

## *Allium* 속 식물 Cysteine 화합물이 당뇨 쥐의 지질대사에 미치는 영향

최 성 희 · \*박 정 로\*

선문대학교 식품과학과, \*순천대학교 식품영양학과

### Lipid Modulatory Functions of Cysteine Compounds Found in Genus *Allium* Plants in Diabetic Mice

Seong Hee Choi and \*Jeong Ro Park\*

Dept. of Food Science, Sun Moon University, Asan 336-708, Korea

\*Dept. of Food and Nutrition, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea

#### Abstract

In this study, cysteine compounds found in genus *Allium* plants, including N-acetyl cysteine(NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC), and S-methyl cysteine(SMC), were examined for effects on blood glucose, glucose tolerance, and plasma lipid concentrations in streptozotocin(STZ)-induced diabetic mice. In the mice, the ingestion of these cysteine compounds did not affect blood glucose levels significantly. However, their ingestion did improve the diabetic symptoms of polydipsia, polyphagia, polyuria, and weight loss. Glucose tolerance was also found to be improved in the STZ diabetic animals by feeding the cysteine compounds. Treatment of the compounds also caused a slight decrease in plasma concentrations of total cholesterol along with increases in HDL-cholesterol and slight decreases in LDL-cholesterol, resulting in a significant decrease in the atherogenic index of plasma in the diabetic animals. They also showed reductions of liver triglyceride content to relieve diabetic fatty liver syndrome. In summary, the cysteine compounds such as NAC, SAC, SEC, and SMC, found in genus *Allium* plants, had certain beneficial effects on blood glucose metabolism along with preventing abnormalities in lipid metabolism, a complication of diabetes, by improving the atherogenic index of plasma and fatty liver in STZ-induced diabetic mice.

Key words: N-acetyl cysteine, S-allyl cysteine, S-ethyl cysteine, S-methyl cysteine, streptozotocin, diabetes, hyperlipidemia.

#### 서 론

우리나라의 당뇨병 유병율은 1960년대에 0.5% 미만으로 추정되었으나(Min 등 1981), 2008년에는 병원에서 당뇨 관리를 받고 있는 환자들이 190만 명으로 총 인구의 3.9%에 달하였고, 건강보험 총 진료비 34조 1천억 원 중 당뇨병 환자의 진료비가 1조 1천억 원으로 총 진료비의 3.2%에 해당하는 규모로 당뇨병 환자 진료에 막대한 사회적 비용이 지출되고 있다(Health Insurance Review & Assessment Service 2008).

당뇨병 환자의 주요 대사적 특징은 지질대사의 비정상성

이며(Coulston & Hollenbeck 1988), 혈장 중성지방의 증가 및 HDL-콜레스테롤의 감소를 수반한다(Goldberg RB 1981; Reaven KM 1987). 이와 같은 혈장 중성지방의 증가와 HDL-콜레스테롤 농도의 감소는 당뇨병의 주요 합병증인 관상동맥 질환의 위험인자로 확인되었다(West 등 1983). 따라서 당뇨병 관리 식이요법의 주요 목표는 혈당의 급격한 상승 억제와 더불어 정상적인 혈중 지질 및 지단백 농도를 유지하여 관상동맥질환 합병증의 위험을 감소시키는 것이다(Anderson JW 1990).

N-acetyl cysteine(NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC), S-methyl cysteine(SMC) 및 S-propyl cysteine(SPC)은 마

\* Corresponding author: Jeong Ro Park, Dept. of Food and Nutrition, Suncheon National University, Suncheon, Jeonnam 540-742, Korea. Tel: +82-61-750-3653, Fax: +82-61-752-3657, E-mail: jrpark@sunchon.ac.kr

늘과 양파 등 *Allium* 속(屬) 식물에 존재하는 cysteine 화합물로서 항암, 항산화 등 다양한 생리활성을 가지고 있다. Takada 등(1997)과 Vijayaraghavan 등(2000)에 의하면 cysteine과 SMC가 diethylnitrosamine(DEN)에 의해 유도된 rat hepatocarcinogenesis에 대해 항암활성이 있고, Welch 등(1992)에 의하면 마늘 추출 성분인 SAC가 신경아세포종 세포의 증식과 분화를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 또한, Hsu 등(2004)의 최근 연구에 의하면 이들 유기유황화합물들은 모두 Balb/cA mice 실험 동물 모델에서 catalase와 glutathione peroxidase 효소활성을 증가시킴으로써  $Fe^{2+}$ 와 glucose에 의해 유도된 지질과산화에 대한 항산화 작용을 가진다. 그리고 Liu & Yeh(2001)에 의하면 hepatocyte 배양을 통한 *in vitro* 연구에서 SAC와 SPC가 [ $^{14}C$ ]-acetate이 중성지방(TG)으로 전환되는 것을 저해하고, SAC, SPC 및 SEC가 [ $^{14}C$ ]-acetate이 인지질(PL)로 동화되는 것을 저해하며, Lin 등(2004)에 의하면 코코넛 오일이 첨가된 고도의 포화지방을 섭취한 Balb/cA mice에 있어 NAC, SAC, SMC 투여가 혈장과 간의 중성지방과 cholesterol 함량을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

이와 같이 마늘과 양파 등 *Allium* 속 식물에 함유되어 있는 organosulfur 화합물들은 항암 및 항산화 활성 등 중요한 생리 기능을 가진다. 아울러 *in vivo* 지질대사 조절 활성이 보고되어 있으나, 당뇨병의 합병증으로 수반되는 지질 대사 이상에 관한 *in vivo* 활성에 대한 연구는 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 이들 cysteine 화합물의 당뇨병성 고지혈증 억제 기능을 살펴보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

실험에 사용한 streptozotocin(STZ)과 N-acetyl cysteine(NAC), S-ethyl cysteine(SEC), S-methyl cysteine(SMC)과 S-propyl cysteine(SPC)은 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)에서, S-allyl cysteine(SAC)은 Tokyo Chemical Industry Co.(Tokyo, Japan)에서, total cholesterol, HDL-cholesterol 및 triglyceride 분석을 위한 kit 시약은 아산제약(Hwaseong, Korea)에서 구입하였으며, 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

### 2. 실험 동물

생후 6주령 ICR 웅성 mouse(Samtako, Osan, Korea)를 기본 사료로 1주일간 적응시킨 후 STZ를 투여하여 당뇨를 유발시킨 10일 후부터 각 cysteine 화합물을 2주간 투여하였다. 예비 사육 및 실험기간 중 물과 사료는 자유로이 섭취시켰으며, 매일 신선하게 공급하였다. 사육실의 온도는  $21 \pm 2^\circ C$ , 습도는  $60 \pm 10\%$ , 명암은 12시간(07:00~19:00) 주기로 조명하였다.

### 3. 당뇨 유발

STZ 투여에 의해 당뇨를 유발하기 위하여 STZ 투여 12시간 전부터 실험 동물을 절식시킨 후, 10 mM citrate buffer(pH 4.5)에 용해시킨 0.5% STZ 용액을 mouse 체중 100 g당 2 ml 씩 복강에 주사하였다(100 mg/kg 체중). 당뇨 유발 확인은 STZ 투여 후 10일에 Blood Glucose Test Meter AGM-2300(Allmedicus, Anyang, Korea) 혈당측정기를 이용하여 꼬리정맥으로부터 공복 혈당을 측정하여 300 mg/dl 이상인 동물을 당뇨가 유발된 것으로 판정하여 실험에 사용하였다.

### 4. Cysteine 화합물 투여

N-acetyl cysteine(NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC) 및 S-methyl cysteine(SMC) 등 각 cysteine 화합물들은 Hsu 등(2004)에 따라 정수된 물에 0.1% 농도로 녹여 2주 동안 동물의 음용수로 제공하였으며, 정상 비당뇨군과 당뇨 대조군에게는 정수된 음용수를 제공하였다. 실험 종료 후 음용수를 바탕으로 cysteine 화합물 섭취량을 산출한 결과 20 mg/day/head(640 mg/day/kg 체중)으로 계산되었다.

### 5. 포도당 내성 검사(Glucose Tolerance Test)

당뇨병을 유발하여 cysteine 화합물을 음용수에 녹여 10일간 경구 투여한 후 포도당 내성 검사를 실시하였다. 포도당 내성 검사는 실험 동물을 15시간 절식시켜 glucose 용액을 경구 투여한 후(1.0 g/kg body weight) 30분 간격으로 혈당을 측정하여 2시간까지 혈당 변화를 관찰하였다.

### 6. 시료 채취

실험 사육 종료 시 동물들은 12시간 절식시킨 뒤 ether로 마취시킨 후 개복하여 심장으로부터 채혈하고 간, 심장, 신장 및 비장을 채취하였다. 혈액은 EDTA(1 mg/ml)로 처리하여  $500 \times g$ 에서 20분간 원심분리하여 혈장을 얻어 HDL-cholesterol을 측정한다 다음  $-20^\circ C$ 에 보관하여 glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol 및 triglyceride 농도와 GOT와 GPT 활성 측정에 사용하였다. 간장 및 심장 등 장기는 채취 후 0.9% 생리식염수로 씻은 다음 여과지로 물기를 제거하여 중량을 측정한다 후  $-20^\circ C$ 에 보관하여 분석에 사용하였다.

### 7. 지질성분 분석

혈장 총 cholesterol과 triglyceride 함량은 효소법에 의해 kit 시약(아산제약)으로 분석하였다. 혈장 high density lipoprotein(HDL)-cholesterol은 phosphotungstate- $MgCl_2$ (Burstein 등 1970)에 의해  $\beta$ -lipoprotein을 침전시킨 후 효소법(Allain 등 1974)으로 측정하였다. LDL-cholesterol 함량은 Friedewald 등(1972)의 방법에 의해 구하고, 동맥경화지수(atherogenic index of

plasma, AIP)는 동맥경화의 위험률을 예측할 수 있는 변인으로 Dobiasova & Frohlich(2001)에 따라  $\log(\text{plasma TG/HDL-cholesterol})$ 의 식에 의해 산출하였다.

간장의 cholesterol과 triglyceride 함량은 Folch 등(1957)의 방법에 의해 지질을 추출한 후 효소법에 의해 분석하였다. 이때 효소 시약을 가하기 전 지질을  $\text{H}_2\text{O}_2$ -free dioxane-isopropanol (1:1, v/v)에 용해시켰다.

## 8. 혈장 Glucose, GOT 및 GPT 측정

혈장 glucose 농도는 glucose oxidase법에 의하여 측정하였고, 혈장 GOT(glutamic oxaloacetic transaminase)와 GPT(glutamic pyruvic transaminase)는 Reitman & Frankel(1957)의 방법에 의해 측정하였다.

## 9. 통계처리

실험 결과는  $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ 로 표시하였으며, 각 실험군 사이의 유의성은 SPSS 15.0 program(SPSS Korea)을 이용하여 분산분석(ANOVA) 후  $p < 0.05$  수준에서 Duncan's Multiple Range Test를 통하여 검정하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 체중, 사료 섭취량 및 음수량

Streptozotocin 투여에 의해 당뇨를 유발한 후 N-acetyl cysteine (NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC) 및 S-methyl cysteine(SMC) 등 각 cysteine 화합물을 0.1% 농도로 물에 녹여 2주 동안 사육한 결과, 체중, 사료 섭취량 및 음수량을 Table 1에 요약하였다. 사료 섭취량은 당뇨 대조군(STZ control)이 정상 대조군(normal)에 비하여 높았으나 체중은 당뇨 대조군이 다소 낮은 값을 보였다. 이처럼 당뇨 실험 동물에서 사료 섭취량이 증가함에도 체중이 증가하지 않고 오히려 감소하

**Table 1. Feed and water consumption during experimental periods**

	Body weight (g)	Feed consumption (g/day)	Water drinking (ml/day)
Normal	32.26±2.37 <sup>ns</sup>	6.54±0.31 <sup>b</sup>	16.40± 3.29 <sup>b</sup>
STZ control	29.86±3.19	7.59±0.70 <sup>a</sup>	27.62± 6.21 <sup>a</sup>
STZ+NAC	30.11±2.28	6.08±1.15 <sup>b</sup>	22.89± 5.55 <sup>ab</sup>
STZ+SAC	30.66±1.04	5.81±0.97 <sup>b</sup>	18.54± 2.86 <sup>b</sup>
STZ+SEC	32.49±2.34	6.25±1.83 <sup>b</sup>	22.86±10.02 <sup>ab</sup>
STZ+SMC	31.85±2.31	5.71±1.25 <sup>b</sup>	16.73± 3.82 <sup>b</sup>

Mean±SD. Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different( $p > 0.05$ ). <sup>ns</sup>: not significantly different( $p > 0.05$ ).

는 현상은 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 모델을 이용한 타 연구에서의 결과와 유사한 결과를 보였으며(Preston 등 1991; Park 등 2009a,b; Yoon & Son 2009), 인슐린의 부족으로 세포 내 포도당 이용률이 감소하면서 간, 근육, 지방조직의 지방과 단백질이 부족한 에너지를 생산하는데 이용되었기 때문인 것으로 사료된다. Cysteine 화합물 투여군들은 당뇨 대조군(STZ control)에 비하여 낮은 사료 섭취량을 보였으나, 체중은 낮지 않아 cysteine 화합물의 투여가 당뇨로 인한 다식 현상과 체중 감소 증상을 해소시키는 것으로 사료된다. 음수량에 있어서도 당뇨에 의한 다음(多飲) 증상이 cysteine 화합물 투여로 일부 개선되는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과를 살펴볼 때 *Allium* 속 cysteine 화합물의 투여가 다식, 다뇨, 체중 감소 등 당뇨 증상을 개선하는데 도움을 주는 것으로 사료된다.

### 2. 장기 무게

Table 2는 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 쥐에 cysteine 화합물을 투여한 후 간, 심장, 신장, 비장 등 장기 무게의 변화를 나타냈다. STZ 투여에 의한 당뇨 쥐는 정상 비당뇨 쥐와 비교하여 장기 무게의 변화가 관찰되었으며, 특히 간의 무게가 증가하는 것으로 나타나 Han 등(2009)의 결과와 유사한 결과를 보였다. 당뇨에 의한 간 무게의 증가는 *Allium* 속 cysteine 화합물 투여에 의해 다소 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다. 간 외의 장기 중 심장 과 신장은 당뇨나 cysteine 화합물 투여에 의해 별 영향을 받지 않는 결과를 보였으나, 비장 무게는 cysteine 화합물 투여군이 대조군에 비하여 감소한 것을 볼 수 있었다.

### 3. 혈당 변화 및 내당능

실험 종료 시의 혈당을 Table 3에 나타내었다. 정상 대조군의 혈당치는  $80.64 \pm 7.81$  mg/dl이었으며, STZ 치료로 유발된

**Table 2. Effects of cysteine compounds on weights of liver, heart, kidney and spleen**

	Liver (%)	Heart (%)	Kidney (%)	Spleen (%)
Normal	4.21±0.57 <sup>b</sup>	0.60±0.10 <sup>ns</sup>	1.80±0.16 <sup>ns</sup>	0.54±0.20 <sup>a</sup>
STZ control	5.35±0.59 <sup>a</sup>	0.49±0.13	1.85±0.33	0.62±0.39 <sup>a</sup>
STZ+NAC	5.15±0.30 <sup>a</sup>	0.55±0.14	1.84±0.30	0.34±0.08 <sup>b</sup>
STZ+SAC	4.84±0.59 <sup>ab</sup>	0.57±0.10	1.97±0.19	0.42±0.07 <sup>b</sup>
STZ+SEC	5.04±0.67 <sup>ab</sup>	0.51±0.06	1.79±0.33	0.40±0.08 <sup>b</sup>
STZ+SMC	4.98±0.58 <sup>ab</sup>	0.49±0.11	1.79±0.15	0.42±0.04 <sup>b</sup>

Mean±S.D.(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different( $p > 0.05$ ). <sup>ns</sup>: not significantly different ( $p > 0.05$ ).

당뇨 대조군의 혈당치는 387.93±39.15 mg/dl로 정상 대조군에 비해 현저히 높은 혈당치를 보였다. STZ 투여에 의해 실험 동물의 혈당이 증가하는 것은 STZ 투여로 체내에 nitric oxide radical(NO<sup>·</sup>)이 생성되고, 생성된 nitric oxide radical이 superoxide anion(O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)과 반응하여 peroxynitrite anion(ONOO<sup>-</sup>)을 생성하고(Matkovic 등 1998), peroxynitrite anion은 췌장 β-cell을 파괴하여 인슐린 결핍을 초래하므로 포도당에 대한 β-cell의 예민도를 저하시키는 역할을 한다. Peroxynitrite anion에 의한 인슐린 생성의 저하는 세포내 포도당 이용률을 저하시키고, 당신생을 촉진시켜 고혈당을 초래하게 되는데, 결국 고혈당은 vascular oxidation 대사에 이상을 초래하여 유리기를 생성하게 되고, 생성된 유리기는 β-cell의 자동 면역 기능을 파괴함으로써 고혈당이 정상화되지 못하고 계속 그 상태로 유지된다(Kahn CR 1985).

STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 쥐에 cysteine 화합물을 투여한 결과 다소의 혈당 감소 경향은 보였으나, 유의한 정도는 아니었다(Table 3). 그러나 공복시 다량의 포도당을 투여한 후 혈당의 변화를 관찰하는 방법인 당부하검사(glucose tolerance test, GTT)의 결과를 살펴보면(Fig. 1) N-acetyl cysteine(NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC) 및 S-methyl cysteine(SMC) 등 각 cysteine 화합물 투여군들의 내당능 향상 결과를 관찰할 수 있었다. Fig. 1에서 정상 비당뇨군은 포도당 용액을 경구 투여한 후 혈당이 차츰 증가하여 30분 후에 최고 혈당에 도달하였으며, 그 후 시간이 지남에 따라 빠른 속도로 감소하여 90분 후에는 포도당 용액 경구 투여 전의 초기 혈당으로 되돌아 왔다.

당뇨 대조군(STZ control)은 포도당 투여 후 혈당의 급격한 상승을 보여 30분에 최고 혈당을 보였으며, 60분에도 30분과 유사하게 높은 혈당이 유지됨을 볼 수 있었다. 이 때 최고 혈당은 정상 비당뇨군에 비하여 현저히 높았으며, 그 후 시간이 지남에 따라 점차 혈당이 감소하였으나, 정상 비당뇨군이 90

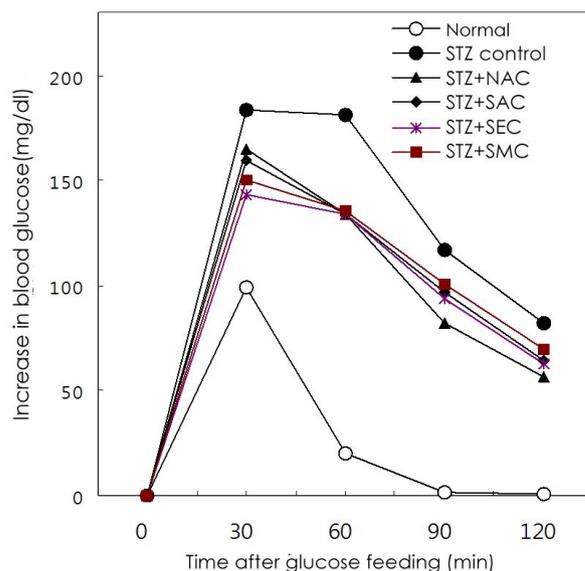


Fig. 1. Changes in blood glucose level after glucose feeding for glucose tolerance test.

분 후에 초기 혈당으로 돌아온 것과는 달리 당뇨 대조군은 120분 후에도 아직 높은 혈당을 유지함으로써 정상 혈당으로 되 돌아오는 속도가 매우 느린 것을 보여주었다. 그러나 cysteine 화합물 투여군들은 종류별로 약간의 차이는 있으나 대체로 포도당 투여 후 30분에 측정된 혈당이 당뇨 대조군에 비하여 낮았고 특히 60분 후에는 당뇨 대조군과 달리 비교적 신속한 감소를 보였다. 이러한 결과를 살펴볼 때 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 쥐에 있어서 cysteine 화합물 투여는 식후 혈당의 급격한 상승을 억제하고, 최고 혈당에 도달한 이후 혈당의 감소 속도를 빠르게 하여 초기 혈당으로 되돌아오는 시간을 단축시킴으로써 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 흰쥐의 식후 혈당 개선에 도움을 줌으로써 다음, 다식, 당뇨 등 당뇨 증세를 완화하는데 기여하는 것으로 사료된다.

Table 3. Effects of cysteine compounds on plasma glucose concentration in STZ-induced diabetic mice

	Plasma glucose (mg/dl)
Normal	80.64± 7.81 <sup>a</sup>
STZ control	387.93±39.15 <sup>b</sup>
STZ+NAC	359.92±36.78 <sup>b</sup>
STZ+SAC	336.83±45.36 <sup>b</sup>
STZ+SEC	346.29±54.60 <sup>b</sup>
STZ+SMC	343.45±58.40 <sup>b</sup>

Mean±SD(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different(p>0.05).

4. 혈장 GOT, GPT

STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 쥐에 cysteine 화합물을 투여한 후 혈장 GOT와 GPT 변화를 Table 4에 나타내었다. 혈장 GOT와 GPT는 간에 종양이나 염증 등 간세포의 손상 시 혈액으로 다량 유출되어 혈액에 증가됨으로써 간 손상을 나타내는 지표로 이용되는 효소이다. 본 연구에서 혈장 GOT와 GPT 두 지표 모두 당뇨 대조군 동물에서 정상 비당뇨군에 비해 높은 수치가 관찰되었으며, 이는 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 모델을 이용한 타 연구 결과와 유사한 결과이며(Han 등 2009), STZ에 의한 당뇨 유발과 고혈당으로 인한 간 기능 대사의 저하로 사료된다. 한편, cysteine 화합물 투여군에서는 당뇨 대조군(STZ control)에 비하여 상대적으로 낮은 GOT,

**Table 4. Effects of cysteine compounds on plasma GOT and GPT activities**

	GOT (Karmen/ml)	GPT (Karmen/ml)
Normal	32.73±3.26 <sup>c</sup>	15.93±2.11 <sup>c</sup>
STZ control	56.12±6.38 <sup>a</sup>	31.60±3.42 <sup>a</sup>
STZ+NAC	43.86±5.35 <sup>b</sup>	22.51±2.77 <sup>b</sup>
STZ+SAC	41.52±7.03 <sup>bc</sup>	23.96±2.98 <sup>b</sup>
STZ+SEC	43.34±5.86 <sup>b</sup>	21.95±3.10 <sup>b</sup>
STZ+SMC	44.01±6.42 <sup>b</sup>	24.13±2.87 <sup>b</sup>

Mean±S.D.(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different( $p>0.05$ ).

GPT값이 관찰되어 이들 cysteine 화합물이 항산화 활성 등을 통하여 STZ 당뇨 쥐의 간 기능 대사 저하를 일부 개선하는 것으로 사료된다.

### 5. 혈장 지질 및 동맥경화지수

당뇨 환자의 합병 증세 중 하나는 고지혈증으로서 혈장 콜레스테롤과 중성지질의 농도가 증가됨과 함께 LDL-cholesterol의 증가와 HDL-cholesterol의 감소를 수반하여 심혈관계 질환의 주요 원인으로 작용한다. STZ 투여에 의해 당뇨를 유도한 후 cysteine 화합물을 투여한 당뇨 쥐의 혈장 콜레스테롤과 중성지질 및 동맥경화유발지수 변화를 Table 5와 6에 나타냈다. 당뇨군은 정상 비당뇨군에 비해 혈장 총 콜레스테롤과 중성지질 및 LDL-cholesterol 농도가 증가하여 Kim HS(2004)의 결과와 유사한 결과를 보이고, HDL-cholesterol의 농도가 감소하여 동맥경화유발지수를 상승시키는 결과를 보였다. 반면, cysteine 화합물의 투여는 혈장 총 콜레스테롤과 중성지질 농도를 다소 감소시키고, HDL-cholesterol의 농도의 증가와 LDL-cholesterol 농도의 감소를 가져와 전반적으로 동맥경화유발지수를 개선시키는 결과를 보였다.

당뇨병 환자의 주요 대사적 특징은 혈당 농도의 상승과 지질대사의 비정상성이다(Coulston & Hollenbeck 1988). 당뇨병 환자의 약 90% 이상을 차지하는 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 가장 많은 지질대사의 비정상성은 중성지방의 증가 및 HDL-콜레스테롤의 감소이며(Goldberg RB 1981; Reaven KM 1987), 이와 같은 고지혈증과 혈중 HDL-콜레스테롤 농도의 감소는 당뇨병의 주요 합병증인 관상동맥 질환의 위험인자로 확인되었다(West 등 1983). 관상동맥경화성 심장병을 비롯한 순환기계통 질환의 발생에 혈중 지질, 특히 콜레스테롤의 농도가 주요 인자로 작용한다는 것은 널리 알려져 왔다. 따라서 당뇨병 관리에서 가장 중요한 식이요법의 주요 목표는 혈당 조절의 개선과 정상적인 혈중 지질 및 지단백 농도를

**Table 5. Plasma concentrations of total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol**

	Total cholesterol	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol
Normal	60.04±5.34 <sup>b</sup>	13.64±1.72 <sup>a</sup>	27.32±3.99 <sup>b</sup>
STZ control	81.24±9.68 <sup>a</sup>	9.10±1.05 <sup>b</sup>	34.46±5.76 <sup>a</sup>
STZ+NAC	75.53±9.58 <sup>a</sup>	12.96±1.83 <sup>a</sup>	29.93±6.73 <sup>ab</sup>
STZ+SAC	73.58±9.35 <sup>a</sup>	11.90±2.42 <sup>a</sup>	28.56±6.18 <sup>ab</sup>
STZ+SEC	75.71±8.18 <sup>a</sup>	11.71±1.90 <sup>ab</sup>	29.86±5.82 <sup>ab</sup>
STZ+SMC	73.58±8.88 <sup>a</sup>	12.46±1.86 <sup>a</sup>	26.88±5.93 <sup>b</sup>

Mean±S.D.(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different( $p>0.05$ ).

**Table 6. Effects of cysteine compounds on plasma triglyceride concentration and atherogenic index of plasma**

	Triglyceride	AIP
Normal	95.358±9.89 <sup>b</sup>	0.85±0.08 <sup>c</sup>
STZ control	188.37±19.79 <sup>a</sup>	1.32±0.05 <sup>a</sup>
STZ+NAC	163.26±18.57 <sup>a</sup>	1.10±0.07 <sup>b</sup>
STZ+SAC	165.58±17.08 <sup>a</sup>	1.15±0.11 <sup>b</sup>
STZ+SEC	170.70±18.88 <sup>a</sup>	1.17±0.11 <sup>b</sup>
STZ+SMC	171.16±18.41 <sup>a</sup>	1.14±0.08 <sup>b</sup>

AIP: atherogenic index of plasma. Values are mean±S.D.(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different ( $p>0.05$ ).

유지함으로써 관상동맥질환 합병증의 위험을 감소시키는 것이다.

당뇨병 환자들에게 고지혈증 유병률이 높은 이유는 당뇨로 인한 인슐린 분비와 기능의 저하로 세포 내 포도당 이용률이 현저히 감소하면서 세포의 에너지원으로 포도당 대신 지방을 이용하기 위해서 very low density lipoprotein(VLDL) 합성이 증가되고(Sheng 등 1988), 당뇨로 인한 high density lipoprotein(HDL)의 구조 변화와 HDL의 apolipoprotein A-I의 당화로 HDL-콜레스테롤이 cholesteryl ester transfer protein에 의해 VLDL, low density lipoprotein(LDL) 등으로 이동되기 때문으로 생각된다(Franois B 1996).

Morel & Chisolm(1989)은 STZ 투여에 의해 유발된 당뇨 쥐에서 지질 과산화물이 증가되고, 혈장 지단백 중 VLDL과 LDL의 산화가 촉진되고, 이에 의한 세포 독성이 나타났다고 보고하였다. 당뇨병에서의 지질 과산화의 증가 정도는 당화 혈색소 및 혈당의 조절 정도, 유병 기간, 연령, 혈관 합병증의 유무 등과 상관관계가 있으며, 이러한 지질 과산화의 증가는 생체막의 구조와 기능의 변화 등을 통하여 당뇨병의 합병증 발생과 연관될 수 있다(Lalla 등 2000).

**Table 7. Effects of cysteine compounds on cholesterol and triglyceride contents in liver**

	Cholesterol (mg/g)	Triglyceride (mg/g)
Normal	2.10±0.18 <sup>ns</sup>	4.99±0.46 <sup>b</sup>
STZ control	2.09±0.17	6.31±0.58 <sup>a</sup>
STZ+NAC	1.93±0.18	4.27±0.56 <sup>b</sup>
STZ+SAC	2.05±0.23	4.35±0.51 <sup>b</sup>
STZ+SEC	1.98±0.22	3.97±0.43 <sup>c</sup>
STZ+SMC	1.94±0.23	4.05±0.44 <sup>bc</sup>

Mean±S.D.(n=6). Means sharing a common superscript letter(s) are not significantly different( $p>0.05$ ). <sup>ns</sup>: not significantly different( $p>0.05$ ).

## 6. 간 지질

고지혈증과 함께 당뇨 환자의 합병 증세 중 또 하나는 간에 중성지질이 많이 침착되어 간 기능이 저하되는 지방간 증상이다. Table 7은 *Allium* 속 cysteine 화합물을 투여한 당뇨 쥐의 간 지질 농도를 나타낸 것이다. 간 조직의 콜레스테롤 농도는 정상 비당뇨군과 당뇨군 사이에 큰 차이가 관찰되지 않았으며, 또한 cysteine 화합물을 투여한 군도 큰 차이를 보이지 않았다. 반면, 중성지질 농도는 당뇨군이 정상 대조군에 비하여 높은 것으로 나타났으며, 당뇨군 중 cysteine 화합물 투여군들은 모두 당뇨 대조군에 비하여 낮았으며, cysteine 화합물 투여군들 중 특히 SEC 투여군이 가장 낮은 값을 보였다.

## 요 약

Streptozotocin(STZ)으로 유도된 당뇨 쥐에서 마늘, 양파 등 *Allium* 속(屬) 식물에 함유되어 있는 N-acetyl cysteine(NAC), S-allyl cysteine(SAC), S-ethyl cysteine(SEC) 및 S-methyl cysteine(SMC) 등 organocysteine 화합물이 혈당과 포도당 내성 및 혈장과 간 조직의 지질 농도에 미치는 영향을 살펴보았다. NAC, SAC, SEC 및 SMC 등 cysteine 화합물 투여는 STZ 당뇨로 인한 다음, 다식, 다뇨 및 체중 감소 증세를 일부 개선시키고, 내당능을 향상시키는 결과를 보였다. 당뇨 쥐에 있어서 cysteine 화합물의 투여는 혈장 총 콜레스테롤과 중성지질 농도에는 큰 영향을 미치지 않았으나, HDL-cholesterol의 농도의 증가와 LDL-cholesterol 농도의 감소를 통해 전반적으로 동맥경화 유발지수를 개선시키는 결과를 보였으며, 간 조직 중성지질 농도를 낮추어 당뇨군의 지방간 증세를 완화시키고 아울러 혈장 GOT, GPT 활성을 감소시켜 간 보호 효과를 보였다. 이들 결과를 볼 때 NAC, SAC, SEC 및 SMC 등 cysteine 화합물은 STZ에 의해 유도된 당뇨 쥐에 있어 당대사 조절과 함께 지질대사 조절을 통해 지질대사 이상으로 인한 합병증 유발

을 완화시킬 수 있는 가능성이 있다고 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2007년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국 학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구(KRF-2007-521-F00065)의 일부이며, 지원에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20:470-475
- Anderson JW. 1990. Dietary fiber and nutrition management of diabetes mellitus In: Chen SC, ed. Proceedings of Kellogg International Symposium on Dietary Fiber. pp.59-68. Center for Academic Publications, Japan
- Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. 1970. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 11:583-595
- Coulston AM, Hollenbeck CB. 1988. Source and amount of dietary carbohydrate in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Top Clin Nutr* 3:17-24
- Dobiasova M, Frohlich J. 2001. The plasma parameter log(TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma(FERHDL). *Clin Biochem* 34:583-588
- Folch J, Lees M, Stanley GHS. 1957. A simplified method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226:497-509
- Franois B. 1996. Non-insulin dependent diabetes and reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 124(suppl):S39-S42
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502
- Goldberg RB. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4:561-572
- Han HJ, Kim HJ, Chong MS, Cho HE, Choi YH, Lee KN. 2009. Effect of red ginseng with processed sulfur extracts on serum lipids concentration and metabolic variables in diabetic rats. *Kor J Herbology* 24:89-98
- Health Insurance Review & Assessment Service. 2009. 2008 National Health Insurance Statistical Yearbook. pp.6, pp.544

550. National Health Insurance Corporation
- Hsu CC, Huang CN, Hung YC, Yin MC. 2004. Five cysteine-containing compounds have antioxidant activity in Balb/cA mice. *J Nutr* 134:149-152
- Kahn CR. 1985. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 36:249-251
- Kim HS. 2004. Effects of the *Prunus persica* Batsch var. *davidiana* Max. extract on the blood glucose and serum lipid components in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Food & Nutr* 17:337-345
- Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. 2000. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology* 23:50-62
- Lin CC, Yin MC, Hsu CC, Lin MP. 2004. Effect of five cysteine-containing compounds on three lipogenic enzymes in Balb/cA mice consuming a high saturated fat diet. *Lipids* 39: 843-848
- Lin CC, Yin MC, Liu WH. 2008. Alleviative effects of s-allyl cysteine and s-ethyl cysteine on MCD diet-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 46:3401-3406
- Liu L, Yeh YY. 2001. Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids* 36:395-400
- Matkovic B, Kotorman M, Varga IS, Hai DQ, Varga C. 1998. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 85:29-38
- Min HK, Yoo HJ, Lee HK, Kim EJ. 1981. Changing patterns of the prevalence of diabetes mellitus in Korea. *J Kor Diabetes Assoc* 6:1-4
- Morel DW, Chisolm GM. 1989. Antioxidative treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity. *J Lipid Res* 30:1827-1834
- Park JS, Yang JS, Hwang BY, Yoo BK, Han K. 2009a. Effect of yacon tuber extract and its constituent, chlorogenic acid, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomol Ther* 17:256-262
- Park YK, Kim JS, Jeon EJ, Kang MH. 2009b. The improvement of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract supplementation on the blood glucose and cellular DNA damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 42:5-13
- Preston AM, Tome J, Morales JJ, Milan L, Cuevas AA, Medina J, Santiago JA. 1991. Diabetic parameters 58 weeks after injection with streptozotocin in rats fed basal diets or diets supplemented with fiber, mineral and vitamins. *Nutr Res* 11:895-906
- Reaven KM. 1987. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 83:31-40
- Reitman S, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 28:58-63
- Sheng J, Yuji M, Kenji M, Shinji K, Tadash, N, Katsuto T, Masharu K, Seiichiro T. 1988. Increased activity of intestinal Acyl-Co A: Cholesterol acyltransferase in rats with streptozotocin-induced diabetes and restoration by insulin supplement. *Diabetes* 37:342-346
- Takada N, Yano Y, Wanibuchi H, Otani S, Fukushima S. 1997. S-methylcysteine and cysteine are inhibitors of induction of glutathione S-transferase placental form-positive foci during initiation and promotion phases of rat hepatocarcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 88:435-442
- Vijayaraghavan M, Wanibuchi H, Takada N, Yano Y, Otani S, Yamamoto S, Fukushima S. 2000. Inhibitory effects of S-methylcysteine and cysteine on the promoting potential of sodium phenobarbital on rat liver carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 91:780-785
- Welch C, Wuarin L, Sidell N. 1992. Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl cysteine on human neuroblastoma cells *in vitro*. *Cancer Lett* 63:211-219
- West KM, Ahuja MS, Bennett PH. 1983. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 6:361-369
- Yoon JA, Son YS. 2009. Effects of *Opuntia ficus-indica* complexes B(OCB) on blood glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Food & Nutr* 22:48-56

접 수 : 2010년 6월 28일  
 최종수정 : 2010년 7월 8일  
 채 택 : 2010년 7월 19일