J Korean Soc Food Sci Nutr
41(12), 1727~1733(2012)

한국식품영양과학회지
http://dx.doi.org/10.3746/jkfn.2012.41.12.1727

들쭉이 약물에 의해 유도된 당뇨 및 지질대사에 미치는 생리활성 효과

한은경 · 권혁세 · 신세계 · 최윤희 · 강일준 · 정차권†
한림대학교 식품영양학과, 한국영양연구소

Biological Effect of *Vaccinium uliginosum* L. on STZ-induced Diabetes and Lipid Metabolism in Rats

Eun-Kyung Han, Hyuck-Se Kwon, Se-Gye Shin, Yoon-Hee Choi, Il-Jun Kang, and Cha-Kwon Chung†

Dept. of Food and Nutrition and Korea Nutrition Institute, Hallym University, Gangwon 200-702, Korea

Abstract

This study was conducted to investigate the effects of *Vaccinium uliginosum* L. (bilberry) on chemically induced diabetes and hypercholesterolemia. Sprague Dawley (SD) rats were divided into six groups, control (CON), bilberry added group (CBB), streptozotocin (STZ)-induced diabetic group (STZ), STZ and bilberry added group (SBB), high fat fed group (HFF) and high fat and bilberry added group (HFB). Diabetes was chemically induced by intravenous injection of 45 mg/kg body weight STZ in citrate buffer (pH 4.5). Serum triglycerides decreased significantly ($p<0.05$) in the STZ group that was fed bilberry. Additionally, the athrogenic index (AI) decreased significantly ($p<0.05$) when compared to the STZ group, while the liver triglycerides tended to decrease in the STZ group. HDL-cholesterol also increased significantly in response to bilberry. When compared to the STZ group, steady attenuation of the blood glucose level was observed upon fasting, 15 min, 30 min, 60 min and 120 min after oral glucose administration. The blood glucose level in the bilberry fed group decreased by 24% when compared to STZ group, while the superoxide dismutase (SOD) became significantly higher ($p<0.05$) in the STZ group when compared to the CON group. Overall, the results of this study suggest that bilberry stimulates lipid metabolism in both the serum and liver and has a positive effect on glucose metabolism in chemically induced diabetic rats.

Key words: *Vaccinium uliginosum* L, streptozotocin, diabetes, blood glucose, lipid metabolism

서 론

최근 경제 수준이 향상되고 과학기술과 의학의 발달로 평균 수명은 점차 증가되고 있으나 환경오염과 서구화된 생활습관 및 식습관과 스트레스 같은 여러 가지 요인이 작용하여 비만, 동맥경화, 고혈압, 당뇨병 등 각종 성인병의 발병이 문제시 되고 있다. 이들 중 당뇨병은 암 및 순환기계 질환과 더불어 3대 질환으로 관심의 대상이 되고 있으며, 당뇨병은 발병률뿐만 아니라 사망률도 점차 증가하여 당뇨병의 예방 및 관리도 매우 중요한 문제이다(1).

당뇨병은 단백질과 지질대사에도 지장을 초래하여 케토시스와 고지혈증을 나타내며 장기화됨에 따라 혈관장애를 나타내는 만성대사 질환으로 관리가 소홀한 경우 고혈당으로 인해 과다한 유리기(free radical)가 생성되거나 항산화 방어기전의 활성 감소로 산화적 스트레스가 증가되고 지질과산화에 의해 조직이 손상되어 망막질환, 뇌졸중, 심근경색 및 만성신부전증 등의 합병증이 발생하게 된다(2). 산화적 스트레스의 억제, 유리기 제거 및 지질대사 개선은 당뇨합병증을 감소시킨다고 보고되고 있다(3). 최근 당뇨환자의 약물 복용에 따른 부작용을 줄이기 위하여 식용 및 약용으로 민간요법으로 사용하던 식물에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

들쭉(bilberry)은 주로 북한의 백두산 고산지대, 남한에서는 설악산, 오대산을 비롯한 강원도 고산지대에서 자생하고 있는 야생식물(4)로 예부터 한방에서 강정, 강장, 혈당저하, 모세혈관 강화, 야맹증 및 백내장 악화방지, 괴혈병의 치료, 혈전용해제 등의 약용으로 다양하게 사용하였으며, 최근에는 약리작용에 대한 연구도 활발하게 이루어져 항산화 및 항종양활성(5-7), 기억력 증진효과(8) 등에 관한 연구가 보고되고 있다.

들쭉은 ethyl acetate 분획에서 항산화활성이 강한 5개의 단일 compound인 myricetin, quercetin, rutin, hyperin, isoquercetin 등이 밝혀진 바 있다(9). 또한 다양한 생리활성 물질 중 catechin, tannin이 2~10%로 특히 풍부하며 myrtillin, malvidin 등의 anthocyanocide 및 quercitrin, hyperoside 등의 플라보노이드 유도체를 함유하고 있다(10).

†Corresponding author. E-mail: ckc@hallym.ac.kr
Phone: 82-33-248-2131, Fax: 82-33-256-9450

들쭉은 약재로서 뿐만 아니라 식용으로도 사용되어 왔는데, 서양과 북한 등에서는 건강식품, 술, 음료, 차, 과자 등의 식음료에 이용 제조, 판매되고 있으나 국내에서는 들쭉을 첨가한 발효주를 제조하는 정도 수준으로 다양한 기능성을 활용하지 못하고 있는 실정이다.

이에 본 연구에서는 정상 흰쥐에 streptozotocin(STZ)을 주사하여 당뇨를 유발시킨 후 6주간 들쭉을 투여하여 혈당 변화와 당뇨의 합병증으로 문제되는 지질대사 개선 효과 및 생리활성 효과를 규명하고 기능성식품 소재로서의 개발가능성을 실험 하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용된 들쭉은 북한산 들쭉(*Vaccinium uliginosum* L, bilberry)으로서 -20°C에서 냉동건조 후 분쇄하여 분말형태로 실험동물의 사료에 첨가 사용하였고 제조 후에는 4°C의 냉장고에 보관하였다.

실험동물 및 식이

실험동물은 체중 100 g 정도의 Sprague-Dawley(SD)계의 흰쥐를 대한실험동물센터(충북 음성)로부터 분양받아 일주일간 적응 사육시킨 후 체중에 따른 난괴법에 의하여 각 군당 10마리씩 6개 군(Table 1)으로 나누어 6주간 사육하였다. 실험군은 정상식이군(CON), 들쭉투여군(CBB), 고지방 투여군(HFF), 고지방 및 들쭉투여군(HFB), 당뇨군(STZ), 당뇨 및 들쭉투여군(SBB)으로 나누어 실험하였다. 사육실의 환경은 온도(22±2°C) 및 습도(65±5%) 조건을 유지하였고, 조명은 12시간 light/dark cycle(08:00～20:00)로 일정하게 조절하였다.

실험동물의 diet는 chow diet를 사용하지 않고 각각의 식이재료들을 혼합한 형태인 powdered mix diet를 사용하였고, AIN-76(American Institute of Nutrition, 1977)에 의거하였다. 실험동물의 칼로리 공급은 쥐가 마음대로 투여할 수 있게 하고(*ad libitum*), 투여하는 칼로리에 제한을 두지 않았다. 들쭉 실험 식이는 동결 건조된 분말상태로 diet에 5%를 첨가하였다.

Table 1. Experimental animal groups and diet

Group[1)]	Diet
CON	Basal diet
CBB	Basal diet+bilberry
HFF	High fat diet
HFB	High fat diet+bilberry
STZ	Basal diet
SBB	Basal diet+bilberry

[1)]CON, control group; CBB, control+5% bilberry added; HFF, high fat group 9.9% of lard and 0.1% sodium cholate in the diet; HFB, high fat diet+5% bilberry added; STZ, diabetes group induced by streptozotocin (45 mg/kg B.W. in 0.01 M citrate buffer); SBB, STZ+5% bilberry added.

당뇨 유발

실험동물을 16시간 절식시킨 후, 당뇨 유도 물질인 streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)은 0.01 M citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 45 mg/kg body weight를 2회 복강투여 하여 당뇨를 유발하였다. 정상식이군은 동량의 citrate buffer 용액을 주사하였다. 주사 24시간 후 안구정맥총에서 혈액을 채취하여 원심분리한 후 상층액을 취하여 혈당을 측정하여 비공복혈당이 200 mg/dL 이상인 동물을 당뇨가 유발된 것으로 확인하였다.

혈청 및 간 지질성분 분석

혈청의 총콜레스테롤, 중성지질, HDL-콜레스테롤의 분석은 kit(아산제약, 화성, Korea)를 이용하여 spectrophotometer(UV 1601, Shimadzu, Kyoto, Japan)로 분석하였고, 간 시료의 지질성분의 추출은 Folch 등(11)과 Bligh-Dyer (12)의 방법을 변형하여 사용하였다. 총지질의 함량은 적출된 간 1 g에 C.M solution(chloroform : methanol=2:1)을 가하여 homogenizer로 균질화 하고, shaking한 후 3,000×*g*에서 10분간 원심분리하고 chloroform 층을 수기에 담았다. 남은 간 시료에 다시 chloroform을 가해 원심분리 하여 3 mL의 chloroform 층을 다시 수기에 옮겨 총 6 mL를 감압건조한 후 함량을 구하였다. 총콜레스테롤, 중성지질, HDL-콜레스테롤의 측정은 감압 건조된 총지질의 3 mL의 chloroform에 녹여 질소 가스로 chloroform을 날리고 혈청 지질과 동일한 방법으로 분석하였다. 심혈관계질환의 위험도 판정에 사용되는 동맥경화지수(AI, atherogenic index) 및 HTR (high density lipoprotein cholesterol and total cholesterol ratio)은 다음 식으로 계산하였다.

Atherogenic index (AI)=(total cholesterol-HDL cholesterol)/ HDL cholesterol

HTR=HDL cholesterol/ total cholesterol

간장 내 항산화효소 활성 측정

간 효소원의 조제는 적출한 간 조직 1 g에 냉장된 0.25 M sucrose buffer를 가하여 빙냉하에서 균질화 시킨 후 3,000×*g*에서 10분간 원심분리 하여 핵 및 세포막 등 미마쇄 부분을 제거한 상등액을 취하여 항산화효소 활성도를 측정하였다.

Catalase 활성도는 Abei의 방법(13)에 따라 소모되는 과산화수소의 양으로 측정하였다. SOD 측정은 Cropo 등의 방법(14)으로 측정하였고, 단위는 sample 1 mL당 unit로 나타내었다. GST 활성 측정은 Habig 등의 방법(15)에 따라 활성단위는 1분간 mg protein이 생성한 2,4-dinitrobenzene-glutathione의 340 nm에서의 분자 흡광도 계수를 나타내었다.

간 기능 지표 효소의 측정

Aspartate transaminase(AST) 활성도는 asparate, ketoglutarate 기질액에 간의 균질액을 첨가하면 효소작용에 의

하여 amino기가 전이되어 oxaloacetate와 glutamate가 생성되는 원리에 의하여 340 nm에서 5분간 상온에서 측정하였고, alanine transaminase(ALT) 활성도 AST와 비슷한 원리로 간의 균질액을 첨가하여 amino기가 전이되어 pyruvate와 glutamate가 생성되는 원리에 의하여 340 nm에서 3분간 측정하였다. 이들 효소 활성은 Johnson & Johnson Ektachem(New York, NY, USA) 분석기로 측정하였다. ALT, AST의 효소 활성 단위는 혈청 1 L당 1 unit로 나타내었다.

과산화지질의 측정 간장 내 항산화효소 활성 측정

과산화지질의 양은 Jareño 등(16)과 Kim 등(17)의 방법에 따라 간 조직의 기질에서 thiobarbituric acid의 반응의 누적으로 malondialdehyde(MDA) 함량을 나타내었다. 간 homogenate 0.2 mL에 10% SDS 0.2 mL, 0.1 N-HCl 1 mL, 5% TBA(thiobarbituric acid) 0.5 mL, dH_2O 2.9 mL를 첨가하고 shaking, 95℃에서 균질화한 후 1시간 가열, 10분간 얼음에 식힌 후에 3,000×*g*에서 10분간 원심분리 하여 532 nm에서 흡광도를 측정하여 표준액에 추세선을 그린 후 대입하여 계산하였다.

경구 당부하 검사(OGTT: oral glucose tolerance test)

경구 포도당 내성검사는 실험식이 투여 5주째 실험동물을 12시간 절식시킨 다음 50% 포도당(0.5 g/kg body weight)을 경구투여하고 각각 15, 30, 60, 120분에 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 초기혈당은 공복 시 측정값을 사용하였으며, 혈당 측정은 blood glucose meter(One-touch-Ultra, Johnson & Johnson)를 사용하였다.

통계처리

본 실험의 결과는 평균±표준오차로 표시하였으며 각 군별 평균치 간의 유의성 검증은 one way analysis of variance(ANOVA) test를 한 후 Duncan's multiple test에 의해서 $p<0.05$ 수준에서 확인하였다.

결과 및 고찰

체중 및 장기 무게의 변화

STZ 투여로 당뇨가 유발된 후 쥐의 식이에 냉동건조된 들쭉 5%를 첨가하여 6주간 투여한 후 흰쥐의 체중증가량 및 간과 신장의 무게를 측정하였고 체중 100 g당의 무게를 환산하여 Table 2에 제시하였다.

체중은 정상군에 비해 고지방군에서 다소 증가하였으며, 당뇨대조군은 감소하였으나 유의성은 없었다. 당뇨 유발로 인한 체중감소는 STZ 투여로 췌장의 β-cell이 파괴되어 인슐린 생성 장애를 일으켜 당대사의 불균형을 초래함으로써(18), 세포 내에서 포도당 이용률이 감소하게 되어 체지방 및 체단백질의 지속적인 손실로 체중이 감소된 것으로 간주된다.

간과 신장의 무게는 STZ군이 CON에 비하여 각각 약 22%와 37%의 유의적($p<0.05$) 증가를 보였다. 당뇨대조군의 경우 들쭉의 병행투여로 인해 간의 무게는 유의적($p<0.05$)으로 증가하였으나 신장의 무게에는 영향을 미치지 않았다. 당뇨쥐 간의 비대는 인슐린 결핍으로 인해 체지방의 분해가 증가되고 증가된 유리지방산이 간 내의 중성지방 합성에 이용되어 간에 지질이 축적되기 때문인 것으로 보인다(19). 또한 당뇨 쥐의 신장의 비대는 포도당이 UDP-glucose 또는 glycogen으로 대사되어 사구체 내의 혈관사이 세포(mesangial cells)에 축적되거나(20), 오탄당 인산 경로에서 포도당의 유출과 RNA 및 DNA의 합성을 증가시킴으로써 신장의 세포분열을 촉진시켜 신장이 비대해지는 것으로 보고되고 있다(21).

Table 2. Body weight gain and weight of liver, kidney of experimental rats fed high fat diet and treated with STZ

Group[1)]	Body weight gain (g/day)	Liver (g/100 g B.W)	Kidney (g/100 g B.W)
CON	6.56±0.99[2)ab3)]	3.82±0.19[c]	0.76±0.02[b]
CBB	5.23±1.20[b]	4.03±0.1[bc]	0.76±0.02[b]
HFF	8.45±0.79[a]	3.89±0.14[c]	0.68±0.01[b]
HFB	7.02±0.88[ab]	4.21±0.05[bc]	0.77±0.03[b]
STZ	5.89±0.93[ab]	4.64±0.15[b]	1.04±0.04[a]
SBB	5.49±0.94[ab]	8.07±0.6[a]	0.96±0.13[a]

1)Refer to Table 1.
2)Mean±SD.
3)Values with all common superscripts within the same column are not significantly different ($p<0.05$).

혈청지질 성분과 심혈관계 지표에 미치는 영향

혈청 내 총 콜레스테롤 함량은 Table 3에서와 같이 정상군에 비해 HFF군과 STZ군에서 유의하게($p<0.05$) 증가되었으며, 중성지방 함량 또한 증가하였으나 유의성은 없었다. Grey 등(22)은 STZ 투여로 인해 당뇨가 유발되면 체내 인슐린의 저하로 정상적인 당의 대사가 원활하게 일어나지 않기 때문에 간 내에서 지질 성분이 축척되어 심한 지방변성이 일어나 혈중에 지질의 유출이 증가한다고 보고하였다. 또한 당뇨가 조절되지 않는 상태에서는 간의 hydroxyl methyl glutaryl CoA(HMG-CoA) reductase 효소의 활성이 감소되고 콜레스테롤 이동이 증가하며, 또한 총 혈장 콜레스테롤

Table 3. Effect of bilberry on the concentration of the serum lipids of experimental rats fed high fat diet and treated with STZ (mg/dL)

Group[1)]	Triglyceride	Total-cholesterol	HDL-cholesterol
CON	142.58±8.25[2)a3)]	57.41±2.07[b]	23.06±1.73[bc]
CBB	123.20±10.13[ab]	56.46±1.07[b]	23.28±1.90[bc]
HFF	160.57±9.35[a]	75.21±1.22[a]	21.29±2.21[c]
HFB	139.20±16.31[a]	75.00±3.23[a]	28.71±0.99[ab]
STZ	147.20±10.71[a]	83.27±4.62[a]	22.48±1.81[c]
SBB	92.20±14.09[b]	77.73±3.14[a]	29.28±1.79[a]

1)Refer to Table 1.
2)Mean±SD.
3)Values with all common superscripts within the same column are not significantly different ($p<0.05$).

수치가 증가되는데 콜레스테롤 수준을 낮추면 LDL의 산화적인 변화를 감소시킬 수 있다고 하였다(23). 들쭉 투여 시 각 대조군들에 비하여 중성지방 및 총 콜레스테롤 함량이 저하되었으며, 특히 당뇨 실험군의 중성지방 함량은 유의적인($p<0.05$) 차이를 보였다.

혈청 중 HDL-콜레스테롤 함량은 당뇨대조군이 정상군보다 낮았으나 유의적인 차이는 없었는데, 이러한 결과는 STZ에 의해 유발된 당뇨실험군과 정상군 사이에 혈장 HDL-콜레스테롤 함량의 차이가 없었다는 연구 결과(24)와 일치하였다. 들쭉 투여 시 HFF군과 STZ군에 비하여 HDL이 유의하게($p<0.05$) 증가하였으며, 정상군보다 증가하여 들쭉의 투여는 혈청 지질대사 개선 및 당뇨로 인한 동맥경화와 심장질환의 합병증 예방에 효과가 있을 것으로 사료된다.

혈청지질 농도와 심혈관계 질환과의 영향을 나타내는 HTR은 정상군에 비해 고지방군과 당뇨대조군에서 감소하였으며, 들쭉 투여 시 다소 증가하였지만 유의성은 없었다. AI 경우, 고지방군은 들쭉 투여 시 유의하게($p<0.05$) 낮아져 정상군의 수준으로 저하되었으며, 당뇨대조군 또한 들쭉 병행 투여로 인해 유의적인($p<0.05$) 감소를 나타내었다(Fig. 1, 2).

간 지질에 미치는 영향

간의 총 지질, 중성지질, 총 콜레스테롤 함량은 Table 4에 표시하였다. 정상군에 비하여 총 지질 함량은 고지방군과

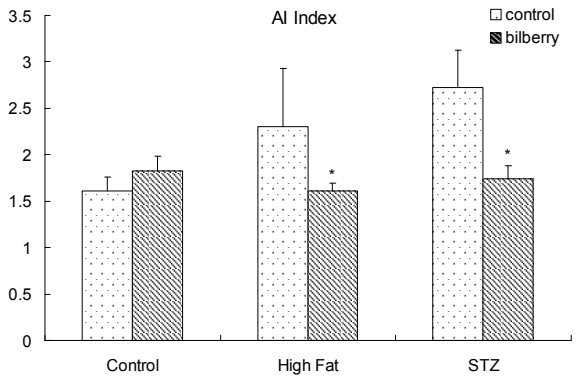

Fig. 1. Effect of bilberry on the atherogenic index experimental rats fed high fat diet and treated with STZ.

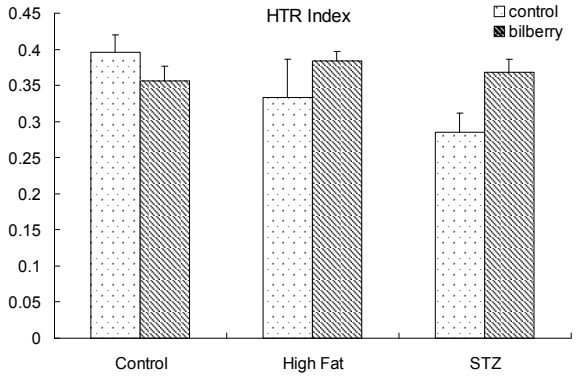

Fig. 2. Effect of bilberry on the HTR index in experimental rats high fat diet and treated with STZ.

Table 4. Effect of bilberry on the concentration of the liver lipids of experimental rats fed high fat diet and treated with STZ (mg/g liver)

Group[1)]	Total-lipids	Triglyceride	Total-cholesterol
CON	34.00±5.37[2)ab3)]	9.74±0.77[ab]	1.47±0.06[ab]
CBB	31.67±0.75[ab]	7.98±1.07[b]	1.57±0.11[ab]
HFF	41.11±2.61[a]	13.58±1.06[a]	1.81±0.12[a]
HFB	36.00±6.00[ab]	10.77±1.65[ab]	1.67±0.05[ab]
STZ	34.29±4.81[ab]	8.21±2.14[b]	1.47±0.14[ab]
SBB	25.00±3.19[b]	6.89±0.64[b]	1.44±0.12[b]

[1)]Refer to Table 1.
[2)]Mean±SD.
[3)]Values with all common superscripts within the same column are not significantly different ($p<0.05$).

당뇨대조군에서 증가하였으며, 특히 고지방군은 간의 중성지질 및 총 콜레스테롤 함량 또한 각각 39%, 23%의 증가를 나타내었다. Sung 등(25)의 연구에서 고지방을 투여한 흰쥐의 간 중 총콜레스테롤과 중성지질이 증가한 것과 일치한다. Koh(26)는 STZ 투여 쥐에서 간 중성지질이 감소는 포도당을 에너지로 이용하지 못하고 간과 근육의 지방을 에너지원으로 이용하기 때문에 체중의 감소와 더불어 중성지방이 정상수준 이하로 감소된다고 보고하였는데 본 연구 결과와 유사하다.

혈청 ALT, AST의 활성 변화

혈청의 간 지표 효소인 ALT와 AST의 활성 변화는 Table 5에 나타낸 바와 같다. 혈청 중 ALT 활성은 고지방군과 당뇨대조군이 정상군에 비하여 증가하였으나 들쭉 병행 투여로 인한 차이는 보이지 않았다. AST 활성의 경우 당뇨대조군은 정상군과 고지방군에 비하여 유의하게($p<0.05$) 증가하였고, 들쭉 투여로 다소 감소하였다. 당뇨 유발에 이용된 STZ는 간에 경미한 지방변성을 일으켜 간 손상의 지표로 이용되는 ALT 및 AST 활성도가 높아진다고 보고한 바 있다(27). 이는 Lim과 Kim(28)의 연구결과 STZ를 투여한 흰쥐의 ALT가 정상군에 비해 79% 증가하였고 AST는 66% 증가하였다는 보고와 유사하였다. 또한 고지방군의 ALT 활성이 가장 높은 것으로 보아 지방의 섭취가 간 손상에 영향

Table 5. Effect of bilberry on the activity of serum alanin trans aminase and aspartate transaminase in experimental rats fed high fat diet and treated with STZ (KA unit/L)

Group[1)]	ALT	AST
CON	39.83±2.79[2)NS3)]	62.25±3.59[c4)]
CBB	38.50±5.13	54.80±4.80[c]
HFF	49.11±2.47	78.75±3.50[bc]
HFB	47.80±1.11	71.00±3.85[bc]
STZ	46.75±4.82	115.56±11.00[a]
SBB	43.33±6.39	101.00±13.62[ab]

[1)]Refer to Table 1.
[2)]Mean±SD.
[3)]Not significant.
[4)]Values with all common superscript with in the same column are not significantly different ($p<0.05$).

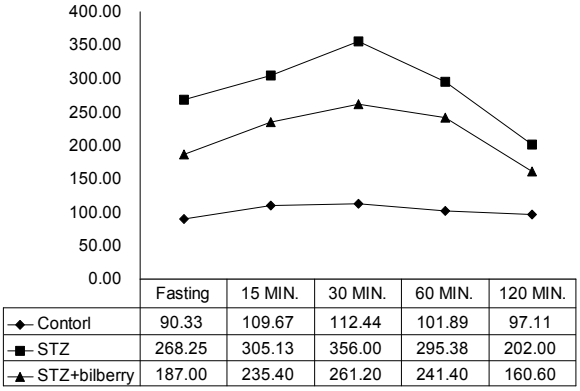

Fig. 3. Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) in STZ-induced dibetic rats fed bilberry.

을 미친다는 것을 시사한다.

OGTT 검사에 의한 혈당의 변화

경구당부하 검사에 따른 혈당의 변화는 Fig. 3에 나타내었다. 정상군에서는 공복 후 120분까지 혈당의 변화가 거의 관찰되지 않았으나, 당뇨대조군은 투여 15분, 30분 후 각각 305.13 mg/dL와 356 mg/dL로 약 17% 정도 혈당이 상승하였으며, 시간 경과에 따라 서서히 낮아져 120분에서는 202 mg/dL를 나타내었다. 들쭉 투여군의 경우 포도당 투여 후 30분에서 261.20 mg/dL로 가장 높은 혈당을 나타냈으나 당뇨대조군에 비하여 약 27% 정도 혈당상승의 감소효과를 나타내었다. 고혈당은 내당능에 손상을 주어 포도당 수송의 결함이 나타나는데 들쭉에 함유된 catechin, tannin, flavoloid, anthocyanoside 등의 생리활성 성분들이 당뇨유발쥐의 내당능 조성에 상당한 기여를 한 것으로 추측된다. 당뇨합병증을 예방하기 위해 근래에 약용식물에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있는데 하늘타리, 둥글레, 구기자 및 참마 등의 급여가 당뇨 흰쥐의 혈중 포도당과 콜레스테롤을 감소시킴이 보고(29-31)되었으며 유럽에서는 일찍이 bilberry 추출물의 당뇨성 retinopathy 예방 효과에 대한 연구 결과(32)가 밝혀지고 있다. 또한 bilberry 잎을 달인 즙을 먹었을 때 혈중 glucose 농도가 감소된다고 보고된 바 있다(33).

항산화효소 활성에 미치는 영향

CAT, SOD 및 GST 항산화효소 활성 변화를 Table 6에 나타내었다. 본 실험에서 CAT와 SOD 활성은 고지방군이 정상군에 비하여 각각 67%, 19%의 유의적인($p<0.05$) 증가를 나타냈으며, GST 활성은 고지방군에서 감소되었으나 유의성은 없었다. 이는 8주간의 고지방식이로 인하여 SOD와 CAT 활성이 정상군에 비하여 유의적으로 높았다는 연구결과와 일치하였으며, 또한 정상 체중인 사람에 비하여 비만 체중인 사람의 혈중 SOD 활성과 superoxide anion 농도가 높다는 보고(34)와 열량의 37%를 쇠기름으로 6주간 투여한 C58BL/6N 마우스의 SOD 활성이 정상군에 비하여 유의적으로 높았다는 연구결과(35)와 유사하였다. 당뇨대조군의

Table 6. Effect of bilberry on the activity of catalase, SOD, and GST of experimental rats fed high fat diet and treated with STZ (unit/mg protein)

Group[1)]	Catalase	SOD	GST
CON	24.83±1.24[2)c3)]	3.62±0.16[b]	12.20±1.77[NS4)]
CBB	31.82±4.17[c]	3.70±0.39[b]	14.03±1.99
HFF	41.55±3.07[ab]	4.31±0.20[ab]	9.33±1.13
HFB	46.36±3.41[a]	3.88±0.22[b]	9.95±1.43
STZ	27.88±1.68[c]	5.01±0.35[a]	11.49±1.32
SBB	34.00±5.65[bc]	5.10±0.75[a]	13.79±2.57

[1)]Refer to Table 1.
[2)]Mean±SD.
[3)]Values with all common superscripts within the same column are not significantly different ($p<0.05$).
[4)]Not significant.

경우, 정상군에 비하여 CAT 활성은 다소 증가되었으며 SOD 활성은 유의적인($p<0.05$) 증가를 나타내었다. 그러나 들쭉 투여에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

당뇨에 의한 CAT 활성 증가는 STZ 투여로 과산화수소와 같은 활성산소종이 증가됐기 때문이며, 과혈당증에 의한 단백당화가 항진됨으로써 그 반응으로부터 활성산소가 발생하는데 이 활성산소의 제거를 위하여 SOD가 활성화된 것으로 보고되었다(36). 간 조직 중의 GST 활성은 정상군에 비하여 고지방군과 당뇨대조군에서 감소되었으나 유의적이지는 않았으며, 들쭉 투여 시 활성은 증가되었다. 들쭉은 플라보노이드 유도체인 15가지 이상의 anthocyanoside를 함유하는데(37) 항산화제로 작용하며(5), 콜라겐 cross-linkage의 증가, 콜라겐 합성의 촉진 및 콜라겐 분해의 억제, 결체조직의 안전에 기여한다고 알려져 있다(38). 이런 성분들은 열에 강하고 매우 안정적인 편이며(39) 세포실험에서 anthocyanoside의 항산화능력은 지질과산화를 저해하고 초산화 음이온과 hydroxyl radical들을 제거하는 것으로 밝혀졌다(40).

간의 MDA에 미치는 영향

들쭉 투여에 따른 간 조직 중 과산화지질 함량에 미치는 영향을 Table 7에 나타내었다. 활성산소종에 의해 세포막 불포화지방산의 산화로 지질과산화물이 생성되며, 이들 지질과산화물의 분해는 독성이 큰 MDA 축적을 유발한다. 간 조직 중 과산화지질 함량은 정상군에 비하여 고지방군과 당뇨대조군에서 다소 증가되었으나 유의적이지는 않았다. 들

Table 7. Changes of the liver malondialdehyde contents in experimental rats fed high fat diet and treated with STZ by bilberry (nmol MDA/mg protein)

Group[1)]	MDA
CON	123.02±4.93[2)NS3)]
CBB	119.90±11.35
HFF	145.76±10.88
HFB	125.04±8.52
STZ	133.05±10.72
SBB	128.83±11.46

[1)]Refer to Table 1. [2)]Mean±SD. [3)]Not significant.

쭉 투여 시 각 대조군들에 비하여 함량은 감소하였으며, 특히 고지방군은 들쭉 병행 투여로 과산화물지질의 함량이 정상 수준 가까이 회복되었다. Choi 등(41)은 고지방 투여 시 흰쥐의 지질과산화 함량이 증가한다고 하였으며, Cho 등(42)의 연구결과 흰쥐에게 STZ를 투여했을 때 간의 MDA가 증가한 보고와 일치한다. 이는 과산화지질의 함량이 연령 증가와 비례하고, 성인병이나 노화 과정에 있어서 중요한 지표로 사용되고 있는 점으로 미루어 들쭉이 당뇨로 인한 산화적 스트레스의 예방이나 개선에 기여할 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 들쭉을 투여한 흰쥐를 대상으로 고지방과 당뇨를 유발시킨 후의 생리활성 변화를 조사하였다. 수컷 SD rat를 정상군, 고지방군, 당뇨군으로 분류, 들쭉투여군과 대조군으로 분류하였다. 들쭉은 식이 5% 첨가의 경우 식이 섭취량이 증가하였으나, 체중증가량은 감소시켰다. 들쭉의 투여는 또한 STZ에 의해 유발된 당뇨대조군의 증가된 혈청 중성지질 수준을 감소시켰고, HDL-cholesterol 수준을 유의적($p<0.05$)으로 증가시켰으며, 당뇨로 증가된 동맥경화지수 수치를 유의적($p<0.05$)으로 감소시켰다. 간 지질의 경우 고지방 식이로 인해 증가된 총지질량과 총콜레스테롤, 중성지질을 감소시켰다. 이는 들쭉의 투여가 지질대사를 촉진하는 것으로 사료된다. 지질 과산화물은 고지방의 투여와 당뇨유발로 증가하였고 들쭉의 병용투여가 이를 감소시켰으나 유의성은 없었다. Oral glucose tolerance test(경구당부하검사)에서 정상군에서는 혈당의 변화가 거의 관찰되지 않았으며, 당뇨유발쥐의 포도당 투여 후 30분에서 261.20 mg/dL로 높은 혈당을 들쭉 투여로 약 27% 정도 감소시키고, 120분 후에는 공복 수준으로 혈당 수준을 회복시키는 것으로 나타났다. 따라서 들쭉의 투여는 당뇨쥐의 혈청과 지질대사를 개선하고 당대사를 촉진하여 혈당을 강하시키며, 간의 항산화효소 활성을 증가시킴과 동시에 지질과산화량을 감소시켜 간 기능을 개선시키는 것으로 사료되며 고지방으로 지방간을 유도한 흰쥐의 혈청과 간 지질대사를 촉진함으로써 당뇨발생 시 간기능 보호와 더불어 당뇨의 예방에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 한림대학교 교비 학술연구비(HRF-2009-031)에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Park SW, Kim DJ, Min KW, Baik SH, Choi KM, Park IB, Park JH, Son HS, Ahn CW, Oh JY, Lee J, Chung CH, Kim J, Kim H. 2007. Current status of diabetes management in Korea using national health insurance database. *J Korean Diabetes Assoc* 31: 362-367.
2. Tai ES, Lim SC, Tan BY, Chew SK, Heng D, Tan CE. 2000. Screening for diabetes mellitus-a two-step approach in individuals with impaired fasting glucose improves detection of those at risk of complications. *Diabet Med* 17: 771-775.
3. Katsube N, Iwashita K, Tsushida T, Yamaki K, Kobori M. 2003. Induction of apoptosis in cancer cells by bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins. *J Agric Food Chem* 51: 68-75.
4. Chung YH, Hyun JO. 1989. Monographic study of the endemic plant in Korea XI. Taxonomy and interspecific relationships of the genus *Vaccinium*. *Korean J Environ Biol* 7: 1-17.
5. Anderson OM. 1987. Anthocyanins in fruits of *Vaccinium uliginosum* L. (bog whortleberry). *J Food Sci* 52: 665-666.
6. Zhao C, Giusti MM, Malik M, Moyer MP, Magnuson BA. 2004. Effects of commercial anthocyanin-rich extracts on colonic cancer and nontumorigenic colonic cell growth. *J Agric Food Chem* 52: 6122-6128.
7. Roy S, Khanna S, Alessio HM, Vider J, Bagchi D, Bagchi M, Sen CK. 2002. Anti-angiogenic property of edible berries. *Free Radic Res* 36: 1023-1031.
8. Ramirez MR, Izquierdo I, do Carmo Bassols Raseira M, Zuanazzi JA, Barros D, Henriques AT. 2005. Effect of lyophilised *Vaccinium* berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol Res* 52: 457-462.
9. Foster S. 1997. Bilberry: food and medicine. *The Herb Companion* 68-69.
10. Viljanen K, Kylli P, Kivikari R, Heinonen M. 2004. Inhibition of protein and lipid oxidation in liposomes by berry phenolics. *J Agric Food Chem* 52: 7419-7424.
11. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226: 497-509.
12. Bligh EG, Dyer WJ. 1959. A rapid method for total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37: 911-917.
13. Abei H. 1974. *Catalase Methods of Enzymatic Analysis II*. Academic press, New York, NY, USA. p 673-684.
14. Cropo HC, McCord MJ, Fridovich I. 1978. Preparation and assay of superoxide dismutase. In *Methods in Enzymology*. Fleischer S, Packer I, eds. Academic press, New York, NY, USA. Vol 52, p 382-383.
15. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. 1974. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 249: 7130-7139.
16. Jareño EJ, Bosch-Morell F, Fernández-Delgado R, Donat J, Romero FJ. 1998. Serum malondialdehyde in HIV seropostive children. *Free Radic Biol Med* 24: 503-506.
17. Kim HC, Jhoo WK, Choi DY, Im DH, Shin EJ, Suh JH, Floyd RA, Bing G. 1999. Protection of methamphetamine nigrostriatal toxicity induced by dietary selenium. *Brain Res* 851: 76-86.
18. Beppu H, Maruta K, Kurner T, Kolb H. 1987. Diabetogenic action of streptozotocin: essential role of membrane permeability. *Acta Endocrinol (Copenh)* 114: 90-95.
19. Goldberg RB. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572.
20. Dai S, Thompson KH, McNeill JH. 1994. One-year treatment of streptozotocin-induced diabetic rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Toxicol* 74: 101-109.
21. Steer KA, Sochor M, McLean P. 1985. Renal hypertrophy in experimental diabetes. Changes in pentose phosphate pathway activity. *Diabetes* 34: 485-490.
22. Grey NJ, Karls I, Kiphis DM. 1975. Physiologic mechanisms

in the development of starvation ketosis in man. *Diabetes* 24: 10-16.
23. Lee KH, Chung SH. 2000. Antidiabetic effect and mechanism of Mori folium on streptozotocin-induced diabetic mouse. *Bull KH Pharma Sci* 28: 87-99.
24. Durrington PN, Stephens WP. 1980. The effects of treatment with insulin on serum high-density-lipoprotein cholesterol in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci (Lond)* 59: 71-74.
25. Sung TS, Son GM, Bae MJ, Choi C. 1992. Effect of *Acanthopanacis* Cortex boiling extract solution on fat accumulation in the obese rats induced by high fat dietary. *J Korean Soc Food Nutr* 21: 9-16.
26. Koh JB. 1998. Effect of raw soy flour (yellow and black) on serum glucose and lipid concentration in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 313-318.
27. Choi JW, Sohn KH, Kim SH. 1991. The effects of nicotinamide on the serum lipid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Nutr* 20: 306-311.
28. Lim SJ, Kim KJ. 1995. Hypoglycemic effect of *Polygonatum odoratum* var. *Pluriflorum* Ohwi extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 28: 727-736.
29. Lim SJ, Choi SS. 1997. The effect of *Trichosanthes kirilowii* Max. subfraction on the insulin activity in streptozotocin induced diabetic rats and their acute toxicity. *Korean J Nutr* 30: 25-31.
30. Lim SJ, Kim SY, Lee JW. 1995. The effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 28: 585-594.
31. Kim MW. 2001. Effects of H_2O-fraction of *Dioscorea japonica* Thunb and selenium on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Soc Food Cookery Sci* 17: 344-352.
32. Scharrer A, Ober M. 1981. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. *Klin Monbl Augenheilkd* 178: 386-389.
33. Oilver Bever B, Zahnd GR. 1979. Plants with oral hypoglycaemic action. *Pharm Biol* 17: 139-196.
34. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N. 2008. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 79: 156-163.
35. Cho YS, Jang EM, Jang SM, Chun MS, Shon MY, Kim MJ, Lee MK. 2007. Effect of grape seed water extract on lipid metabolism and erythrocyte antioxidant defense system in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 36: 1537-1543.
36. Kim MJ, Cho SY, Lee MK, Shin KH. 2004. Effects of *Aralia elata* water extracts on activities of hepatic oxygen free radical generating and scavenging enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33: 653-658.
37. Goiffon JP, Brun M, Bourrier MJ. 1991. High-performance liquid chromatography of red fruit anthocyanins. *J Chromatogr A* 537: 101-121.
38. Jonadet M, Meunier MT, Bastide J, Bastide P. 1983. Anthocyanosides extracted from *Vitis vinifera*, *Vaccinium mytillus* and *Pinus maritimus*. Ⅰ. Elastase-inhibiting activities in vitro. Ⅱ. Compared angioprotective activities in vivo. *J Pharm Belg* 38: 41-46.
39. Martinelli EM, Scilingo A, Pifferi G. 1992. Computer-aided evaluation of the relative stability of *Vaccinium myrtillus* anthocyanins. *Anal Chim Acta* 259: 109-113.
40. Martín-Aragón S, Basabe B, Benedí JM, Villar AM. 1998. Antioxidant action of *Vaccinium myrtillus* L. *Phytother Res* 12: S104-S106.
41. Choi MY, Choi EJ, Lee E. 1999. Effect of *Rhus chinensis* gall extract of liver fraction, plasma lipid composition and antioxidant system in rats with high fat diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 632-637.
42. Cho SY, Park JY, Park EM, Choi MS, Lee MK, Jeon SM, Jang MK, Kim MJ, Park YB. 2002. Alternations of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin Chim Acta* 317: 109-117.

(2012년 9월 12일 접수; 2012년 10월 11일 채택)