

분리 대두단백질 섭취와 염분 제한이 Streptozotocin으로 유도된 당뇨 흰쥐의 혈청 지질 수준 및 신장기능에 미치는 영향

정수현·박양자
서울대학교 식품영양학과

The Effects of Isolated Soyprotein and Salt Restriction on Serum Lipid and Kidney Function of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Soo-hyun Jung and Yaungja Park
Department of Food and Nutrition, Seoul National University

Abstract

This study was performed to investigate the effects of isolated soyprotein and salt (NaCl) restriction on the serum lipid and the kidney functions of streptozotocin-induced diabetic rats. Sprague-Dawley males of normal and streptozotocin-induced diabetic rats were raised for 6 weeks divided into 4 groups each according to protein sources and salt levels. The sources of protein were isolated soyprotein and casein. Salt levels tested were 0.1% (normal) and 0.01% (low). The results are summarized as follows: kidney weight, blood glucose, hemoglobinA_{1c}, GFR and urinary protein of diabetic groups were higher than those of normal groups. Isolated soyprotein lowered total lipids, triglycerides, and total cholesterol in serum and plasma angiotensin II concentration as well as alleviated kidney enlargement and GFR in diabetic rats. Salt restriction didn't affect serum lipid level but decreased GFR and increased angiotensin II concentration. In conclusion, isolated soyprotein decreased serum lipids, plasma angiotensin II concentration, kidney enlargement and GFR, while salt restriction increased plasma angiotensin II concentration. The results suggest that isolated soyprotein and salt restriction seem to cause different effects on plasma angiotensin II concentration and that isolated soyprotein might be of value in the prevention of diabetic arteriosclerosis and diabetic hypertension.

Key words: plasma angiotensin II, isolated soyprotein, GFR, salt restriction, kidney enlargement, serum lipid.

I. 서론

당뇨초기에 사구체 여과율의 증가 원인의 기전은

아직 완전히 설명된 것은 아니지만 신장내 호르몬체계에 다양한 변화가 그 매개체가 될 것이라고 추측되며 그 중에서 renin-angiotensin system(이하 RAS)이 중요한 인자로 여겨지고 있다^{1,2)}. RAS는 혈압의

상승과 유지에 중요한 작용을 담당하고 있는 호르몬 체계로서 일반적으로 다음의 기작을 가지는 것으로 알려져 있다. 우선, 혈류량의 저하로 혈압이 저하되었거나, 혈중 소듐이온이 고갈되었을 때 신장의 방사구체 세포가 자극되어 레닌을 합성하여 혈중으로 분비한다. 레닌은 효소로 작용하여 혈액중에 있는 혈장 단백질인 angiotensinogen을 small polypeptide인 angiotensin I으로 활성화 시키고 angiotensin I은 angiotensin I 전환효소(angiotensin I converting enzyme : ACE)에 의해서 plasma angiotensin II(이하 pA II)로 전환된다. ACE에 의해 생성된 pA II는 vasoconstrictor로 작용하고, aldosterone과 vasopressin의 분비를 자극하여 각각 소듐과 수분의 체내 저류에 작용하여 혈압을 상승시키는 것으로 알려져 있다. 당뇨병에서는 혈류량이 많아지고 혈액중에 정체되어 있는 소듐 농도 또한 많아져서 pA II의 농도가 낮은 상태로 있으며 이로 인해 신장내 세동맥과 세정맥의 수축작용이 원활히 일어나지 못해 신장으로 유입되는 혈류가 많아지고 aldosterone과 vasopressin이 적게 분비되어 수분과 소듐의 재흡수도 원활히 일어나지 못하고 결과적으로 소변량이 많아진다^{1, 2)}.

당뇨병 합병증의 하나인 고혈압은 특히 당뇨병 신증이 있는 당뇨병자에게 신증을 더욱 악화시키는 중요한 요인이 된다. 당뇨병에서 저염식이와 관련된 연구들에 따르면 Bank 등(1988)³⁾은 당뇨초기의 흰쥐에서 저염분식은 상승되어 있던 혈압을 완화시키고 사구체 혈류량과 여과율을 감소시키므로 신장비대과 과여과로 인한 신증을 예방할수 있다고 보고했다. Judith 등(1990)⁴⁾은 비당뇨성 신증에서도 저염식이 신장비대와 혈압상승을 완화시킨다고 보고했다. 이러한 연구는 당뇨병에서 저염식이 혈압과 사구체여과율을 낮추었음을 보여주지만 신장호르몬인 pA II의 변화에 대해서는 여러 가지 대립되는 연구들이 진행되고 있다. 당뇨병에서 저염식이신에 신장내 호르몬인 pA II의 상승을 관찰했으며 이는 사구체 혈관을 수축함으로써 사구체혈류량을 감소시키고, 이로 인해 사구체여과율의 상승과 신장비대 또한 지연됨을 보여주었다⁵⁾. Vallon 등(1995)⁶⁾은 당뇨흰쥐에서 저염분은 pA II의 농도를 상승시키며 사구체여

과율(GFR)도 역시 상승된다고 보고했다. pA II는 일반적으로 aldosterone과 vasopressin의 분비를 자극하여 염분과 수분의 체내 저류에 작용하여 혈압을 상승시키는 요인으로 알려져 있기 때문에 당뇨에서 저염식이 pA II의 농도를 높인다는 것은 혈압의 측면에서 볼 때, 유익하지 않을 것으로 보인다.

당뇨병에서 중요한 합병증은 동맥경화증이다. 동맥경화증의 발생과정⁷⁾은 혈관세포내외에서 유래하는 물질의 작용을 받아 혈관내강이 좁아지게되는 복잡한 과정으로, fatty streak 형성, fibrous plaque 형성, complex lesion인 세단계로 구분된다. 혈액의 RAS에 의해 형성된 pA II는 혈압상승의 측면 이외에 LDL의 산화를 촉진시키거나 macrophage의 표면 수용체를 결합하여 지질의 과산화를 증가시켜 동맥경화의 위험율과 발병에도 작용한다고 알려져 있다⁸⁾. 따라서 RAS는 고혈압뿐만 아니라 혈관내 지질과산화와도 관련되어 당뇨병 동맥경화증 연구에 관심을 가질 수 있다.

대두는 식생활 환경과 밀접한 관련을 가지는 성인병(동맥경화 등)예방이 가능한 다양한 활성 물질을 포함하고 있다. 항동맥경화 활성을 나타내는 대두의 성분으로는 saponin, phytic acid, fiber, genistein, 난소화성 단백질 등을 들수 있으며, 이들 성분들은 담즙산 배설증가와 콜레스테롤 수준을 저하시켜 항동맥경화 활성을 나타낸다⁹⁾. 대두성분의 항산화성도 항동맥경화 활성발현에 기여하고 있다고 평가된다¹⁰⁾.

이상에서 살펴본 바와 같이 pA II와 관련하여 생각할 때 동맥경화와 고혈압의 진전은 매우 밀접한 관련을 가지므로, 혈중 콜레스테롤, 중성지방 및 pA II 수준의 증가를 억제하는 것은 항동맥경화/항고혈압 활성을 가지고 있는 것으로 평가된다. 당뇨병 신증은 고혈압이나 동맥경화증과 같은 합병증을 동반하는 복잡한 질병으로서 이들의 합병증의 발생을 예방하거나 지연시키는 것은 당뇨병의 진행에 매우 중요하리라 생각되며 대두단백질과 염분수준에 따른 pA II의 농도의 변화와 당뇨병에서의 혈청 지질수준과 신장기능의 변화를 알아 볼 필요성이 있을 것이라고 본다. 따라서 본 연구에서는 streptozotocin으로 당뇨를 유도한 흰쥐에서 분리 대두단백질의 혈중 콜레스테롤, 중성지방 수준의 저하를 통한 항동맥경화

효과와, 더불어 저염식이를 통한 plasma angiotensin II의 변화를 알아보고자 한다.

II. 실험방법

1. 실험 동물 및 실험 설계

실험동물은 생후 5주된 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷을 1주일간 일반 고형사료와 물을 주어서 평균 체중이 250g정도가 되도록 적응시켰다. 1주후 무작위로 추출하여 2군으로 나누고 그중 한군은 정상군으로 하고 다른 한군은 Streptozotocin(STZ)으로 당뇨를 유발하고 3일후 비공복시 혈당을 측정하여 당뇨로 판정된 경우 당뇨군으로 했다. 정상군과 당뇨군을 각각 4군으로 다시 나누고 단백질종류와 염분(NaCl)수준을 달리하여 총 8군으로 했다. 각 군에 6마리씩 할당했고, 실험식이와 물을 6주간 급여했다.

2. 실험식이의 일반조성

본 실험에 사용된 실험식이의 일반조성은 Table 1에 나타내었으며, 조성은 AIN-93(1993)에 근거했다. 실험식이는 정제식이(semi-purified diet)로서 단백질급원으로는 카제인(삼익유가공(주))과 분리 대두단

백질(isolated soyprotein:이하 대두단백질)로 나누었고, 탄수화물급원으로는 옥수수전분, 지방급원으로는 대두유, 식이섬유소는 α -cellulose(Signa Chemicals Co. USA)를 각각 구입하여 사용했다. 염분 수준은 AIN-93에 따라 정상수준은 NaCl 0.1%로 했고 염분 제한은 NaCl 0.01%로 설정했다.

3. 당뇨유도

Streptozotocin(STZ)은 선택적으로 췌장의 베타 세포를 파괴하여 인슐린결핍을 유도, 영구적인 당뇨를 유발하는 화학물질¹¹⁾로서 본 연구에서는 STZ을 이용하여 당뇨를 유도했다. 생후 6주의 흰쥐를 16시간 금식시킨 후 0.07M citrate buffer(pH 4.5)에 STZ을 65mg/kg BW이 되도록 녹인 뒤 10분 이내에 복강에 1회 주사하여 당뇨를 유도했다. 당뇨 유도 3일 후 꼬리의 정맥혈을 취하여 비공복시 혈당이 300mg/dl 이상인 경우에만 당뇨로 분류했다¹²⁾.

4. 혈당 측정

혈당은 glucose oxidase 방법(Glucometer, One touch basis, Johnson & Johnson, U.S.A.)으로 측정했으며, 희생 직전에 공복시 혈당을 측정했고 비공복시 혈당은 1주일 간격으로 측정했으며 측정시간은 오전 10:00~10:30 사이에 실시했다.

5. 시료의 수집

실험동물은 18시간 절식시킨후 ethyl ether로 마취시켰다. 혈액채취는 경동맥 방혈로 EDTA가 처리된 tube에 채취하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리에 의해 혈청을 분리하여 분석에 사용했고, 일부는 EDTA가 처리된 tube에 담은 상태(전혈상태)로 분석할 때까지 -70°C에서 냉동보관했다.

혈액을 채취한 뒤 간과 신장을 적출하여 지방을 깨끗이 제거한 후, 차가운 생리 식염수(0.9% NaCl 용액)로 씻어 여과지로 물기를 닦고 전자천평으로 생조직의 무게를 측정했다.

실험식이 급여 기간 중 희생 일주일 전에 대사케이지에서 3일간 24시간 소변을 채취하여 용량을 재고, 시료의 변질을 막기 위해 0.1%HCl을 소량 첨가하여 4°C, 8000rpm에서 20분간 원심분리 한 후 냉동

Table 1. Composition of Experimental Diets (g/kg diet)

	Casein		Isolated soyprotein	
	N-Na	L-Na	N-Na	L-Na
Corn starch	658.152	660.438	658.152	660.438
Isolated soyprotein	-	-	200	200
Casein	200	200	-	-
Soy oil	40	40	40	40
α -Cellulose	50	50	50	50
Min.mix(Na free) ¹⁾	35	35	35	35
Vit.mix ²⁾	10	10	10	10
L-cysteine	1.8	1.8	1.8	1.8
Choline	2.5	2.5	2.5	2.5
Butylaldehyde	0.008	0.008	0.008	0.008
NaCl	2.54	2.54	2.54	2.54

N-Na: Normal NaCl L-Na: Low NaCl

¹⁾AIN-93M

²⁾AIN vitamin mixture 76,ICN Biochemicals(Cleveland, Ohio, USA)

보관했다.

6. 생화학적 분석

HemoglobinA1c의 함량 측정은 Micro Column Test Kit (Hemoglobin Alc Micro Column Test, BIO-RAD, California, U.S.A.)를 이용하여 적혈구를 용혈시켜 hemoglobin을 용출시키고 kit전개 용액을 통해 hemoglobinA1c를 얻는 방법을 사용했다.

혈청 총지질 수준은 Fringe와 Dunn(1970)¹³⁾의 방법으로 sulpho-phosphovanillin reaction을 기초로 한 colorimetric method를 이용하여 측정했다.

혈청 총콜레스테롤과 중성지방은 각각 cholesterol oxidase와 peroxidase에 의한 발색 반응원리와 glycerol oxidase에 의한 발색 반응원리를 사용한 건식 자동 생화학 분석기(Spotchem, Kyoto Co. Ltd., Japan)로 측정했다.

혈장 angiotensin II은 γ -counter COBRA-II 5010 (PACKARD社, USA)를 이용하여 검사시약 angiotensin II (Nichols Institute Diagnostics, USA)로 측정했다.

영양상태 판정을 위한 혈청 단백질과 albumin을, 신장기능의 판정을 위해 creatinine과 urea-N를 혈액 채취 즉시 건식 자동 생화학 분석기(Spotchem, Kyoto Co. Ltd., Japan)로 측정했다.

소변의 총단백질 함량은 bovine serum albumin (Sigma Chemicals Co. USA)을 표준용액으로 사용하여 Lowry 등(1951)¹⁴⁾의 방법을 변형하여 측정했다. 소변의 creatinine 함량은 Jaffe반응법(아산제약 kit)을 이용하여 측정했으며, urea-N함량은 Urea-se-Indophenol법(아산제약 kit)을 이용하여 측정했다.

GFR은 혈액과 뇨 중 creatinine함량과 1일 뇨배설량으로 계산했다. 계산식은 다음과 같다.

$$GFR = \frac{\text{creatinine of urine}(\text{mg/dl}) \times \text{volume of urine}(\text{ml/day})}{\text{creatinine of serum}(\text{mg/dl})}$$

7. 통계처리

모든 측정치들은 SAS package를 이용하여 실험 결과를 평균±표준오차로 나타내었고 단백질의 종류와 염분의 수준에 따른 분석항목별 통계적 유의성검정은 two-way ANOVA test 후 5% 유의수준에서

Duncan's multiple range test로 했다.

III. 결과 및 고찰

1. 체중 및 식이섭취량

각 실험군의 체중과 식이섭취량을 Table 2에 나타내었다. 평균체중은 각 군마다 개시기에는 차이를 보이지 않았으나, 종료기인 실험 6주 후에는 당뇨군에서 체중의 증가가 정상군에 비해 30%정도 감소되었으나 식이섭취량은 정상군에 비해 당뇨군에서 170% 정도 많았으며 단백질 종류와 염분수준에 따라서는 차이를 보이지 않았다. 위의 결과에서 체중은 정상군에 비해 당뇨군에서 저조했으며, 이는 STZ투여가 β cell을 파괴하여 인슐린 생성에 이상을 일으키고 당대사의 불균형을 초래하므로 체중이 쉽게 회복되지 않는다는 보고¹⁵⁾와 일치했다.

2. 장기무게 및 장기무게/체중비

당뇨유발에 따른 당대사와 지질대사의 이상으로

Table 2. Body weight and food intake in normal and diabetic rats fed experimental diets

	Initial weight(g)	Final weight(g)	Food intake (g/day)
Normal			
Casein			
N-Na	259.7±8.6 ^{NS}	429.0±22.0 ^{NS}	22.0±0.6 ^{NS}
L-Na	257.3±4.2	434.5±14.0	22.0±0.1
Isolated soyprotein			
N-Na	259.3±6.4	437.5±9.1	22.1±0.3
L-Na	253.0±9.4	434.7±11.3	21.9±0.4
Diabetes			
Casein			
N-Na	263.0±19.1 ^{NS}	293.7±17.7 ^{NS}	37.6±0.2 ^{NS}
L-Na	259.0±1.3	319.0±1.4	37.4±0.4
Isolated soyprotein			
N-Na	267.3±11.2	323.5±10.2	39.6±1.0
L-Na	256.6±11.4	305.8±17.6	37.7±0.7

N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl,

Values are mean±SD.

Means with different superscript within same column are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

Table 3. Liver and kidney weight in normal and diabetic rats fed experimental diets

	Liver		Kidney	
	Wet weight(g)	g/100gBW	Wet weight(g)	g/100gBW
Normal				
Casein				
N-Na	11.2±0.9 ^{NS}	2.61±0.18 ^{NS}	2.5±0.1 ^{NS}	0.58±0.03 ^{NS}
L-Na	11.0±0.6	2.53±0.27	2.5±0.1	0.57±0.04
Isolated soyprotein				
N-Na	11.4±0.6	2.60±0.08	2.7±0.1	0.61±0.03
L-Na	11.8±0.6	2.71±0.15	2.4±0.0	0.55±0.02
Diabetes				
Casein				
N-Na	7.2±0.1 ^{NS}	2.45±0.20 ^{NS}	3.7±0.2 ^{NS}	1.26±0.17 ^{NS}
L-Na	6.9±0.4	2.16±0.33	3.1±0.3	0.97±0.03
Isolated soyprotein				
N-Na	7.3±0.3	3.25±0.30	3.7±0.3	1.13±0.10
L-Na	7.0±1.0	2.28±0.32	3.8±0.3	1.24±0.04

N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl,

Values are mean±SD.

Means with different superscript within same column are significantly different at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

조직 무게에도 영향을 줄 가능성이 있으므로 간과 신장의 무게를 측정하고 체중에 대한 무게비를 계산하여 Table 3에 나타내었다.

간의 무게는 당뇨병에서 정상군 보다 적었으나 체중 100g당 간무게는 비슷했다. 신장의 절대무게는 당뇨병에서 무거웠으며 또한 체중 100g당 신장무게는 당뇨병에서 체중이 현저히 감소함으로 인해 정상군 보다 더욱 무거워 졌음을 알 수 있었다. 간과 신장의 무게와 체중당 무게는 단백질종류와 염분수준에 따른 차이를 보이지 않았다. 위의 결과에서 간과 신장의 무게는 단백질종류와 염분수준에 따른 차이는 보이지 않았으나 당뇨병이 정상군에 비해 특히 신장이 비대한 것을 알 수 있었다. 본 실험에서 당뇨병이 체중감소와 신장비대 현상을 보인 것은 STZ의 독성효과라기 보다는 인슐린 생성 이상으로 고혈당과 당대사의 이상이 발생하여 이러한 요소들이 복합적으로 작용해 나타난 현상으로 볼 수 있다.

3. 혈당과 hemoglobin A1c(HbA1c)의 함량

각 실험군의 공복시 혈당과 HbA1c의 함량을 Ta-

Table 4. Blood glucose and hemoglobin A1c levels in normal and diabetic rats fed experimental diets

	Blood glucose (mg/dl)	Hemoglobin A1c (%)
Normal		
Casein		
N-Na	101.2±0.9 ^{NS}	5.5±0.1 ^{NS}
L-Na	102.3±1.8	5.4±0.1
Isolated soyprotein		
N-Na	101.8±0.6	5.5±0.2
L-Na	101.8±1.8	5.5±0.0
Diabetes		
Casein		
N-Na	315.7±5.7 ^a	12.2±0.0 ^b
L-Na	310.5±4.3 ^a	13.1±0.2 ^a
Isolated soyprotein		
N-Na	249.0±0.0 ^b	12.1±0.3 ^b
L-Na	251.2±7.4 ^b	12.0±0.5 ^b

N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl,

Values are mean±SD.

Means with different superscript within same column are significantly different at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

ble 4에 나타내었다.

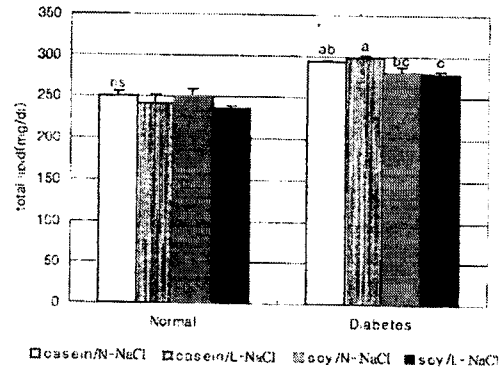
혈당은 당뇨군이 정상군보다 현저하게 높았으며 정상군에서 단백질종류와 염분수준에 따른 혈당변화를 보이지 않았으나, 당뇨군에서는 대두단백질 섭취시 혈당수준은 유의적으로 낮게 나타났으며($p < 0.05$) 염분섭취 수준에 따른 차이는 보이지 않았다. HbA1c의 수준은 당뇨군이 정상군보다 현저하게 높았으며 정상군에서 단백질 종류와 염분수준에 따른 변화를 보이지 않았으나, 당뇨군에서는 대두단백질 섭취시 유의적으로 낮게 나타났으며($p < 0.05$) 염분섭취 수준에 따른 차이는 보이지 않았다.

위의 결과 정상군에서는 단백질종류와 염분수준에 따른 혈당과 HbA1c의 차이는 보이지 않았으나 당뇨군에서 대두단백질 섭취시 혈당과 HbA1c 농도가 낮아지는 것을 볼 수 있었다. HbA1c의 함량은 장기적인 혈당 수준을 잘 반영하는데, 이것은 hemoglobin의 반감기와 관계가 있다. 흰쥐의 hemoglobin 반감기는 17~20일이며¹⁶⁾, 이는 HbA1c의 함량이 약 20일간의 혈당 수준을 반영한다고 생각할 때 1회의 혈당 측정치보다 신뢰할 수 있으므로 본 연구에서 대두단백질 섭취시 당뇨군의 HbA1c 농도가 감소한 것은 장기간의 혈당농도 감소를 나타내주고 있다.

4. 혈청 지질함량

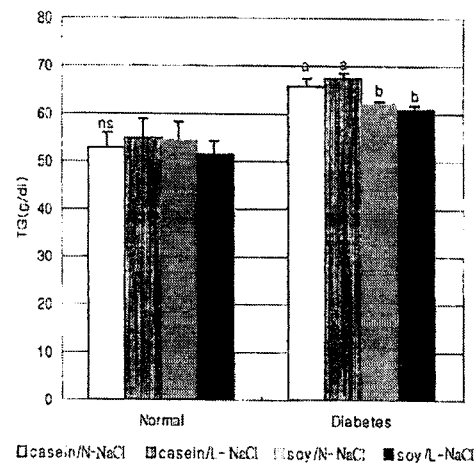
각 실험군의 혈청중 총지질, 중성지방 및 총콜레스테롤 함량을 Fig. 1, 2, 3에 나타내었다.

혈청 총지질 수준은 당뇨군에서 정상군보다 높게 나타났으며 정상군에서는 단백질 종류와 염분 수준에 따른 차이를 보이지 않았으며 당뇨군에서는 대두단백질 섭취시 혈청 총지질함량이 유의적으로 감소했으나 염분수준에 의한 더 이상의 차이는 보이지 않았다. 혈청 중성지방 수준은 정상군에 비해 당뇨군에서 높게 나타났으며 정상군에서 단백질종류와 염분 수준에 따른 차이를 보이지 않았으나 당뇨군에서는 카제인에 비해 대두단백질 섭취시 혈청 중성지방 수준은 유의적으로 감소했으며($p < 0.05$) 염분수준에 의한 차이는 보이지 않았다. 혈청 총콜레스테롤은 정상군에 비해 당뇨군에서 높았으며 정상군에서는 단백질종류와 염분수준에 따른 차이를 보이지 않았다. 당뇨군에서 혈청콜레스테롤 수준은 카제인 섭취시에



N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl, Values are mean±SD. Bars with different superscript within same column are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

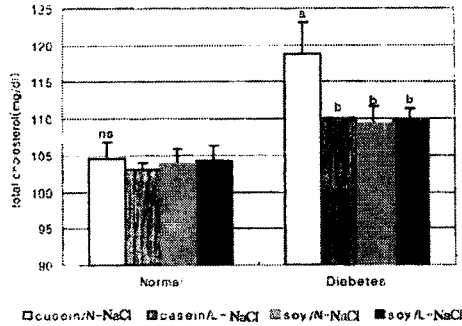
Fig. 1. The effect of isolated soyprotein and NaCl levels on serum total lipid of normal and diabetic rats.



N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl, Values are mean±SD. Bas with different superscript within same column are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

Fig. 2. The effect of isolated soyprotein and NaCl levels on serum triglycerides of normal and diabetic rats

염분제한에 의해 현저히 저하되었으며($p < 0.05$) 대두단백질 섭취시에 크게 낮아 졌고 ($p < 0.05$) 염분제한에 의한 저하는 나타나지 않았다.



N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl,
Values are mean \pm SD.

Bars with different superscript within same column are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

Fig. 3. The effect of isolated soyprotein and NaCl levels on serum total cholesterol of normal and diabetic rats.

본 실험의 결과 혈청 지질농도는 당뇨군에서 정상군 보다 증가했으며 대두단백질 섭취시 혈청 총지질, 중성지방 및 총 콜레스테롤 수준이 카제인섭취에 비

해 감소하는 것을 볼 수 있었으나 정상군에서는 같은 효과를 볼 수 없었다. 이는 대두단백질이 혈청 콜레스테롤 저하작용이 있다는 보고¹⁷⁾와 일치한다.

5. 신장기능

1) 혈청 중 총단백질, 알부민, urea-N 및 크레아티닌 함량

당뇨상태에서 지속적인 단백뇨로 인한 단백질 영양불량 상태를 확인하기 위해 혈청 총단백질, 알부민과 신장손상의 지표로서 혈청 urea-N과 creatinine 함량을 조사했으며 그 결과는 Table 5와 같다.

혈청 총단백질과 알부민 수준은 당뇨군이 정상군보다 낮게 나타났으며 정상군에서는 단백질 종류와 염분수준에 따른 이들의 차이가 없었다. 당뇨군에서는 혈청 총단백질수준은 대두단백질섭취시 카제인섭취때보다 유의성있게 높았고($P < 0.05$) 염분수준에 따른 차이는 보이지 않았다. 혈청 알부민함량은 정상군과 당뇨군 모두에서 단백질 종류와 염분수준에 따른

Table 5. Total protein, albumin, urea-N and creatinine concentration in serum of normal and diabetic rats fed experimental Diets

	Total-protein(g/dl)	Albumin(g/dl)	Urea-N(mg/dl)	Creatinine(mg/dl)
Normal				
Casein				
N-Na	6.4 \pm 0.1 ^{NS}	4.4 \pm 0.1 ^{NS}	13.7 \pm 0.6 ^{NS}	0.84 \pm 0.03 ^{NS}
L-Na	6.3 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	13.5 \pm 0.3	0.86 \pm 0.0
Isolated soyprotein				
N-Na	6.1 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	14.3 \pm 0.6	0.83 \pm 0.02
L-Na	6.3 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	12.2 \pm 1.1	0.84 \pm 0.02
Diabetes				
Casein				
N-Na	5.1 \pm 0.1 ^b	3.6 \pm 0.3 ^{NS}	22.3 \pm 0.3 ^a	0.83 \pm 0.03 ^{NS}
L-Na	5.2 \pm 0.2 ^b	3.6 \pm 0.1	23.7 \pm 1.3	0.85 \pm 0.03
Isolated soyprotein				
N-Na	5.8 \pm 0.2 ^a	3.7 \pm 0.0	16.5 \pm 1.8 ^b	0.83 \pm 0.08
L-Na	5.9 \pm 1.2 ^a	3.7 \pm 0.1	16.8 \pm 0.9 ^b	0.84 \pm 0.02

N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl,
Values are mean \pm SD.

Means with different superscript within same column are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

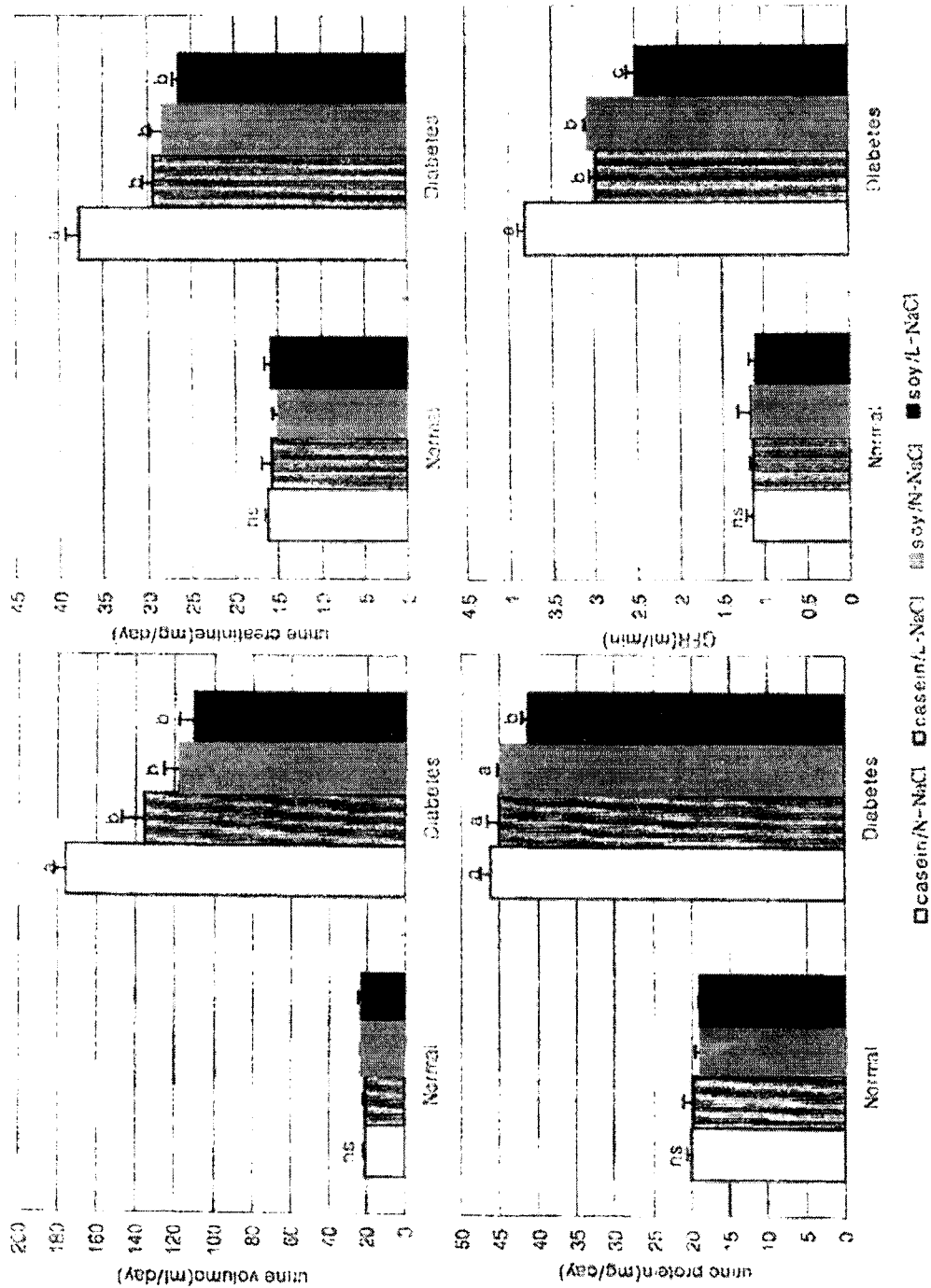


Fig. 4. The effect of isolated soyprotein and NaCl levels on urine volume, total protein, creatinine and GFR of normal and diabetic rats.

차이를 보이지 않았다.

혈청 urea-N 수준은 당뇨군에서 높게 나타났으며, 정상군에서 단백질종류와 염분수준에 따른 차이를 보이지 않았으나 당뇨군에서는 카제인에 비해 대두 단백질섭취시 카제인보다 유의적으로 낮았으며($P < 0.05$) 염분수준에 의한 차이는 보이지 않았다.

혈청 creatinine 함량은 당뇨군과 정상군간에 차이가 없었으며 정상군과 당뇨군 모두에서 단백질종류와 염분수준에 따른 차이를 볼 수 없었다.

위의 결과에서 당뇨군은 정상군보다 혈청 총단백질과 알부민은 낮았고 혈청 urea-N 수준이 높아 신장기능 저하시 나타나는 저알부민혈증 현상으로 볼 수 있으며, 당뇨군에서의 이러한 현상이 대두단백질섭취시 개선되는 경향을 볼 수 있었다. 혈청 urea-N은 단백질 질소의 최종대사물로서 주로 간에서 합성되며 혈중에 운반되어 신장으로부터 뇨로 배설된다. 혈청 urea-N은 초기의 신장질환검사에 유효하며, 본 연구의 결과도 비교적 신장기능 저하 초기에 해당하므로 혈청 urea-N이 다른 요인보다 더욱 예민하게 반응한 것도 이러한 맥락으로 해석할 수 있다.

2) 뇨배설량, 뇨단백질, 뇨creatinine 및 사구체여과율(GFR)

신장기능의 변화를 알아보기 위해서 1일 뇨배설량, 뇨단백질 배설량, 뇨중 크레아틴 및 사구체여과율을 Fig. 4에 나타내었다.

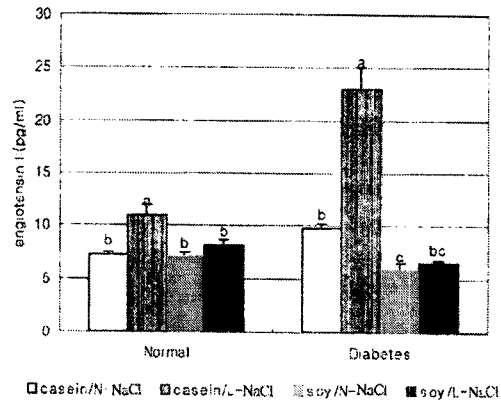
뇨배설량, 뇨단백질 및 뇨creatinine량은 모두 당뇨군에서 현저하게 증가되었으며 단백질종류와 염분수준에 따른 차이를 볼 수 있었다. 당뇨군에서 뇨배설량과 뇨크레아틴량을 현저히 낮추었던 경우는 카제인섭취시 저염분을 섭취했거나($P < 0.05$), 혹은 염분수준에 관계없이 대두단백질섭취시($P < 0.05$)에 나타났던 반면 뇨단백질량은 대두단백질 섭취시 저염분을 섭취했을 경우에만 현저히 낮아졌다($P < 0.05$).

사구체여과율은 당뇨군에서 유의적으로 높았다. 당뇨군에서 카제인 섭취는 사구체여과율을 유의적으로 증가시켰고 저염분 섭취는 카제인 섭취($P < 0.05$)나 대두단백질 섭취($P < 0.05$)시 모두에서 사구체여과율을 현저히 감소시켰다. 위의 결과에서 뇨배설량, 뇨단백질 배설량, 뇨크레아틴 및 사구체여과율은

정상군에 비해 당뇨군에서 높게 나타났으며 대두단백질과 저염분 섭취시 유의적으로 낮아짐을 알 수 있었다. 사구체여과율은 신장기능 변화의 지표로서 대개 신장이 성숙함과 더불어 증가하다가 나이가 증가하면서 다시 감소하게 되는데 사구체여과율의 증가는 신장기능과 관련하여 노폐물배설 등 신장의 역할을 수행하기 위해 중요하나 과도하게 사구체여과율이 증가하여 오랜 시간 지속될 경우 과여과로 인해 결국 신장기능 쇠퇴를 촉진하게 되고 사구체여과율의 감소시기를 앞당기게 된다¹⁸⁾.

6. Plasma angiotensin II의 농도

당뇨병의 합병증으로 나타날 수 있는 고혈압과 고지혈증에 대해 대두단백질 섭취와 염분수준이 미치는 영향을 알아보기 위하여 plasma angiotensin II의 농도를 측정하여 Fig. 5에 나타내었다. pA II농도는 정상군과 당뇨군 사이에 뚜렷한 차이는 나타나지 않았으나 정상군과 당뇨군 모두 염분제한에 의해 증가했으며($p < 0.05$) 당뇨군에서는 대두단백질 섭취시 크게 감소했다($p < 0.05$).



N-Na: Normal NaCl, L-Na: Low NaCl, Values are mean ± SD. Bas with different superscript within same column are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test (ns: not significant).

Fig. 5. The effect of isolated soyprotein and NaCl levels on levels on plasma angiotensin II of normal and diabetic rats.

본 연구에서의 결과는 혈액의 RAS에 의해 형성된 angiotensin II는 LDL의 산화를 촉진시키거나 macrophage의 표면 수용체에 결합하여 지질의 과산화를 증가시켜 동맥경화의 발병에 작용한다는 보고⁸⁾와 비교할 때, 당뇨병에서 대두단백질 섭취에 의한 angiotensin II의 저하는 대두단백질의 항동맥경화 효과로 볼 수 있다. 또한 본 연구에서 정상군과 당뇨병 모두에서 관찰한 저염분 섭취에 의한 angiotensin II의 상승은 저염식이시에 신장내 호르몬인 angiotensin II의 상승을 관찰한 보고^{5),6)}과 일치한다.

IV. 요약 및 결론

본 연구는 분리 대두단백질 섭취와 염분(NaCl)제한이 streptozotocin(STZ)으로 유도된 당뇨병쥐의 혈청 지질함량과 신장기능에 미치는 영향을 규명하기 위해 수행되었다. Sprague-Dawley 수컷을 정상군과 STZ으로 유도된 당뇨병군으로 나누고 각각 단백질종류와 염분수준에 따라 4그룹으로 나누어서 6주간 실험식을 급여 했다. 단백질종류로는 분리 대두단백질(이하 대두단백질)과 카제인을, 염분수준은 0.1%의 정상수준과 0.01%의 저염분수준으로 했다. 그결과를 요약하면 다음과 같다. 당뇨병에서 신장무게, 혈당과 HbA1c수준, 사구체여과율, 뇨단백질은 정상군보다 더 높게 나타났다. 대두단백질 섭취는 당뇨병에서 혈청의 총지질, 중성지방 및 총콜레스테롤 농도를 낮추었으며 당뇨병에서의 신장비대를 완화시켰으며 사구체여과율도 감소시키는 것을 볼 수 있었고 plasma angiotensin II의 농도를 유의적으로 낮추는 것이 관찰되었다. 염분제한은 당뇨병에서 혈청 지질함량에 영향을 주지 못했으나 사구체여과율을 유의적으로 낮추었으며, plasma angiotensin II 농도는 증가하는 것을 볼 수 있었다. 결론적으로, 대두단백질 섭취는 혈청지질과 plasma angiotensin II의 농도를 감소시켰으며 신장비대와 사구체여과율도 완화시켰으나 염분제한은 plasma angiotensin II의 농도를 증가시켰다. 이로써 대두단백질 섭취와 염분제한이 plasma angiotensin II에 미치는 영향은 다르게 작용함을 알 수 있었고 대두단백질 섭취는 당뇨병 동맥경화와 당뇨병 고혈압의 예방 측면에서 가치가 있을

것으로 사료된다.

V. 문헌

1. Anderson, S., Jung, F. F. and Ingelfinger, J. R. : Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am. J. Physiol.* 265:F477-F486, 1993.
2. Anderson, S., Rennke, H. G., Garcia, D. L. and Brenner, B. M. : Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int.* 36:526-536, 1989.
3. Bank, N., Lahorra, M. A. G., Aynedjian, H. S. and Walkers, B. M. : sodium restriction corrects hyperfiltration of diabetes. *Am. J. Physiol.* 254:F668-F676, 1988.
4. Judith, A., Benstein, Helen, D. F., Miriam, P. and Lance, D. D. : Superiority of sodium restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am. J. Physiol.* 258:F1675-F1681, 1990.
5. Matthew, J. W., David, C., George, J. and Mark, E. C. : sodium restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental Diabetes. *Diabetes* 46:119-124, 1997.
6. Vallon, V., Wead, L. M. and Blantz, R. C. : Renal Hemodynamics and plasma and kidney angiotensin II in established diabetes mellitus in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 5:1761-1767, 1995.
7. Gibbons, G. H. and Dzau, V. J. : Molecular therapies for vascular diseases. *Science* 272:689, 1996.
8. Keidar, S. : Angiotensin LDL peroxidation and atherosclerosis. *Life Science* 63:1, 1998.
9. Potter, S. M. : Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J. Nutr.* 125:606, 1995.
10. Eun-A, Bae, Tae-Wan Kwon, Young-Soon Lee and Moon, G. S. : Analysis of phenolic acids

- in Korean soybeans and their antioxidative activities. *The Korean Soybean Digest* 14:12, 1997.
11. Mordes C. J. and Rossini, A. A. : Animal models of diabetes. *Am. J. Med.* 70:353, 1981.
 12. Kawamura, K. T., Ogawa, D. T., Shirakawa, M., Okamoto, H. and Tsujimoto, A. : Susceptibility of diabetic rat aorta to self deactivation during prostacyclin synthesis. *Prostaglandin Leucotor. Med.* 28:1, 1987.
 13. Fringe, C. S. and Dunn, R. M. : The method for determination of serum total lipids based on the sulfo-phosphovanilli reaction. *Am. J. Clin. Pathol.* 52:89, 1970.
 14. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randell, R. J. : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275, 1951.
 15. Beppu, H., Maruta, K., Kurner, T. and Kolb, H. : Diabetogenic action of streptozotocin : Essential role of membrane permeability. *Acta. Endocrinol.* 114:90, 1987.
 16. Nathaniel, I. and Berlin, P. D. : The biological life of the red cell. in: *The Red Cell II*. 2nd edition. ed. Douglas MacN-Surgenor, New York. Academic Press. p191, 1975.
 17. Bakhit, R. M., Klein, B. P. and Essex-Sorlie, D. : Intake of 25g of soybean protein with or without soybean fiber alters plasma lipids in men with elevated cholesterol concentration. *J. Nutr.* 124:213-222, 1994.
 18. Meyer, T. W. and Anderson, S. : Dietary protein intake and progressive glomerul sclerosis : The role of capillary hypertension and hyperfusion in progression of renal disease. *Ann. Int. Med.* 98:832-838, 1983.