

실험적 당뇨병 쥐의 인슐린 치료시 타우린과 베타알라닌이 혈당 및 혈중 지질대사에 미치는 영향*

장 경 자†

인하대학교 생활과학대학 식품영양학과

The Effects of Taurine and β -alanine on Blood Glucose and Blood Lipid Concentrations in Insulin-treated Diabetic Rats

Kyung Ja Chang†

Department of Food and Nutrition, Inha University, Incheon, Korea

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the effects of taurine supplementation and taurine depletion on blood glucose and blood lipid concentrations in insulin-treated diabetic rats. Four groups of Sprague-Dawley male rats were fed the purified diet for 3 weeks : nontaurine-supplemented diabetic rats(E0), nontaurine-supplemented diabetic rats with insulin treatment(E0+ I), 1% taurine-supplemented diabetic rats with insulin treatment(E1+ I) and taurine-depleted diabetic rats with insulin treatment(EA+ I). Diabetes was induced by streptozotocin injection(50mg/kg B.W.). Isophane insulin was given subcutaneously into the abdominal wall of the diabetic rats(4 unit/rat/day). E1+ I were supplemented with 1% taurine in drinking water. To induce taurine depletion, EA+ I were treated with 5% β -alanine in drinking water. E1+ I had significantly higher body weight compared to that of E0. The food intakes of E1+ I and E0+ I were significantly decreased compared to that of E0. There was no significant difference in food intake between E1+ I and E0+ I. The water intake of rats was significantly different among the groups : E0>E0+ I>E1+ I>EA+ I. The urine volume of E0 was significantly increased compared to those of insulin-treated groups. The blood glucose concentration of E0 was significantly increased compared to those of insulin-treated groups. In the oral glucose tolerance test(OGTT), E0+ I and E1+ I had significantly lower blood glucose concentrations compared to E0 after 30 min. Also EA+ I had significantly lower blood glucose concentration compared to E0 after 60 min. The plasma triglyceride concentration of E1+ I was significantly decreased compared to those of E0 and E0+ I. The plasma total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations of EA+ I were significantly increased compared to those of other groups. Therefore, it may be suggested that taurine supplementation is useful for insulin-dependent diabetes in order to prevent diabetic complications such as cardiac vascular diseases. (Korean J Community Nutrition 4(1) : 103~110, 1999)

KEY WORDS : diabetes · insulin · taurine · β -alanine · blood glucose · blood lipids.

서 론

당뇨병은 고혈당과 당뇨가 특징인 만성 대사질환으로, 췌장에서 인슐린의 분비부족이나 조직에서 인슐린 수용체의

*이 논문은 1997년 학술진흥재단 공모과제 연구비에 의해 연구되었음.
†Corresponding author : Kyung-Ja Chang, Department of Food and Nutrition, Inha University, #253 Yonghyun-dong, Nam-ku, Incheon 402-751, Korea
Tel : 032) 860-8126, Fax : 032) 862-8120
E-mail : kjchang@inha.ac.kr

이상으로 인해 나타난다(Macrae 등 1993). 당뇨병은 크게 인슐린 의존형인 I형 당뇨병과 인슐린 비의존형인 II형 당뇨병으로 나뉘는데(Mann 1998), I형 당뇨병은 면역적 장애 등으로 인슐린을 생성분비하는 췌장 β -세포가 파괴되어 인슐린의 부족으로 인해 나타나는 반면에 II형 당뇨병은 대부분의 경우에 성인이 된 이후에 유전적으로나 비만 등으로 인해 근육세포 등의 인슐린 수용체에 이상이 생겨 인슐린에 대한 저항이 증가해서 나타난다(Macrae 등 1993).

당뇨병은 만성질환으로 발병초기와 질병이 진행된 후의 증상이 달라서 인체를 대상으로 연구시 어려움이 많으므로

실험동물에게 streptozotocin이나 alloxan같은 약제나 면역반응으로 췌장의 β -세포를 파괴시켜 1형 당뇨병을 유발하는 실험모델을 많이 이용한다(Dillard & Tappel 1971).

당뇨병환자는 혈당 농도의 상승과 비정상적인 지질대사를 보여서(Coulston & Hollenbeck 1988) 동맥경화증, 신장 및 신경손상, 백내장 등의 합병증이 나타나기 쉽다(Wolff 1993). 정상인보다 상승된 당뇨병 환자의 혈당은 지질 과산화반응을 유도하여 동맥경화증을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다(Somogyi 등 1994). 당뇨병환자가 정상인에 비해 관상동맥질환과 뇌졸중의 발생빈도가 2배 이상 높으며, 이들 질환이 당뇨환자의 주요 사망원인이 되고 있다(Mann 1998). 혈당의 조절상태가 불량할수록 고지혈증이 심해지고(Sosenko 등 1980), 혈당관리를 엄격히 하면 고지혈증이 개선되므로 동맥경화증의 조기발생원인으로서 당뇨병이 직접 관련됨이 확인되었다(Tamborlane 등 1979).

타우린(taurine, 2-aminoethane sulfonic acid)은 단백질 합성에 이용되지 않으며 산화되어 에너지로도 사용되지 않는 황을 함유하는 아미노산으로서, 뇌, 심장, 안구, 근육 및 간에 다량 함유되어 있다(Chesney 1985; Wright 등 1990). 간에서 담즙과 conjugation을 하고(Chesney 1985), 신경 및 삼투압 조절 작용(Hoffmann & Lambert 1983; Stevens 등 1983), 세포막 안정화 작용(Wright 등 1990), 해독 작용(Emudianughe 등 1993), 항산화 작용(Aruoma 등 1988) 등에 관여한다.

타우린이 혈당저하와 당뇨예방 및 당대사에 미치는 영향이 연구되어 왔다(Dokshina 등 1976; Kulakowaski & Maturro 1984; Kulakowaski 등 1985; Lampson 등 1983; Maturro & Kulakowaski 1988; Mozaffari 등 1986; Tokunaga 등 1979). 당뇨유발 전 5일에서 7일 동안 구강으로 미리 투여된 타우린은 streptozotocin에 의한 췌장세포의 파괴에 대해 보호효과를 나타내어 streptozotocin에 의한 mice의 당뇨유발을 예방하고, streptozotocin의 반복투여에 의한 고혈당을 저하시켰다(Tokunaga 등 1979). 타우린은 *In vitro* 실험에서 포도당의 흡수를 증가시키며 인슐린의 작용을 강화하는 것으로 보고되었고(Lampson 등 1983), glycogen 생성, 해당 작용, 포도당의 산화 등 당의 이용을 증가시키며, 포도당 투여후 혈당상승을 억제한다고 보고되었다(Kulakowaski & Maturro 1984; Mozaffari 등 1986). 또한 혈액중의 타우린농도가 증가하면 glycogen 분해가 감소하는 것으로 나타났다(Lampson 등 1983; Kulakowaski 등 1985). 타우린은 인체의 태반으로부터 분리된 인슐린 수용체에 낮은 친화도로 결합할 수 있고 높은 친화도로 결합하는 인슐린으로 대체되며

인슐린과 유사한 작용을 하는 것으로 보고되었다(Maturro & Kulakowski 1988).

타우린은 간에서 담즙과 conjugation을 하여 지방의 흡수와 같은 지질대사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌으며(Chesney 1985), 최근 체내 콜레스테롤의 농도가 정상이거나 높은 상태의 쥐 모두에서 식이에 보충된 타우린은 혈중이나 간 조직의 콜레스테롤 및 중성지방의 농도를 낮추는 것으로 보고되었다(Park & Lee 1998).

실험적으로 streptozotocin에 의해 동물의 췌장세포를 파괴하여 당뇨를 유발하기 전 5일에서 7일 동안이나 3주 동안 타우린을 공급하면 당뇨유발이 완화되었다(Tokunaga 등 1979; You & Chang 1998). 그러나, alloxan으로 유발된 당뇨쥐에게 타우린을 약물수준으로 보충해 주었을 때 혈당이 증가하는 추세를 보여서 타우린이 혈당에 미치는 효과는 일반적으로 알려진 혈당저하효과와는 다르다고 보고되었다(임은영·김해리 1995). 또한 당뇨유발 후에 1% 타우린을 음료로 공급한 쥐에서 당뇨유발 전에 1% 타우린을 3주 동안 음료로 공급한 군에 비해 혈당이 높아지고 요배설량이 높아지는 경향을 보여서 타우린의 투여시기에 따라 당뇨에 미치는 영향이 다른 양상을 보였다(You & Chang 1998).

그러나, 인슐린 의존성 당뇨병 환자의 혈당과 혈소판에서 타우린의 농도가 유의적으로 감소되었으며 타우린을 보충해 줌으로써 건강인의 수준으로 회복되었다고는 보고(Franconi 등 1995)는 당뇨병 환자에게 타우린 요구량이 증가한다는 것을 시사해 준다. 또한 타우린이 항산화제로 작용하여 백내장 및 동맥 경화증 등의 당뇨합병증과 관련된 고혈당에 의해 유도되는 지질 과산화 반응을 억제할 수 있다고 동물실험으로부터 보고되어서(Malone 등 1993; Petty 등 1990), 타우린이 당뇨병 환자의 합병증의 예방에도 영향을 미치리라 사료된다.

그러므로, 본 실험에서는 실험적으로 streptozotocin에 의해 1형 당뇨병을 유발하여 인슐린을 투여하면서 동시에 타우린이 혈당 및 혈중 지질농도에 미치는 영향을 살펴보고자 한다.

실험 재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험기간

체중이 180~200g의 Sprague000-Dawley 숫컷쥐 50마리를 대한실험동물센터에서 구입하여 4일간 고형사료(삼양 배합사료)를 주어 적응시킨 후, 평균체중이 유사하도록 난피법에 의해 4군으로 나눈 후 순수한 성분으로 조제한 실험식으로 3주 동안 사육하였다(Fig. 1). 동물사육실 온도는

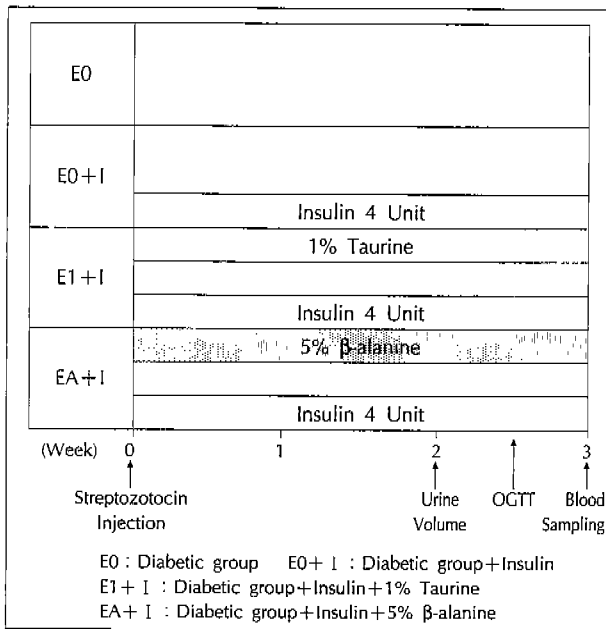


Fig. 1. Experimental design.

23~27°C, 명암주기는 12시간 간격(light 9 : 00~21 : 00)으로 유지하였다(Fig. 1).

2. 실험식이, 음료 및 인슐린 치료

실험식이는 당뇨치료효과를 높이기 위하여 식이섬유소와 monounsaturated fatty acid, glycemic index가 낮은 전분으로 구성된 식이로 사육하였다(Table 1). 실험식이에 사용된 재료로 시판되고 있는 옥수수 전분(풍진화학), casein(Murray Goulburn), 옥수수기름(동방유량), α-cellulose(Sigma), DL-methionine(Sigma)을 사용하였다. 실험식이는 1주일에 한번씩 만들어 냉동보관 후 매일 공급하였다. 타우린공급군은 1%(w/v) 타우린 용액을 음료로서 자유롭게 마시게 하였으며, 타우린 고갈군은 5%(w/v) 베타알라닌 용액을 음료로서 자유롭게 마시게 하였다. 음료용액은 3일에 한번씩 만들어 냉장보관 후 매일 공급하였다. 인슐린 치료군은 하루에 한번 16 : 00시에 4 unit의 인슐린(Insulatard®MC, Novo Nordisk, Denmark)을 복부벽에 피하주사하였다(Table 1).

3. 당뇨유발

실험동물을 16시간 절식시키고 당뇨군은 streptozotocin(50mg/kg B.W.)을 0.01 M citric acid buffer(pH 4.5)에 용해하여 0.4ml/100g B.W. 수준으로 대퇴부 근육에 1회 주사하여 실험적으로 당뇨를 유발하였고, 대조군은 동량의 citric acid buffer용액을 주사하였다(Rerup 1970). 당뇨유발 여부의 확인은 꼬리정맥에서 채혈하여 혈당을 혈

Table 1. Composition of experimental diet

Components	diet(g/100g diet)
Corn starch	60.0
Casein	20.0
α-Cellulose	7.0
Vitamin mixture ¹	1.0
Salt mixture ²	4.0
DL-Methionine	0.3
Corn oil	4.7
Olive oil	3.0

1) Composition of Vitamin mixture, g/kg mixture : Vit. A Acetate (500,000 IU per g) 1.8g, Vit. D Concentrate (500,000 IU per g) 0.2125g, α-tocopherol (1000 IU per g, 50g) 11g, Ascorbic acid 45g, Choline Chloride(50g) 150g, Menadione(50g) 4.5g, Inositol 5g, P-aminobenzoic acid(PABA) 5g, Niacin 4.25g, Riboflavin 1g, Thiamin hydrochloride 1g, Pyridoxine hydrochloride 1g, Calcium pantothenic acid 3g, Biotin(2g) 1g, Folic acid 0.09g, Vit. B₁₂(1g) 0.135g and Dextrose to 1kg

2) Composition of salt mixture. g/kg mixture : CaHPO₄ 500g, NaCl 74g, K₂SO₄ 52g, Potassium citrate Monohydrate 220g, MgO 24g, Manganous Carbonate(43 - 48% Mn) 3.5g, Ferric Citrate(16 - 17% Fe) 6g, Zinc Carbonate 1.6g, Cupric Carbonate(53 - 55% Cu) 0.3g, KIO₃ 0.01g, Chromium Potassium Sulfate 0.55g, Na₂SeO₃, 5H₂O 0.01g, Sucrose to 1kg

당계(ExacTech, Medisense)로 측정하고 요당을 요당측정용 strip(Boehringer Mannheim)으로 측정하여 각각 300 mg/dl 이상인 동물을 당뇨가 유발된 것으로 간주하였다.

4. 체중, 식이섭취량 및 수분섭취량

실험 식이를 시작한 날을 0 day로 하여 매주 체중을 측정하고 매일 식이섭취량과 수분섭취량을 급여량과 잔여량의 차이로 측정하였다.

5. 요배설량 및 경구 당부하 검사(OGTT, oral glucose tolerance test)

당뇨유발 2주 후 동물을 24시간 동안 한 마리씩 대사 cage에 수용하여 충분한 양의 식이와 물을 공급하였다. 요배설량은 대사 cage로부터 수집된 소변의 총량을 측정하였다.

당뇨유발 2주 후 20시간을 절식시키고 꼬리 정맥에서 채혈하여 공복시 혈당을 측정한 후 50% 포도당 용액(0.1g glucose/100g B.W.)을 경구투입기로 투여하고 30, 60, 120, 180분에 꼬리정맥으로부터 채혈하여 혈당을 혈당계(ExacTech, Medisense.)로 측정하였다.

6. 시료의 수집 및 전처리

당뇨유발 3주 후 실험동물을 12시간 절식시킨 다음 ether로 가볍게 마취시켜 복부대동맥에서 채혈하였다. 혈액은 항응고제(5% EDTA)를 미리 넣어둔 tube에 넣고 잘 섞이도록 한 다음 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을

분리하였다. 에펜도르프 tube에 몇 개로 나누어 담아 분석 전까지 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

7. 혈장 triglyceride 및 cholesterol농도

혈장의 triglyceride 농도는 triglyceride 측정용 kit로 처리한 후 자동분석기(CH-100, Seak)를 사용하여 측정하였다. 혈장의 total cholesterol 농도와 HDL-cholesterol 농도는 total cholesterol 및 HDL-cholesterol 측정용 kit 시약으로 각각 반응시킨 후 자동분석기(CH-100, Seak)로 측정하였다. LDL-cholesterol 농도는 위에 측정된 혈장의 지질농도를 이용하여 공식에 의해 산출하였다.

8. 통계처리

실험결과를 SAS를 이용하여 각 실험군의 평균과 표준오차를 계산하였고, ANOVA test 후 Duncan's multiple range test에 의해 각 실험군 간의 유의차를 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 체중의 변화

당뇨유발 후 실험 2주까지 모든 실험군의 체중은 유의적인 차이가 없었으나 실험 3주에는 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+ I)이 당뇨대조군(E0)에 비해 유의적으로 체중이 증가하였다(Fig. 2).

실험동물의 체내에 타우린을 고갈시키는 것으로 알려진 5% 베타알라닌 투여 인슐린치료군(EA+ I)은 실험 3주에 E1+ I 군이나 인슐린 치료 당뇨군(E0+ I)에 비해 체중이 감소하는 경향을 보이나, EA+ I의 식이섭취량이 E1+ I나 E0+ I의 식이섭취량에 비해 유의적으로 낮아서 당뇨에 의한 영향이기 보다는 식이섭취량의 차이때문으로 사료된다.

실험적으로 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨병 쥐는 식

이섭취량이 정상쥐에 비해 증가하는 반면에 성장율은 급격히 떨어지고 체중이 감소하며 인슐린 치료군에 비해 유의적으로 낮은 체중증가율을 보인다고 보고되어(Trachman 등 1992), 본 실험의 결과와 일치한다.

타우린이 고양이의 성장발달에 필수적이라고 알려졌을 뿐 아니라(Sturman & Messing 1991; Sturman & Messing 1992), 타우린과 흡수시에 경쟁적으로 작용하여 조직에서 타우린을 고갈시키는 1% guanidinoethyl sulfonate나 5% 베타알라닌을 쥐에게 투여하면 성장저해가 일어났다고 보고되었다(Lake 1982; Lake & Marte 1988). 본 실험에서는 성인 쥐를 사용하여 당뇨유발 후 3주 동안 5% 베타알라닌을 인슐린치료와 병행하여 투여하였으므로 타우린 고갈에 의해 체중의 차이가 나타나지 않았다고 사료되나, 이에 대해 동물의 연령이나 실험기간을 달리한 연구가 요구된다(Fig. 2).

2. 식이섭취량, 수분섭취량 및 요배설량

1) 식이섭취량

실험기간 동안의 평균 식이섭취량은 당뇨대조군(E0)에 비해 인슐린을 치료한 모든 당뇨군이 유의적으로 감소하였으나 타우린 비투여 인슐린 치료군(E0+ I)과 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+ I)사이에는 유의적인 차이가 없었고 5% 베타알라닌투여 인슐린 치료군(EA+ I)은 유의적으로 더 감소하였다(Table 2).

실험적으로 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨병 쥐는 정상쥐의 식이섭취량의 1.5 내지 2배를 섭취하는 다식증상(polyphagia)를 나타낸다고 보고되었으나(박수연 등 1994; 최원경·이순재 1995; Malabu 등 1994; McNeill 등 1991), 본 실험에서 당뇨병쥐에게 인슐린치료와 1% 타우린을 동시에 투여했을 때 당뇨대조군에 비해 식이섭취량이 유의적으로 감소하였으나 타우린에 의한 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

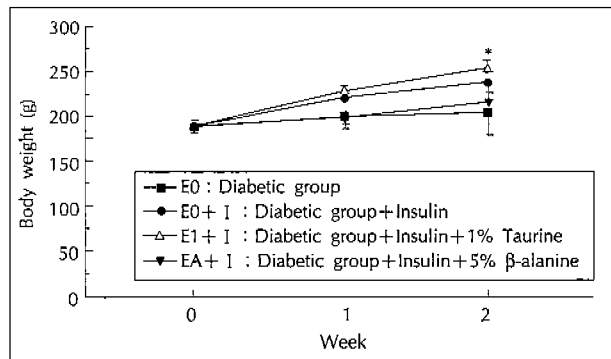


Fig. 2. Effects of taurine supplementation and taurine depletion on growth curves of insulin-treated diabetic rats. *p<0.05

Table 2. Effects of taurine supplementation and taurine depletion on diet intake, water intake and urine volume of insulin-treated diabetic rats

Group	Diet intake g/rat/day	Water intake ml/rat/day	Urine volume ml/100gB.W/day
E0	40.00±1.72 ^a	238.33±7.02 ^a	119.78±5.34 ^a
E0+ I	24.86±0.51 ^b	87.22±5.60 ^b	16.40±4.62 ^b
E1+ I	25.38±1.25 ^b	50.56±6.69 ^c	16.20±4.60 ^b
EA+ I	14.57±1.04 ^c	26.43±3.40 ^d	5.75±0.75 ^b

E0 : Diabetic group, E0+ I : Diabetic group+Insulin, E1+ I : Diabetic group+Insulin+1% Taurine, EA+ I : Diabetic group+Insulin+5% β-alanine. Values are mean±S.E. Means with different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

EA+I 군의 식이섭취량이 E1+I 군이나 E0+I 군보다 유의적으로 감소한 결과는 당뇨로 인해 EA+I의 체중이 E1+I 나 E0+I 에 비해 감소하는 경향을 나타낸 것이라기 보다는 식이섭취량의 차이가 체중에 반영된 것을 시사해준다.

2) 수분섭취량

실험기간 동안의 평균 수분섭취량은 당뇨대조군(E0)에 비해 모든 인슐린 치료군 에서 유의적으로 감소하였으며 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+I)이 타우린 비투여 인슐린 치료군(E0+I)에 비해 유의적으로 감소하였으며 5% 베타알라닌 투여 인슐린 치료군(EA+I)이 다른 인슐린 치료군에 비해 유의적으로 더 감소하였다(Table 2).

실험적으로 streptozotocin에 의해 유발된 당뇨쥐는 정상쥐에 비해 수분섭취량이 7배 이상 증가한다고 보고되었으며(박수연 등 1994 : 최원경 · 이순재 1995 : Malabu 등 1994 : McNeill 등 1991), 본 실험에서 당뇨유발후 인슐린 치료와 함께 1% 타우린을 투여했을 때 E1+I 군이 E0+I 군보다 수분섭취량이 유의적으로 감소해서 타우린 투여가 주요 당뇨증상인 다음(polydipsia)을 완화하는 것으로 나타났다. 그러나, 타우린고갈군인 EA+I 군에서는 수분섭취량이 더욱 감소하여서 인슐린의 작용과 체내 타우린 농도와와의 관계를 규명할 수 있는 연구가 요구된다.

3) 요배설량

실험 2주 후에 metabolic cage를 이용하여 측정된 24시간 요배설량은 당뇨대조군(E0)에 비해 모든 인슐린 치료군이 유의적으로 감소하였으나 타우린 비투여 인슐린 치료군(E0+I)과 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+I) 간에는 유의적인 차이가 없었다(Table 2). 5% 베타알라닌 투여 인슐린 치료군(EA+I)은 E0+I 군이나 E1+I 군에 비해 요배설량이 감소하는 경향이였으나 유의적이지는 않았다.

Streptozotocin이나 alloxan으로 쥐에게 당뇨를 유발하면 다뇨증상(polyuria)을 보인다고 보고되었으며(Odaka & Matuso 1992 ; 최원경 · 이순재 1995), 본 실험결과 인슐린 치료에 의해 다뇨증상이 완화되었으나 타우린 고갈에 의해서는 오히려 요배설량이 타우린 투여군에 비해 감소하는 경향을 보여서 타우린이 당뇨쥐의 요배설량에 미치는 영향에 대해서 세밀한 후속연구가 요망된다(Table 2).

3. 경구당부하검사

당뇨유발 후 인슐린 치료와 함께 1% 타우린용액이나 5% 베타알라닌 용액을 투여하여 각각 내당능(glucose tol-

erance)에 미치는 영향을 경구당부하검사에 의해 살펴본 결과는 Fig. 3과 같다.

1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+I)의 공복시 혈당이 다른 군에 비해 다소 낮은 경향을 보이거나 유의적이지 않았다. 당뇨대조군(E0)에 비해 E1+I 군이나 타우린 비투여 인슐린 치료군(E0+I)의 혈당이 경구당부하검사 30분 이후부터 유의적으로 감소하였고 타우린 고갈군인 베타알라닌투여 인슐린 치료군(EA+I)도 60분 이후부터 E0군에 비해 유의적으로 혈당이 감소하였다.

실험적으로 당뇨유발 전후로 쥐에게 1% 타우린 용액을 공급해 주었을 때 타우린을 공급한 군의 혈당은 타우린을 전혀 공급하지 않은 군보다 유의적이지는 않지만 낮은 경향이었는데(You & Chang 1998), 본 실험에서 E1+I 군의 결과도 선행연구와 유사한 경향을 보였다.

또한 streptozotocin으로 당뇨를 유발한 쥐에게 0.1% 타우린용액을 공급한 군은 비타우린투여 당뇨군과 공복시 혈당이 유의적인 차이를 보이지 않아서(Goodman 1990) 타우린이 당뇨쥐의 혈당에 미치는 영향에 dose effect가 나타날 수 있음을 시사해준다(Fig. 3).

4. 혈중지질농도

1) 혈장triglyceride농도

실험적으로 streptozotocin에 의해 당뇨를 유발한 후 인슐린치료나 인슐린치료와 동시에 1% 타우린이나 5% 베타알라닌 용액을 투여한 쥐의 혈장에서 triglyceride(TG)농도를 측정된 결과를 Table 3에 나타내었다.

타우린 비투여 당뇨대조군(E0)이나 타우린 비투여 인슐

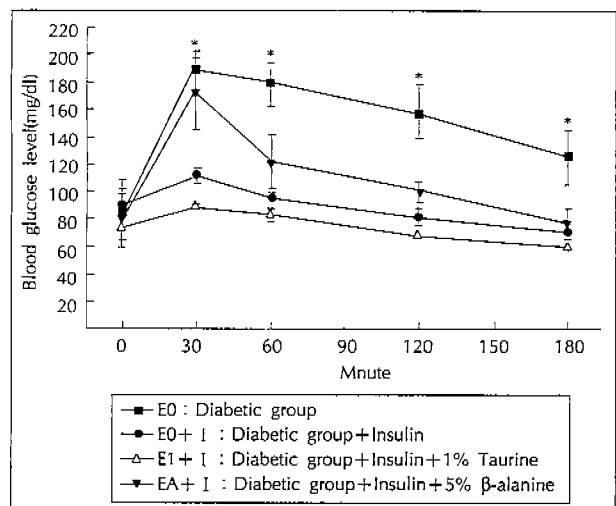


Fig. 3. Effects of taurine supplementation and taurine depletion on the oral glucose toleranone test of insuin-treated of abetic rats. *p<0.05

Table 3. Effects of taurine supplementation and taurine depletion on plasma triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol concentration of insulin-treated diabetic rats

Group	Plasma triglyceride level (mg/dl)	Plasma total cholesterol level(mg/dl)	Plasma HDL-cholesterol level(mg/dl)	Plasma LDL-cholesterol level(mg/dl)
E0	46.33±6.81 ^a	79.11±8.19 ^a	37.27±7.75 ^{ab}	51.10±4.87 ^a
E0+ I	43.00±6.25 ^a	67.22±5.06 ^{ab}	40.56±6.67 ^a	39.93±4.51 ^a
E1+ I	23.00±3.19 ^b	54.22±5.35 ^b	28.39±2.68 ^b	38.31±6.91 ^a
EA+ I	34.33±4.84 ^{ab}	137.86±7.06 ^c	33.10±1.98 ^b	111.54±4.77 ^b

E0 : Diabetic group, E0+ I : Diabetic group+Insulin, E1+ I : Diabetic group+Insulin+1% Taurine, EA+ I : Diabetic group+Insulin+5% β-alanine. Values are mean±S.E. Means with different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

린 치료군(E0+ I)에 비해 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+ I)이 혈장의 TG농도가 유의적으로 감소하였고 5% 베타알라닌 투여 인슐린 치료군(EA+ I)의 혈장 TG농도는 E0군과 E0+ I군에 비해 감소하는 경향을 보이나 유의적이지 않았다. Streptozotocin으로 당뇨를 유발한 쥐에게 0.1% 타우린용액을 공급하면 타우린비투여 당뇨군에 비해 혈장의 TG농도가 유의적으로 감소되었으며(Goodman 1990). streptozotocin유발 당뇨쥐에게 1% 타우린 용액을 당뇨유발 전후로 공급하면 공급시기에 상관없이 혈장의 TG농도가 유의적으로 감소되었다고(You & Chang 1998) 보고되었는데, 이는 본 실험의 결과와 일치한다.

혈장 TG농도는 lipoprotein lipase(LPL)에 의한 chylomicron과 VLDL의 분해에 의해 저하되고 인슐린은 VLDL의 생성, LPL의 활성 등에 영향을 미치므로(Kinnunen 등 1983). 당뇨병의 경우에 VLDL의 생성은 증가하고 LPL에 의한 분해는 감소하여 혈장 TG농도는 증가하게 된다(정시원 1993). Streptozotocin으로 유발된 당뇨쥐의 손상된 췌장세포의 기능과 형태가 타우린의 보강으로 회복되었다는 보고에 비추어 볼 때(Tokunaga 등 1979). 타우린 보강으로 췌장세포의 기능이 회복되어 분비된 인슐린이 LPL의 활성을 유지시켜 혈장 TG 농도를 낮출 수 있는 가능성도 있으나, E0+ I군이 E0군에 비해 혈장 TG농도에 유의적인 차이가 없어서 타우린이 인슐린 분비에 미치는 영향외에 다른 기전으로 직접 혈장 TG농도를 낮출 수 있다고 사료된다.

2) 혈장 total cholesterol, HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도

타우린 투여 인슐린 치료군(E1+ I)은 타우린 비투여 당뇨대조군(E0)이나 타우린 비투여 인슐린 치료군(E0+ I)에 비해 혈중 total cholesterol의 농도가 유의적으로 감소하였고, E0+ I군은 E0군에 비해 혈장 total cholesterol 농도가 감소하는 경향을 보이나 유의적이지는 않았다(Table 3). 베타알라닌 투여 인슐린 치료군(EA+ I)은 다른

실험군에 비해 혈장 total-cholesterol 농도가 유의적으로 2배 가까이 증가하였다.

혈장 HDL-cholesterol의 농도는 E1+ I군나 EA+ I군이 E0군에 비해 감소하는 경향을 보이나 유의적이지 않았으며, E0+ I군에 비해서는 유의적으로 감소하였다. E0+ I군은 E0군에 비해 혈장 HDL-cholesterol 농도가 증가하는 경향을 보이나 유의적이지 않았으며, 이는 streptozotocin유발 당뇨쥐에게 인슐린을 주사하였을 때 당뇨대조군과 혈장 HDL-cholesterol 농도가 유의적인 차이를 보이지 않았다는 선행연구 결과와 일치한다(Durrington & Stephens 1980).

타우린 고갈군인 EA+ I군은 다른 실험군에 비해 혈장 LDL-cholesterol의 농도가 유의적으로 2배 이상 증가하였다(Table 3). 이러한 결과는 인슐린 치료중의 당뇨병환자에게 타우린이 부족하면 혈장 total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도의 상승이 당뇨의 합병증인 심혈관질환의 위험요인으로 작용할 수 있음을 시사해 주고 있다. 인슐린 의존성 당뇨병 환자의 혈장과 혈소판에서 타우린의 농도가 유의적으로 감소되었으며 타우린을 보충해 줌으로써 건강인의 수준으로 회복되었다는 보고에서(Franconi 등 1995) 나타나듯이 당뇨병 환자는 타우린의 요구량이 증가하여 타우린이 부족되기 쉽다. 그러므로, 인슐린 의존성 당뇨병 환자에게 타우린이 부족하지 않도록 타우린 함유식품이나 보충물로 타우린의 충분한 섭취를 권장하는 것이 바람직하다고 사료된다(Table 3).

요약 및 결론

타우린(2-aminoethanesulfonic acid)이 당뇨의 인슐린 치료시 혈당 및 혈중 지질농도에 미치는 영향을 살펴보고자 streptozotocin(50mg/kg B.W.)유발 당뇨쥐를 3주간 인슐린 4 unit를 매일 피하주사하고 1% 타우린 용액이나 타우린과 경쟁적으로 흡수되어 조직에서 타우린을 고갈시키는 것으로 알려진 5% 베타알라닌 용액을 음료로 투여하면

서 체중, 식이섭취량, 수분섭취량, 요배설량, 공복시 혈당, 경구당부하검사 및 혈중지질농도를 살펴본 결과는 다음과 같다.

1) 당뇨유발 후 실험 2주까지 모든 실험군의 체중은 유의적인 차이가 없었으나 실험 3주에는 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+I)이 당뇨대조군(E0)에 비해 유의적으로 체중이 증가하였다. 실험동물의 체내에 타우린을 고갈시키는 것으로 알려진 고농도의 베타알라틴 투여 인슐린치료군(EA+I)은 실험 3주에 1% 타우린 투여 인슐린 치료군(E1+I)이나 인슐린 치료 대조군(E0+I)에 비해 체중이 감소하는 경향을 보이거나 유의적이지 않았다.

2) 식이섭취량은 E0군에 비해 인슐린을 치료한 모든 당뇨군이 유의적으로 감소하였으나 E0+I 군과 E1+I 군사이에는 유의적인 차이가 없었고 EA+I 군은 유의적으로 더 감소하였다.

3) 수분섭취량은 E0군에 비해 모든 인슐린 치료군에서 유의적으로 감소하였다. E1+I 군이 E0+I 군에 비해 유의적으로 감소하였으며 EA+I 군이 다른 인슐린 치료군에 비해 유의적으로 더 감소하였다.

4) 요배설량은 E0군에 비해 모든 인슐린 치료군이 유의적으로 감소하였으나, E0+I 군과 E1+I 군 간에는 유의적인 차이가 없었고 EA+I 군은 E0+I 군이나 E1+I 군에 비해 감소하는 경향이었으나 유의적이지는 않았다.

5) E1+I 군의 공복시 혈당이 다른 군에 비해 다소 낮은 경향을 보이거나 유의적이지 않았다. E0군에 비해 E1+I 군이나 E0+I 군의 혈당이 경구당부하검사 30분 이후부터 유의적으로 감소하였고 EA+I 군도 60분 이후부터 E0군에 비해 유의적으로 혈당이 감소하였다.

6) E0군이나 E0+I 군에 비해 E1+I 군에서 혈장 TG 농도가 유의적으로 감소하였고 EA+I 군의 혈장 TG농도는 E0군과 E0+I 군에 비해 감소하는 경향을 보이거나 유의적이지 않았다.

7) E1+I 군은 E0이나 E0+I 에 비해 혈장 total cholesterol 농도가 유의적으로 감소하였고 E0+I 군은 E0군에 비해 혈장 total cholesterol 농도가 감소하는 경향을 보이거나 유의적이지는 않았다. EA+I 군은 다른 실험군에 비해 혈장 total cholesterol 농도가 유의적으로 2배 가까이 증가하였다. 혈장 HDL-cholesterol 농도는 E1+I 군이나 EA+I 군이 E0군에 비해 감소하는 경향을 보이거나 유의적이지 않았으며, E0+I 군에 비해 유의적으로 감소하였다. EA+I 군은 다른 실험군에 비해 혈장 LDL-cholesterol 농도가 유의적으로 2배 이상 증가하였다.

본 실험의 결과, 타우린은 당뇨병의 인슐린 치료시 혈당

및 지질대사를 향상시킬 수 있으며, 특히 인슐린 의존성 당뇨병환자에게 타우린 부족하면 혈장 total cholesterol 및 LDL-cholesterol 농도의 상승이 당뇨의 합병증인 심혈관 질환의 위험요인으로 작용할 수 있다. 그러므로, 인슐린 의존성 당뇨병 환자에게 타우린이 부족하지 않도록 타우린 함유식품이나 보충물로 타우린의 충분한 섭취를 권장하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참고문헌

박수연 · 이연경 · 이해성(1994) : 식이섭취 첨가식이 streptozotocin 유도 당뇨쥐의 장기능과 지질 및 당질대사에 미치는 영향. *한국영양학회지* 27(4) : 311-322

임은영 · 김해리(1995) : 당뇨모델쥐의 간과 췌장에서 타우린이 지질 과산화물 생성과 글루타치온 의존성효소의 활성에 미치는 영향. *한국영양학회지* 24(2) : 195-201

정시원(1993) : 고열량식이로 제2형 당뇨를 유도한 KK마우스에서 당과 지질대사의 변화에 관한 연구. 서울대학교 석사논문

최원경 · 이순재(1995) : Streptozotocin유발 당뇨쥐에 있어서 metallothionein함성에 미치는 비타민 E의 영향. *한국영양학회지* 24(2) : 183-194

Aruoma OI, Halliwell B, Honey BW, Butler J(1988) : The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J* 256 : 251-225

Cameron-Smith D, Habito R, Barnett M, Collier GR(1997) : Dietary guar gum improves insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr* 127 : 359-364

Chesney RW(1985) : Taurine : Its biological role and clinical implications. *Adv Pediatr* 32 : 1-42

Coulston AM, Hollenbeck CB(1988) : Source and amount of dietary carbohydrate in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Top Clin Nutr* 3 : 17-24

Dillard CJ, Tappel AL(1971) : Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes. *Lipids* 6 : 715-721

Dokshina GA, Silaeva TY, Yartsev EI(1976) : Some insulin-like effects of taurine. *Vopr Med Khim* 22 : 503-507

Durrington PN, Stephens WP(1980) : The effects of treatment with insulin on serum high-density lipoprotein cholesterol in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci* 59 : 71-74

Emudianughe TS, Caldwell J, Smith RL(1983) : The utilization of exogenous taurine for the conjugation of xenobiotic acids in the ferret. *Xenobiotica* 13 : 133-138

Franconi F, Bernardi F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M, Girami A, Anichini R, Seghieri G(1995) : Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus : effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr* 61 : 1115-1119

Goodman HO, Shihabi ZK(1990) : Supplemental taurine in diabetic rats : Effects on plasma glucose and triglycerides. *Biochem Med Metab Biol* 43 : 1-9

Hoffmann EK, Lambert IH(1983) : Amino acid transport and cell

- volume regulation in Ehrlich ascites tumor cells. *J Physiol London* 338 : 613-625
- Kinnunen PKJ, Virtanen JA, Vainio P(1983) : Lipoprotein lipase and hepatic endothelial lipase. *Atheroscler Rev* 11 : 65-99, 1983
- Kulakowski EC, Maturo J(1984) : Hypoglycemic properties of taurine not mediated by enhanced insulin release. *Biochem Pharmacol* 33 : 2835-2838
- Kulakowski EC, Maturo J, Schaffer SW(1985) : The low affinity taurine-binding protein may be related to the insulin receptor. In : Oja SS, ed. *Taurine : Biological Actions and Clinical Perspectives*. pp.127-136, Liss, New York
- Lake N(1982) : Depletion of taurine in the adult rat retina. *Neurochem Res* 7 : 1385-1390
- Lake N, Marte L(1988) : Effects of beta-alanine treatment on the taurine and DNA content of the rat heart and retina. *Neurochem Res* 13 : 1003-1006
- Lampson WG, Kraemer JH, Schaffer SW(1983) : Potentiation of the actions of insulin by taurine. *Can J Physiol Pharmacol* 61 : 457-463
- Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ(1993) : *Encyclopedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*, Vol. II, pp.1329, Academic Press, New York
- Malabu UH, Dryden S, McCarthy HD, Kilpatrick A, Williams G(1994) : Effects of chronic vanadate administration in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 43 : 9-15
- Malone JJ, Benford SA, Malone J Jr(1993) : Taurine prevents galactose-induced cataracts. *J Diabetes Complications* 7 : 44-48
- Mann J(1998) : Diabetes mellitus. In : Mann J, Truswell AS, ed. *Essentials of Human Nutrition*, pp.327-338, Oxford University Press, New York
- Maturo J, Kulakowski EC(1988) : Taurine binding to the purified insulin receptor. *Biochem Pharmacol* 37 : 3755-3760
- McNeill JH, Delgatty HLM, Battell ML(1991) : Insulinlike effects of sodium selenite in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 40 : 1675-1678
- Mozaffari MS, Tan BH, Lucia MA, Schaffer SW(1986) : Effects of drug-induced taurine depletion on cardiac contractility and metabolism. *Biochem Pharmacol* 35 : 985-990
- Odaka H, Matsuo T(1992) : Ameliorating effects of an intestinal disaccharidase inhibitor, AO-128 streptozotocin-diabetic rats. *J Jpn Soc Food Nutr* 45 : 33-38
- Park T, Lee K(1988) : Dietary taurine supplementation reduces plasma and liver cholesterol and triglyceride levels in rats fed a high-cholesterol or a cholesterol-free diet. *Adv Exp Med Biol* 442 : 319-325
- Petty MA, Kintz J, Difrancesco GF(1990) : The effects of taurine on atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *Eur J Pharmacol* 180 : 119-127, 1990
- Rerup CC(1970) : Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev* 22 : 485-518
- Somogyi A, Pusztai P, Prechl J, Feher J(1994) : Hypothetical connection between diabetes mellitus and free radical reactions in arteriosclerosis. *Orv Hetil* 135 : 1815-1818
- Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH(1980) : Hyperglycemia and plasma lipid levels : A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *New Eng J Med* 302 : 650-654
- Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van-Huysen C, Sima AA, Greene DA(1993) : Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 36 : 608-614
- Sturman JA, Messing JM(1991) : Dietary taurine content and feline reproduction and outcome. *J Nutr* 121 : 1195-1203
- Sturman JA, Messing JM(1992) : High dietary taurine effects on feline tissue taurine concentrations and reproductive performance. *J Nutr* 122 : 82-88
- Tamborlane WV, Sherwin SS, Genel M, Felig P(1979) : Restoration of normal lipid and amino acid metabolism in diabetic patients treated with a portable insulin-infusion pump. *Lancet* 1 : 1258-1261
- Tokunaga H, Yoned Y, Kuriyama K(1979) : Protective actions of taurine against Streptozotocin-induced hyperglycemia. *Biochem Pharmacol* 28 : 2807-2811
- Trachman H, Futterweit S, Sturman JA(1992) : Cerebral taurine transport is increased during streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 41 : 1130-1139
- Wolff SP(1993) : Diabetes mellitus and free radicals, free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 49 : 642-652
- Wright CE, Tallen HH, Lin YY, Gaul GE(1986) : Taurine : Biological update. *Ann Rev Biochem* 55 : 427-453
- You JS, Chang KJ(1998) : Effects of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced rats. *Adv Exp Med Biol* 443 : 163-168