

흰쥐에서 Streptozotocin에 의해 유도된 당뇨병에 대한 Melatonin의 효과

계명대학교 의과대학 생화학교실

이리라 · 김여희 · 박춘식 · 여미영 · 문교철

Effect of Melatonin on the Diabetes Mellitus Induced by Streptozotocin in Rats

Ri-Ra Lee, You-Hee Kim, Chun-Sik Kwak, Mi-Young Yeo, Kyo-Cheol Mun

Department of Biochemistry, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

- Abstract -

Background: Oxygen free radicals are related to the pathogenesis and development of diabetes mellitus. The effect of melatonin, a known powerful antioxidant, was studied diabetes mellitus induced by streptozotocin in male Sprague-Dawley rats.

Methods: Diabetes was induced by the intraperitoneal injection of streptozotocin at 65 mg per kg of body weight. To know the effects of melatonin, two doses of 10 mg of melatonin per kg of body weight were administered intraperitoneally, the first simultaneously with the streptozotocin, and the second after a further 72 hours. The rats were then sacrificed at the 7th day after the first injection. The parameters including the levels of blood glucose, hemoglobin A1C, malondialdehyde and antioxidant enzymes were analysed to evaluate the diabetic state and the degree of lipid peroxidation by oxygen free radicals.

Results: The injection of streptozotocin caused significant increases in the levels of blood glucose, hemoglobin A1C and malondialdehyde. The injection of melatonin significantly reduced the levels of blood glucose and malondialdehyde.

Conclusion: These results suggest melatonin may have a protective effect on the oxidative damage in the diabetes induced by streptozotocin (*J Kor Diabetes Asso* 26:357~365, 2002).

Key Words: Diabetes Mellitus, Streptozotocin, Melatonin, Oxygen free radicals

서 론

당뇨병은 고혈당 및 이에 수반되는 대사 장애를 특징으로 하는 여러 가지 원인이 작용하는 질환군으로서 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍과 인슐린 표적세포에서의 인슐린저항성 증가에 의한 인슐린의 작용 저하 등에 의해 발병된다¹⁾. 이러한 당뇨병은 모든 대사성 질환 중 가장 높은 빈도를 차지하며 서구인에서는 인구의 6~7%가 당뇨병 환자로 알려져 있다¹⁾. 당뇨병의 병인을 연구하기 위한 방법으로 쥐에게 streptozotocin을 주입하여 당뇨병을 유발시키는 방법을 사용하고 있다^{2,3)}. 쥐에게 주입한 streptozotocin은 췌장의 beta 세포로 이동한 후 세포내의 미토콘드리아를 공격하며 이로 인해 미토콘드리아의 ATP 합성이 억제되고 따라서 미토콘드리아에서는 ADP의 농도가 증가한다²⁾. 이렇게 beta 세포에서 증가된 ADP는 이화과정에서 hypoxanthine과 xanthine으로 전환되며 다시 이들은 beta 세포에 고농도로 존재하는 xanthine oxidase의 촉매로 uric acid와 superoxide 음이온이 된다²⁾. 또한 streptozotocin은 직접적으로 xanthine oxidase를 활성화시키기도 하기 때문에 고농도의 xanthine oxidase는 그 촉매능이 상승되고 따라서 superoxide 음이온의 생성은 더욱 촉진된다²⁾. 즉 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발은 이와같은 일련의 과정에서 다량 생성된 superoxide 음이온이 직접 혹은 대사되어 beta 세포에 손상을 줌으로써 당뇨를 유발하게 되는 것²⁾으로 알려져 있다.

한편 포유류의 송과체 hormone인 melatonin은 활성 산소 중 peroxy radical과 가장 반응성이 강한 hydroxyl radical을 분해하는 것으로 알려져 있으며^{4,5)}, 기존에 알려진 다른 항산화제들 보다 강력한 것⁴⁾으로 밝혀져 주목을 받고있다. Melatonin은 safole과 같은 발암성 화학물질에 의한 DNA 손상, 방사선에 의한 손상 및 paraquat나 세균의 lipopolysaccharide에 의한 지질 과산화 등을 방지하며 활성산소에 의한 백내장 형성 억제 작용도 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 따라서 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발에 활성 산소가 관계되므로, 이는 melatonin에 의해 방지될 수 있을 것이다.

이 실험은 송과체 hormone인 melatonin이 streptozotocin에 의한 당뇨병 유발을 어느 정도 막을 수 있는지를 확인하고 그 기전을 이해하기 위하여 흰쥐에게 streptozotocin을 투여하고 melatonin을 투여한 후 혈당 및 당화 혈색소의 농도, 지질과산화의 지표인 malondialdehyde⁶⁾ 농도와 항산화 효소들의 활성도를 측정하였다.

대상 및 방법

1. 동물 및 처치

4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 280~320 g이 되는 Sprague-Dawley종의 수 흰쥐를 사용하였으며 다음과 같이 3군으로 나누었다. 대조군은 총 5마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 5% ethanolic saline 용액 4 mL와 1 mM citric acid 완충액(pH 4.5) 1 mL를 복강내로 주입하고 72시간 후 5% ethanolic saline 용액을 다시 4 mL를 주사한 후, 최초의 주사 후 1주일에 쥐를 희생시켜 채혈한 후 각종 측정 시료로 사용하였다. Streptozotocin 투여군(제 1군)은 총 6마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 5% ethanolic saline 용액을 4 mL와, 체중 kg당 65 mg의 streptozotocin을 1 mM citric acid 완충액(pH 4.5) 1 mL에 녹여 복강내로 주사하였다. 최초 주사 후 72시간에 다시 5% ethanolic saline 용액 4 mL를 주사하였으며, 최초의 주사 후 1주일에 쥐를 희생시켜 채혈한 후 각종 측정 시료로 사용하였다. Streptozotocin과 melatonin 투여한 melatonin 투여군(제2군)은 총 7마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 Floreani 등⁷⁾의 방법에 따라 5% ethanolic saline 용액 4 mL에 melatonin을 체중 kg당 5 mg이 주입되도록 녹인 액을 복강내 주사하고, 체중 kg당 65 mg의 streptozotocin을 1 mM citric acid 완충액(pH 4.5) 1 mL에 녹여 복강으로 주사하였다. 최초 주사 후 72시간에 다시 5% ethanolic saline 용액 4 mL에 melatonin을 체중 kg당 5 mg이 주입되도록 녹인 액을 다시 복강 주사하고, 최초의 주사 후 1주일에 쥐를 희생시키고 채혈한 후 각종 측정 시료로 사용하였다. 각 실험군은 개별 분리 수용하였으며 실험 전후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 시판되는 삼양유지사료 주식

회사 제품인 실험동물 사료를 물과 함께 자유로이 먹도록 하였다.

2. 당부하 시험 (glucose tolerance test)

Streptozotocin 투여군에서 당뇨병이 잘 유도되었는지 알아보기 위해 처음 streptozotocin 혹은 citrate buffer를 투여한 후 6일에 공복시와 포도당 (2 g/kg)을 피하에 주입한 후 30분 및 120분에 꼬리의 끝을 자라 모세 혈관 혈액을 채취하여 혈당 값의 변화를 관찰하는 당부하 시험을 실시하여 당뇨 발생을 확인하였다.

3. 방 법

채취한 혈액의 일부는 항응고제로 EDTA가 함유된 병에 담아 당화 혈색소 측정용으로 사용하였으며, 일부의 혈액은 실온에서 30분간 방치한 후 3,000 rpm으로 10분간 원심 분리하여 혈청을 얻어 혈당, malondialdehyde 및 항산화 효소들의 측정용 시료로 사용하였다. 혈당 및 케톤체의 측정은 각각 GLZyme 및 Uropaper 7 (Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 사용하였다. 당화 혈색소는 DiaSTAT (Bio-Rad, Hercules, California, USA)를 사용하여 측정하였다. 혈중 malondialdehyde양의 측정은 malondialdehyde가 thiobarbituric acid와 반응할 때 나타나는 붉은 색을 535 nm에서 측정하는 thiobarbituric acid assay 방법⁸⁾에 의하였다. 즉, 혈청을 0.25 N 염산에 0.375%의 thiobarbituric acid와 15% trichloroacetic acid를 함유한 시약과 혼합하고, 반응액을 100 °C 수용액 중에서 15분간 방치한 후 3,000 g로 5 분간 원심하여 얻은 상층액을 535 nm에서 측정하였다. 시료중 malondialdehyde 농도는 분자 흡광 계수 1.56×10^5 M-1 cm-1를 사용하여 계산하였다. 혈중 superoxide dismutase의 활성도 측정은 xanthine oxidase를 superoxide anion 발생 system으로 사용하여 nitroblue tetrazolium이 환원되는 양을 측정하는 Sun 등⁹⁾의 방법을 사용하였으며 이 효소 1 unit는 효소액을 넣지 않는 반응액중의 nitroblue tetrazolium 환원을 50% 억제하는 효소의 양으로 정하였다.

혈중 catalase 활성도의 측정은 과산화 수소를 기질로 사용하여 25 °C에서 30초 반응시키는 동안에 240

nm 파장에서 과산화 수소가 환원되어 감소하는 흡광도로써 효소 활성도를 측정하는 Nelson과 Kiesow¹⁰⁾의 방법에 의했으며 효소 활성도의 단위는 1분간에 1 mg의 단백질이 반응하여 환원시킨 과산화 수소를 mol로 나타내었다.

혈중 glutathione peroxidase의 활성도 측정은 환원형 glutathione, 과산화 수소 및 NADPH를 기질로 사용하고 glutathione reductase를 촉매로 하여 glutathione peroxidase 효소 시료와 함께 25 °C에서 5분간 반응시키는 동안에 환원형 glutathione이 과산화 수소에 의해 산화형 glutathione으로 되고, 이것이 glutathione reductase와 NADPH에 의해 환원형 glutathione으로 환원될 때 NADPH는 산화되며 이 NADPH가 NADP+로 산화되는 정도를 340 nm 파장에서 time scan을 하여 NADPH의 분자흡광계수 ($E_{340\text{ cm}} = 6.22\text{m}^{-1}\text{cm}^{-1}$)를 이용하여 효소의 활성도를 산출하는 방법인 Paglia와 Valentine¹¹⁾의 법에 의하였다. 이 효소 활성도의 단위는 1분간에 1 mL의 혈청이 반응하여 산화된 NADP+를 nmol로 나타내었다.

소변중의 포도당 및 케톤체의 검사는 Uropaper 7 (Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)을 사용하였다.

4. 통계

값은 평균±표준 편차로 나타내었고, 각군의 비교는 Student's t-test를 사용하였으며 p값이 0.05 이하를 유의 수준으로 하였다.

결 과

각 실험군의 혈중 포도당 농도는 Fig. 1과 같다. 즉, 대조군에서 혈청 포도당 농도는 134 ± 10 mg/dL이었으며, streptozotocin 투여군에서는 524 ± 99 mg/dL로 대조군의 포도당 농도에 비해 유의한 증가를 나타내었다 ($p < 0.001$). Melatonin 투여군에서 포도당 농도는 350 ± 137 mg/dL로 대조군의 포도당 농도인 134 ± 10 mg/dL에 비해 증가되었으나 ($p < 0.01$), streptozotocin 투여군의 포도당 농도보다는 유의한 감소를 나타내었다 ($p < 0.05$).

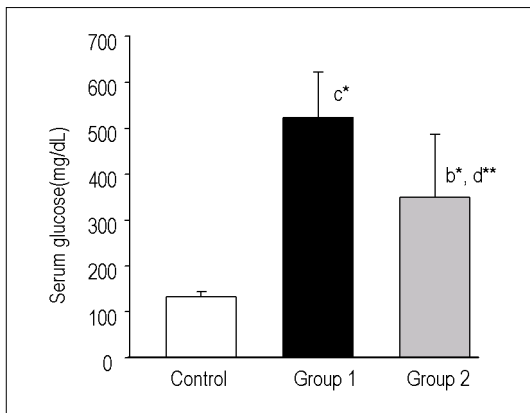


Fig. 1. Effect of melatonin on the glucose levels in rats. Significantly different from control* (b, $p<0.01$; c, $p<0.001$), and from group 1** (d, $p<0.05$). Experimental groups are described in Table 1 and text.

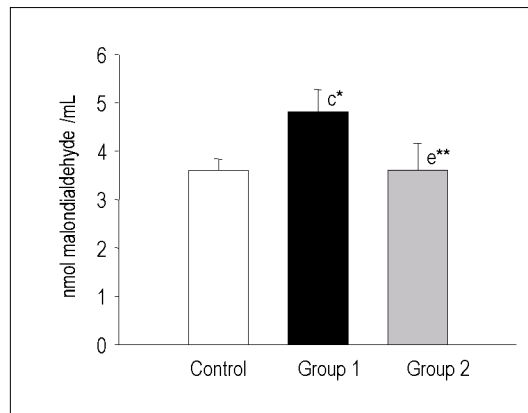


Fig. 3. Effect of melatonin on the malondialdehyde levels in rats. Significantly different from control* (c, $p<0.001$) and from group 1** (e, $p<0.05$). Experimental groups are described in Table 1 and text.

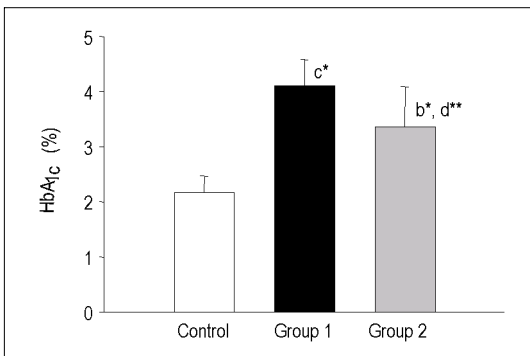


Fig. 2. Effect of melatonin on the glycosylated hemoglobin levels in rats. Significantly different from control* (b, $P<0.01$; c, $p<0.001$) and from group 1** (d, $P<0.05$). Experimental groups are described in Table 1 and text.

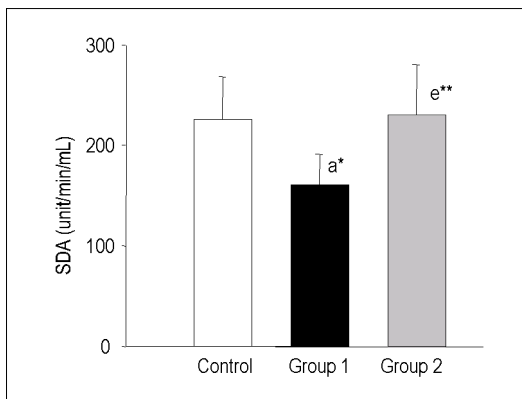


Fig. 4. Effect of melatonin on the superoxide dismutase activity(SDA) in rats. Significantly different from control* (a, $p<0.05$) and from group 1** (e, $p<0.01$). Experimental groups are described in Figure 1 and text. One unit of superoxide dismutase activity was defined as the amount which inhibited the reduction of cytochrome c by 50%. Experimental groups are described in Table 1 and text.

각 실험군에서 혈중 당화 혈색소 농도 변동은 Fig. 2와 같다. 즉, 대조군에서 혈중 당화 혈색소 농도는 $2.17 \pm 0.30\%$ 이었으며, streptozotocin 투여군에서는 $4.11 \pm 0.47\%$ 로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다 ($p < 0.001$). Melatonin 투여군에서는 당화 혈색소 농도는 $3.36 \pm 0.73\%$ 로 대조군의 당화 혈색소 농도에 비해 유의하게 증가되었으나 ($p < 0.01$), streptozotocin 투여군보다는 유의한 감소를 나타내었다 ($p < 0.05$).

각 실험군에서 혈중 malondialdehyde 농도 변동은 Fig. 3과 같다. 대조군에서 혈청 malondialdehyde 농도는 3.60 ± 0.24 nmol/mL이었으며, streptozotocin 투

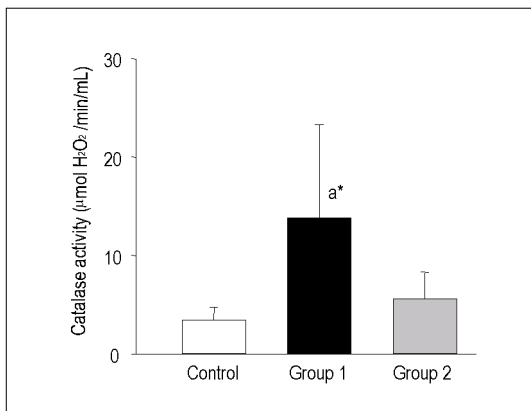


Fig. 5. Effect of melatonin on the catalase activity in rats. Significantly different from control* (a, $p < 0.05$). Experimental groups are described in Table 1 and text.

여군에서는 4.81 ± 0.46 nmol/mL로 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.001$). Melatonin 투여군에서는 malondialdehyde 농도는 3.61 ± 0.55 nmol/mL로 대조군과 비슷한 결과를 보였으나, streptozotocin 투여군보다는 감소하였다 ($p < 0.01$).

각 실험군에서 혈중 superoxide dismutase 활성 변동은 Fig. 4와 같다. 대조군에서 혈청 superoxide dismutase 활성도는 226 ± 42 unit/min/mL이었으며, streptozotocin 투여군에서는 161 ± 30 unit/min/mL로 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다 ($p < 0.05$). Melatonin 투여군에서는 230 ± 50 unit/min/mL로 대조군과 비슷한 결과를 나타내었으며, streptozotocin 투여군보다는 증가하였다 ($p < 0.01$).

각 실험군에서 혈중 catalase 활성도 변동은 Fig. 5와 같다. 대조군에서 혈청 catalase 활성도는 3.41 ± 1.34 μmol H₂O₂/min/mL이었으며, streptozotocin 투여군에서는 13.82 ± 9.47 μmol H₂O₂/min/mL로 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다 ($p < 0.05$). Melatonin 투여군에서는 5.57 ± 2.71 μmol H₂O₂/min/mL로 대조군에 비해서는 약간 증가되었고, streptozotocin 투여군보다는 감소하였으나 통계학적 의의는 없었다.

각 실험군에서 혈중 glutathione peroxidase 활성도 변동은 Fig. 6과 같다. 대조군에서 혈청 glutathione

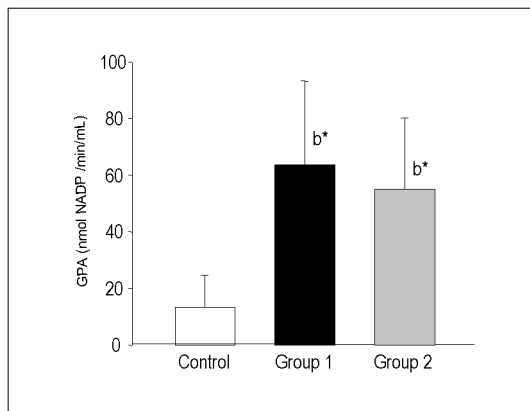


Fig. 6. Effect of melatonin on the glutathione peroxidase activity (GPA) in rats. Significantly different from control* (b, $p < 0.01$). Experimental groups are described in Table 1 and text.

peroxidase 활성도는 13.50 ± 11.23 nmol NADP+/min/mL이었으며, streptozotocin 투여군에서는 63.77 ± 29.57 nmol NADP+/min/mL로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다 ($p < 0.01$). Melatonin 투여군에서는 55.12 ± 25.14 nmol NADP+/min/mL로 대조군에 비해서는 유의한 증가를 나타내었으나 ($p < 0.01$), streptozotocin 투여군과는 큰 차이가 없었다.

대조군에서 소변중의 포도당은 모두 음성이었으나, streptozotocin 투여군 모두에서 4도 양성(++++, 2,000 mg/dL)을 나타내었으며, melatonin 투여군에서는 총 7예 중 6예에서 4도 양성을 1예에서 음성을 나타내었다 (Table 1).

혈중 케톤체는 대조군 5예 모두에서 음성 반응을 나타내었으나, streptozotocin을 투여군에서는 총 6예 중 3예에서 1도 양성(+, 5~40 mg/dL), 1예에서 위양성을 나타내었으며 2예에서는 음성을 나타내었다. Melatonin 투여군에서는 총 7예 중 1예에서 1도 양성, 2예에서 위양성(±, 2~5 mg/dL), 4예에서는 음성을 나타내었다 (Table 1).

소변중의 케톤체는 대조군에서는 모두 음성이었으나, streptozotocin 투여군에서는 6예 중 3예에서 2도 양성(++ , 40~100mg/dL)이었으며, 나머지는 모두 음성을 나타내었다. Melatonin 투여군에서는 7예 중 1예

Table 1. Parameters Related to Diabetes Mellitus

Parameters \ Groups	Control (n=5)	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=7)
1) Urine glucose			
Negative (-)	5	0	1
Four positive (++++, 2,000mg/dL)	0	6	6
2) Serum ketone bodies			
Negative (-)	5	2	4
False positive (±, 2~5mg/dL)	0	1	2
One positive (+, 5~40mg/dL)	0	3	1
3) Urine ketone bodies			
Negative (-)	5	3	6
Two positive (++, 40~100mg/dL)	0	3	1

Control; Control group, Group 1; The group which received only streptozotocin.

Group 2; The group which received melatonin with streptozotocin.

에서 2도 양성을 나타내었으며 나머지는 모두 음성을 나타내었다 (Table 1).

고 찰

활성 산소(oxygen free radical)는 쌍을 이루지 않는 전자를 가진 분자로서 우리 몸은 에너지 생성 과정, 정상적인 신진 대사 과정 및 면역 체계를 통해 끊임없이 생성한다^{12,13)}. 그러므로 이들 없이는 에너지를 생성 하지도 감염원과 싸우지도 못할 뿐만 아니라 신체에 필요한 화학 물질도 생성하지 못한다. 그러나 활성 산소는 반응성이 높아 생체 분자들의 구조와 기능을 변화시켜 신체에 손상을 끼치며 여러 가지 질병을 일으키는 원인으로 작용한다^{12~14)}. 이러한 과잉의 통제되지 않는 활성 산소의 세포 손상 작용이 지속되어 동맥 경화¹⁵⁾, 심장 질환^{16,17)}, 염증¹⁴⁾, 암^{14,18,19)} 및 노화^{18,20,21)} 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 활성산소는 인체에서 당뇨병 및 당뇨병의 각종 합병증에 관여하는 것^{2,22~24)}으로 알려져 있다.

활성 산소 중 superoxide 음이온이 가장 먼저 형성

되는데, 이 superoxide 음이온은 superoxide dismutase의 작용을 받아 과산화 수소가 되고 이 과산화 수소는 금속 이온의 작용을 받아 활성 산소 중 가장 반응성이 강한 hydroxyl radical을 형성하게 된다²⁵⁾. 이러한 hydroxyl radical을 제거하는 것으로 알려진 melatonin^{4,5)}이 streptozotocin에 의한 당뇨병 유발을 어느 정도 막을 수 있는지를 확인하고 그 기전을 이해하기 위하여 이 실험을 수행하였다.

이 실험에서 streptozotocin을 투여하였을 때 혈당 농도 및 당화 혈색소 농도는 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으며, 이러한 포도당 및 당화 혈색소 농도의 증가는 melatonin의 투여로 유의한 감소를 나타내었다. 그리고 streptozotocin을 투여하였을 때 혈당 농도 및 당화 혈색소 농도는 Zhao 등의 결과²⁶⁾와 비슷하였다. 또한 혈중 및 요중 케톤체의 출현 정도는 melatonin 투여군에서는 streptozotocin을 단독 투여하였을 때 보다 양성을 나타내는 정도가 훨씬 적었으며 음성을 나타내는 비율은 오히려 증가되었다. 이러한 결과로 볼 때 melatonin의 투여는 streptozotocin에 의한 당뇨병 유발을 완벽하게 막을 수는 없지만 유의하

게 혈당의 상승을 저해하는 효과는 나타낸다고 생각된다.

활성 산소에 의한 손상을 나타내는 지표로 사용되는 malondialdehyde 농도⁶⁾는 streptozotocin 투여군에서는 대조군에 비해 증가되었으나 melatonin과 streptozotocin을 함께 투여한 군(제2군)에서는 streptozotocin만을 투여한 군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 이는 melatonin 투여로 streptozotocin에 의한 산화적 손상이 감소함을 나타낸다고 생각된다.

Streptozotocin을 투여한 군에서 항산화 효소들인 superoxide dismutase의 활성도는 감소하였으며, Ichikawa 등²⁷⁾에 따르면 superoxide dismutase의 활성 저하는 superoxide 음이온의 과량 생성을 야기하여 superoxide 음이온에 의한 손상을 증가시킨다고 알려져 있는 만큼, streptozotocin을 투여한 군에서 superoxide dismutase의 활성도 감소는 streptozotocin에 의해 생성된 superoxide 음이온의 과산화 수소로의 전환을 차단하는 결과를 초래하게 되고 따라서 streptozotocin에 의한 손상을 증가시켜 malondialdehyde 생성량의 증가를 초래한 것으로 생각된다. Melatonin 투여군에서 superoxide dismutase의 활성은 증가되었다. 이는 Reiter 등²⁸⁾의 보고와 일치한다. 이러한 melatonin에 의한 superoxide dismutase 자극 효과와 활성 산소 처리 효과가 상승적으로 작용하여 활성 산소에 의한 손상을 줄인 것으로 생각된다.

Streptozotocin 투여군에서 catalase와 glutathione peroxidase의 활성도는 증가되었다. 이는 superoxide dismutase의 활성도 감소로 인해 유발되는 활성 산소에 의한 손상을 보상하기 위한 것으로 생각되나 자세한 이유에 대하여는 추후 추가로 연구하여야 할 것으로 생각된다. Melatonin 투여군에서는 catalase는 활성이 정상으로 회복되었으나 glutathione peroxidase의 활성은 여전히 증가된 상태로 유지되었다. Catalase의 활성 감소는 melatonin 투여로 활성 산소에 의한 손상이 줄어든 결과로 보이며, glutathione peroxidase의 활성도가 대조군에 비해 여전히 증가되어 있는 것은 Reiter 등²⁸⁾의 보고에서 밝혀진 바와 같이 melatonin이 glutathione peroxidase의 활성을 자극했기 때문이라 생각된다.

이상의 결과로 보아 melatonin은 superoxide

dismutase를 자극함으로써 streptozotocin에 의한 산화적 손상을 방지하여 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발을 어느 정도 방지하는 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: Streptozotocin 투여에 의해 유발된 당뇨병 쥐에서 항산화 작용이 있다는 것으로 알려진 melatonin의 효과를 알아보기 위하여 이 실험을 수행하였다.

방법: Sprague-Dawley종 숫 흰쥐에서 체중 kg당 65 mg의 streptozotocin을 단회 복강내 투여하여 당뇨병을 유발하였다. Melatonin의 투여는 streptozotocin 투여 시와 streptozotocin 투여 후 72시간에 각각 체중 kg당 5 mg의 melatonin을 복강 투여하였다. 최초 약물 투여 후 7일에 쥐를 희생시킨 후 혈당 농도와 당화혈색소의 농도, 지질 과산화의 지표인 malondialdehyde의 농도 및 항산화 효소 활성도 등을 측정하였다.

결과: Streptozotocin 투여 군에서는 대조군에 비해 혈중 포도당 농도, 당화혈색소 농도 및 malondialdehyde 농도는 유의한 증가를 나타내었으나 superoxide dismutase의 활성도는 감소를 나타내었다. Melatonin 투여군에서는 streptozotocin 투여군에 비해 혈중 포도당 농도와 malondialdehyde 농도가 낮아졌으며 superoxide dismutase의 활성도는 정상으로 회복되었다.

결론: Streptozotocin에 의해 유발된 당뇨병 쥐에서 melatonin은 산화적 손상을 방지하여 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발을 어느 정도 방지하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Powers AC: *Diabetes mellitus*. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. p.2109-2137, New York, McGraw-Hill, 2001
2. Kawada J: *New hypotheses for the mechanisms*

- of streptozotocin and alloxan inducing diabetes mellitus. *Yakugaku Zasshi* 112:773-791, 1992
3. Jorns A, Klemptner J, Tiedge M, Lenzen S: *Recovery of pancreatic beta cells in response to long-term normoglycemia after pancreas or islet transplantation in severely streptozotocin diabetic adult rats. Pancreas* 23:186-196, 2001
 4. Reiter RJ: *Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. Aging* 7:340-351, 1995
 5. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S: *Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci* 939:200-215, 2001
 6. Brown RK, Kelly FJ: *Peroxides and other products. In Punched NA, Kelly FJ, editors. Free Radicals. A practical approach. p.119-131, Oxford, Oxford University Press, 1996*
 7. Floreani M, Skaper SD, Facci L, Lipartiti M, Giusti P: *Melatonin maintains glutathione homeostasis in kainic acid-exposed rat brain tissues. FASEB* 11:1309-1315, 1997
 8. Buege JA, Aust SD: *Microsomal lipid peroxidation. In Colowick SP, Kaplan NO, editors. Methods in Enzymology, Vol 52, p 302-310, New York, Academic Press, 1978*
 9. Sun Y, Oberley LW, Li Y: *A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem* 34:497-500, 1988
 10. Nelson DP, Kiesow LA: *Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 °C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in UV). Anal Biochem* 49:474-478, 1972
 11. Paglia DE, Valentine WN: *Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med* 70:158-169, 1967
 12. Moslen MT: *Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. In Armstrong D, editor. Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy. p. 17-27, New York, Plenum Press, 1994*
 13. Punched NA, Kelly FJ: *Introduction. In Punched NA, Kelly FJ, editors. Free Radicals. A practical approach. p.1-8, Oxford, Oxford University Press, 1996*
 14. Lin CC, Hsu YF, Lin TC: *Antioxidant and free radical scavenging effects of the tannins of Terminalia catappa L. Anticancer Res* 21: 237-243, 2001
 15. Reaven PD: *Mechanisms of atherosclerosis: Role of LDL oxidation. In Armstrong D, editors. Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations and antioxidant therapy. p.113-128, New York, Plenum Press, 1994*
 16. Ferrari R: *Oxygen free radicals at myocardial level: Effect of ischemia and reperfusion. In Armstrong D, editor. Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy. p.99-112, New York, Plenum Press, 1994*
 17. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, De Franceschi M, Belardinelli R, Guazzi MD: *Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. Clin Chem* 47:887-892, 2001
 18. Ames BN, Shigenaga MK: *Oxidants are a major contributor to cancer and aging. In Halliwell B, Aruoma OI, editors. DNA and free radicals. p. 1-15, New York: Ellis Horwood, 1993*
 19. Brozmanova J, Dudas A, Henriques JA: *Repair of oxidative DNA damage. An important factor reducing cancer risk. Neoplasma* 48:85-93, 2001

20. Sikka SC: *Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. Curr Med Chem* 8: 851-62, 2001
21. Inal ME, Kanbak G, Sunal E: *Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. Clin Chim Acta* 305:75-80, 2001
22. Vinson J, Hus C, Possanza C, Drack A, Pane D, Davis R, Klock C, Graser K, Wang X: *Lipid peroxidation and diabetic complications: Effect of antioxidant vitamins C and E. In Halliwell B, Aruoma, editors. DNA and Free Radicals. p. 430-432, New York, Ellis Horwood, 1993*
23. Fabryova L, Cagan S: *Free oxygen radicals in atherosclerosis and diabetes mellitus. Bratisl Lek Listy* 96:23-29, 1995
24. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA: *Pathogenesis of diabetic neuropathy. Clin Neurosci* 4:365-370, 1997
25. Murray RK: *Red and white blood cells. In Murray RK, Granner DK, Mayer PA, Rodwell VW, editors. Harper's Biochemistry, 25th ed. p. 763-779, London, Appleton & Lange, 2000*
26. Zhao W, Devamanoharan PS, Henein M, Ali AH, Varma SD: *Diabetes-induced biochemical changes in rat lens: attenuation of cataractogenesis by pyruvate. Diabetes Obes Metab* 2: 165-174, 2000
27. Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T: *Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. Kidney Int* 45:1-9, 1994
28. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS: *Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. Horm Metab Res* 29:363-372, 1997