

식이 Vitamin E가 Streptozotocin 유발 당뇨쥐 신장조직에서의 Microsomal Mixed Function Oxidase System에 미치는 영향

신 주 영 · 이 순 재[§]

대구효성가톨릭대학교 식품영양학과

Effects of Vitamin E on the Microsomal Mixed Function Oxidase System of Kidney in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Shin, Ju Young · Rhee, Soon Jae[§]

Department of Food and Nutrition, Catholic University of Taegu-Hyosung, Kyungsan 713-702, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effects of vitamin E on microsomal mixed function oxidase system of kidney in streptozotocin(STZ) induced diabetic rats. Sprague-Dawley male rats weighing 140 ± 10 g were randomly assigned to one control and three STZ-diabetic groups, which were subdivided into vitamin E free diet(DM-0E group), 40 mg vitamin E per kg diet(DM-40E group) and 400mg vitamin E per kg diet(DM-400E group). Vitamin E level of normal group was 40 mg per kg diet. Diabetes was experimentally induced by intravenous administration of 55 mg/kg B.W. of STZ in citrate buffer(pH 4.3) after 4 weeks feeding of experimental diets. Animals were sacrificed at the 6th day of diabetic state. The contents of cytochrome P₄₅₀ in kidney were increased by 82, 54, 41% in DM-0E, DM-40E and DM-400E groups, respectively, when compared with normal group. The contents of cytochrome b₅ in kidney were increased by 28% in DM-0E when compared with normal group, but those of DM-40E and DM-400E groups were similar to that of normal group. The activities of NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase in kidney that were increased by 35% in DM-0E group, as compared with normal group, but those of DM-40E and DM-400E groups were 6, 19% lower, respectively, than that of DM-0E group. Levels of TBARS(thiobarbituric acid reactive substance) in kidney were increased by 207, 129% and 72% in DM-0E, DM-40E, and DM-400E groups, respectively, when compared with normal group, but those of DM-40E and DM-400E groups were 26, 44% lower than that of DM-0E group. It is know that the activities of MFO system and lipid peroxidation were inhibited in kidney of STZ-induced diabetic rat by administration of high doses of vitamin E. (*Korean J Nutrition* 33(6) : 619~624, 2000)

KEY WORDS . kidney of diabetic rat, mixed function oxidase system, lipid peroxidation, vitamin E.

서 론

최근 우리 나라에서는 급속한 경제성장과 더불어 식생활의 서구화 및 생활 양식의 변화에 따라 당뇨병의 유발이 급증하고 있다.¹⁾ 당뇨병은 탄수화물 대사이상, 단백질과 지질 대사 이상 및 전해질 대사의 이상을 초래하며,²⁾ 이런 대사 이상은 전신의 혈관 장애와 고혈압, 고지혈증, 비만 및 동맥경화성 혈관장애와 신경장애 등의 합병증을 일으킨다.^{3,4)} 그 중에서도 특히 미세혈관 장애로 인한 신장질환의 유발율이 높아서 당뇨 환자의 약 40~50%가 신부전으로 사망하고 있다고 보고되고 있다.⁵⁾ 최근 질병 병리현상과 유해 산소론

에서 노화나 암 및 동맥경화증을 비롯한 성인병 유발의 초기단계에 superoxide radical(O₂⁻)과 같은 free radical이 관여한다고 알려져 있다.^{7,8)}

생체는 병리적인 상태뿐만 아니라 정상적인 대사과정중에서도 free radical이 생성되나 체내에서 유리기제거제인 항산화 방어계에 의해 제거된다.⁹⁾ 그러나 여러요인에 의해 유리기 제거계에 비해 생성계가 촉진될 경우 그 균형이 깨뜨려져 조직이 산화적 손상을 받게된다.¹⁰⁾ 당뇨병과 같은 병리적 상태에서는 유리기 생성계의 하나인 mixed function oxidase system(MFO계)이 활성화되어 O₂와 H₂O₂가 발생됨으로써 지질과산화수가 증가된다는 선행 보고가 있다.^{11,12)}

MFO계는 간에서 2상의 해독과정중 제1상에 관여하는 효소계이다.¹³⁾ 이 효소계는 membrane bound enzyme들인 cytochrome P₄₅₀, cytochrome b₅, 및 NADPH-cyto-

채택일 : 2000년 7월 12일

[§]To whom correspondence should be addressed

chrome P₄₅₀ reductase 등으로 구성되어 있으며 이 MFO계에 의한 생성물질은 대부분 생물학적으로 비활성이므로 이 효소계는 체내에서 매우 중요한 해독기전이라 생각된다.

그러나 많은 약물이나 독소, 발암물질 등이 cytochrome P₄₅₀ 촉매에 의한 변형 과정 동안 활성화되어 원래의 물질 보다 더 활성적인 물질이 되기도 한다. 또 MFO 효소계는 독성물질을 해독하는 과정에서 O₂나 H₂O₂의 생성이 가능하고 조직에는 과산화 반응이 초래될 수 있다.¹³⁾ 이러한 MFO계의 활성변화는 기질이 다양하고 나아가 영양상태 등의 여러가지 생체 조건에 따라 달라진다는 여러 보고가 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾

또한 최근 free radical 생성이나 지질과산화를 방어하는 항산화기구를 강화시킬 수 있는 물질로 비타민 E, A, C, β-carotene 등의 여러 가지 항산화물질을 대상으로 한 연구가 다양명으로 진행되고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 콰 등²⁰⁾의 당뇨쥐를 대상으로 한 선행연구에서는 비타민 E가 신장조직의 항산화적 생리기능을 강화시키고 지질과산화 축적을 감소시키는 데 효과가 있음을 규명하였다. 또한 Matkovic 등²¹⁾은 당뇨쥐에서 비타민 E공급이 항산화계 효소 활성을 정상군에 가깝게 회복시켰다고 보고하였다.

그러므로 본 연구는 항산화제인 비타민 E를 대상으로 유리기 생성체인 MFO계 활성화와 그에 따른 신장의 손상에 대한 영향을 규명하는데 목적이 있다

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 체중 140 g 이외의 Sprague-Dawley종 숫컷을 대전화학연구소에서 구입하여 실험에 사용하였다. 환경에 적응시키기 위해 일반 배합사료로 일주일간 예비사육한 후, 난괴법(randomized complete block design)에 의해 Table 1과 같이 정상군과 실험군을 나누는 후, 실험군을 식이내 비타민 E의 급여 수준에 따라 비타민 E를 급여하지 않은 군(DM-0E), 비타민 E를 40 mg/kg diet(DM-40E) 공급한 군, 비타민 E를 다량 급여한 군 즉, 400 mg/kg diet(DM-400E) 등 각 10마리씩 4군으로 나누어 사육하였다. 식이조성은 Table 2와 같고 사육실의 온도는 22 ± 1°C 였고, 습도는 50 ± 3% 였다.

당뇨 유발은 4주간 사육한 후 streptozotocin(STZ), 55 mg/kg B.W.을 신선한 0.1M sodium citrate buffer (pH 4.3)에 녹여서 꼬리 정맥을 통하여 주사하여 당뇨를 유발시켰으며 STZ 주사 후 6일째에 혈당농도가 300 mg/dl 이상인 동물만 희생하여 본 실험에 사용하였다.

Table 1. Classification of experimental groups

| Groups | Vitamin E ¹⁾ (mg/kg diet) | Streptozotocin ²⁾ (55 mg/kg B.W.) |
|---------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal | 40 | - |
| DM-0E | 0 | + |
| DM-40E | 40 | + |
| DM-400E | 400 | + |

1) Vitamin E: dl-α-tocopherylacetate

2) Intravenous injection of streptozotocin(55 mg/kg B.W.) in citrate buffer(pH 4.3) via tail vein

3) Normal group No streptozotocin treatment after vitamin E 40 mg/kg normal diet

DM-0E group Streptozotocin injection after vitamin E free diet

DM-40E group. Streptozotocin injection after vitamin E 40 mg/kg diet supplementation

DM-400E group Streptozotocin injection after vitamin E 400 mg/kg diet supplementation

Table 2. Composition of experimental diets

| Ingredients | Amount(g/kg diet) |
|-------------------------------|-------------------|
| Corn starch | 668 |
| Casein ¹⁾ | 180 |
| DL-methionine ²⁾ | 2 |
| Corn oil | 50 |
| Salt mixture ³⁾ | 40 |
| Vitamin mixture ⁴⁾ | 10 |
| Cellulose ⁵⁾ | 50 |
| kcal/kg | 3850 |

1) Lactic Casein, 30 mesh, New Zealand Dairy Board, Willington, N. Z.

2) Sigma Chem. Co.

3) Salt mixture, AIN-76(g/kg): calcium phosphate(CaHPO₄) 500, NaCl 74, potassium citrate 220, potassium sulfate(K₂SO₄) 52, magnesium oxide(MgO) 24, manganous carbonate 3.5, ferric citrate 6.0, zinc carbonate 1.6, cupric carbonate 0.3, potassium iodate(KIO₃) 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.55, sucrose 118.03

4) Vitamin mixture(V-E free). contained thiamin · HCl, 0.6 g. riboflavin, 0.6 g. pyridoxin HCl, 0.7 g. nicotinic acid, 3.0 g. Ca-pantothenate, 1.6 g. folic acid, 0.2 g. biotin, 0.02 g. vitamin B₁₂, 0.001 g. retinyl acetate, 4.0 × 10⁵ units. ergocalciferol, 1.6 × 10⁵ units. menadione, 0.075 g. glucose 992.5 g

5) Sigma Chem Co

CMC(Sodium carboxyl methyl cellulose, non-nutritive fiber)

2. 생화학적 분석

1) 장기체취 및 효소원의 조제

실험 종료 후 12시간 절식시킨 후 쥐를 희생시켰다. 신장은 적출하여 0.9% NaCl로 세척한 후 액체 질소로 급속 냉동시킨 후 -80°C에 냉동 보관하였다가 실험에 사용하였다.

신장의 microsome 분획은 0.25 M sucrose로 일정량의 각조직을 균질화시킨 후 8000 × g에서 4분간 원심분리하였다. 이때 얻어진 상층액을 다시 105,000 × g에서 1시간 원심분리하여 상층액인 cytosol 분획과 침전물(pellet)과

microsome분획을 분리한다. 다시 pellet층에 0.25 M sucrose를 3 ml 넣어 105,000 × g에서 60분간 원심분리한 후 pellet에 0.25 M sucrose로 부유시켜 -80℃에서 보관하였다가 본 실험에 사용하였다.

2) 신장조직 중의 cytochrome P₄₅₀ 활성 측정

신장조직 microsome 중의 cytochrome P₄₅₀ 함량은 Omura와 Sato의 방법²²⁾으로 환원형 carbon monoxide complex 450nm와 490nm에서 spectrophotometer(spectronic genesys)로 측정하였다. 즉 냉동보관한 microsome 용액을 0.1 M phosphate buffer(pH 7.0)로 희석시켜 약 1 mg/ml의 단백질 농도로 만든 다음 CO gas로 1분간 bubbling 시켰다. CO gas로 처리한 희석용액을 3~5분 지난 후 baseline을 측정하고, 이어 sodium dithionite를 넣고 3분 후에 450 nm와 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때의 molar extinction coefficient는 91mM⁻¹cm⁻¹로 하였다.

3) 신장조직 중의 cytochrome b₅ 함량

Omura와 Sato의 방법²²⁾으로 cytochrome b₅의 환원형과 산화형 사이의 흡광도를 측정하였다. 보관된 microsome용액을 0.1 M phosphate buffer(pH 7.0)로 희석시킨 다음 NADH 용액을 넣어 NADH 최종 농도가 0.2 mM이 되도록 한 다음 424 nm와 409 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때의 molar extinction coefficient는 185 mM⁻¹cm⁻¹로 하였다.

4) 신장조직 중의 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase 활성 측정

Master 등의 방법²³⁾으로 dichlorophenolindophenol (DCIP)의 흡광도 감소를 600 nm에서 1분간 관찰하여 활성도를 측정하였다. 보관된 microsome용액을 0.05 M phosphate buffer(pH 7.7, 10⁻¹ M EDTA포함)로 희석시켜 1 mg/ml의 단백질 농도로 만든 다음 semimicro cell내에 희석용액이 DCIP 96 × 10⁻⁹ moles이 함유되도록 하고 10⁻³ M NADPH 용액을 가하여 최종 부피가 1.1 ml 되도록 하고 이때 NADPH 용액을 넣은 후 30℃에서 1분간 흡광도의 감소를 측정하였고 molar extinction coefficient는 21 mM⁻¹cm⁻¹로 하였다.

5) 신장조직중의 과산화지질(TBARS) 정량

과산화지질의 정량은 thiobarbituric acid(TBA)와 반응하는 물질을 n-butanol로 추출하는 Satoh의 방법²⁴⁾을 이용하였다.

6) 단백질 측정

신장의 단백질 농도는 bovine serum albumin을 표준 용액으로 하여 Lowry 방법²⁵⁾에 의해 측정하였다.

3. 통계처리

모든 실험결과에 대한 통계처리는 Tukey's HSD test²⁶⁾에 의해 처리하였다. 각 지표간의 상관관계는 SPSS package program을 이용하여 correlation coefficient를 구하여 분석하였다.

결 과

1. 신장조직의 무게

비타민 E 수준을 달리한 식이로 사육한 당뇨쥐의 신장조직의 무게는 Table 3과 같이 정상군에 비해 DM군에서 증가되었으며 DM군간에는 비타민 E 수준 차이에 의한 변화는 없었다.

2. 신장조직 micosomal cytochrome P₄₅₀ 함량

Microsomal cytochrome P₄₅₀ 함량은 Table 4와 같이 정상군에 비해 DM-0E, DM-40E, DM-400E에서 각각 82%, 54%, 41%씩 증가하였다 그리고 실험군간에 차이를 비교했을 때 DM-0E군에 비해 DM-40E, DM-400E 군은 각각 16%, 22%씩 감소하였다.

Table 3. Effects of vitamin E supplement on changes in kidney weights of STZ-induced diabetic

| Group | Kidney weights (g/100 g B.W.) |
|---------|----------------------------------|
| Normal | 0.705 ± 0.03 ^a |
| DM-0E | 1.022 ± 0.04 ^b |
| DM-40E | 1.007 ± 0.03 ^b |
| DM-400E | 0.909 ± 0.05 ^b |

All values are mean ± SE(n = 10). Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Tukey's-HSD test.

Table 4. Effects of vitamin E on kidney cytochrome P₄₅₀ contents in STZ-induced diabetic rats

| Group | Cytochrome P ₄₅₀ contents (nmol/mg protein) |
|---------|-----------------------------------------------------------|
| Normal | 0.130 ± 0.01 ^a |
| DM-0E | 0.237 ± 0.01 ^b |
| DM-40E | 0.200 ± 0.01 ^c |
| DM-400E | 0.184 ± 0.02 ^c |

All values are mean ± SE(n = 10). Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Tukey's-HSD test.

Table 5. Effects of vitamin E on kidney cytochrome b₅ contents in STZ-induced diabetic rats

| Group | Cytochrome b ₅ contents (nmol/mg protein) |
|---------|---------------------------------------------------------|
| Normal | 0.215 ± 0.01 ^a |
| DM-0E | 0.276 ± 0.03 ^b |
| DM-40E | 0.245 ± 0.03 ^{ab} |
| DM-400E | 0.220 ± 0.02 ^a |

All values are mean ± SE(n = 10). Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Tukey's-HSD test.

Table 6. Effects of vitamin E on kidney NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase activities in STZ-induced diabetic rats

| Group | NADPH-cytochrome P ₄₅₀ reductase activities (nmol/mg protein/min) |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Normal | 20.98 ± 1.13 ^a |
| DM-0E | 28.36 ± 1.54 ^b |
| DM-40E | 26.71 ± 1.18 ^{bc} |
| DM-400E | 23.13 ± 1.79 ^{ac} |

All values are mean ± SE(n = 10). Values within a column with different superscripts are significantly different at p < 0.05 by Tukey's-HSD test.

3. 신장조직 microsomal cytochrome b₅ 함량

신장조직 microsomal cytochrome b₅ 함량은 Table 5와 같이 정상군에 비해 DM-0E군은 28% 증가하였으나, DM-40E, DM-400E군은 정상군과 비슷한 수준이었다.

4. 신장조직 microsomal NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase 활성

신장조직 microsomal NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase 활성은 Table 6에서 보는 바와 같이 정상군에 비해 DM-0E군은 35% 증가하였고, DM-40E, DM-400E군은 DM-0E군보다 6%, 19%씩 각각 감소하였다.

5. 신장조직 microsomal 지질과산화물

생체조직의 과산화적 손상의 지표로 알려진 지질과산화물 microsomal을 측정된 결과는 Fig. 1과 같다. 신장조직 지질과산화는 정상군에 비해 DM-0E, DM-40E, DM-400E군에서 각각 207%, 129%, 72% 증가하였고, DM-40E, DM-400E군은 DM-0E군에 비해 각각 26%, 44%씩 감소하였다.

6. 주요 parameter들 간의 상관관계

신장 microsomal에서의 지질과산화(TBARS)와 cytochrome P₄₅₀(r = 0.493, p < 0.05)와 정의 상관관계를 보였으며 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase(r = 0.585, p < 0.05)와도 정의 상관관계를 나타내었다(Fig. 2).

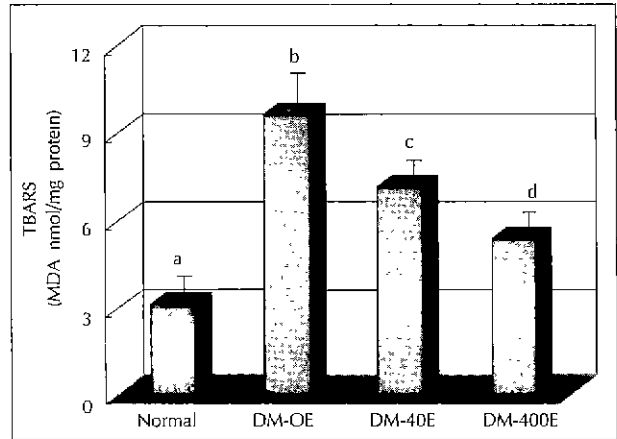


Fig. 1. Effects of vitamin E on kidney TBARS in STZ-induced diabetic rats. All values are the means ± SE(n = 10). Bars with different letters are significantly different at p < 0.05 by Tukey's-HSD test. The experimental conditions are the same as Table 1.

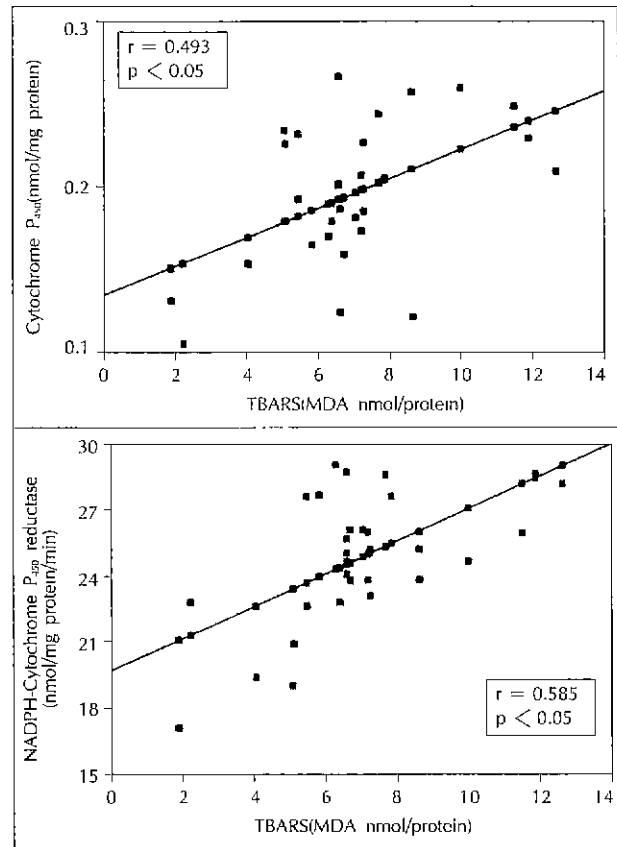


Fig. 2. Correlation coefficients between TBARS and cytochrome P₄₅₀ and NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase level.

고 찰

본 연구는 STZ에 의해 유발된 당뇨쥐 신장조직에서의 MFO계와 지질과산화에 미치는 비타민 E의 영향을 조사하

었다.

본 실험에서 신장의 무게를 측정된 결과 정상군에 비해 당뇨병 모두가 증가되었으며 당뇨병 간의 비타민 E의 영향은 없었다. 이와 같이 당뇨병 초기에 급속한 신장비대가 있었던 것은 Seyer-Hansen²⁷⁾와 Flyvbjerg²⁸⁾ 등의 결과들과 일치한다. 또 Hong²⁹⁾의 연구에서 이러한 당뇨병 초기의 신비대 현상은 신장조직내의 somatomedin-C의 분비효과와 관계있는 것으로 나타났으며 이러한 변화는 인슐린의 투여로 일부 억제됨을 관찰하였다고 한다. 간, 폐, 신장, 뇌, 피부 및 태반 등 전반적인 endoplasmic reticulum(ER)에 존재하는 cytochrome P₄₅₀은 cytochrome b₅와 함께 이물질의 무독화에 있어 중추적인 역할을 하는 효소이다.³⁰⁾ 약물대사 효소계에서 가장 중심이 되는 cytochrome P₄₅₀ 함량을 관찰한 결과 신장조직에서는 정상군에 비해 DM-0E군이 82%증가되었고 DM-40E, DM-400E 군에서는 각각 54%, 41%씩 증가되었다. Barnett 등³¹⁾이 STZ 유발 당뇨쥐에서 cytochrome P₄₅₀의 활성이 증가되고 그로 인한 H₂O₂와 O₂ 생산이 증가된다는 보고와 같이 외인성 물질을 대사시키기 위하여 증가된 것으로 생각된다. Cytochrome b₅는 cytochrome P₄₅₀과 함께 소포체에 존재하고, 분자량이 비교적 작은 단백질로 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase와 상호작용을 하여 이물질대사 및 지방산, hormone 등의 대사시에 여러가지 산화환원 반응에 관여하여 전자를 공급해주는 물질로 알려져 있다.³²⁾ 본 실험에서 신장조직의 cytochrome b₅함량은 DM-0E군은 정상군에 비해 28% 증가되었으며, DM-40E, DM-400E군은 정상군 수준이었다. 김 등¹⁹⁾의 보고에 의하면 흰쥐에 질산납 투여를 증가시켰을 때 cytochrome b₅ 함량이 납함량에 따라 증가되었으나, 홍삼추출물 급여시 정상군 수준으로 회복되었다. 이것은 microsomal 단백질들이 기질과의 활성화 및 비활성화 반응시 기질의 농도에 따라 적당한 홍삼추출물이 비특이적인 작용으로 기인된 것이라고 보고된다.

역시 MFO계에 존재하는 cytochrome P₄₅₀ reductase는 내인성 물질과 이물질 대사에 다양한 기능을 나타내며 분자내 산화·환원 반응에 요구되는 두개의 전자중 하나를 운반하는 것으로 알려져 있고, flavoprotein component로 전자를 terminal oxidase인 cytochrome P₄₅₀으로 전달하는데 촉매역할을 한다.⁴³⁾ 본 실험에서 신장 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase 활성은 정상군에 비해 DM-0E군은 35% 증가되었고, DM-40E, DM-400E군은 DM-0E군에 비해 6%, 19%씩 감소되었다. 이와 같이 식이내 비타민 E 공급에 따라 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase가 정상군 수준으로 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 결과

는 2-acetylaminofluorence(2-AAF) 투여시 NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase의 활성도가 증가되었으나, 식이내 0.3%의 BHT를 첨가한 결과 활성도가 정상군 수준으로 회복되었다는 김¹⁹⁾ 및 Astrom 등³⁴⁾의 보고와 유사하였다.

이상과 같이 STZ 유발 당뇨쥐에서는 cytochrome P₄₅₀, cytochrome b₅, NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase 활성이 정상군 수준이상으로 증가되었으나 비타민 E를 공급함에 따라 그 활성도가 현저하게 감소되었다. 이러한 MFO계의 활성증가는 체내 기질인 steroid, hormone 등과 외부의 환경물질이 들어 있을때 해독작용에 관여하는 효소의 활성을 증가시켜 생체를 보호하려는 기능이라 생각되며,⁴⁵⁾ 비타민 E가 항산화제로 작용하여 MFO계의 활성을 다소 완화시켰으리라 여겨진다.

조직의 과산화적 손상의 지표로 알려진 신장조직 microsome에서의 지질과산화(TBARS)를 측정된 결과 정상군에 비해 비타민 E를 투여하지 않은 DM-0E군과 비타민 E를 투여한 DM-40E, DM-400E군에서 각각 207%, 129%, 72%씩 각각 증가되었고 DM-40E, DM-400E군은 DM-0E군에 비해 각각 26%, 44%씩 감소되었다. 이러한 TBARS 값은 MFO계 활성과 정의 상관관계로 비타민 E의 다량공급에 의해 MFO계 활성이 저하됨으로서 free radical 생성이 감소됨으로서 지질과산화가 억제된 것으로 보며 또한 한편으로는 비타민 E가 chain breaking antioxidant 역할과 같은 일차적인 항산화기능과 항산화 기구를 강화시키는 이차적인 역할에 기인된 것³⁹⁾이라 보여진다.

이상의 결과에서 STZ 유발 당뇨쥐 신장조직에서의 MFO계의 활성도가 증가됨에 따라 지질과산화 반응이 촉진되었으나, 비타민 E의 다량 공급은 MFO계 활성 및 지질과산화를 감소시키는데 기여함을 알 수 있었다.

요 약

본 연구는 STZ 유발 당뇨쥐 신장조직에서의 MFO계 활성과 지질과산화에 미치는 비타민 E의 영향을 관찰하기 위해 시도하였다. 실험동물은 140 ± 10 g 내외의 Sprague-Dawley 중 수컷을 vitamin E 40 mg/kg diet를 공급한 정상군과 당뇨병으로 나눈후 당뇨병은 다시 식이내 비타민 E의 함량에 따라 0 mg vitamin E/kg diet(DM-0E군), 40 mg vitamin E/kg diet(DM-40E군), 400 mg vitamin E/kg diet(DM-400E군)으로 달리하여 4주간 사육한 후 STZ으로 당뇨를 유발한 후 6일째에 희생시켰다. 신장의 무게는 정상군에 비해 당뇨병에서 유의적으로 증가되었고 비타민 E의 영향은 없었다. 신장 조직 microsomal cyto-

chrome P₄₅₀ 함량은 정상군에 비해 DM-0E, DM-40E, DM-400E 군에서 각각 82%, 54% 및 41% 증가되었다. Cytochrome b₅ 함량도 정상군에 비해 DM-0E군은 28% 증가하였으나, DM-40E, DM-400E군은 정상군과 비슷한 수준으로 감소되었다. NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase는 DM-0E군이 정상군에 비해 35% 증가하였고, DM-40E, DM-400E군은 DM-0E군보다 6%, 19%씩 감소되었다. 신장 조직중의 TBARS 함량은 정상군에 비해 DM-0E, DM-40E, DM-400E군에서 각각 207%, 129%, 72%씩 증가되었다.

따라서 비타민 E의 다량 투여는 STZ 유발 당뇨쥐에서 신장조직의 MFO계 활성을 저해시키고, 지질과산화물 억제시킴을 알 수 있었다.

Literature cited

- Hak KB. The present status of nutrition-related diseases and its countermeasures. *Korean J Nutr* 23: 197-207, 1990
- Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in non-ketotic melitus. *Diabetes* 31: 903-910, 1982
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 241(19): 2035-2038, 1979
- Paton RC, Passa P. Platelets and diabetic vascular disease. *Diabetes Metab* 9: 306-309, 1983
- Behrens WA, Madeae R. Vitamin C and vitamin E status in the spontaneously diabetic BB rat before the onset of diabetes. *Metabolism* 40(1): 72-76, 1991
- Choi YK, Lee TH. Diabetes and hyperlipidemia. Medical Press Co. pp.111-113, 1995
- Baynes JW. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes. *Diabetes* 40: 405-421, 1991
- Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative in diabetes mellitus and aging, free radical. *Boil Med* 10: 339-352, 1991
- Friehovich I. The biology of oxygen radicals, the superoxide radical as an agent of oxygen toxicity superoxide dismutase provides an important defense. *Sci* 201: 875-880, 1978
- McCord JM, Fridovich K. Superoxide dismutase: an enzymatic function for erythrocyte(hemocupreine). *J Biol Chem* 224: 6049-6055, 1969
- Prichard KA, Patel ST, Karper CW, Newman HAI, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effects of dietary vitamin E in streptozotocin induced diabetic rats. Increased lipoprotein lipase activity in livers of diabetic rats fed high vitamin E. *Diabetes* 35: 278-281, 1986
- Karpen CW, Cataland S, O'Doriso TM, Panganamala RV. Production of 12-hydroxy eicosatetraenoic and vitamin E status in platelets from type I human diabetic subjects. *Diabetes* 34: 526-531, 1985
- Renner H. The role of the liver in drug metabolism. *Am J Med* 49: 617, 1970
- Bidlack WT, Tappel AL. Damage to microsomal membrane by lipid peroxidation. *Lipids* 8: 177, 1973
- Kim HA, Choi HM. Effects of 2-Acetylaminofluorene and choline Deficiency on Lipid peroxidation, Glucose 6-phosphatase and Glutathione S-transferase Activities in Rats Fed Different Dietary Fats. *Korean J Nutr* 23(6): 418-425, 1990
- Hong YS, Sung NE, Lotlikar PD. Effects of vitamin antioxidants on hydroxylation of 2-acetylaminofluorene by rat liver microsomes. *The Korean J Biochem* 12: 19-23, 1980
- Hammers HD, Martin S, Fedesrlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Nat Acad Sci USA* 88: 11555-11558, 1991
- Krolewski U, Fridonch I, Grundy SM, Williams G. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 332: 1251-1255, 1995
- Park ML, Cho SY. Effects of Dietary Vitamin E Level and Caffeine on lipid Peroxidation in rat liver. *J Korean Soc Food Nutr* 23(4): 561-567, 1994
- Kwag OG, Yang JA, Rhee SJ. Effects of Vitamin E on the Antioxidative Defense System of Kidney in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28(3): 654-662, 1999
- Matkovic B, Varga SI, Szabo I, Witas H. The effects of diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzyme. *Horm Metab Res* 14: 77-79, 1982
- Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J Biol Chem* 239: 2370-2378, 1964
- Masters BSS, Wilhams CH, Karmim H. The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome C reductase from Pig liver. *Meth Enzymol* 10: 551-573, 1967
- Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica Chem Acta* 90: 37-43, 1978
- Lowry OH, Rosenbrouth NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265-275, 1951
- Chai SE, Kim BR. *Statistic analysis used SPSS/PC. Bunnun Co.* pp. 688, 1988
- Seyer-Hansen K. Renal hypertrophy in streptozotocin diabetic rats. *Clin Sci Mol Med* 51: 551-555, 1976
- Blyvbjerg AT, Ussing O, Naeraa R, Arvaulou R, Inberti C. Kidney tissue somatomedin-C and initial renal growth in diabetic rats. *Diabetologia* 31: 310-314, 1988
- Hong SK. SOMATOMEDIN-C/IGF-I and rapidly renal swelling on kidney in diabetic rats. The Graduate school, Seoul National University, 1989
- Gwebu ET, Tirvvyu RW, Corawell DG, Panganamala RV. Vitamin E and inhibition of platelet lipoxigenase. *Res Common Chem Pathol Pharmacol* 28: 361-369, 1980
- Barnett CR, Flatt PR. Modulation of the rat hepatic cytochrome P₄₅₀ composition by long-term streptozotocin-induced insulin dependent diabetes. *J Biochem Toxicol* 63-69, 1994
- Kim KW, Chang SK, Song YB. Studies on Activities of Xenobiotic Metabolic Enzyme of Acute Lead Poisoned Rats. *J Biochem Mol Biol* 27(2): 87-93, 1994
- Gary PK, Henry WS. Preparation and characterization of FAD-dependent NADPH-cytochrome P₄₅₀ reductase. *J Biol Chem* 261(17): 7824-7830, 1986
- Astrom A, Dipierre JW. Characterization of the induction drug-metabolizing enzymes by 2-acetylaminofluorene. *Biochem Biophys Acta* 673: 225-233, 1981
- Kitahara A, Satoh K, Nishimura K, Ishikawa T, Ruike K, Sato K, Tsuda H, Ito N. Changes in molecular forms of rat hepatic glutathione S-transferase during chemical hepato-carcinogenesis. *Cancer Res* 44: 2698-2703, 1984
- Marble A, Krall LP, Bradley RF, Chritl AR, Soeldner JS. Joslin's diabetes mellitus. 12th Lea and Febiger Philadelphia, 1985