

# 당뇨병 백서의 복부 대동맥 운동성에 대한 Vit C 의 보호효과

김 영 진\* · 양 기 민\*\* · 조 대 윤\*\* · 손 동 섭\*\* · 이 무 열\*\*\*

= Abstract =

## The Protective Effects of Ascorbic Acid on the Vascular Motilities in Streptozotocin-induced Diabetic Rat

Young Jin Kim, M.D.\*, Ki Min Yang, M.D.\*\*, Dae-Yun Cho, M.D.\*\*  
Dong Suep Sohn, M.D.\*\*, Moo Yeol Lee, M.D.\*\*\*

**Background:** More than 70% of morbidity and mortality of diabetes mellitus is due to macrovascular complications. These complications may be associated with defect of endothelium-dependent vascular relaxation. There have been suggestions that this defect might be due to direct toxicities of oxygen-free radical. So in this study ascorbic acid was used as a dietary supplement in streptozotocin induced diabetic rats to correct this defect. **Material and Method:** Sixty male Sprague-Dawley rats were used in this study. They were divided into control and experimental groups. Streptozotocin was injected to the 33 rats of experimental group and then divided into two the other receiving subgroups; one receiving ascorbic acid supplement(1 g/l in drinking water); and nosupplements. At 6, 9 and 12 weeks, abdominal aortic rings were obtained to make tissue preparations for evaluation of vascular smooth muscle contractility. **Result:** While control group showed good response to acetylcholine induced relaxation, diabetic group showed decreased relaxation regardless of ascorbic acid supplement at the experiments 6 weeks after streptozotocin treatment. This abnormal endothelium-dependent vascular relaxation was markedly reversed at 9 and 12 weeks into the diabetic group with ascorbic acid supplement. There were no differences in sodium nitroprusside induced relaxation responses between control and experimental groups; also, norepinephrine induced contractile responses did not show any remarkable effects. **Conclusion:** These results strongly suggest that the endothelial cells have defects in diabetic rats. Dietary supplement of ascorbic acid can reverse the defects of diabetic endothelial cells

---

\*건양대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kon Yang University College of Medicine

\*\*중앙대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Chung-Ang University

\*\*\*중앙대학교 의과대학 생리학교실

Department of Physiology, College of Medicine, Chung-Ang University

논문접수일 : 2001년 3월 9일 심사통과일 : 2001년 7월 7일

책임저자 : 김영진(302-241) 대전광역시 서구 가수원동 685번지, 건양대학교병원 흉부외과. (Tel) 042-600-9150, (Fax) 042-600-9090

E-mail) kyjcs@kyuh.co.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

through its antioxidant effects and it may further protect against vascular disease in diabetic patients.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:515-23)

**Key word:** 1. Diabetes mellitus  
2. Vit C  
3. Vascular motilities

## 서 론

당뇨병(diabetes mellitus)은 췌장  $\beta$ 세포의 장애로 체내 인슐린의 절대적 혹은 상대적 부족 때문에 인체 포도당 대사의 장애를 초래하며 이로 인한 지속적인 고혈당증은 당뇨병성 급성 혹은 만성 합병증을 일으킨다. 그 중 당뇨병의 만성 합병증에는 혈관계 합병증과 신경병증이 있다. 한편 당뇨병 환자에서는 질병 초기에 광범위하게 뇌졸중, 고혈압, 관상동맥질환 등 동맥경화증이 발생하며 이로 인한 동맥경화성 대혈관합병증에 의한 사망이 전체 당뇨병으로 인한 사망 중 약 70% 이상이라고 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 따라서 당뇨병성 만성 혈관합병증을 예방하거나 초기에 치료하는 것이 당뇨병 치료의 궁극적인 목표라 할 수 있다.

일반적으로 당뇨병으로 인하여 나타나는 혈관 이상은 당뇨병 발생 초기단계에서부터 나타나는 내피세포의 변성이 주원인이라고 할 수 있다<sup>2)</sup>. 혈관 내피세포의 변성이란 이미 Furchgott 와 Zawadski<sup>3)</sup>에 의하여 밝혀진 바와 같이 아세틸콜린과 같은 무스카린성 효현제(agonist) 작용에 의하여 내피세포에서 일산화질소(Nitric Oxide, NO) 합성에 장애가 발생하여 이로 인하여 혈관운동성이 비정상적으로 변화됨을 의미한다. 이때의 변화란 부교감신경의 흥분으로 말초혈관내로 유리되는 신경전달물질인 아세틸콜린에 의하여 유발되는 이완반응이 현저히 감소하는 것이다<sup>4-7)</sup>. 이러한 내피세포의 손상 이완장애 현상은 일산화질소의 생성장애, cyclo-oxygenase 경로를 통해 내피세포에서 유도된 수축인자(endothelium-derived constricting factor, EDCF)의 분비 증가, 일산화질소에 의한 혈관평활근의 반응성 감소, 내피세포에서 분비된 일산화질소가 평활근 세포로 이동하는 과정의 장애 등의 기전이 가능하지만 실제로 수축력 실험을 통하여 증명된 것은 거의 없으며 지금까지는 일산화질소의 생성장애로 인한 이완장애가 가장 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되고 있다. 일산화질소는 아미노산의 하나인 L-arginine을 기질로 하여 주로 혈관 내피세포 내에 존재하는 산화질소 합성효소(Nitric Oxide Synthase: NOS)의 작용에 의하여 만들어지는 물질로서 내피세포를 지나 혈관 평활근 세포 내로 확산해 들어가 수용성의 guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 c-GMP 생성을

촉진함에 따라 혈관 평활근 세포의 이완현상을 유발한다<sup>8)</sup>.

Vit C(ascorbic acid)는 수용성 비타민의 하나로서 섭취량의 결핍 시에는 괴혈병(scurvy)이라는 질환을 유발하고, 과량을 복용하더라도 신장의 세정작용을 통해 배설되는 물질이다. 또한 Vit C는 생체 내에서 주로 항산화작용(antioxidant activity)을 통하므로 세포에 직접적인 독성을 보이는 유리 산소 라디칼로 인한 세포파괴에 대하여 보호 효과를 나타내는 것으로 알려졌다<sup>9,10)</sup>.

이러한 항산화작용은 이미 여러 조직, 혈액, 체액 등의 손상을 방지해주는 것이 밝혀져 있으므로<sup>12-14)</sup> 본 연구에서는 아직 그 기전이 명확하지 않은 당뇨병이 유발된 실험동물의 혈관운동성 장애에 미치는 Vit C의 효과를 실험동물의 모델을 통해서 관찰하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1) 실험동물의 당뇨병 유발

Streptozotocin(이하 STZ, Sigma, USA)으로 당뇨병을 유발시킨 백서를 실험동물로 사용하였다. 33 마리의 생후 7~8주된 Sprague-Dawley계 백서 수컷에 STZ를 체중 100 g 당 6 mg 씩 복강 내로 투여하여 당뇨병을 유발하였다. STZ 투여 당일과 투여 후 6, 9, 12주의 4회에 걸쳐 당뇨병의 발생유무를 확인하기 위하여 급성 당뇨병의 주요 증상인 체중감소와 혈당상승을 확인하기 위하여 체중과 혈당을 측정하였다. 당뇨병을 유발한 그룹은 Vit C 투여군(n=16)과 비투여군(n=17)으로 구분하였다. 동일 연령의 대조군 역시 Vit C 투여군(n=11)과 비투여군(n=16)으로 구분하였으며 복합사료와 물을 자유롭게 먹게 하면서 동일한 환경조건 아래서 실험을 시행하였다(Table 1). Vit C의 투여는 백서가 섭취하는 물에 섞어서(1 g/l) 자유롭게 먹게 해 주었다. 이 경우 백서 한마리당 섭취하는 물의 양은 하루에 약 100 ml 전후로서 이를 Vit C의 양으로 환산하면 하루에 약 100 mg이라고 할 수 있다.

### 2) 조직절편의 제작과 장력의 측정

백서의 복강 내로 체중 1 kg 당 5 cc의 urethane(20 g%)을 주사하여 마취시켰으며 그 후 경동맥을 절단하여 실험시킨

Table 1. Weight and serum glucose levels of control and streptozotocin induced diabetic rats according to diabetic periods.

Groups		Weeks				
		0 wk	6 wks	9 wks	12 wks	
Control (n=27)	Vit C(+) (n = 11)	Wt(g)	226.0 ± 23.4	421.7 ± 28.0*	406.5 ± 25.3*	432.5 ± 37.1
		Glc(mg/dl)	90.6 ± 4.5	105.0 ± 2.2	93.5 ± 5.5	95.1 ± 2.9
	Vit C(-) (n = 16)	Wt(g)	256.7 ± 12.0	435.3 ± 18.7*	440.8 ± 21.4*	439.6 ± 28.4
		Glc(mg/dl)	89.3 ± 3.2	81.6 ± 6.4	96.8 ± 7.2	111.3 ± 4.7
DM (n=33)	Vit C(+) (n = 16)	Wt(g)	260.0 ± 8.2	274.0 ± 44.1	447.0 ± 27.0*	442.5 ± 12.8
		Glc(mg/dl)	105.0 ± 2.2	360.8 ± 86.9*	165.6 ± 23.3	135.7 ± 12.7
	Vit C(-) (n = 17)	Wt(g)	236.0 ± 5.1	275.0 ± 44.1	287.0 ± 37.7	375.8 ± 49.7
		Glc(mg/dl)	93.5 ± 5.5	453.8 ± 76.0*	605.6 ± 104.4*	319.5 ± 74.5*

\*, P<0.05 mean ± standard error

후 개복 하여 복부 대동맥 부위를 적출 하였다. 적출한 부위를 실온에서 95% 산소와 5% 이산화탄소로 포화된 정상생리용액(physiological salt solution: NaCl 116 mM, NaHCO<sub>3</sub> 24 mM, KCl 4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, glucose 11 mM, HEPES 5 mM, pH는 HCl를 사용하여 7.4로 적정함)내에서 주변 결합조직과 지방성분 등을 제거하여 대동맥만을 분리하였다. 분리된 혈관을 미세가위를 사용하여 폭 3 mm 크기의 고리(ring) 모양의 절편으로 만들었다. 이 때 내피세포 부위는 특히 편셋으로 인한 수술적 손상을 방지하기 위하여 더욱 많은 주의를 기울였다. 만들어진 절편의 한쪽 끝은 실험대에 고정하고 다른 쪽 끝은 등장성 장력측정기(isometric force transducer, Harvard, UK)에 고정한 상태로 생리기록기(physiograph, Harvard, UK)를 통한 장력 측정이 가능하게 하여 용량 25 ml 정도의 37°C의 증류수와 95% 산소, 5% 이산화탄소가 순환하는 정상생리용액으로 채워진 이중 재킷으로 된 실험용기로 옮긴 후 30분 정도 휴식하여 수술에 의한 손상을 회복시켰다(Fig. 1). 휴식이 끝난 후 안정장력 1g을 준 상태로 다시 90여분 동안 휴식을 하여 실험에 적절한 상태가 되게 하였다. 정상생리용액은 세포 대사산물로 인한 효과를 배제하기 위하여 30분마다 한번씩 완전히 교환해 주었다. 내피세포가 온전한가를 확인하기 위하여 10-5 M의 norepinephrine(이하 NE, Sigma, USA)을 투여하여 수축을 유발한 후에 10-5 M의 acetylcholine(이하 ACh, Sigma, USA)을 투여하여 이완현상이 나타나는가를 확인하고 특히 정상대조군의 경우 30% 이상의 이완현상이 나타나지 않는 경우에는 내피세포의 손상이 나타난 것으로 간주하여 실험 대상에서 제외하였다.

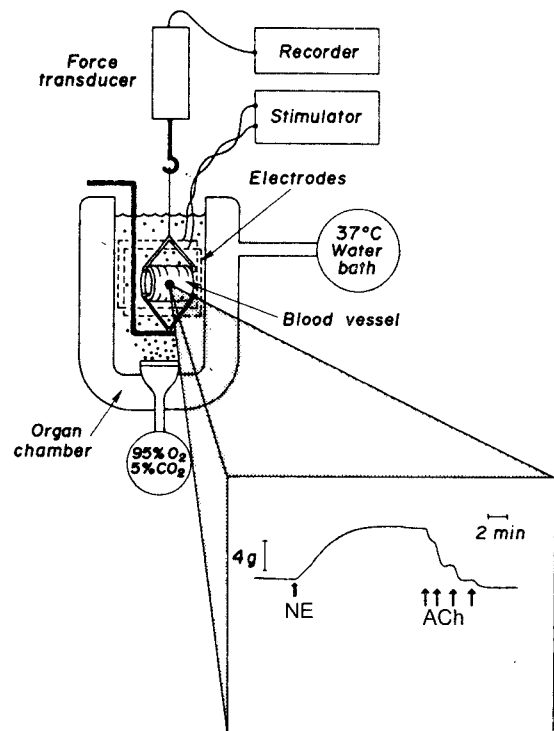


Fig. 1. The schematic diagram of experimental setup. The prepared abdominal aortic vascular ring was connected to force transducer and contractile force was recorded by connected recorder. NE, norepinephrine; ACh, acetylcholine

### 3) 본실험의 시행

10-8 M 에서 부터 10-4 M 까지 NE를 단계적으로 투여하면서 농도 의존적인 수축반응을 관찰하였으며 최대 수축의

80% 정도가 발생하는 농도에서 본 실험을 진행하였다. 본 실험에 있어서는 BE를 투여한 후 장력이 최대치에 안정적으로 도달한 후에 10-8 M부터 10-4 M까지 단계적으로 Ach을 투여하여 내피세포 의존성 이완반응이 나타나는 것을 확인하였다. 그리고 Ach과 달리 내피세포에 비의존적으로 이완 반응을 보일 수 있는 산화질소 함유 화합물인 sodium nitroprusside(이하 SNP, Sigma, USA)를 Ach와 동일한 농도 및 방법으로 투여하여 조직절편의 상태를 평가하고 또한 이 결과를 상호 비교 관찰하였다. 이 때 이완의 정도표시는 최대수축력에 대한 % 비율로 표시하였다. 또한 NE 로 유발된 수축력의 평가는 조직 절편의 상태에 따라 차이가 있을 수 있으므로 70 mM 의 고농도 K 용액(정상생리용액 성분 가운데 Na 의 함량을 줄이고 K 의 함량을 늘린 용액) 투여시 나타나는 수축력에 대한 % 비율로 표시하였다.

#### 4) 실험결과의 분석

실험결과는 동일한 실험을 수회에 걸쳐 반복 실시하여 얻은 결과를 평균값±표준오차의 형식으로 표시하였다. 실험결과의 검정 및 통계적 분석에는 Student's t test와 분산분석법(ANOVA)을 사용하였다.

## 결 과

#### 1) 대조군 및 실험군의 체중과 혈당값

정상 대조군과 당뇨병을 유발시킨 실험군의 체중과 혈당치는 당뇨병을 유발하기 위해 STZ를 투여하기 전에는 별다른 차이가 없었지만 STZ 투여 후 6 주 째에 실험군의 체중이 의미 있게 적게 나가는 것이 관찰되었으며(p<0.05) 혈당값은 유의하게 높았으며(p<0.05) 이 때 Vit C의 투여여부는 별다른 차이를 나타내지 않음을 알 수 있다. 9 주 후에 측정된 결과는 체중의 경우 실험군 가운데 Vit C를 투여한 군에서는 차이가 거의 나타나지 않았으며 혈당 값도 실험군 가운데 Vit C를 투여하지 않은 군에서만 유의하게 높았음을 알 수 있었다(p<0.05). STZ 투여 후 12주 째 측정된 체중과 혈당값은 체중의 경우는 실험군 가운데 Vit C를 투여하지 않은 군에서도 체중 증가가 나타나 유의한 차이를 관찰할 수 없었으며 혈당 값은 9주째 결과와 별다른 차이를 관찰할 수 없었다(Table 1).

#### 2) 수축력의 확인

NE의 투여로 인한 수축력의 평가는 조직절편마다 차이가 발생할 가능성이 있으므로 절대값으로 나타내지 않고 각 절편마다 70 mM의 고농도 K 용액을 투여하여 유발된 수축력을 100%로 간주하고 이에 대한 비율로 표시하였다. NE에 의

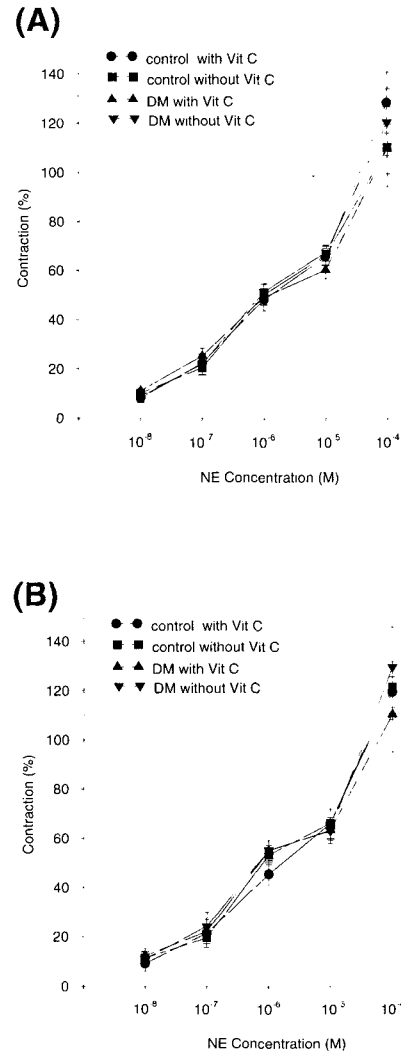


Fig. 2. The effects of Vit C application on the contractile response of aortic ring. Between the control and experimental (DM) group any remarkable change was not found. Results of Figure A was obtained at the beginning of these experiments and those of B was obtained at 6 weeks after the injection of streptozotocin.

한 수축력 반응은 대조군과 실험군 사이에서 유의한 차이가 없이 거의 비슷한 수준의 수축반응을 관찰할 수 있었으며 군을 구분하면서 실험을 시작한 시기부터 6, 9 12 주의 각 시간대 별로 관찰한 경우에도 차이가 없음을 알 수 있었다 (Fig. 2, 3).

#### 3) 혈관 이완제에 의한 이완 효과

대조군과 실험군의 조직 절편에서 NE으로 유발시킨 수축 상태에서 관찰한 이완반응의 효과는 Ach의 경우 비교적 복

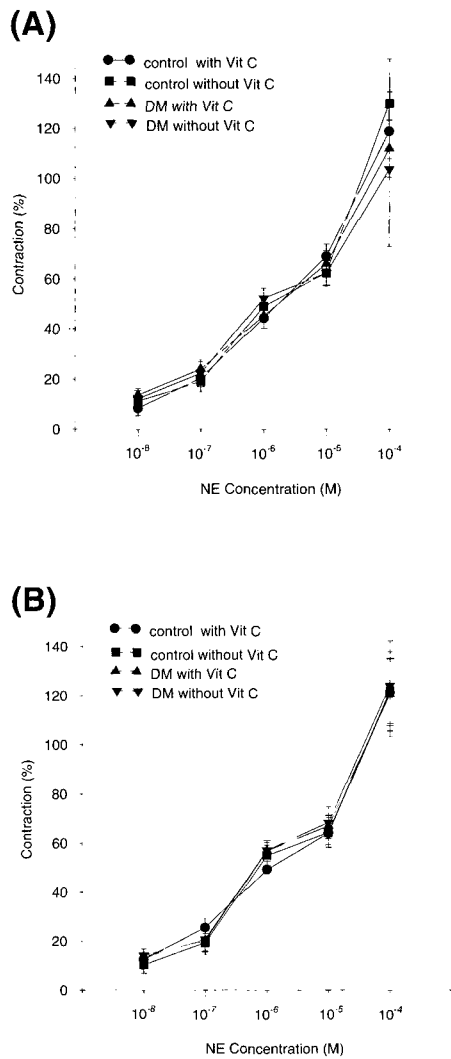


Fig. 3. The effects of Vit C intake on the contractile response of aortic ring. Results of Figure A was obtained at 9 weeks after the injection of streptozotocin (beginning point of these experiments) and those of B was obtained after 12 weeks.

잡한 양상을 보였는데 정상군의 경우는 Vit C의 투여 여부가 이완 반응에 별다른 영향을 미치지 못하였으나 실험군의 경우에는 이완 반응이 6, 9, 12 주로 구분한 세 가지 경우에 비교적 특이한 반응을 보였다. STZ 투여 후 6 주 후에 관찰한 이완반응의 경우에는 Vit C의 투여여부와 관계없이 ACh에 의한 이완반응의 감소가 나타남을 알 수 있었으며 Vit C를 투여한 군에서 이완반응은 9, 12 주로 진행할수록 이완반응이 정상군의 값과 비슷하게 변화되어 감을 알 수 있었다 (Fig. 4, 5). 이와는 대조적으로 SNP의 반응결과는 대조군과 실험군 모두에서 Vit C의 투여여부와 관계없이 거의 동등한 양상의 이완효과를 보였다(Fig. 6, 7).

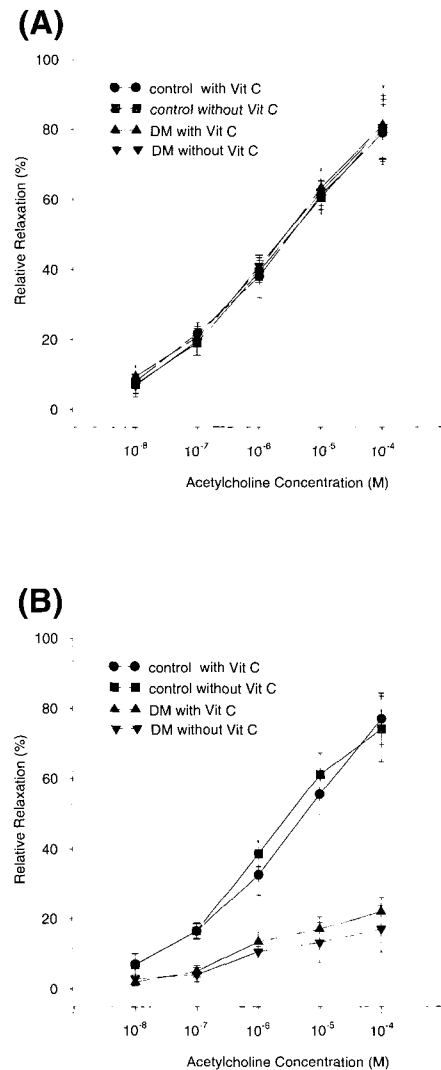


Fig. 4. The effects of Vit C application on the endothelium-dependent relaxing response of aortic ring. Results of Figure A was obtained at the beginning of these experiments and those of B was obtained after 6 weeks from the injection of streptozotocin. The results of graph B was remarkably different between control and experimental(DM) group.

## 고 찰

당뇨병으로 인한 사망의 원인은 뇌졸중, 허혈성 관상동맥 질환, 동맥경화증, 고혈압 등의 합병증이 있다. 이러한 합병증의 발생은 혈당조절의 정도, 당뇨병의 이환 기간과는 큰 관련성이 없고 오히려 고혈압, 고지혈증, 인슐린 저항성 등 여러 인자가 관여하는 것으로 알려졌다<sup>15-17)</sup>. 따라서 지금까지는 이러한 합병증의 발생을 예방 또는 감소시키기 위하여 혈당조절과 더불어 혈압조절, 지질대사 개선 등의 치료를 병

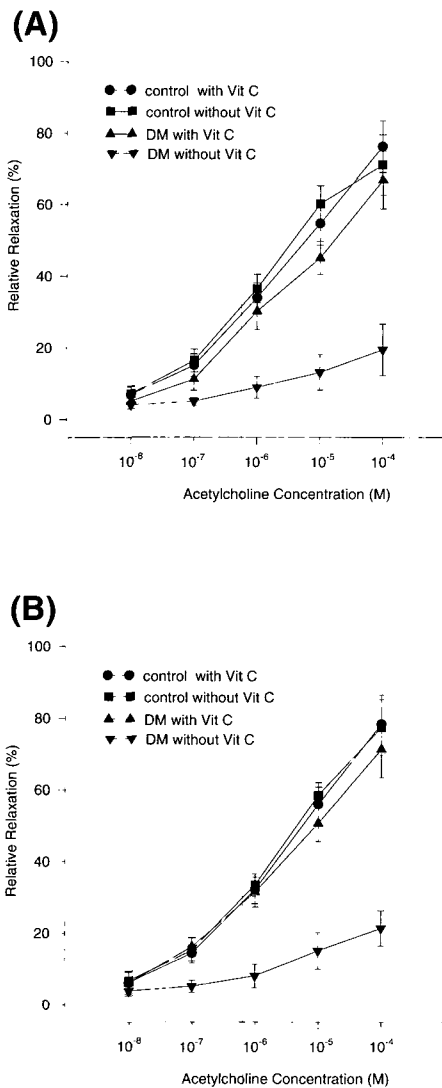


Fig. 5. The effects of Vit C application on the endothelium-dependent relaxing response of aortic ring. Results of Figure A was obtained at 9 weeks after the injection of streptozotocin, and those of B was obtained at 12 weeks after the injection of streptozotocin.

용하고 있으며 최근 당뇨병에서 혈관이완반응에 대한 실험적 결과가 밝혀진 이후 혈관이완반응의 장애중의 하나로 주로 관여하는 내피세포 유도성 이완인자 즉 NO 및 NOS 계의 중요성이 부각되었고 따라서 NO의 작용기전을 밝히려는 노력이 있었다. 한편 당뇨병성 대혈관 질환의 발생은 당뇨병성 미세 혈관장애와는 달리 병의 이환 기간 혹은 심한 정도와는 연관이 미약하다고 알려져 있어서 앞선 보고자들의 결과에서 추정하듯 이환 기간과 대혈관의 이완장애가 비례할 것이라는 추정을 직접 당뇨병 모델 동물실험을 통하여 검증해

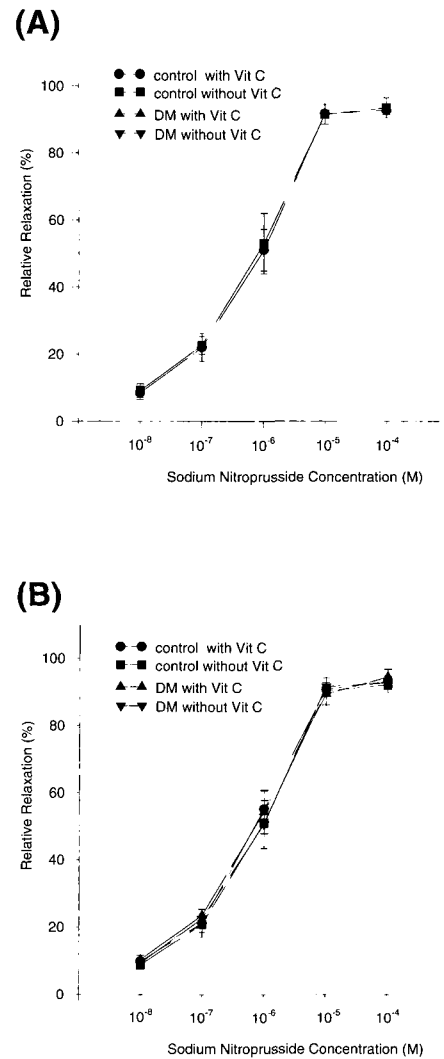


Fig. 6. The effects of Vit C application on the endothelium-independent relaxing response of aortic ring. Results of Figure A was obtained at the beginning point of these experiments and those of B was obtained at 6 weeks after the injection of streptozotocin. No remarkable change was found between control and experimental (DM) group.

볼 필요가 있다고 생각되었다. 따라서 본 실험은 당뇨병의 주요 증상의 발현을 통해 발생이 확인된 당뇨병 유발 실험 동물에서 대혈관 이상이 과연 당뇨병의 이환 기간이나 심한 정도에 비례하는 비가역적인 구조적 이상인지 Vit C의 투여 효과가 어떠한지 확인하여 향후 당뇨병성 대혈관 질환의 연구, 치료 및 예방에 대한 실험적 정보를 얻기 위하여 본 실험을 진행하였다.

본 연구에 당뇨병 유발의 목적으로 사용한 STZ(2-deoxy-D-glucose derivative of N-methyl-N-nitrosourea)는 췌장의 β세

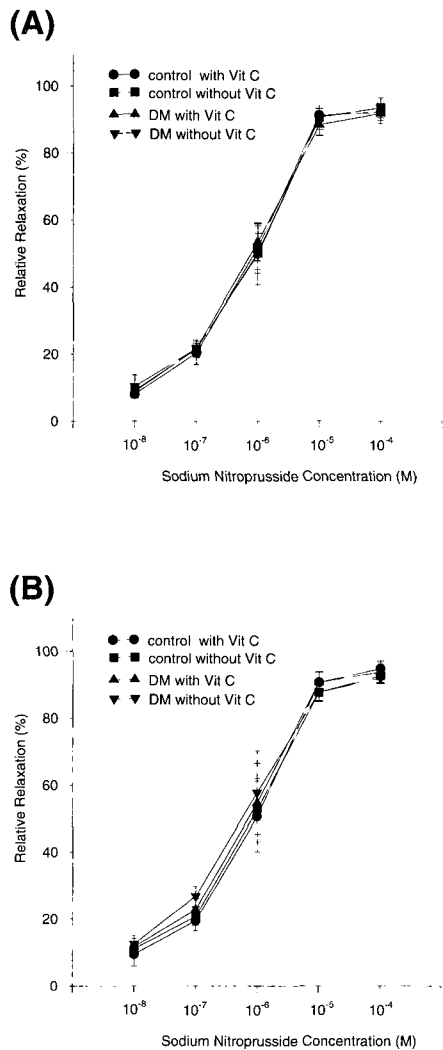


Fig. 7. The effects of Vit C application on the endothelium-independent relaxing response of aortic ring. Results of Figure A was obtained at 9 weeks after the injection of streptozotocin, and those of B was obtained at 12 weeks after the injection of streptozotocin.

포에 특이적인 독성을 나타내는 물질로서<sup>18,19)</sup> 인슐린 의존성 당뇨병을 일으키는 물질이다. 본 연구의 주된 목적은 서론부에 기술한 바와 같이 당뇨병을 유발시킨 실험동물에서 당뇨병의 진행과정에서 필연적으로 나타나는 혈관합병증에 대한 Vit C의 보호효과를 관찰하고자 함이다. 혈관 운동성 장애의 주원인이 유리형의 산소 라디칼(oxygen-free radical)이 내피세포를 통한 혈관운동성에 장애를 준다는 사실은 이미 알려져 있으므로<sup>20,21)</sup> 항산화 작용을 하는 Vit C의 투여가 이에 대한 보호효과를 나타낼 것으로 예상되어 연구를 진행하였다.

실험 초기에 정상군과 실험군으로 그룹을 나누고 다시 각 그룹을 Vit C를 투여한 세부 그룹과 투여하지 않은 세부 그룹으로 나누었으며 그룹을 나눈 후에 바로 시행한 혈관운동성 및 체중 및 혈당치는 모두 비슷한 값을 보였으며 그룹간의 차이를 나타내지 않았는데 이는 실험에 사용한 동물들의 상태가 안정적임을 의미하는 결과로 해석할 수 있었다. STZ는 일반적으로 주입 후 24시간 이후부터 당뇨병의 소견, 혈당치의 상승을 보이므로 본 연구의 목적은 당뇨병이 발생한 실험동물에서의 Vit C의 혈관운동성에 미치는 효과를 관찰하는 것에 있으므로 연구목적에 적합하게 하기 위하여 당뇨병이 발생된 후부터 Vit C를 투여하기 위해 Vit C가 포함된 물의 투여는 STZ 투여 후 24시간 이후부터 시작하였다. 또한 그 의미는 STZ의  $\beta$ 세포에 대한 독성효과가 STZ에서부터 유리되는 NO의 생성에 의한 것이라는 가능성<sup>2,23)</sup>이 있으므로 STZ와 Vit C가 동일시기에 체내에 주입될 경우 Vit C의 항산화작용으로 인하여 STZ에 의한  $\beta$ 세포의 손상이 일어나지 않아 당뇨병의 유발이 일어나지 않을 가능성이 있기 때문이다. 이러한 가능성은 실험결과를 보면 어느 정도 배제되었음을 알 수 있는데, 만일 Vit C 투여군에서 당뇨병이 유발되지 않았다면 STZ 주입 후 6주만에 처음으로 측정된 혈당치 및 혈관운동성의 결과가 정상군의 결과와 비슷하겠지만 실험적으로 확인한 결과 6주차의 결과를 보면 Vit C 투여군에서도 당뇨병군과 비슷한 결과를 보인 것으로 보아 당뇨병은 비교적 안정적으로 만들어진 것으로 확인할 수 있었다. 더불어 그 결과로부터 Vit C의 투여가 당뇨병의 발생초기에는 혈관합병증에 대한 보호효과가 거의 없었음을 알 수 있다.

실험결과로 알 수 있었던 사실 가운데 하나는 정상 실험동물의 혈관운동성에서 Vit C의 투여는 별다른 효과를 나타내지 못한다는 것이다. 이는 Vit C의 생리학적 작용 가운데 가장 중요하다고 할 수 있는 항산화작용이 정상적으로 대사가 이루어지는 생체에서의 혈관운동성에는 거의 영향을 미치지 않는다고 할 수 있는데 이를 다르게 해석하면 정상 대사가 이루어지는 상태에서 생성되는 유리 산소 라디칼은 정상적인 혈관운동성에 거의 영향을 주지 않는다는 것이라고 말할 수도 있을 것이다.

연구 결과 분석으로 혈관운동성에 대한 평가는 수축성과 이완성을 평가했는데 이완성의 경우에는 내피세포 의존성 이완과 비의존성 이완의 두 가지 측면을 함께 관찰하였다. 당뇨병의 유무에 관계없이 혈관의 수축성은 어느 정도 일정 수준을 유지함을 알 수 있었으며 Vit C의 투여는 정상군과 실험군 모두에서 별다른 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었다. 이완성의 경우에는 내피세포 비의존성의 경우는 수축성과 마찬가지로의 결과를 얻었으나 당뇨병에 의해 손상

을 받는 것으로 알려진<sup>2)</sup> 내피세포 의존성 이완에 있어서는 실험군에서 Vit C 투여군의 경우 STZ 투여 후 6주에서의 결과는 투여하지 않은 군과 비교하여 특이한 차이점을 찾을 수 없을 정도로 당뇨병성 혈관운동성 장애를 보였지만 9, 12 주로 시간이 경과할수록 Vit C 투여군의 내피세포 의존성 이완성을 확인한 결과는 정상군과 거의 차이가 없다는 것이다. 전술한 바와 같이 본 연구를 통해 얻은 중요한 결과는 Vit C의 투여가 당뇨병으로 인해 감소된 혈관운동성을 회복시켜 주었다는 것인데 STZ 주입 후 9, 12 주에 각각 관찰한 결과를 보면 시간이 지날수록 Vit C를 투여한 실험군은 내피세포의 손상으로 인한 내피세포 의존성 이완의 장애로부터 회복되었음을 알 수 있다.

이상의 연구결과들의 분석을 통해 다음과 같이 몇 가지 중요한 사실을 정리 유추할 수 있다.

첫째 Vit C는 정상 실험동물의 혈관운동성에는 별다른 역할을 하지 않는다는 것이고, 둘째 Vit C 투여는 혈관운동성의 측면에서 볼 때 당뇨병 발생 초기에는 별다른 효과를 나타내지 못하는 것인데 과거 일부 연구자의 경우 Vit C의 투여가 당뇨병으로 인한 지방대사의 장애를 호전시켰지만 혈관운동성의 장애를 개선시키지는 못했다는 결과<sup>24)</sup>가 있었는데 당시 결과는 당뇨 유발 후 4주 후에 얻은 결과이므로 본 연구의 결과와 일치한다고 할 수 있다. 셋째 Vit C 투여 후 일정기간이 지나면(본 연구의 경우는 9주 후) 혈관운동성 회복이 나타남을 알 수 있는데 기간이 지나면 지날수록 회복의 정도가 좋아지는 것으로 보아 당뇨병 발생시 내피세포의 손상은 비가역적이거나 가역적으로 일어난다고 할 수 있을 것이다.

본 연구의 결과를 통해서 당뇨병으로 인한 혈관운동성 장애에 대한 Vit C의 보호효과를 확인하였는데 이는 임상적으로 Vit C의 투여가 당뇨병 환자의 합병증 예방에 중요한 역할을 담당할 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 그 기전에 대한 연구는 Vit C의 항산화작용에 초점을 맞추어 진행되어야 할 것으로 생각되는데 당뇨병 발생시 내피세포에 대한 유리 산소 라디칼의 독성작용은 당단백 산화를 통해서 일어날 가능성<sup>25)</sup>이 많으므로 이러한 방향으로의 기전을 분석하는 연구와 당뇨병 발생시기에 따른 Vit C의 투여효과를 더욱 세분하여 분석하는 연구가 병행되어 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

당뇨병으로 인한 혈관 합병증으로 인한 사망은 당뇨병 환자 전체 사망원인 가운데 70% 이상을 차지한다. 이러한 합병증의 원인으로는 내피세포 의존적인 혈관 이완반응의 소

실과 관계가 있는 것으로 여겨진다. 내피세포의 손상 원인으로서는 여러 가지 기전이 의심되고 있으며 그 가운데 당뇨병으로 인한 대사 장애로 인해 세포 내 유리 산소 라디칼이 증가되어 이들의 세포에 대한 독성을 나타내는 것이 하나라고 할 수 있다. 본 연구에서는 이러한 장애를 교정할 목적으로 당뇨병을 유발한 실험동물에서 Vit C를 투여하면서 그 효과를 관찰하였다.

관찰 결과 당뇨병을 유발한 백서에서 내피세포 의존적인 장애가 나타남을 확인할 수 있었다. 또한 이러한 장애는 Vit C의 투여로 인하여 회복됨을 알 수 있었으며 그 효과는 항산화 작용에서 비롯된 것으로 생각되므로 Vit C가 당뇨환자의 혈관성 질환에 대해 보호적 효과를 보일 수 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Steiner G. *Hyperlipidemia, atherosclerosis, and diabetes*. Prim Care 1978;5:81-9.
2. Arbogast BW, Berry DL, Newell CL. *Injury of arterial endothelial cells in diabetic, sucrose-fed and aged rats*. Atherosclerosis 1984;51:31-45.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature 1980;288:373-6.
4. Durante W, Sen AK, Sunahara FA. *Impairment of endothelium-dependent relaxation of aorta from spontaneously diabetic rats*. Br J Pharmacol 1988;94:463-8.
5. Kamata K, Miyata N, Kasuya Y. *Impairment of endothelium-dependent relaxation and changes on levels of cyclic GMP in aorta from streptozotocin-induced diabetic rats*. Br J Pharmacol 1989;97:614-8.
6. Meraji S, Jayakody L, Senaratne MPI, Thomson ABR, Kappagoda T. *Endothelium-dependent relaxation in aorta of BB rat*. Diabetes 1987;36:978-81.
7. Oyama Y, Kawasaki H, Hattori Y, Kanno M. *Attenuation of endothelium-dependent relaxation in aorta from diabetic rats*. Eur J Pharmacol 1986;131:75-8.
8. Marletta MA. *Nitric oxide synthase structure and mechanism*. J Biol Chem 1993;268:12231-4.
9. Barabas J, Nagy E, Degrell I. *Ascorbic acid in cerebrospinal fluid: a possible protection against free radicals in the brain*. Arch Gerontol Geriatr 1995;21:43-8.
10. Frei B, England L, Ames BK. *Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma*. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:6377-81.
11. Chakraborty S, Nandi A, Mukhopadhyay M, Mukhopadhyay CK, Chatterjee IB. *Ascorbate protects guinea pig tissues against lipid peroxidation*. Free Radic Biol Med 1994;16:417-26.
12. Parkkinen J, Vaarane O, Vahtera E. *Plasma ascorbate protects coagulation factors against photooxidation*.



- Thromb Haemost 1996;75:293-7.
13. Postaire E, Regnault C, Simonet L, Rousset G, Bejot M. Increase of singlet oxygen protection of erythrocytes by vitamin E, vitamin C, and beta carotene intakes. *Biochem Mol Biol Int* 1995;35:371-4.
  14. Zhang Y, Fung LWM. The role of ascorbic acid and other antioxidants in the erythrocyte in reducing membrane nitoxide radicals. *Free Radic Biol Med* 1994; 16:215-22.
  15. Hasslacher C, Borgholte G, Ritz E, Wahl P. Impact of hypertension on prognosis in IDDM. *Diabete Metab* 1989; 15:338-42.
  16. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998;6;105(1A):4S-14S.
  17. Steiner G. Atherosclerosis, the major complication of diabetes. *Adv Exp Med Biol* 1985;189:277-97.
  18. Morgan NG, Cable HC, Newcombe NR, Williams GT. Treatment of cultured pancreatic B-cells with streptozotocin induces cell death by apoptosis. *Biosci Rep* 1994; 14:243-50.
  19. Tjalve H, Wilander E, Johansson EB. Distribution of labelled streptozotocin in mice: uptake and retention in pancreatic islets. *J Endocrinol* 1976;69:455-6.
  20. Grankvist K, Marklund S, Taljedal IB. Superoxide dismutase is a prophylactic against alloxan diabetes. *Nature* 1981;294:158-60.
  21. Pieper GM, Gross GJ. Oxygen free radicals abolish endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol* 1988;255:H825-33.
  22. Kaneto H, Fujii J, Seo HG, et al. Apoptotic cell death triggered by nitric oxide in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 1995;44:733-8.
  23. Turk J, Corbett JA, Ramanadham S, Bohrer A, McDaniel ML. Biochemical evidence for nitric oxide formation from streptozotocin in isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1458-64.
  24. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, Dhir S, Anggard EE, Poston L, Tribe RM. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia* 1998;41:148-56.
  25. Siow RC, Sato H, Leake DS, Pearson JD, Bannai S, Mann GE. Vitamin C protects human arterial smooth muscle cells against atherogenic lipoproteins: effects of antioxidant vitamins C and E on oxidized LDL-induced adaptive increases in cystine transport and glutathione. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1662-70.

=국문초록=

**배경:** 당뇨병 환자에서 사망률과 이환률의 원인은 70%이상 혈관계의 합병증에 기인한다. 이러한 합병증은 혈관 내피세포 이완 작용 이상과 연관되어 있으며 이는 oxygen free radical의 직접적인 독성으로 추정되어 본 연구는 당뇨를 유발시킨 백서 복부 대동맥 운동성에 대한 Vit C의 보호효과를 연구 목적으로 한다. **대상 및 방법:** 백서 60마리를 실험군(n=33)과 대조군(n=27)으로 나누고 실험 군은 streptozotocin을 투여하여 당뇨를 유발시켰다. 각각 실험 군과 대조군을 ascorbic acid를 투여한 군과 투여하지 않은 군으로 세분한 후 ascorbic acid투여 직후, 6주, 9주, 12주후의 복부 대동맥 혈관근육의 운동성을 측정하였다. **결과:** 대조군의 경우 6주째 복부 대동맥 절편에서 acetylcholine 투여 후 정상적인 이완반응이 나타났으나 실험군의 경우 현저히 저하됨이 관찰되었다. 9, 12주 째 절편에서는 실험군 중 ascorbic acid 투여군에서 acetylcholine에 의한 이완반응이 거의 대조군에서의 결과와 일치할 정도로 회복되었다. **결론:** 이상의 결과로 당뇨병을 유발한 백서에서 내피세포 의존적인 장애가 나타남을 확인할 수 있었으며 이러한 장애는 ascorbic acid의 투여로 회복됨을 알 수 있었으며 그 효과는 항산화 작용에서 비롯된 것으로 생각되므로 ascorbic acid가 당뇨환자의 혈관성 질환에 대해 보호적 효과를 보일 수 있을 것으로 사료된다.

- 중심 단어: 1. 당뇨병  
2. 비타민 C  
3. 혈관 운동성