의 총 분변을 모아 분석하는 방법을 이용해야 하기 때문에 연구에 어려움이 따른다. 콜레스테롤 수준의 조절이 잘 되고 있는 건강한 성인을 대상으로 달걀 부하 같은 모델을 통해 식이로 섭취하는 콜레스테롤을 안전한 수준에서 높이고 혈중에 반영되는 콜레스테롤 함량을 확인한다면 식품 소재 기능성을 확인할 뿐 아니라 대략적인 작용기전을 유추할 수도 있을 것이다.



### High fructose tolerance test

과도한 과당의 섭취는 간 내의 지방 함량을 며칠 만에 높일 수 있고 공복 시의 중성지방과 간에서의 당 생성을 증가시킬 수 있다고 알려져 있다(Faeh 등, 2005; Le 등, 2009). 최근의 연구에서도 칼로리가 높은 과도한 과당 또는 포도당의 섭취는 간의 지방 함량을 높이고 인슐린 저항성을 높인다는 결과가 보고된 바 있다(Johnston 등, 2013; Lecoultre 등, 2013). 이러한 기반 연구에 근거하여 Lecoultre 등 (2014)의 연구에서는 커피의 지방 인슐린 저항성 개선 효과를 확인하기 위해 단기간의 과당 섭취를 유도하여 연구를 진행하였다. 이들 연구에서는 며칠 간의 과당의 과도한 섭취는 간내 지방 함량과 간에서의 포도당 생성을 유의적으로 증가시키고 커피의 섭취는 포도당 생성을 유의하게 억제한 결과를 보고하였다. 과도하게 식이 지방과 설탕의 섭취로 인한 비만은 간과 근육에서의 지방 축적을 유도하는 것으로 알려져 있다(Zivkovic 등, 2007). 반면 인체에서는 간 시료를 직접적으로 얻기 위해서는 매우 침습적인 방법을 사용해야 해서 간 내 지방 함량과 포도당 생성은 영상을 이용한 기계를 사용하여 하나 민감도가 떨어지고 비용이 매우 높아 피험자 선정 및 모집부터 어려움에 처하는 단점이 있다. 항상성이 잘 유지되는 건강한 성인은 일시적인 과당의 과도한 섭취로 인한 간 내 지방의 축적은 생활에서 늘 접하는 며칠 이내에 정상 범위로 돌아올 수 있는 정도의 항상성 도전이다. 이러한 모델을 이용하면 실제 인체적용시험에서 확인하기 어려운 간 내 지방 함량, 간에서의 포도당 생성능 등을 확인할 수 있는 좋은 모델이라 할 수 있다.

### 운동 부하 방법

심한 운동을 하는 운동선수들, 특히 강한 지구력을

필요로 하는 운동선수들은 일반인들보다 감염에 더 민감하다. 몇몇 연구결과에 따르면 일반인들에 비해 운동선수들은 목의 통증, 독감과 같은 증상을 더 많이 호소하고 있는데, 이는 과격한 운동으로 발생하는 산화스트레스로 인해 면역 세포들의 수와 능력이 저하되기 때문으로 추정된다(Kim 등, 2008). 극심한 운동을 하게 되면, 운동 바로 직후에는 백혈구, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, 대식세포의 염증 단백질-1과 IL-1 수용체 길항제, C-Reactive Protein(CRP) 등과 같은 염증성 사이토카인이 증가한다. 특히 운동 중 활성화된 근육섬유에서의 IL-6 분비량이 크게 증가됨을 관찰할 수 있는데, 이대로 IL-6의 증가가 지속되는 경우 T 세포에 의하여 분비되는 IL-2와 IFN- $\gamma$ 는 결과적으로 감소하게 된다. 이러한 사이토카인의 변화는 TH1/TH2의 균형을 깨뜨려 면역 체계를 TH2 방향으로 전환시키고, 그 결과 세포 내의 병원균에 대한 신체 방어 기능이 감소하게 되는 것이다(Albers 등, 2005). 이러한 운동의 효과를 이용하여 단기간의 산화 스트레스를 유도하고 식품 섭취로 인한 항산화 효과를 확인하는 방법이 연구되고 있다(Kim 등, 2017).

### Vaccination 방법

건강한 성인에서 특정 면역지표 중 하나가 약간의 변동이 있다 하더라도 임상적으로는 의미가 없을 수 있다. 여기에는 두 가지 이유가 있다. 첫째로 사람의 면역체계는 이런 변동에 대해 다른 보완체계에 의해 정상으로 회복할 수 있는 능력을 가지고 있기 때문이고, 두 번째로는, 섭취 후 면역세포를 분리하여 *in vitro* 상에서 높은 농도의 자극 물질을 투여해서 관찰되는 면역지표의 변화량이 어느 수준이 되어야 사람의 면역체계에 영향을 미칠 수 있는지에 대해 알 수 없기 때문이다. 건강한 사람의 정상적인 범위 내 변화가 면역기능에 실제로 영향



을 미칠 수 있는지조차 아직까지 명확하게 알려져 있지 않다(Kim 등, 2008). 따라서 식품 소재의 면역 증강효과를 확인하기 위해 일정 수준 면역반응을 유도하는 백신 loading 방법이 많이 사용되고 있다. 백신 모델의 주요 원리는, 항원을 약화시킨 항원 투입 시 이를 제거하기 위한 면역 반응(항원제시 세포 성숙 → T림프구 활성화 → B림프구 활성화 → 항체 생성)이 유도되는데, 항원에 대응하는 능력에 개인차가 있어 면역 상태에 따라 항체 생성 수준이 다를 수 있다. 따라서, 백신 모델은 시험식품 섭취로 항체 생성능을 증진시키지는지를 실험적으로 평가할 수 있는 유용한 모델이 될 수 있다. 백신에 대한 반응은 백신 특이적인 항체를 측정하여 확인할 수 있으며, 이 외에도 몇몇 백신의 경우에는 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity, DTH) 반응이나 림프구 증식의 측정, 백신 항원을 자극시켜 림프구가 생산하는 사이토카인을 측정하는 방법 등으로 세포성 면역 반응을 확인할 수도 있다. Jespersen 등(2015)의 연구에서는 계절성 독감 백신을 이용하여 면역 기능에 영향을 유도하고 유산균을 섭취시킨 군과 대조식품을 섭취시킨 군에서의 면역 반응을 관찰하여 유산균의 면역 증강효과를 확인한 바 있다. 백신 모델은 감염 증상을 유도하지 않으면서 총체적 면역 반응을 확인할 수 있는 유용한 모델이며, 백신모델에서 생성된 항체 수준은 인체연구에서 면역지표로서의 적합성(suitability)이 높은 지표로 분류되고 있다(Albers 등, 2005). 백신 접종 방법 이외에 감염과 유사한 증상을 유도하기 위해 무독화된 병원성 미생물을 이용하는 방법도 보고된 있다(Ouweland 등, 2014). 안전성이 확인된 무독화된 병원성 미생물을 건강한 성인에게 섭취시키고 시험하고자 하는 식품을 섭취시킨 후 장 내에서의 변화를 확인하면 장 건강을 유의하게 확인할 수 있을 것이다. 이는 실제 장을 얻어서 분석할 수 없는 단점을 극복하고 식품 성분의 효과를 극대화된 조건에

서 확인할 수 있는 좋은 연구 방법이라 할 수 있다.

## 결론

지금까지 우리가 식품을 이용하여 연구하는 데 있어 사용하는 마커, 인체적용시험 디자인들은 질병을 위한 바이오마커와 디자인들이었다. 하지만 건강함을 확인하는, 건강을 유지하는데 도움을 주는 식품의 기능성을 확인하기 위해서는 새로운 개념의 연구 디자인과 건강함에 대한 마커(biomarkers for health)가 필요하다. 수십년 동안 조기 마커, 식품에 적합한 마커의 개발에 대한 많은 노력들이 있었으나 뚜렷한 성과를 보이고 있지 않다. 이에 대한 성찰 중 하나로 특정 마커를 개발하기에 앞서 지금까지의 인체적용 시험과는 다른 모델의 도입이 제안되고 있다. 기존의 건강함의 개념에서 벗어나 외부의 스트레스에 얼마나 잘 대응하는지를 측정하는 것을 목표로, 항상성의 유지가 아주 정교하게 이루어지고 있는 인체를 대상으로 하는 연구에서는 항상성을 일시적으로 깨뜨리고 이에 대한 반응, 대응 능력을 측정하는 연구들이 최근 들어 활발히 진행되고 있다. 이러한 개념은 OGTT 방법처럼 아주 새로운 개념은 아니며 우리가 전통적으로 영양, 의약에서 수행되던 방법들이었다. 사람을 대상으로 수행하는 연구이므로 윤리적으로 허용되는 범위 내에서 항상성에 도전하고 이에 대한 반응을 질병의 연구에서 개발된 surrogate 마커가 아닌 수십만 가지의 인체 내의 생리학적 변화를 동시에 측정하는 새로운 개념의 연구가 더욱 더 많이 시도되어야 할 것이다.

## References

- Aiyer AN, Kip KE, Marroquin OC, Mulukutla SR, Edmundowicz D, Reis SE. Racial differences in coronary artery calcification are not attributed to differences in lipoprotein particle sizes: the Heart Strategies Concentrating on Risk Evaluation (Heart SCORE) study. *Am. Heart. J.* 153: 328-334 (2007)
- Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M,

- Lesourd B, Samartin S, Sanderson IR, Loo JV, Dias FWV, Watzl B. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br. J. Nutr.* 94: 452-481 (2005)
- Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Tulipani S, Casoli T, Stefano GD, Gonzalez-Paramas AM, Santos-Buelga C, Busco F, Quiles JL, Cordero MD, Bompadre S, Mezzetti B, Battino M. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *J. Nutr. Biochem.* 25: 289-294 (2014)
- Arendt BM, Ellinger S, Kekic K, Geus L, Fimmers R, Spengler U, Müller WU, Goerlich R. Single and repeated moderate consumption of native or dealcoholized red wine show different effects on antioxidant parameters in blood and DNA strand breaks in peripheral leukocytes in healthy volunteers: a randomized controlled trial (ISRCTN68505294). *Nutr. J.* 4: 33 (2005)
- Bartoli E, Fra GP, Schianca GPC. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur. J. Intern. Med.* 22: 8-12 (2011)
- Blaak EE, Hul G, Verdich C, Stich V, Martinez A, Petersen M, Feskens EFM, Patel K, Oppert JM, Barbe P, Toubro S, Anderson I, Polak J, Astrup A, Macdonald IA, Langin D, Holst C, Sørensen TI, Saris WHM. Fat oxidation before and after a high fat load in the obese insulin-resistant state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 1462-1469 (2006)
- Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Ródenas S, Sánchez-Muniz FJ. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *J. Med. Food.* 12: 236-258 (2009)
- Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 190: 181-186 (2007)
- Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes.* 53: 701-710 (2004)
- Dekker MJ, Wright AJ, Mazurak VC, Graham TE, Marangoni AG, Robinson LE. New oral fat tolerance tests feature tailoring of the polyunsaturated/saturated fatty acid ratio to elicit a specific postprandial response. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32: 1073-1081 (2007)
11. Devaraj S, Wang-Polagruto J, Polagruto J, Keen CL, Jialal I. High-fat, energy-dense, fast-food-style breakfast results in an increase in oxidative stress in metabolic syndrome. *Metabolism.* 57(6): 867-870 (2008)
- Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di PC, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(6): 1135-1140 (2003)
- Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 54: 1907-1913 (2005)
- Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, Dandona P. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal. *Diabetes Care.* 32(12): 2281-2287 (2009)
- Greene CM, Zern TL, Wood RJ, Shrestha S, Aggarwal D, Sharman MJ, Volek JS, Fernandez ML. Maintenance of the LDL cholesterol: HDL cholesterol ratio in an elderly population given a dietary cholesterol challenge. *J. Nutr.* 135: 2793-2798 (2005)
- Guarnieri S, Riso P, Porrini M. Orange juice vs vitamin C: effect on hydrogen peroxide-induced DNA damage in mononuclear blood cells. *Br. J. Nutr.* 97: 639-643 (2007)
- Harte AL, Varma MC, Tripathi G, Mcgee KC, Al-Daghri NM, AlAttas OS, Sabico S, O'Hare JP, Ceriello A, Saravanan P, Kumaran PG. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 35: 375-382 (2012)
- Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am. J. Clin. Nutr.* 44: 299-305 (1986)
- Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a metaanalysis and review. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 1060-1070 (1992)
- Huber M, Knottnerus JA, Green L, Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, Meer JWM, Schnabel P, Smith R, Weel C, Smid H. How should we define health?. *BMJ* 343: d4163 (2011)
- Jackson KG, Armah CK, Minihaue AM. Meal fatty acids and postprandial vascular reactivity. *Biochem. Soc. Trans.* 35(3): 451-453 (2007)
- Jespersen L, Tamow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bügel S, Dragsted LO, Rijkers GT, Calder PC. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. casei* 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am. J. Clin. Nutr.* 101(6): 1188-1196 (2015)
- Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, Taylor MA, Aithal GP, Macdonald IA. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology.* 145: 1016-1025.e2 (2013)
- Kamiyama M, Kishimoto Y, Tani M, Andoh K, Utsunomiya K, Kondo K. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by Nagano purple grape (*Vitis vinifera* *Vitis labrusca*). *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 55: 471-478 (2009)
- Kim JY, Lee YK, Kang YJ, Lee KJ, Seo IW, Park KS, Jang GH, Kim SJ, Yoo JH, Yoo SY, Lee HY, Hong JH, Kim MC. Biomarkers and



- study design to measure immunomodulation in health/functional food. *Food Industry and Nutrition*. 13(2): 34-40 (2008)
- Kim JY, Park J, Kwon O. Development of a Database for Government-Funded Health/Functional Food Research. *J. Med. Food*. 12(6): 1185-1189 (2009)
- Kim JY, Kwon HY, Kim KS, Kim MK, Kwon O. Postprandial Glucose and NF- $\kappa$ B Responses Are Regulated Differently by Monounsaturated Fatty Acid and Dietary Fiber in Impaired Fasting Glucose Subjects. *J. Med. Food*. 16(12): 1168-1171 (2013)
- Kim JY, Ok HM, Kim J, Park SW, Kwon SW, Kwon O. Mulberry Leaf Extract Improves Postprandial Glucose Response in Prediabetic Subjects: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J. Med. Food*. 18(3): 306-313 (2015)
- Kim S, Kim J, Lim Y, Kim YJ, Kim JY, Kwon O. A dietary cholesterol challenge study to assess *Chlorella* supplementation in maintaining healthy lipid levels in adults: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr. J.* 15: 54 (2016)
- Kim YJ, Huh I, Kim JY, Park S, Ryu SH, Kim KB, Kim S, Park T, Kwon O. Integration of Traditional and Metabolomics Biomarkers Identifies Prognostic Metabolites for Predicting Responsiveness to Nutritional Intervention against Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*. 9: 233 (2017)
- Le KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, Boesch C, Tappy L. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 1760-1765 (2009)
- Lecoultre V, Egli L, Carrel G, Theytaz F, Kreis R, Schneiter P, Boss A, Zwygart K, Le KA, Bortolotti M, Boesch C, Tappy L. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intra-hepatic lipids in healthy humans. *Obesity*. 21: 782-785 (2013)
- Lecoultre V, Carrel G, Egli L, Binnert C, Boss A, MacMillan EL, Kreis R, Boesch C, Darimont C, Tappy L. Coffee consumption attenuates short-term fructose-induced liver insulin resistance in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 99: 268-275 (2014)
- Lim Y, Lee KW, Kim JY, Kwon O. A beverage of Asiatic plantain extracts alleviated postprandial oxidative stress in overweight hyperlipidemic subjects challenged with a high-fat meal: a preliminary study. *Nutr. Res.* 33: 704-710 (2013)
- Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br. J. Nutr.* 98(3): 458-473 (2007)
- Lu TM, Chiu HF, Shen YC, Chung CC, Venkatakrishnan K, Wang CK. Hypocholesterolemic efficacy of quercetin rich onion juice in healthy mild hypercholesterolemic adults: a pilot study. *Plant. Foods. Hum. Nutr.* 70: 395-400 (2015)
- Lundman P, Boquist S, Samnegard A, Bennermo M, Held C, Ericsson CG, Silveira A, Hamsten A, Tornvall P. A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 17(3): 195-202 (2007)
- Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 12(2): 129-137 (2009)
- MFDS. Health Functional Food Act. Korea: Ministry of Food and Drug Safety (2018)
- Musso G, Gambino R, Pacini G, De Michieli F, Cassader M. Prolonged saturated fat-induced, glucose-dependent insulinotropic polypeptide elevation is associated with adipokine imbalance and liver injury in nonalcoholic steatohepatitis: dysregulated enteroadipocyte axis as a novel feature of fatty liver. *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 558-567 (2009)
- Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart Vessels*. 26: 428-434 (2011)
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39(7): 1145-1150 (2002)
- Neumann A. Über ultramikroskopische Blutuntersuchungen zur Zeit der Fettresorption bei Gesunden und Kranken. *Wien. Clin. Wschr.* 20: 851 (1907)
- Ommen B, Keijer J, Heil SG, Kaput J. Challenging homeostasis to define biomarkers for nutrition related health. *Mol. Nutr. Food Res.* 53: 795-804 (2009)
- Ouweland AC, Bruggencate SJM, Schonewille AJ, Alhoniemi E, Forssten S D, Bovee-Oudenhoven IMJ. *Lactobacillus acidophilus* supplementation in human subjects and their resistance to enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Br. J. Nutr.* 111: 465-473 (2014)
- Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J. Nutr.* 135: 969-972 (2005)
- Stroeve JHM, Wietmarschen H, Kremer BHA, Ommen B, Wopereis S. Phenotypic flexibility as a measure of health: the optimal nutritional stress response test. *Genes Nutr.* 10: 13 (2015)
- Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clinical Science*. 106(3): 315-319 (2004)
- World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. <[www://who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www://who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)> (2006)
- Wu C, Yu Z. Effects on blood glucose, insulin, lipid and proatherosclerotic parameters in stable type 2 diabetic subjects during an oral fat challenge. *Lipids Health Dis.* 3: 17 (2004)
- Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 86: 285-300 (2007)