

흰쥐에서 Streptozotocin에 의해 유도된 당뇨병에 대한 운동과 Melatonin의 효과

계명대학교 의과대학 생화학교실, 계명대학교 체육대학¹

최혜정 · 장은주 · 김유현 · 김기진¹ · 문교철

Effects of Exercise and Melatonin on the Diabetes Mellitus Induced by Streptozotocin in Rats

Hye-Jung Choi, Eun-Ju Chang, Yu-Hyun Kim, Ki-Jin Kim¹ and Kyo-Cheol Mun

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

¹Department of Physical Education, Keimyung University, Daegu, Korea

The effects of melatonin and exercise on diabetes mellitus induced by streptozotocin in male Sprague-Dawley rats were studied. Diabetes was induced by the intraperitoneal injection of 65 mg of streptozotocin per kg of body weight. To know the effect of melatonin, a dose of 10 mg of melatonin per kg of body weight was administered intraperitoneally. And to know the effect of exercise, rats were performed exercise by a treadmill running at the speed of 10 m/minute, 8% of slope, for 60 minutes in a day for 1 week. The parameters including the levels of blood glucose, hemoglobin A_{1c}, and malondialdehyde analysed to evaluate diabetic state and the degree of lipid peroxidation by oxygen free radicals. The injection of streptozotocin caused significant increases in the levels of blood glucose, hemoglobin A_{1c} and malondialdehyde. Melatonin and exercise reduced significantly the levels of blood glucose, hemoglobin A_{1c} and malondialdehyde which were increased by streptozotocin injection. When the effect of melatonin and exercise in the diabetic rats was compared the exercise was more effective for normalizing the parameters which were changed by streptozotocin injection than melatonin. These results may suggest that melatonin and exercise are effective the oxidative damage in the diabetes induced by streptozotocin. Exercise is more protective for diabetes mellitus than melatonin.

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 인슐린 저

책임저자: 문교철

700-712, 대구광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 의과대학 생화학교실

Tel: 053-250-7786 Fax: 053-250-7095

E-mail: mun@dsmc.or.kr

항성 증가에 의한 인슐린의 작용 저하 등에 의해 발병된다¹⁾. 이러한 당뇨병은 모든 대사성 질환 중 가장 높은 비도를 차지하며 서구인에서는 인구의 6~7%가 당뇨병 환자로 알려져 있다²⁾. 당뇨병의 병인을 연구하기 위한 방법으로 쥐에게 streptozotocin을 주입하여 당뇨병을 유발시키는 방법을 사용하고 있다^{2,3)}. 쥐에게 주입한 streptozotocin은 쥐장의 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 촉진된다³⁾. 즉 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발은 이와 같은 일련의 과정에서 다량 생성된 superoxide 음이온이 직접 혹은 대사되어 beta 세포에 손상을 줌으로써 당뇨를 유발하게 되는 것²⁾으로 알려져 있다.

운동은 당뇨병에 대한 필수적인 치료 및 예방 방법의 하나로 포도당 이용도를 높이고 인슐린 감수성을 증가시켜 고혈당을 개선하는 것으로 알려져 있으며⁴⁾, 활성 산소 생성을 유발^{5,6)}하거나 억제^{6,7)}하는 것으로 알려져 있다. 한편 포유류의 송과체 hormone인 melatonin은 활성 산소 중 peroxyl radical과 가장 반응성이 강한 hydroxyl radical을 분해하는 것으로 알려져 있으며^{8,9)}, 기존에 알려진 다른 항산화제들 보다 강력한 것⁸⁾으로 밝혀져 주목을 받고 있다. Melatonin은 safrole과 같은 발암성 화학물질에 의한 DNA 손상, 방사선에 의한 손상 및 paraquat나 세균의 lipopolysaccharide에 의한 지질 과산화 등을 방지하며, 활성산소에 의한 백내장 형성억제 작용도 있는 것으로 알려져 있으며⁸⁾, streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발을 방지하는 효과도 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 따라서 당뇨에서 운동과 항산화제의 효과를 비교 평가하는 것은 의미가 있을 것으로 생각된다.

이 실험은 streptozotocin에 의한 당뇨에서 운동 및 항산화제의 영향을 비교 평가하고자 streptozotocin으로 당뇨병을 유발하고, 운동을 시키면서 melatonin을 투여하고, 혈당 및 당화 혈색소의 농도, 지질과산화의 지표인 malondialdehyde¹¹⁾ 농도를 측정하였다.

대상 및 방법

1. 동물 및 치치

4주 이상 같은 조건으로 사육한 체중 280~320 g이 되는 Sprague-Dawley 종의 숫 흰쥐를 사용하였으며, 다음과 같이 5 군으로 나누었다.

대조군은 총 10마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 5% ethanolic saline 용액 4 mL를 복강내 주사하고, 8시간 후 1 mM citric acid 완충액(pH 4.5) 1 mL를 복강내로 주입하였다. 최초의 주사 72시간 후 5% ethanolic saline 용액을 다시 4 mL를 주사하고, 최초의 주사 후 1주일에 쥐를 희생시켜 채혈한 후

각종 측정 시료로 사용하였다.

Streptozotocin 투여군(STZ군)은 총 10마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 5% ethanolic saline 용액을 4 mL를 복강내 주사하고 8시간 후 체중 kg 당 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 투여군(SM군)은 총 10마리로 쥐를 12시간 금식시킨 후 Floreani 등¹²⁾의 방법에 따라 5% ethanolic saline 용액 4 mL에 melatonin을 체중 kg 당 5 mg이 주입되도록 녹인 액을 복강내 주사하고, 8시간 후 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 kg 당 5 mg이 주입되도록 녹인 액을 다시 복강 주사하고, 최초의 주사 후 1주일에 쥐를 죽여 채혈한 후 각종 측정 시료로 사용하였다.

Streptozotocin을 투여한 후 운동을 시킨 군(SE군)은 총 6마리로 STZ군과 동일하게 실험하되 운동을 시켰다. 운동은 훈취용 트레드밀(전국기계, 서울, 한국)에서 1주 동안 적응 후 경사 8%, 평균속도 10 m/분으로 매일 60분씩 1주 동안 실시하였다.

Streptozotocin과 melatonin을 투여하고, 운동을 시킨 군(SME 군)은 총 6마리로 SM군과 동일하게 하되 운동을 시켰다. 운동은 훈취용 트레드밀(전국기계, 서울, 한국)에서 1주 동안 적응 후 경사 8%, 평균속도 10 m/분으로 매일 60분씩 1주 동안 실시하였다.

각 실험 군은 분리 수용하였으며, 실험 전후에 일정한 조건으로 사육하였다. 사료는 시판되는 삼양유지사료 주식회사 제품인 실험동물 사료를 물과 함께 자유로이 먹도록 하였다.

2. 당부하 시험

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 잘라 모세 혈관 혈액을 채취하여 혈당 값의 변화를 관찰하는 당부하 시험을 실시하여 당뇨 발생을 확인하였다.

3. 분석 방법

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, U.S.A.)를 사용하여 측정하였다.

혈중 malondialdehyde 양의 측정은 malondialdehyde가 thiobarbituric acid와 반응할 때 나타나는 붉은 색을 535 nm에서 측정하는 thiobarbituric acid assay 방법^[13]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 5분간 원심하여 얻은 상층액을 535 nm에서 측정하였다. 시료 중 malondialdehyde 농도는 분자 흡광 계수 $1.56 \times 10^5 M^{-1} cm^{-1}$ 를 사용하여 계산하였다.

혈청 단백질의 정량은 단백질이 alkaline biuret 시약 내의 구리 이온과 반응하여 형성된 청자색의 구리 침염 화합물을 540 nm 파장에서 비색 정량하는 방법을 이용한 Sigma 사(St. Louis, MO, 미국)의 kit를 사용하여 정량하였다.

혈청 albumin의 정량은 bromocresol green이 albumin과 반응하여 albumin 양에 비례하는 청색을 나타내는 것을 628 nm 파장에서 비색하는 방법을 이용한 Sigma 사(St. Louis, MO, 미국)의 kit를 사용하여 정량하였다.

각 실험 군 모두에게 물을 자유롭게 먹도록 하였으나, Fig. 1에서와 같이 운동을 시킨 SE 및 SME 군에서 탈수되어 있어, 탈수로 인한 실험 오차를 줄이기 위해 각 실험군의 단위는 단백 g 당으로 표시하였다.

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

4. 통 계

값은 평균 ± 표준 편차로 나타내었고, 각 군의 비교는 Mann-Whitney test를 사용하였으며, p값이 0.05 이하를 유의 수준으로 하였다.

결 과

각 실험군의 혈중 포도당 농도는 Fig. 1과 같다. 즉, 대조

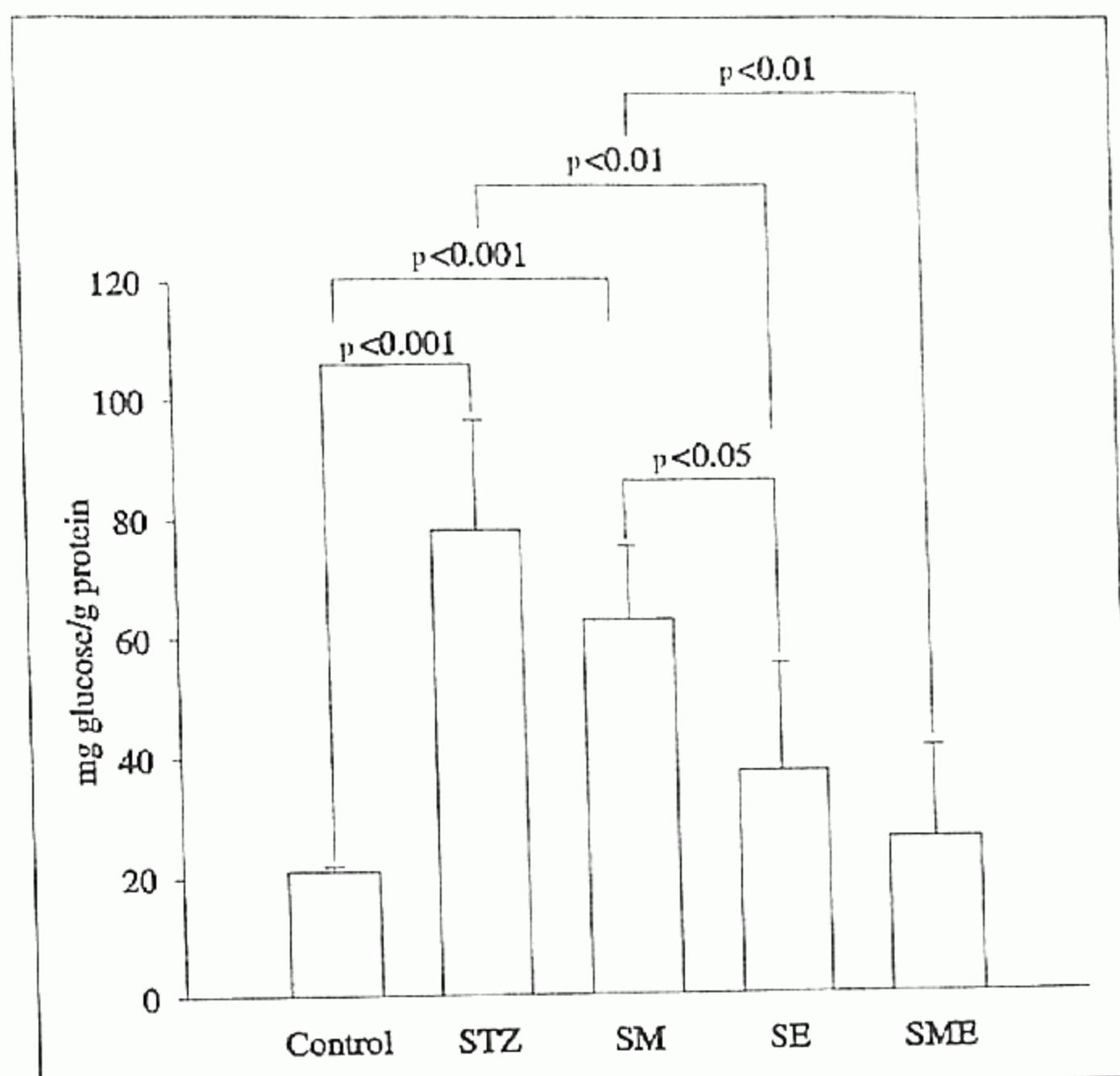


Fig. 1. Effect of exercise and melatonin on the glucose levels in rats. Control: Control group; STZ: The group which received only streptozotocin; SM: The group which received melatonin with streptozotocin; SE: The group which received streptozotocin with exercise; SME: The group which received streptozotocin, melatonin and exercise. Mann-Whitney test was done.

군에서 혈청 포도당 농도는 $20.87 \pm 0.90 \text{ mg/g protein}$ 이었으며, STZ군에서는 $78.41 \pm 18.35 \text{ mg/g protein}$ 으로 대조군의 포도당 농도에 비해 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.001$). SM 군에서 포도당 농도는 $63.21 \pm 12.30 \text{ mg/g protein}$ 으로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으나($p < 0.001$) STZ군에 비해서는 감소를 나타내었다($p = 0.063$). SE군에서 포도당 농도는 $37.50 \pm 18.12 \text{ mg/g protein}$ 으로 대조군과 유의한 차이가 없었으나, STZ군($p < 0.01$) 및 SM군($p < 0.05$)에 비해서는 유의한 감소를 나타내었다. SME군의 포도당 농도는 $26.12 \pm 15.60 \text{ mg/g protein}$ 으로 대조군 및 SE군과 유의한 차이가 없었으며, STZ 군($p < 0.001$) 및 SM군($p < 0.001$)에 비해서는 유의한 감소를 나타내었다.

각 실험군에서 혈중 당화 혈색소 농도 변동은 Fig. 2와 같다. 즉, 대조군에서 혈중 당화 혈색소 농도는 $2.17 \pm 0.28\%$ 이었으며, STZ군에서는 $4.06 \pm 3.27\%$ 로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다($p < 0.001$). SM군에서 당화 혈색소 농도는 $3.27 \pm 0.68\%$ 로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으나($p < 0.001$) STZ군에 비해서는 감소를 나타내었다($p = 0.063$).

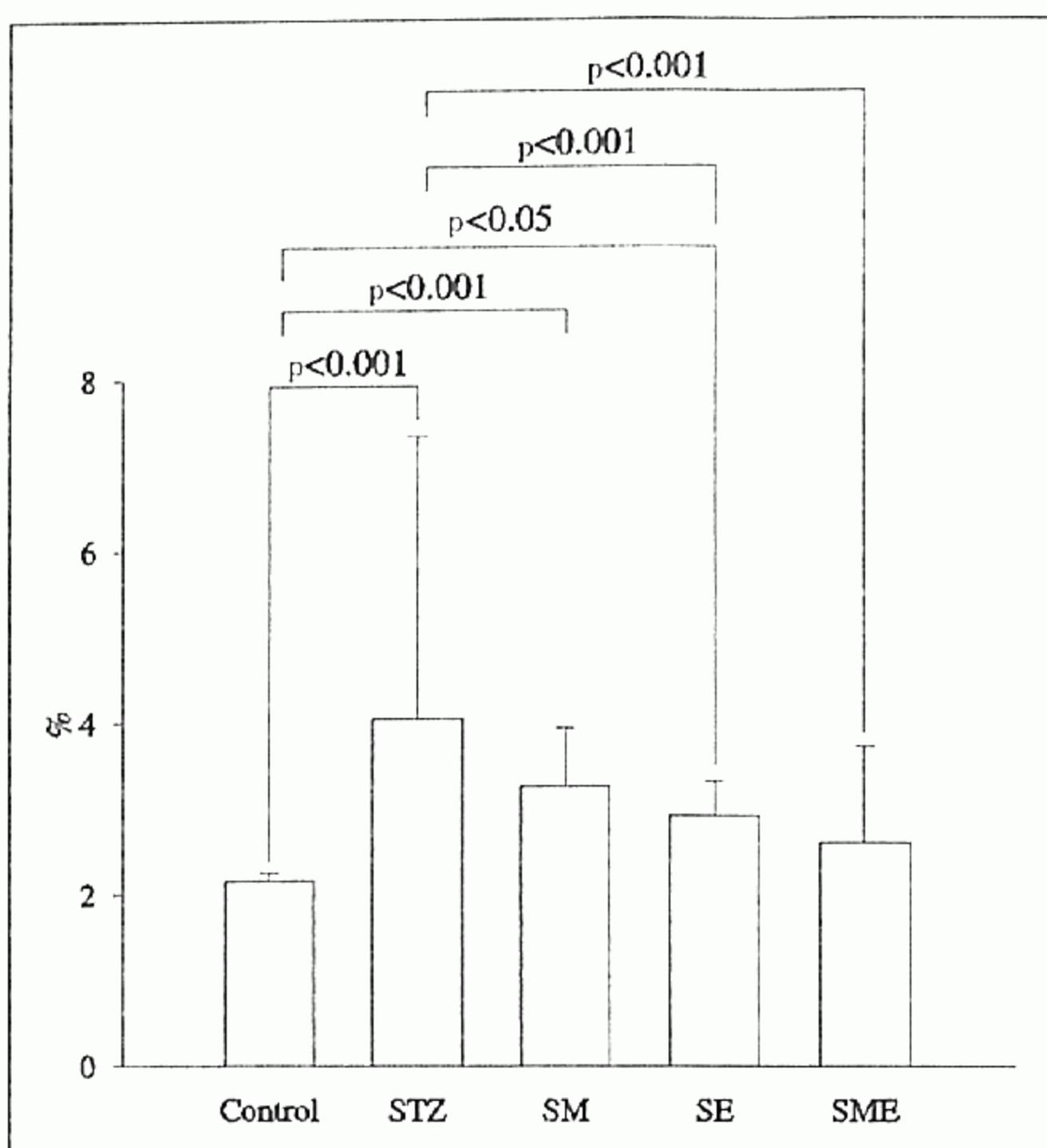


Fig. 2. Effect of exercise and melatonin on the glycosylated hemoglobin levels in rats. Experimental groups are described in text and Fig. 1. Mann-Whitney test was done.

SE 군에서 당화 혈색소 농도는 $2.92 \pm 0.41\%$ 로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으나($p<0.05$), STZ군에 비해 유의한 감소를 나타내었다($p<0.001$). SME군의 당화 혈색소 농도는 $2.60 \pm 1.13\%$ 로 대조군, SM군 및 SE군과 유의한 차이가 없었으며, STZ군에 비해 유의한 감소를 나타내 있다($p<0.001$).

각 실험군에서 혈중 malondialdehyde 농도 변동은 Fig. 3과 같다. 즉, 대조군에서 혈중 malondialdehyde 농도는 $45.72 \pm 7.24 \text{ nmol/g protein}$ 이었으며, STZ군에서는 $55.48 \pm 9.10 \text{ nmol/g protein}$ 으로 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다($p<0.01$). SM군에서 malondialdehyde 농도는 $45.52 \pm 11.52 \text{ nmol/g protein}$ 으로 대조군에 비해 유의한 변화가 없었으나, STZ군에 비해 감소를 나타내었다($p = 0.075$). SE군에서 malondialdehyde 농도는 $7.45 \pm 2.69 \text{ nmol/g protein}$ 으로 대조군($p<0.001$), STZ($p<0.01$) 및 SM군($p<0.001$)에 비해서 각각 유의한 감소를 나타내었다. SME군의 malondialdehyde 농도는 $8.95 \pm 2.56 \text{ nmol/g protein}$ 으로 대조군($p<0.001$), STZ($p<0.001$) 및 SM군($p<0.001$)에 비해서 각각 유의한 감소를 나타내었으나, SE군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

각 실험 군에서 혈중 총 단백질, 알부민 농도 및 알부민/

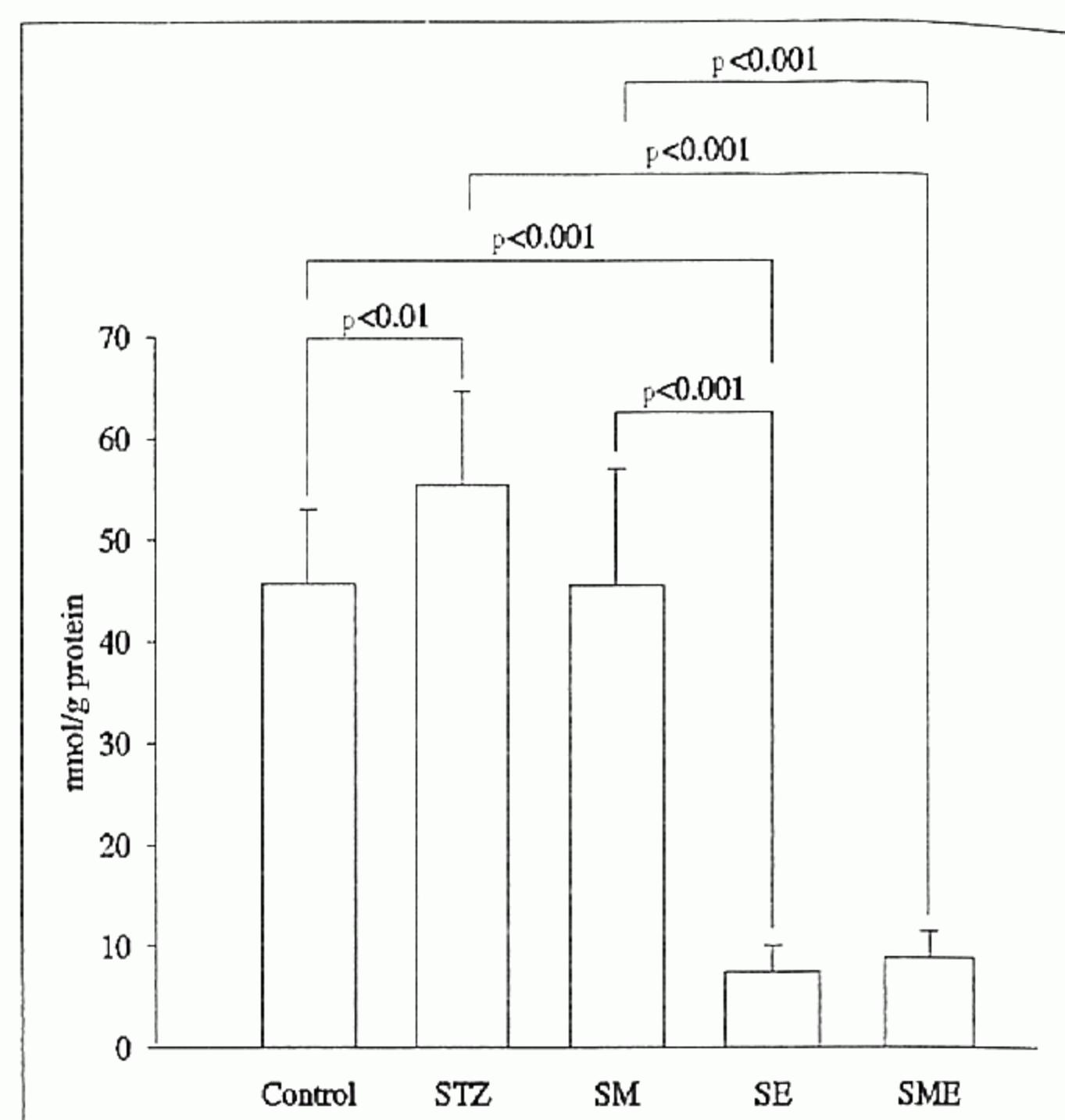


Fig. 3. Effect of exercise and melatonin on the malondialdehyde levels in rats. Experimental groups are described in text and Fig. 1. Mann-Whitney test was done.

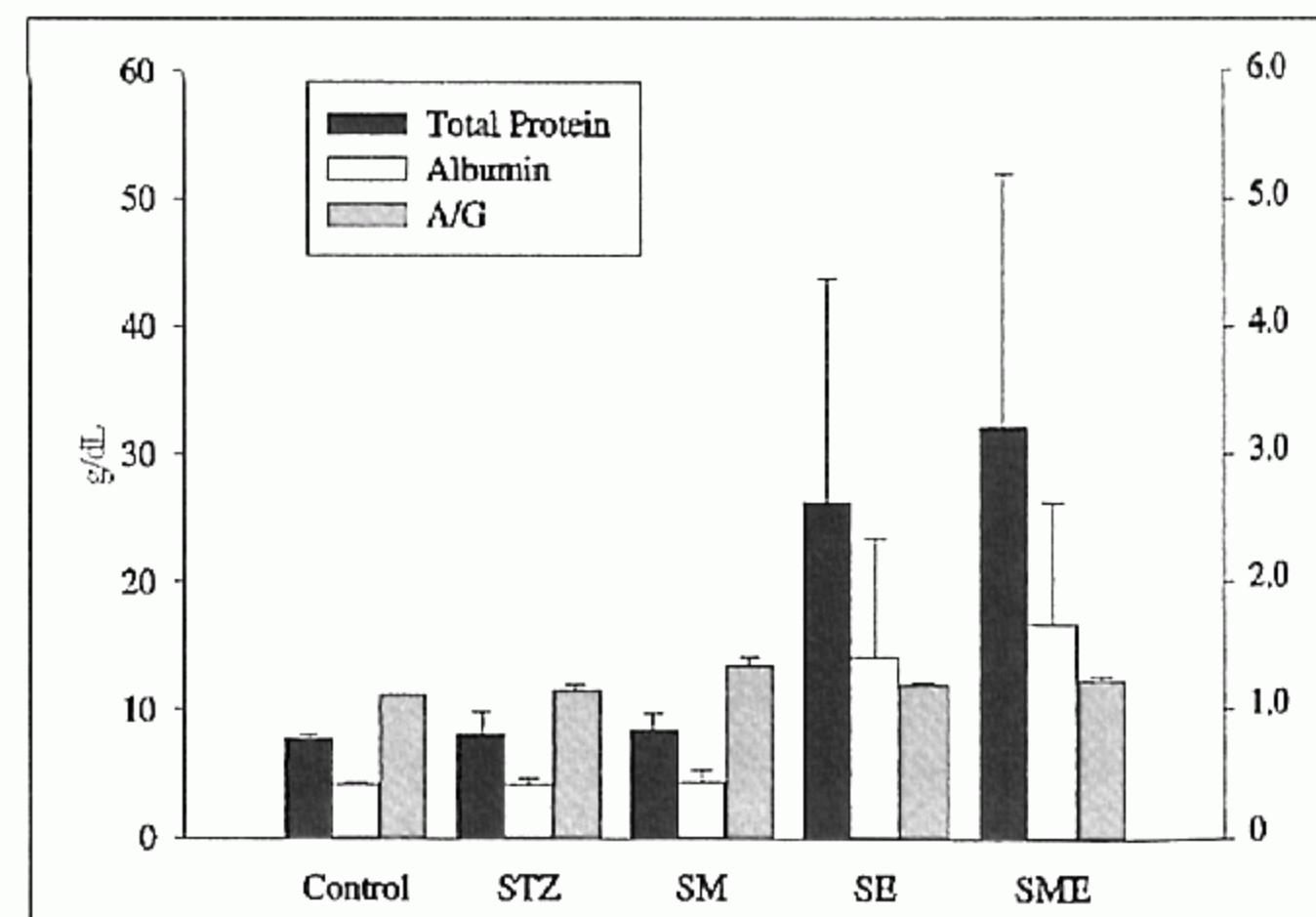


Fig. 4. Effect of exercise and melatonin on the serum total protein, albumin and A/G ratio in rats. Experimental groups are described in text and Fig. 1.

글로불린의 비(A/G ratio)의 변동은 Fig. 4와 같다. 즉, 대조군에서 혈중 총 단백질의 농도는 $7.72 \pm 0.4 \text{ g/dL}$ 었으며, STZ 군에서는 $8.1 \pm 1.8 \text{ g/dL}$, SM군에서는 $8.4 \pm 1.4 \text{ g/dL}$, SE군에서는 $26.2 \pm 17.5 \text{ g/dL}$, SME군에서는 $32.1 \pm 19.8 \text{ g/dL}$ 였다. 혈중 알부민의 농도는 $4.1 \pm 0.2 \text{ g/dL}$ 었으며, STZ군에서는 $4.2 \pm$

Table 1. Parameters Related to Diabetes Mellitus

| Parameters | Groups | Control (n=10) | STZ (n=10) | SM (n=10) | SE (n=6) | SME (n=6) |
|---------------------------------|--------|-------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| 1) Urine glucose | | | | | | |
| Negative(-) | | 10 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| One positive(+, 50 mg/dL) | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Two positive(++, 150 mg/dL) | | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| Four positive(+++, 1,000 mg/dL) | | 0 | 10 | 8 | 2 | 2 |
| 2) Serum ketone bodies | | | | | | |
| Negative(-) | | 10 | 2 | 4 | 0 | 1 |
| False positive(±, 2~5 mg/dL) | | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| One positive(+, 5~40 mg/dL) | | 0 | 6 | 4 | 3 | 3 |
| 3) Urine ketone bodies | | | | | | |
| Negative(-) | | 10 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| False positive(±, 2~5 mg/dL) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| One positive(+, 5~40 mg/dL) | | 0 | 1 | 6 | 2 | 4 |
| Two positive(++, 40~100 mg/dL) | | 0 | 6 | 3 | 1 | 2 |

Experimental groups are described in text and Fig. 1.

0.5 g/dL, SM군에서는 4.3±1.0 g/dL, SE군에서는 14.2±9.2 g/dL, SME군에서는 16.7±9.6 g/dL였다. 이들로부터 계산한 알부민/글로불린 비는 대조군에서 71.12±0.09이었으며, STZ 군에서는 1.16±0.39, SM군에서는 1.34±0.83, SE군에서는 1.20±0.21, SME군에서는 1.24±0.36이었다. 운동을 시킨 SE 및 SME군에서 총 단백질 및 알부민의 양이 증가되었으나, 알부민/글로불린 비는 모든 군에서 비슷하였다.

각 실험 군에서 소변중의 포도당 함유량은 Table 1과 같다. 즉, 대조군에서 소변중의 포도당은 모두 음성이었으나, STZ군 모두에서 4도 양성(+++, 1,000 mg/dL)을 나타내었다. SM군에서는 총 10예 중 8예에서 4도 양성을, 1예에서 1도 양성(+, 50 mg/dL)을, 1예에서 음성을 나타내었다. SE군에서는 총 6예 중 2예에서 4도 양성, 3예에서 2도 양성(++, 150 mg/dL), 1예에서 1도 양성을 나타내었다. SME군에서는 총 6 예 중 2예에서 4도 양성, 4예에서 2도 양성을 나타내었다.

각 실험 군에서 혈중 케톤체 함유량은 Table 1과 같다. 즉, 대조군에서 혈중 케톤체는 모두 음성이었으나, STZ군에서는 총 10예 중 6예에서 1도 양성(+, 5~40 mg/dL), 2예에서 trace (±, 2~5 mg/dL), 2예에서 음성을 나타내었다. SM군에서는 총 10예 중 4예에서 1도 양성, 2예에서 trace, 4예에서 음성을 나타내었다. SE군에서는 총 6예 중 3예에서 1도 양성, 3예에서 trace를 나타내었다. SME군에서는 총 6예 중 3예에서 1도 양성, 2예에서 trace, 1예에서 음성을 나타내었다.

각 실험 군에서 소변 중의 케톤체 함유량은 Table 1과 같다. 즉, 대조군에서 소변 중 케톤체는 모두 음성이었으나, STZ군에서는 총 10예 중 6예에서 2도 양성(++, 40~100 mg/dL), 1예에서 1도 양성(+, 5~40 mg/dL), 3예에서 음성을 나타내었다. SM군에서는 총 10예 중 3예에서 2도 양성, 6예에서 1도 양성, 1예에서 음성을 나타내었다. SE군에서는 총 6예 중 1예에서 2도 양성, 2예에서 1도 양성, 3예에서 음성을 나타내었다. SME군에서는 총 6 예 중 2예에서 2도 양성, 4예에서 1도 양성, 2예에서 음성을 나타내었다.

고 칠

당뇨병은 매우 다양한 유전적, 환경적 요인에 의해 발병하며 당뇨로 인한 대사합병증이 만성 질환이라는 점에 그 심각성이 있다¹⁴⁾. 이러한 당뇨의 원인 및 합병증의 하나로 활성 산소의 역할에 대한 많은 연구^{2,15-17)}가 이루어지고 있다. 활성 산소(oxygen free radical)란 쌍을 이루지 않는 전자를 가진 분자로서 우리 몸은 에너지 생성 과정, 정상적인 신진 대사 과정 및 면역 체계를 통해 끊임없이 생성한다^{18,19)}. 그러므로 이들 없이는 에너지를 생성하지도 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 작용한다¹⁸⁻²⁰⁾. 과잉의 통제되지 않는 활성 산소의 세포 손상 작용이 지속되어 당뇨와 그 합병증^{2,15-17)}을 비롯한 동맥 경화²¹⁾, 심장질환^{22,23)}, 염증²⁰⁾, 암^{20,24,25)} 및 노화 등^{24,26,27)}을 유발하는 것으로 알려져 있다.

활성산소 중 superoxide 음이온은 superoxide dismutase의 작용을 받아 과산화수소가 되고, 이 과산화수소는 금속 이온의 작용을 받아 활성산소 중 가장 반응성이 강한 hydroxyl radical을 형성하게 된다²⁸⁾. 이러한 hydroxyl radical을 제거하는 것으로 알려진 것이 melatonin^{4,5)}이다. 또한 melatonin은 항산화 효소들의 활성을 자극하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 따라서 당뇨병에 대한 melatonin의 효과를 운동과 비교하는 것은 당뇨 환자의 치료 및 합병증 예방에도 도움이 되는 의미가

있을 것으로 생각되었다.

각 실험 군의 단위를 결정하기 위해 총 단백질, 일부민 및 일부민/글로불린 비를 측정하였을 때, 운동을 한 SE 및 SME 군에서 총 단백질 및 일부민의 양이 증가되나 일부민/글로불린 비가 일정한 것으로 보아 운동으로 인한 탈수가 있었음을 알 수 있었다. 비록 자유롭게 음식 및 물을 섭취하게 하였으나, 운동을 시킨 군에서는 운동으로 인한 탈수가 유발되어 이로 인한 실험 오차를 줄이고자, 포도당과 malondialdehyde의 양은 단백 g 당으로 계산하였다.

이 실험에서 streptozotocin을 투여한 STZ군에서 혈당 농도는 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으며, 이는 Lee 등⁹ 및 Zhao 등의 결과³⁰와 비슷하였다. 이러한 포도당 농도의 증가는 각각 운동(SE군) 및 melatonin의 투여(SM군)로 유의한 감소를 나타내었다. SE군의 포도당 농도가 SM군의 포도당 농도 보다 유의하게 낮아 운동이 혈중 포도당 농도를 낮추는 효과가 항산화제인 melatonin 보다 큰 것으로 생각되었다. 또한 streptozotocin 투여 후 운동 melatonin을 투여하면서 운동을 시킨 SME군의 포도당 농도는 SE군과는 별다른 차이를 나타내지 않아 운동이 가능한 경우에는 melatonin이 큰 도움이 되지 않은 것으로 생각되었다.

이 실험에서 STZ군에서 혈중 당화 혈색소 농도는 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었으며, 이는 Lee 등⁹ 및 Zhao 등의 결과³⁰와 비슷하였다. 이러한 당화 혈색소 농도의 증가는 각각 운동(SE군) 및 melatonin의 투여(SM군)로 유의한 감소를 나타내었으나, SM군과 SE군 사이에는 유의한 차이가 발견되지 않았다. 또한 SM군 및 SE군 모두 SME군과 유의한 차이는 없었으나, SE군 혹은 SME군이 SM군 보다는 약간 낮은 농도를 나타내었다. 당화 혈색소와 혈당은 유의성 검정에서 약간의 차이를 나타낼 뿐 전반적인 경향은 비슷하였다.

그리고 streptozotocin을 투여하였을 때 혈당 농도 및 당화 혈색소 농도는 또한 혈중 및 요증 캐톤체의 출현 정도는 SM군에서는 STZ군 보다 양성을 나타내는 정도가 훨씬 적었으며, 운동을 시킨 SE군 및 SME군에서도 STZ군에 비해 강한 양성을 나타나는 비율이 낮았다. 또한 SM군 보다는 SE군이나, SME군에서 강한 양성을 나타나는 비율이 낮았으며, SE군과 SME군은 큰 차이가 없는 것으로 생각된다. 이는 운동을 시키지 않았을 경우에는 melatonin의 투여가 당뇨에 도움이 되지만, 운동이 가능할 경우에는 항산화제 보다 운동이 효과적이며, 항산화제의 효과가 미미한 것을 나타내는 결과라 생각된다.

활성산소에 의한 손상을 나타내는 지표로 사용되는 malon-

dialdehyde 농도¹¹는 STZ군에서는 대조군에 비해 증가되었으나, SM군에서는 STZ군에 비해 유의한 감소를 나타내어 melatonin 투여가 streptozotocin에 의한 산화적 손상을 감소시키는 것으로 생각된다. 운동을 시킨 SE군이나 SME군에서는 malondialdehyde의 농도가 다른 실험 군에 비해 상당히 낮았다. 운동은 활성산소에 의한 손상을 증가시킨다는 보고^{5,6)}도 있지만, 활성산소에 의한 손상을 감소시킨다는 보고^{6,7)}도 있는데, 이 실험 결과에 따르면 운동은 활성산소에 의한 손상을 감소시키는 것으로 생각된다. 또한 이 실험에서 운동을 시킨 SE군이나 SME군이 모두 SM군 보다 산화적 손상이 감소하였으며, SE군과 SME군의 유의한 차이가 없었다. 이는 다른 결과와 마찬가지로 운동을 시키지 않았을 경우에는 melatonin의 투여가 당뇨에 도움이 되지만, 운동이 가능할 경우에는 항산화제 보다 운동이 효과적이며, 항산화제의 효과가 미미한 것으로 생각된다.

이상의 결과로 보아 melatonin과 운동은 streptozotocin에 의한 산화적 손상을 방지하여 streptozotocin에 의한 당뇨병의 유발을 어느 정도 방지하는 효과를 나타내는 것으로 생각되나, 운동을 시키지 않았을 경우에는 melatonin의 투여가 당뇨에 도움이 되지만, 운동이 가능할 경우에는 항산화제 보다 운동이 효과적이며, 항산화제의 효과가 미미한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Powers AC. Diabetes mellitus. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Jameson JL(Eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed, New York, McGraw-Hill, 2109-2137, 2001.
- Kawada J. New hypotheses for the mechanisms of streptozotocin and alloxan inducing diabetes mellitus. Yakugaku Zasshi, 112:773-791, 1992.
- Jorns A, Klempnauer 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.
- 김응진, 민현기, 최영길, 이태희, 허갑범, 신순현. 당뇨병 학. 제 2판, 고려의학, pp335-343, 1998.
- Jackson MJ, Edwards RHT, Symons MCR. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. Biochim Biophys Acta, 847:185-190, 1985.
- Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging.

- Med Sci Sports Exerc, 25:225-231, 1993.
1. Packer L. Vitamin E, physical exercise and tissue damage in animals. *Med Biol*, 62:105-109, 1984.
 2. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. *Aging*, 7:340-351, 1995.
 3. 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.
 4. Lee RR, Kim YH, Kwak CS, Yeo MY, Mun KC. Effect of melatonin on the diabetes mellitus induced by streptozotocin in rats. *J Kor Diabetes Asso*, 26:357-365, 2002.
 5. Brown RK, Kelly FJ. Peroxides and other products. In Puchard NA, Kelly FJ(Eds), *Free Radicals. A practical approach*. Oxford, Oxford University Press, 119-131, 1996.
 6. 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.
 7. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. In Colowick SP, Kaplan NO(Eds), *Methods in Enzymology*, Vol 52, New York, Academic Press, pp302-310, 1978.
 8. Holmes DM. The person and diabetes in psychosocial context. *Diabetes Care*, 9:194-206, 1986.
 9. 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 OI(Eds), *DNA and Free Radicals*. New York, Ellis Horwood, 430-432, 1993.
 10. Fabryova L, Cagan S. Free oxygen radicals in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*, 96:23-29, 1995.
 11. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neurosci*, 4:365-370, 1997.
 12. Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. In Armstrong D(Ed), *Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy*. New York, Plenum Press, 17-27, 1994.
 13. Puchard NA, Kelly FJ. Introduction. In Puchard NA, Kelly FJ(Eds), *Free Radicals. A practical approach*. Oxford, Oxford University Press, 1-8, 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(Eds), *Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy*. New York, Plenum Press, 113-128, 1994.
 16. Ferrari R. Oxygen free radicals at myocardial level: Effect of ischemia and reperfusion. In Armstrong D(Ed). *Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems approach to laboratory technology, clinical correlations, and antioxidant therapy*. New York, Plenum Press, pp99-112, 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(Eds), *DNA and free radicals*. New York, Ellis Horwood, pp1-15, 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. Murray RK. Red and white blood cells. In Murray RK, Granner DK, Mayer PA, Rodwell VW(Eds). *Harper's Biochemistry*, 25th ed, London, Appleton & Lange, pp763-779, 2000.
 23. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*, 29:363-372, 1997.
 24. 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.