

Alloxan 당뇨쥐(제1형 당뇨병 모델)와 OLETF 쥐(제2형 당뇨병 모델)에서 녹차 추출물의 고혈당 억제 효과

이병래¹ · 고기오¹ · 박평심^{2*}

¹조선대학교 의과대학 생화학교실

²동강대학 호텔조리영양과

Antihyperglycemic Effects of Green Tea Extract on Alloxan-Induced Diabetic and OLETF Rats

Byoung-Rai Lee¹, Ki-Oh Koh¹ and Pyoung-Sim Park^{2*}

¹Dept. of Biochemistry, College of Medicine, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

²Dept. of Hotel Culinary Arts and Nutrition, Dongkang College, Gwangju 500-714, Korea

Abstract

This study was performed to investigate the antihyperglycemic effect of green tea extracts (GTE) in diabetic rats. Experimental animals used were alloxan-induced diabetic Sprague-Dawley (SD) rats; as a model of type 1 diabetes mellitus and Otsuka Long Evans Tokushima fatty (OLETF) rats, and as a model of type 2 diabetes mellitus. Animals were randomly assigned either to continue the ad libitum diet or begin a green tea extracts (GTE) contained diet. GTE extracted from green tea was supplemented in the diet (2%). Body weight, food intake, and blood glucose concentration were recorded for 4 weeks. Animals were killed and glucose, triglyceride, and aspartate aminotransferase (AST) were analysed in blood. Food intake was not affected by GTE in both alloxan-induced diabetic and OLETF rats but body weight was slightly decreased by GTE in OLETF rats. The blood glucose concentration was markedly decreased by GTE supplementation in both alloxan-induced diabetic and OLETF rats; however, triglyceride and AST levels in serum of GTE treated animals were not changed. This study shows that GTE beneficially modulate blood glucose concentration in diabetic animals. Dietary supplementation with GTE could potentially contribute to nutritional strategies for the treatment of diabetes mellitus.

Key words: green tea extract, diabetes, blood glucose level, OLETF

서 론

생활환경과 식생활의 서구화는 각종 만성 퇴행성질환의 증가와 밀접한 연관이 있는데, 당뇨병은 대표적인 만성 대사성 질환으로 유병율이 매우 높기 때문에 사회적 문제점을 야기할 수 있는 질환으로 대두되어 있다(1,2). 우리나라의 당뇨병 유병율은 50~59세 7.4%, 60~69세 10.5%, 70세 이상 10.2% 등으로 연령증가에 따라 급격히 증가추세에 있고, 서구, 유럽 등의 유병율과 비슷한 수준으로 증가하고 있다(3). 당뇨병은 인슐린과 glucagon, glucocorticoid 등 당질의 대사에 관여하는 호르몬의 이상이나 작용경로의 비정상적 반응으로 당질대사 장애가 초래되어 고혈당을 나타내는 질환이다(4). 당뇨병환자는 당질대사 이상을 초래할 뿐만 아니라 단백질, 지질 및 전해질 등의 대사조절기능에도 이상이 발생하게 된다(5). 당뇨병 환자에서 고혈당이 지속되면

당뇨병성 망막병증, 신경병증 및 신증 등 이차 합병증을 초래하는 것으로 알려져 있어서 당뇨병환자의 치료에서 혈당의 조절이 가장 중요한 요소로 생각되고 있다(6,7). 현대 의학의 발달에도 불구하고 당뇨병에 대한 완치법이 아직까지 개발되지 못하고 있으며, 식사요법, 운동요법, 약물요법 및 인슐린 주사요법 등이 당뇨병 치료방법으로 이용되고 있으며, 새로운 당뇨병 치료 개발을 위한 많은 연구가 진행 중에 있다(8).

최근 천연물에 함유된 생리활성물질을 분리 정제하여 이를 건강 유지와 질병예방을 위해 활용하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있는데, 천연물에 함유된 물질은 독성 및 알레르기 반응으로 인한 부작용이 합성 의약품에 비해 적기 때문에 이를 이용한 기능성 식품 및 신약개발의 소재로 많은 관심의 대상이 되고 있다(9,10). 당뇨병 치료를 위한 천연물 체계의 개발도 활발한 연구가 진행되고 있는데, 알파글리코

*Corresponding author. E mail: pspark3687@hanmail.net
Phone: 82 62 520 2385, Fax: 82 62 226 4165

시다제(α -glycosidase) 억제제인 아카보스는 천연물에서 개발된 혈당 강하제로서 현재 당뇨병 치료제로 널리 사용되고 있다(11,12). 녹차는 인류가 오래전부터 음료로 음용하고 있는데, 녹차에 여러 가지 생리활성 성분이 함유되어 있다고 알려지면서 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(13). 녹차(*Camellia sinensis* L.)는 다년생 상록 관목수로 녹차 잎은 여러 가지로 가공되어 녹차, 우롱차, 홍차 등의 기호음료로 세계적으로 널리 이용되고 있다(14). 녹차잎은 수분 75~80%, 고형물 20~25% 정도로 되어 있는데, 녹차잎에 포함된 기능성 물질로는 비타민, 미네랄 등의 기능성분과 테아닌, 유리아미노산, 카테킨, 카페인, 콜로로필 등의 기호성관련 기능성분 및 폴리페놀, 항산화 비타민 등의 항산화 기능 성분이 함유되어 있는 것으로 알려져 있다(15). 녹차잎에 함유된 플라보노이드는 녹차의 대표적 기능성 성분으로 catechin류가 주종을 이루고 있는데, epicatechin(EC), ECG(epicatechin gallate), EGC(epigallocatechin) 및 EGCG(epigallocatechin gallate) 등이 녹차에 함유되어 있다. EGCG는 녹차에 함유된 대표적 카테킨으로서 항암작용 및 항산화력이 매우 강한 것으로 알려져 있는데, EGCG는 비타민 E보다 25배, 비타민 C보다 100배 더 큰 항산화효과를 나타낸다고 한다(16). 또한 카테킨 유도체들은 체중조절 및 에너지 소비 증가 효과도 입증된바 있으며(17,18), 항암작용(19), 중추신경계 활성화(20), 항 돌연변이(21), 항 천식작용(22) 등의 효과가 보고되어 있다.

최근에 녹차와 당뇨병에 관련된 실험결과가 발표되고 있는데, Wolfram 등(23)은 EGCG를 2형 당뇨병 모델 쥐에 투여하였더니 혈당이 감소된다고 하였고, Hosoda 등(24)은 우롱차를 복용하면 혈당이 감소된다고 하였으며, Yamabe 등(25)은 streptozotocin에 의해서 당뇨병이 유발된 흰쥐에 녹차 추출물을 투여하면 신장의 손상이 감소된다고 하였다. 그러나 Ryu 등(26)은 한국인 2형 당뇨병 환자에 하루에 녹차 9 g을 음용시킨 결과 혈당의 변화가 없었다고 하여 아직까지 녹차 추출물의 혈당강하 효과에 대하여 명확히 정립되어 있지는 않다.

따라서 본 연구에서는 녹차 추출물이 고혈당에 미치는 영향을 알아보기 위하여 alloxan을 투여하여 당뇨병을 유발한 당뇨쥐와 2형 당뇨병 모델로 알려진 Otsuka Long Evans Tokushima fatty(OLETF) 당뇨쥐에 녹차 추출물을 4주간 투여 후 체중, 혈당 및 혈청 중성지질량을 측정하여 당뇨병에서 녹차 추출물의 혈당강하 효과를 관찰하였다.

재료 및 방법

녹차 추출물의 제조

녹차 추출물은 건조 녹차잎을 열수 추출하고 부분 정제하여 사용하였다. 즉 건조 녹차잎을 재배농가(보성다원)에서 구입하여 분마시켜서, 미리 가열한 증류수 50 L에 녹차잎

분말 5 kg을 첨가하여 2시간 동안 가열한 후 추출액을 원심분리하여 상층액을 수집하였다. 수집한 추출액을 4°C에서 12시간 동안 방치하고 난 후, 원심분리기(JA-21, Beckman)에서 1500 rpm으로 15분간 원심분리하여 수집한 상층액을 60°C 건조기에서 완전히 건조시킨 후 마쇄하여 제조한 분말을 녹차 추출물 시료로 실험에 사용하였다.

실험동물의 사육

실험동물은 Sprague-Dawley(SD)종 흰쥐는 한국 실험동물센터에서 구입하여 사용하였고, OLETF종 쥐는 오즈카계약 동물사육실에서 공급받아 사육하여 실험에 사용하였다. 실험동물은 12시간 명암주기, 온도 20±2°C, 상대습도 60±5%의 환경에서 사육하였다. 당뇨병유발은 SD종 흰쥐(체중 207±10 g, 8주령, 수컷)에 alloxan(80 mg/kg BW)을 근육 주사하여 1주일 후 식후 6시간 혈당량이 250 mg/dL 이상인 쥐를 alloxan 당뇨쥐로 실험에 이용하였다. 또한 2형 당뇨병 모델인 OLETF종 쥐(체중 510±10 g, 25주령, 수컷)는 식후 6시간 혈당량이 220 mg/dL 이상인 쥐를 당뇨군으로 실험에 이용하였다. 실험은 SD종 alloxan 당뇨 흰쥐와 OLETF종 당뇨쥐를 모두 대조군(7마리)과 녹차 추출물 투여군(7마리)으로 나누어 녹차 추출물 투여군은 일반배합사료에 녹차 추출물이 2% 함유된 사료와 수돗물에 녹차 추출물이 0.2% 함유된 식수를 공급하여 주었고, 대조군에는 일반배합사료로 제조한 대조군 사료와 수돗물을 식수로 공급하여 주었다. 사료는 시중에서 구입한 실험동물 사육용 일반배합사료를 분쇄하여 사료분말 1 kg당 녹차 추출물 분말 20 g을 첨가하여 고형화한 것을 녹차 추출물 2% 함유 사료로, 사료분말을 그대로 고형화한 것을 대조군 사료로 사용하였다. 실험 시작 후 1주일 간격으로 식이섭취량, 체중 및 혈당을 측정하였고, 4주 후 쥐를 희생시켜서 채혈하여 혈당과 중성지질량 및 aspartate aminotransferase(AST)를 측정하였다.

식이소모량, 체중변화 및 혈당측정

식이섭취량, 체중 및 혈당은 매주 측정하였다. 식이소모량 측정은 사료 100 g을 급여하고 24시간 후 남아있는 사료의 양을 측정하여 급여량에서 남은 양을 감한 값으로 계산하였다. 체중의 측정은 식이 급여를 6시간 동안 제한한 후 체중을 측정하고, 혈당의 측정은 꼬리 정맥을 절단하여 glucose oxidase 법에 근거한 간이 혈당측정기(Glucotrend II, Roche, Germany)를 이용하여 측정하였다.

혈액 생화학적 검사

실험동물에 녹차 추출물 투여 4주 후 실험동물을 희생시켜서 혈액을 채취하고 혈청을 분리하여 혈당량, 중성지질량 및 AST 활성도를 측정하였다. 혈당량 측정은 hexokinase와 glucose 6-phosphate dehydrogenase 효소반응을 이용하는 혈당측정 kit(Boehringer Mannheim, Germany)를, 중성지질량 측정은 lipase, glycerol kinase(GK), glycerol 3-phos-

phate mutase(G3PM) 및 peroxidase(POD) 효소반응을 이용한 중성지질 측정 kit(Boehringer Mannheim)를, aspartate aminotransferase(AST) 활성도의 측정은 AST의 작용으로 aspartate와 alpha-ketoglutarate가 oxaloacetate와 glutamate로 전환되고, oxaloacetate와 NADH가 MDH(malate dehydrogenase)에 의해서 malate와 NAD⁺로 전환되는 효소반응을 이용하는 AST 측정 kit(Boehringer Mannheim)를 사용하였으며, 이상의 kit를 사용한 결과는 생화학 자동분석기(Hitachi 747, Japan)로 측정하였다.

통계 분석

실험결과는 평균±표준오차로 표시하였고, SPSS 12.0.1 (statistical package for the social science) P/C package를 이용하여 Student's t-test에 의해 검정하였다.

결과 및 고찰

녹차 추출물 투여가 식이섭취량 및 체중에 미치는 영향

본 실험에서 녹차 추출물이 당뇨쥐의 식이섭취량 및 체중에 미치는 영향을 알기 위하여 실험동물에 녹차 추출물을 투여한 후 1주일 간격으로 식이소모량과 체중을 4주까지 측정하였다. 식이소모량은 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 일반배합사료를 공급한 대조군과 녹차 추출물 투여군 사이에 변화가 없었다(Table 1). 체중은 alloxan 당뇨쥐에서 일반배합사료를 공급한 대조군에서 실험기간 동안 증가되지 않았고, 녹차 추출물 투여군도 변화가 없었다(Table 2). Alloxan은 췌장 베타세포를 손상시켜서 1형 당뇨병을 유발하는 약물로 알려져 있는데(27), 본 실험은 SD종 흰쥐에 alloxan을 근육 주사하여 당뇨쥐가 발병된 alloxan 당뇨쥐를 1형 당뇨병 쥐로 사용하였고, 비 인슐린 의존형 당뇨병 모델로 일본 오츠카 제약회사에서 개발된 OLETF종 쥐를 2형 당뇨병 실험 모델로 사용하여 실험을 실시하였다(28). 본 실험에서 alloxan 유발 당뇨쥐에서 식이소모량이나 체중의 증가를 나타내지 않아서 1형 당뇨쥐에서 체중의 증가가 없음을 보여주고 있다(Table 2). 또한 alloxan 유발 당뇨쥐에서 대조군과 녹차 추출물 급여군 사이에 식이소모량이나 체중

Table 1. Diet consumption of diabetic rats

Time (weeks)	Consumption amounts (g/day/rat)			
	ADSD ¹⁾ rat		OLETF ²⁾ rat	
	Control	GTE ³⁾	Control	GTE
0	5.8±0.7 ⁴⁾	5.7±0.7	15.1±1.8	15.8±1.1
1	5.4±0.8	5.6±0.6	15.7±1.3	16.3±0.8
2	5.7±0.7	5.8±0.5	16.2±0.7	16.6±1.0
3	5.3±0.4	6.3±0.8	16.5±0.9	17.7±0.9
4	5.4±0.5	6.4±0.6	16.7±1.1	17.8±0.8

¹⁾Alloxan diabetic Sprague Dawley.

²⁾Otsuka Long Evans Tokushima fatty.

³⁾Green tea extract.

⁴⁾Values are mean±SE of 7 rats per each group.

Table 2. Body weight of green tea extract (GTE) administered rats

Time (weeks)	Body weight (g/rat)			
	ADSD ¹⁾ rat		OLETF ²⁾ rat	
	Control	GTE	Control	GTE
0	207.7±7.1 ³⁾	207.6±6.9	512.6±8.3	511.7±9.1
1	202.9±6.1	204.6±6.6	533.9±12.6	522.9±7.9
2	203.1±8.7	205.3±6.0	551.9±10.0	537.7±5.8*
3	202.1±10.1	203.7±6.7	571.6±13.4	552.1±7.8*
4	201.4±13.5	201.3±7.2	591.0±11.8	567.7±10.3*

¹⁾Alloxan diabetic Sprague Dawley.

²⁾Otsuka Long Evans Tokushima fatty.

³⁾Values are mean±SE of 7 rats per each group.

*Significant differences were compared with OLETF control at p<0.05 by Student's t test.

의 차이를 나타내지 않아서 alloxan 당뇨쥐에서 녹차 추출물 급여로 인한 식이소모량이나 체중의 변화에 미치는 영향은 없는 것으로 추측된다. OLETF 쥐는 생후 20주가 지나면서 당뇨병이 나타나며, 이때 체중이 500 g 정도 되기 때문에 비만형 당뇨병 실험동물로서 이용되고 있다(28). 본 실험에서는 실험 2주, 3주 및 4주째 체중이 녹차 추출물 투여군은 대조군에 비하여 각각 14, 19 및 24 g이 더 낮게 측정되었다. 이러한 결과는 녹차 추출물 투여로 체중증가가 둔화된 것으로 생각되는데, Janle 등(29)은 Zucker 당뇨쥐에서 녹차 추출물이 체중의 증가를 감소시킨다고 하였고, Diepvens 등(30)은 비만 여성에서 차 추출물이 에너지 소모량을 증가시켜서 체중감소를 유발한다고 하였는데, 본 실험에서도 비만형 당뇨병 쥐인 OLETF 쥐는 녹차 추출물 투여로 체중증가의 감소를 초래하여 이들의 실험결과와 유사한 유형을 나타내고 있다. 체중은 에너지 섭취량과 에너지 소모량의 균형에 의해서 유지되는데, 본 실험에서 녹차 추출물 투여군의 식이소모량은 대조군과 차이가 없었기 때문에 녹차 추출물 투여군의 체중증가 둔화현상은 식이섭취량의 차이에 의한 결과는 아닌 것으로 추정된다.

녹차 추출물 투여가 혈당에 미치는 영향

본 실험에서 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에 녹차 추출물 2% 함유 사료와 녹차 추출물 0.2% 함유 식수를 공급한 후 각각 1주, 2주, 3주 및 4주째에 6시간 절식시킨 후 꼬리 정맥에서 혈당을 측정된 결과 alloxan 당뇨쥐는 일반사료와 식수를 공급한 대조군에 비하여 각각 161, 176, 177 및 181 mg/dL가 감소되어 4주째에는 혈당이 174 mg/dL를 나타냈고, OLETF 쥐는 대조군에 비하여 각각 28, 33, 38 및 28 mg/dL가 감소되어, 4주째 혈당은 158 mg/dL를 나타내서, 녹차 추출물 투여로 1형 당뇨병인 alloxan 당뇨쥐와 2형 당뇨병인 OLETF 쥐에서 모두 투여 1주일째부터 혈당의 증가 둔화가 나타나서 4주째까지 지속되었다(Fig. 1, 2). 당뇨병 치료에서 혈당의 조절은 가장 기본적인면서 중요한 요소이므로, 본 실험에서는 녹차 추출물의 당뇨병 치료제로서 혈당강하 효과를 검증하기 위하여 1형 당뇨병 모델인 alloxan 당뇨쥐와

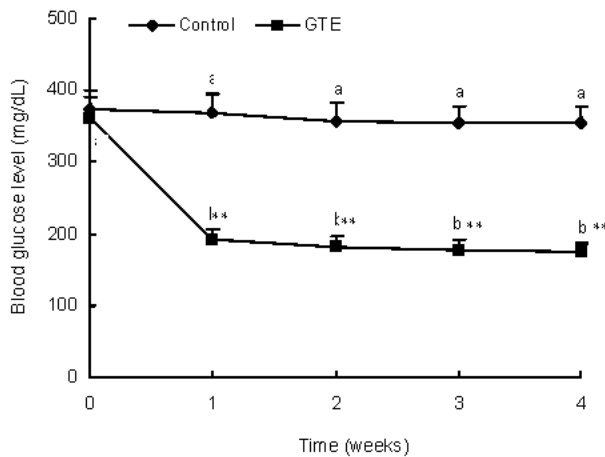


Fig. 1. Changes of blood glucose level in alloxan-diabetic Sprague-Dawley rats by administered with green tea extract (GTE).

Values are mean \pm SE of 7 rats per each group.

**Significant differences were compared with control at $p < 0.01$ by Student's t test.

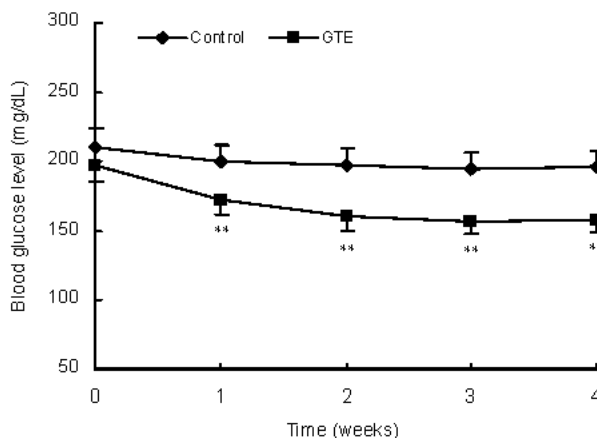


Fig. 2. Changes of blood glucose level in OLETF rats by administered with green tea extract (GTE).

OLETF: Otsuka Long Evans Tokushima fatty.

Values are mean \pm SE of 7 rats per each group.

**Significant differences were compared with control at $p < 0.01$ by Student's t test.

2형 당뇨병 모델인 OLETF 쥐를 이용하여 실험을 실시하였다. 실험적인 당뇨병 유발은 streptozotocine이나 alloxan과 같이 췌도 베타세포를 파괴하여 인슐린 의존형 당뇨병을 유발하는 제제를 이용하는 방법(27)과 유전적으로 당뇨병을 유발하는 실험모델 동물을 이용하는 방법이 있다(31). 유전적으로 당뇨병을 유발하는 실험모델 동물로는 인슐린 의존형 당뇨병은 non-obese diabetic(NOD) 생쥐와 BioBreeding (BB) 쥐, 인슐린 비의존형 당뇨병은 Goto-Kakizaki(GK) 쥐, Zucker 쥐 및 OLETF 쥐가 알려져 있다(31-34).

당뇨병환자에서 혈당의 증가는 당뇨병성 합병증의 중요한 요인으로 추정되고 있기 때문에, 당뇨병환자에서 혈당의 증가를 억제하는 혈당조절은 당뇨병 치료의 매우 중요한 요

소이다. 본 실험에서 녹차 추출물 함유 사료와 식수를 투여한 경우 혈당의 증가가 둔화되었는데, 혈당의 증가 둔화는 식사량의 감소에 의해서도 나타날 수 있다. 따라서 본 실험에서 녹차 추출물 투여에 의한 혈당의 증가 둔화 현상이 식사량의 변화에 의한 요인을 알아보기 위하여 식이급여량을 측정된 결과 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 녹차 추출물 투여군과 대조군 사이에 식이급여량의 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 녹차 추출물 투여군의 혈당 감소 원인에 식이급여량의 차이에 의한 요인은 적을 것으로 추측된다. 녹차 추출물 함유 식이를 급여할 경우 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 혈당이 감소되므로 녹차 추출물은 당뇨병에 우수한 혈당강화 효과를 나타낼 수 있을 것으로 추측된다. 본 실험의 혈당증가 둔화효과는 Wolfram 등(23)의 2형 당뇨병 모델 쥐에 녹차 추출물을 경구 투여하면 혈당이 감소된다고 하는 보고와 Janle 등(29)의 Zucker 당뇨쥐에서 녹차 추출물이 혈당의 증가를 감소시킨다고 한 실험 보고와 일치하였다. 또한 녹차를 반 발효시킨 차인 우롱차를 복용하면 혈당이 감소된다는 보고가 있고(24), 한국인 2형 당뇨병 환자에게 하루에 녹차 9 g을 음용시킨 결과 혈당의 변화가 없었다는 상반된 실험보고가 있다(26). 본 실험에서는 상기의 실험들이 식수를 통해서 녹차 추출물을 투여한 것과는 다른 방법으로 식수와 사료에 모두 녹차 추출물을 첨가하여 투여함으로써 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 혈당 증가 억제효과가 나타났다. 당뇨병에서 녹차 추출물의 투여로 식이소모량의 변화 없이 혈당증가 억제효과가 나타나 녹차 추출물에 혈당증가 억제작용을 하는 물질이 함유되어 있는 것으로 추정된다. 또한 녹차 추출물에 함유된 혈당증가 억제물질은 1형이나 2형 당뇨병의 형태와 상관 없이 모두 작용할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서 녹차 추출물에 함유된 혈당강화작용 물질의 작용 기전과 특성에 대한 연구가 계속된다면 고혈당 억제효과가 우수한 물질이 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

녹차 추출물 투여가 혈청 중성지질량과 AST 활성도에 미치는 영향

녹차 추출물 투여 당뇨쥐에서 혈청 중성지질량의 변화를 관찰하기 위해서 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐를 일반사료 급여 대조군과 녹차 추출물 투여군으로 나누어 4주간 사육한 후 혈청 중성지질량을 측정하였다. Alloxan 당뇨쥐에서 혈청 중성지질량은 대조군 127.1 ± 16.4 mg/dL, 녹차 추출물 투여군 113.0 ± 14.1 mg/dL를 나타냈고, OLETF 쥐에서 혈청 중성지질량은 대조군 197.7 ± 10.5 mg/dL, 녹차 추출물 투여군 184.3 ± 13.2 mg/dL를 나타내서 녹차 추출물 투여로 중성지질량의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 2형 당뇨병에서 혈액 중성지질량의 증가, 콜레스테롤량의 증가 등 혈액 지질의 변화가 동반되는 경우가 많은데(35,36), 본 실험결과도 2형 당뇨병 모델인 OLETF 쥐에서 alloxan 당뇨쥐의 혈

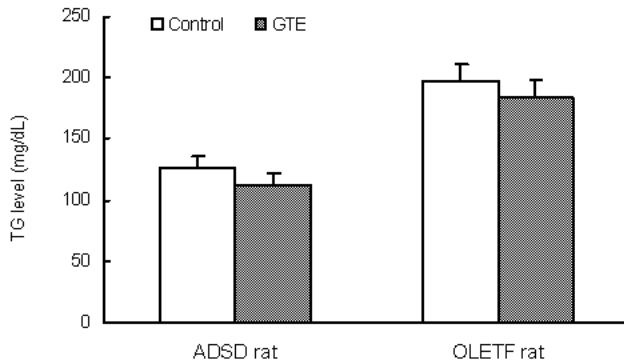


Fig. 3. Effects of green tea extract (GTE) on the levels of triglyceride (TG) in blood of diabetic rats.

Values are mean \pm SE of 7 rats per each group. ASDS: alloxan-diabetic Sprague-Dawley, OLETF: Otsuka Long Evans Tokushima fatty.

청 중성지질량보다 더 증가됨을 보여주고 있다. 그러나 OLETF 쥐와 alloxan 당뇨쥐에서 모두 녹차 추출물 투여군과 대조군 사이에 혈청 중성지질량의 차이를 나타내지는 않아서 녹차 추출물 투여가 혈청 중성지질량에 미치는 영향은 적은 것으로 추측된다. 혈액 AST 활성도는 간이나 신체 조직 등의 손상을 알 수 있는 지표로 널리 이용되고 있는데, 본 실험에서도 녹차 추출물 투여로 인한 조직세포 손상정도를 측정하기 위하여 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐를 일반사로 급여 대조군과 녹차 추출물 투여군으로 나누어 4주간 사육한 후 혈청 AST 활성도를 측정하였다. Alloxan 당뇨쥐에서 혈청 AST 활성도는 대조군 737 ± 9.6 U/dL, 녹차 추출물 투여군 71.6 ± 9.8 U/dL를 나타냈고, OLETF 쥐에서 혈청 AST 활성도는 대조군 849 ± 9.2 U/dL, 녹차 추출물 투여군 83.0 ± 9.2 U/dL를 나타내서 녹차 추출물 투여로 혈청 AST 활성도 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 4). 간은 혈당의 조절에 매우 중요한 장기로서 간이 손상되면 당신생의 장애로 인하

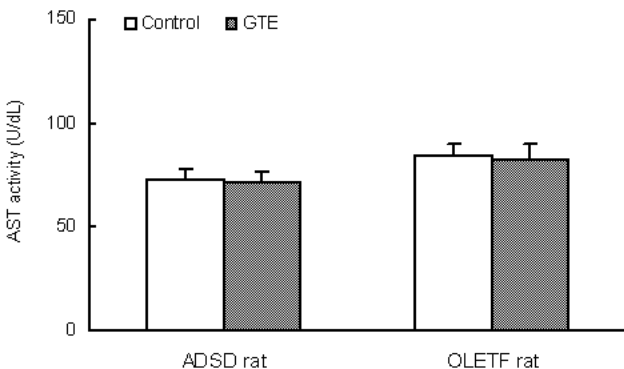


Fig. 4. Effects of green tea extract (GTE) on the levels of aspartate aminotransferase (AST) in blood of diabetic rats.

Values are mean \pm SE of 7 rats per each group. ASDS: alloxan-diabetic Sprague-Dawley, OLETF: Otsuka Long Evans Tokushima fatty.

여 혈당의 감소를 초래할 수가 있는데, 본 실험결과 녹차 추출물 투여로 혈청 AST 활성도 변화가 관찰되지 않아서 녹차 추출물 투여로 인한 간세포의 손상은 없는 것으로 추측된다. 따라서 녹차 추출물 투여로 인한 혈당증가 둔화효과는 간세포의 손상에 의한 결과는 아닌 것으로 추정되며, 녹차 추출물 투여로 인한 세포의 손상은 없는 것으로 생각된다.

요 약

녹차 추출물이 당뇨병의 고혈당에 미치는 영향을 알아보기 위하여 1형 당뇨병 모델인 alloxan 당뇨쥐와 2형 당뇨병 모델인 OLETF 쥐에 녹차 추출물을 4주간 투여하면서 혈당을 측정하여 관찰하였다. 녹차 추출물 투여 후 1주, 2주, 3주 및 4주째에 꼬리 정맥에서 혈당을 측정한 결과 alloxan 당뇨쥐는 대조군에 비하여 각각 혈당이 161, 176, 177 및 181 mg/dL가 감소되었고, OLETF 쥐는 녹차 추출물 투여군이 대조군에 비하여 각각 28, 33, 38 및 28 mg/dL가 감소되어, 녹차 추출물 투여로 1형 당뇨병인 alloxan 당뇨쥐와 2형 당뇨병인 OLETF 쥐에서 모두 투여 1주일째부터 혈당의 증가 둔화가 나타나서 4주째까지 지속되었다. 녹차 추출물이 당뇨쥐의 식이섭취량 및 체중에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실험동물에 녹차 추출물을 투여한 후 1주일 간격으로 식이소모량과 체중을 4주까지 측정한 결과, 식이소모량은 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 대조군과 녹차 추출물 투여군 사이에 변화가 없었다. 녹차 추출물 투여 당뇨쥐에서 혈청 중성지질량의 변화를 관찰한 결과 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐에서 모두 녹차 추출물 투여로 중성지질량의 변화가 없었다. 녹차 추출물 투여로 인한 조직세포 손상정도를 측정하기 위하여 alloxan 당뇨쥐와 OLETF 쥐를 대조군과 녹차 추출물 투여군으로 나누어 4주간 사육한 후 혈청 AST 활성도를 측정한 결과 녹차 추출물 투여로 혈청 AST 활성도 변화는 관찰되지 않았다. 이상의 실험 결과로 녹차 추출물을 당뇨병 쥐에 경구투여하면 혈당증가 억제효과가 나타나는데, 녹차 추출물의 혈당증가 억제효과는 1형이나 2형 당뇨병 등 당뇨병의 형태와 상관없이 작용할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서 녹차 추출물은 당뇨병 치료를 위한 우수한 식사요법 보조제로 개발될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 녹차 추출물에 함유된 혈당강화작용 물질의 검색과 작용 기전, 특성에 대한 연구가 계속된다면 우수한 혈당강화작용을 가진 물질이 개발될 수 있을 것으로 추측된다.

감사의 글

본 연구는 2000년도 조선대학교 교내연구비 지원에 의하여 연구되었으며, 연구에 이용된 OLETF 쥐를 제공하여준 오르카계약(주)에 감사드립니다.

문헌

1. Rhee SY, Kim YS, Oh S, Choi WH, Park JE, Jeong WJ. 2005. Diabcare Asia 2001 Korea country report on outcome data and analysis. *Korean J Intern Med* 20: 48-54.
2. Schwarz PE. 2005. Report from the Congress of the American Diabetes Association (ADA). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113: 475-479.
3. Kim SM, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Yoon DK, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2006. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *Diabetes Care* 29: 226-231.
4. Kim JY, Park JY, Lee KU. 1994. Diabetes and traditional medicine effect of several traditional drug on the plasma glucose levels in streptozotocin induced diabetic rat. *J Korean Diabetes Assoc* 18: 377-380.
5. Sakurai T, Tsuchiya S. 1988. Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein. *FEBS Lett* 236: 406-410.
6. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. 1990. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 932-939.
7. Kim YS, Jung YH, Chun SS, Kim MN. 1988. The kinetics of non enzymatic reaction in green tea during storage at different water activities and temperature. *J Korean Soc Food Nutr* 17: 226-232.
8. Krentz AJ, Bailey CJ. 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65: 385-411.
9. Corns CM. 2003. Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 40: 489-507.
10. Tapsell LC, Hemphill I, Cobiaci L, Patch CS, Sullivan DR, Fenech M, Roodenrys S, Keogh JB, Clifton PM, Williams PG, Fazio VA, Inge KE. 2006. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust* 185: S4-24.
11. Rosen P, Osmers A. 2006. Oxidative stress in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is diminished by acarbose. *Horm Metab Res* 38: 575-586.
12. Azuma K, Toyofuku Y, Iesaki T, Otsuka A, Tanaka A, Mita T, Hirose T, Tanaka Y, Daida H, Kawamori R, Watada H. 2006. Acarbose, an alpha glucosidase inhibitor, improves endothelial dysfunction in Goto Kakizaki rats exhibiting repetitive blood glucose fluctuation. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 688-693.
13. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. 2006. Beneficial effects of green tea: a review. *J Am Coll Nutr* 25: 79-99.
14. Alschuler L. 1998. Green tea: healing tonic. *Am J Natur Med* 5: 28-31.
15. Ko YS, Lee IS. 1985. Quantitative analysis of free amino acids and free sugars in steamed and roasted green tea by HPLC. *J Korean Soc Food Nutr* 14: 301-304.
16. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Aqarwal R, Mukhtar H. 1997. Green tea constituent epigallocatechin 3 gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 89: 1881-1886.
17. Dullo AG, Duret C, Rohrer D. 1999. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24 h energy expenditure and fat oxidation and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 70: 1040-1045.
18. Watanabe J, Kawabata J, Niki R. 1998. Isolation and identification of acetyl CoA carboxylase inhibitors from green tea (*Camellia sinensis*). *Biosci Biotechnol Biochem* 62: 529-534.
19. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. 2006. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem* 6: 389-406.
20. Mandel SA, Avramovich Tirosh Y, Reznichenko L, Zheng H, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. 2005. Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection. Modulation of cell survival genes, iron dependent oxidative stress and PKC signaling pathway. *Neurosignals* 14: 46-60.
21. Arimoto Kobayashi S, Inada N, Sato Y, Sugiyama C, Okamoto K, Hayatsu H, Negishi T. 2003. Inhibitory effects of () epigallocatechin gallate on the mutation, DNA strand cleavage, and DNA adduct formation by heterocyclic amines. *J Agric Food Chem* 51: 5150-5153.
22. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, Chida K, Nakamura H, Taniguchi M. 2003. Green tea induced asthma: relationship between immunological reactivity, specific and non specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 33: 1252-1255.
23. Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, Wang Y, Teixeira SR, Riegger C, Weber P. 2006. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J Nutr* 136: 2512-2518.
24. Hosoda K, Wang MF, Liao ML, Chuang CK, Iha M, Clevidence B, Yamamoto S. 2003. Antihyperglycemic effect of oolong tea in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1714-1718.
25. Yamabe N, Yokozawa T, Oya T, Kim M. 2006. Therapeutic potential of () epigallocatechin 3 O gallate on renal damage in diabetic nephropathy model rats. *J Pharmacol Exp Ther* 319: 228-236.
26. Ryu OH, Lee J, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2006. Effects of green tea consumption on inflammation, insulin resistance and pulse wave velocity in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 71: 356-358.
27. Vega P, Gaule C, Mancilla J, Del Villar E. 1993. Comparison of alloxan and streptozotocin induced diabetes in rats: differential effects on microsomal drug metabolism. *Gen Pharmacol* 24: 489-495.
28. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Natori T. 1994. OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) rat: a new NIDDM rat strain. *Diabetes Res Clin Pract* 24: S317-S320.
29. Janle EM, Portocarrero C, Zhu Y, Zhou Q. 2005. Effect of long term oral administration of green tea extract on weight gain and glucose tolerance in Zucker diabetic (ZDF) rats. *J Herb Pharmacother* 5: 55-65.
30. Diepvens K, Kovacs EM, Nijs IM, Vogels N, Westerterp Plantenga MS. 2005. Effect of green tea on resting energy expenditure and substrate oxidation during weight loss in overweight females. *Br J Nutr* 94: 1026-1034.
31. Rabinovitch A. 1998. Animal models of type 1 diabetes are relevant to human IDDM. *Diabetes Metab Rev* 14: 189-190.
32. Scott FW, Cloutier HE, Kleemann R, Woerz Pagenstert U, Rowsell P, Modler HW, Kolb H. 1997. Potential mechanisms by which certain foods promote or inhibit the development of spontaneous diabetes in BB rats: dose, timing, early effect on islet area, and switch in infiltrate from Th1 to Th2 cells. *Diabetes* 46: 589-598.
33. Wada R, Koyama M, Mizukami H, Odaka H, Ikeda H, Yagihashi S. 1999. Effects of long term treatment with alpha glucosidase inhibitor on the peripheral nerve function and structure in Goto Kakizaki rats: a genetic model for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15: 332-337.
34. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosuni M,

- Natori T. 1992. Spontaneous long term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 41: 1422-1428.
35. Brunzell JD, Ayyobi AF. 2003. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 115: 24S-28S.
36. Krauss RM. 2004. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1496-1504.

(2007년 2월 12일 접수; 2007년 5월 21일 채택)