J. Fd Hyg. Safety
Vol. 24, No. 4, pp. 391~397 (2009)

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

당뇨 마우스에서 카르노신의 혈당강하 효과

허진주 · 김종수 · 김준형 · 남상윤 · 윤영원 · 정재황[1] · 이범준*
충북대학교 수의과대학, [1]충북도립대학 의생명과학과

Antiglycemic Effect of Carnosine in Diabetic Mice

Jin-Joo Hue, Jong-Soo Kim, Jun-hyeong Kim, Sang Yoon Nam, Young Won Yun, Jae-Hwang Jeong[1], and Beom Jun Lee*
College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea, and [1]Department of Biotechnology and Biomedicine, Chungbuk Provincial University of Science and Technology, Okcheon-eup 373-807, Korea
(Received December 1, 2009/Revised December 7, 2009/Accepted December 9, 2009)

ABSTRACT - Carnosine is a dipeptide (β-alanyl-L-histidine) found in mammalian brain, eye, olfactory bulb and skeletal muscle at high concentrations. Its biological functions include antioxidant and anti-glycation activities. The objectives of this study were to investigate anti-diabetic effects of carnosine as determined by blood glucose levels in glucose tolerance test (GTT) and insulin tolerance test (ITT), insulin level and serum biochemical and lipid levels in male C57BL/6J *db/db* mice. There were five experimental groups including normal (C57BL/6J), control (vehicle), and three groups of carnosine at doses of 6, 30, and 150 mg/kg b.w. Carnosine was orally administered to the diabetic mice everyday for 8 weeks. There was no significant difference in body weight changes in carnosine-treated groups compared to the control. The treatments of carnosine significantly decreased the blood glucose level in the diabetic mice compared with the control ($p < 0.05$) after 5 weeks. The treatments of carnosine also significantly decreased the blood glucose levels in GTT and ITT and glycosylated hemoglobin (HbA1c), compared with the control ($p < 0.05$). Carnosine at the dose of 6 mg/kg significantly decreased the serum insulin level compared to the control ($p < 0.05$). Carnosine significantly increased total proteins but significantly decreased lactate dehydrogenase and blood urea nitrogen compared with the control ($p < 0.05$). Carnosine also significantly decreased glucose, LDL, and triglyceride in the serum of diabetic mice compared to the control ($p < 0.05$). These results suggest that carnosine has a hypoglycermic effect resulting from reduction of glucose and lipid levels and that high carnosine-containing diets or drugs may give a benefit for controlling diabetes mellitus in humans.

Key wards: carnosine, C57BL/6 *db/db* mice, diabetes, blood glucose, insulin

당뇨는 인슐린의 비정상적 작용으로 인하여 혈액 내에 glucose 농도가 높아져 고혈당상태에 이르게 되는 일종의 내분비계 질환으로서, 이런 고혈당상태가 지속되면, 심혈관계 질환이나, 신장질환, 말초부위 괴사, 백내장, 망막증 등 다양한 합병증을 야기시킬 수 있다[1,2]. 최근 우리나라의 경우 식생활등의 변화에 의해, 당뇨병 환자가 증가 하는 추세로서, 2000년 이후에는 당뇨병환자가 151만 명을 넘어섰고, 2025년에는 당뇨병환자가 300만 명을 넘을 것 이라고 한다[1,3]. 따라서 당뇨병의 예방은 주요 관심사가 되었으며, 당뇨의 예방 및 치료를 위한 건강기능식품을 찾는 많은 연구가 진행되고 있다[4]. 당뇨병은 크게 1형(인슐린 의존성 당뇨병) 및 2형(비 인슐린 의존성 당뇨병)으로 분류하고 있으며, 그 중 2형 당뇨병이 전체 당뇨병 환자의 약 95%이상을 차치하고 있다[1]. 당뇨병은 완치는 곤란하지만, 혈당의 조절이 가능한 질환이다[2]. 당뇨병의 치료는 주로 혈당조절의 불량에 의해 발생하는 당뇨병성 합병증의 발생이나 진전의 방지를 목표로 하고 있으며, 특히 2형 당뇨병의 치료는 먼저 식이요법이나 운동요법으로 관리를 하고, 효과가 없으면 경구혈당 강하제를 사용하고 있다. 경구혈당 강하제로서 설폰요소제와 바이구아나이드 등의 화합물이 주로 이용되지만 체중증가, 식욕감퇴, 피부발진, 오심, 구토, 설사 등의 부작용을 유발하므로 장기 투여시 문제가 발생될 수 있다. 따라서 일반적인 식생활을

*Correspondence to: Beom Jun Lee, Department of Veterinary Public Health College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea
Tel: 82-43-261-3357, Fax: 82-43-271-3246
E-mai beomjun@cbu.ac.kr

하면서 당뇨병 예방 및 개선에 효과가 있는 기능성 식품이 주목 받고 있다. 현재 시장에는 혈당조절과 관련하여 많은 신제품들이 속속 선보이고 있으나 특정 몇몇 성분에 편중되는 경향을 보이고 있다. 그에 따라 동일한 성분의 유사제품끼리 경쟁이 치열해 지면서 시장이 혼탁해 지는 부작용도 나타나고 있다. 이런 관점에서 체내에 다량 존재하며, 의약품 혹은 식이적으로 섭취가 가능한 생리적 작용물질로서 carnosine이 존재한다[5,6].

Carnosine은 L-histidine을 포함하는 dipeptide로서 척추동물의 근육, 눈, 뇌 등에 다량으로 존재하며, 특히 사람에서는 골격근과 신경조직에 약 20 mM의 높은 농도로서 존재한다[5-8]. Carnosine의 생리학적 기능에 대해서는 현재 많은 연구가 진행되고 있다. Carnosine은 근육내에 비산소적 해당작용시 발생되는 젖산을 중화시켜 근육의 피로를 덜어주며, 더불어 금소이온인 철분이나 구리 등과 결합하여 그들의 생체내 역할에 어떤 영향을 미칠 수 있다[7,8]. 또한, carnosine은 olfactory bulb에서 신경전달물질 혹은 근육에서 효소 regulator로서도 작용한다고 보고되고 있다[9,10]. 생리학적 농도에서 carnosine은 다양한 free radicals에 대하여 scavenging효과를 보이며 또한 다양한 모델system에서 항산화 효과를 보인다[11-15]. 식품에서도 항산화효과를 통해 저장기간 연장 및 부패를 방지하고, 생물학적 모델system에서 철분과 결합을 통해 지방과산화를 방지할 수 있다[16,17]. 또한 carnosine은 glucose oxidation을 억제시키고 protein에 대해 glycation을 억제시키는 효과가 보고되었다[18,19]. Carnosine의 이러한 효과들은 생체내 biomolecule들을 보호하고, 특히 당뇨병에서 합병증을 억제시킬 수 있다[13,14,20,21]. Carnosine은 자율신경을 조절하여 혈중 glucose 농도를 낮출 수 있으며, glucose의 대사에도 관여 한다[22,23]. 그러나 이러한 carnosine의 여러가지 기능에 대해 보고되고 있지만 아직 당뇨 마우스모델에서 carnosine의 효과에 대한 연구는 매우 미미한 편이다.

C57BL/6J *db/db* 마우스는 고혈당증과 저인슐린증을 동반하는 제2형 당뇨모델동물로서 본 실험에서는 이 동물을 이용하여 혈당조절정도를 정맥혈에서 혈당측정기를 이용하여 혈당을 측정하였고, 포도당 내성 검사, 인슐린 감수성 검사를 실시하였으며, 혈청내 인슐린 양을 측정하여 시험물질의 인슐린 감수성정도를 측정하였다. 또한 혈청 지질 및 생화학적 지표들을 관찰하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 실험에 사용된 carnosine 및 분석용 시약은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, USA)로 부터 구입하여 사용하였다.

실험동물

실험동물은 C57BL/6J *db/db* male mice(7주 연령)와 C57BL/6J(7주 연령)을 구입하여 케이지당 2 마리씩 넣어 사육하였으며, 사육환경은 사육실 온도가 21 ± 24°C, 습도는 45%~65%가 되도록 유지하였고, 명암은 12시간(day light 06:00~18:00)을 주기로 하여 1주일간 환경에 적응시킨 후 실험에 착수하였다. 동물실험은 충북대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 윤리적으로 실시하였다.

실험설계

혈당이 ≥350 mg/dL인 마우스를 사용하여 군 분리를 하였다. 실험물질 군은 4그룹으로 saline 대조군, carnosine 저농도군, carnosine 중농도군, carnosine 고농도군으로 나누어 실험에 착수하였다. 실험물질은 대조군에서 saline 10 ml/kg을 실험물질 군에서 carnosine을 6 mg/kg, 30 mg/kg, 150 mg/kg의 용량으로 8주 동안 하루에 한 번씩 경구투여하였다. 매 주 한번 혈당을 측정하였고, 부검 하루 전 포도당내성검사와 인슐린감수성검사를 수행하였고, 부검 후에는 혈청에서 지질수치와 혈액 생화학적 수치를 측정하였고, 혈청내의 인슐린 활성도를 측정하였다.

체중 및 일반적인 증상관찰

체중 측정은 주 1회 실시하였다. 1일 1회 육안적인으로 일반적 증상도 관찰하였다.

혈당치 측정

혈당치는 시험물질 투여전과 투여개시 후부터 주 1회 12시간 절식 후 꼬리정맥에서 혈당측정기(My care, 녹십자)를 이용하여 측정하였다. 마지막 주의 혈당은 혈청에서 측정한 데이터로 하였다.

포도당 내성검사

시험물질 투여 후 부검을 시행하기 전인 8주째 부검 1일전에 마우스를 12시간 절식시킨 후 혈당을 측정하고 곧바로 5% 포도당(2g/kg)을 복강투여 한 후 15, 30, 45, 60, 90 및 120분에 혈당을 측정하였다. 혈당 측정에 사용할 혈액은 마우스의 꼬리 정맥에서 취하였다.

인슐린 감수성검사

시험물질 투여 후 부검을 시행하기 전인 8주째에 부검 일에 마우스를 12시간 절식시킨 후 혈당을 측정하고, 5unit/kg의 insulin을 피하투여하고, 30분후에 포도당(2g/kg)을 복강투여 한 후 15, 30, 45, 60, 90 및 120분에 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다.

혈청중 인슐린양 측정

혈청 중 insulin양은 ELISA reader를 이용한 Mouse insulin elisa kit(TMB, Shibayagi, Japan)를 이용하여 측정하였다.

당화혈색소

전혈을 채취하여 혈중의 당화혈색소양은 IMTAbott(USA)을 이용한 효소면역분석방법으로 측정하였다.

혈청 지질 수치와 혈액 생화학적 수치

혈청은 3,000 rpm으로 20분 동안 원심분리하고, Hitachi 7080(Hitachi inc., Tokyo, Japan)의 기계로 측정하였다. 혈청지질수치와 생화학적 수치는 8주 동안 투여한 후 공복시 혈청으로 마지막 주에 분석하였다. 마우스 혈청에 대하여 serum triglyceride(TG), total cholesterol(T-CHO), low-density lipoproteins(LDL), high-density lipoproteins(HDL), glucose (GLU)의 지질수치와 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamate-pyruvate transaminase(GPT), blood urea nitrogen (BUN), creatinine(CRE)의 혈액생화학적 수치, albumin(ALB), total proteins(T-PRO)와 lactate dehydro-genase(LDH)를 측정하였다.

통계학적 처리

모든 데이터는 평균 ± 표준오차로 표시하고, 대조군과 실험물질 처리군과의 유의적인 평가는 one-way analysis of variance(ANOVA) 로 실시되었으며, 평가는 $p < 0.05$의 유의수준 안에서 통계학적 평가가 실시되었다.

결 과

체중의 변화

실험기간 8주 동안 주 1회 체중을 측정하였고, saline을 투여한 대조군과 비교하여 carnosine을 처치한 군들에서 체중변화에 대한 유의적인 증감은 관찰되지 않았다(Fig. 1, $p < 0.05$).

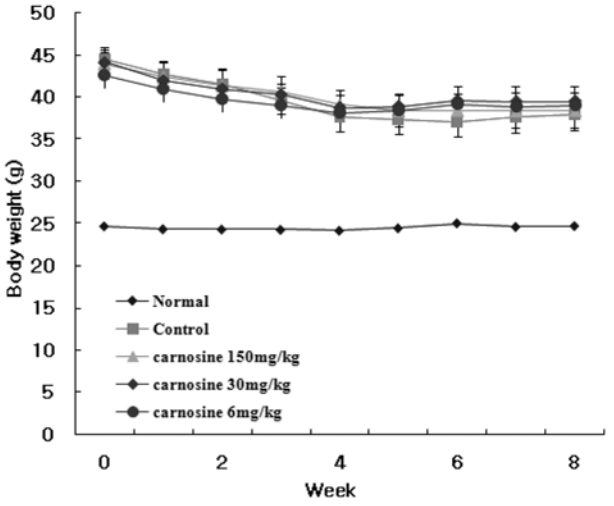

Fig. 1. Changes in body weights of mice for 8 weeks. Data represent the mean ± SEM(n = 10).

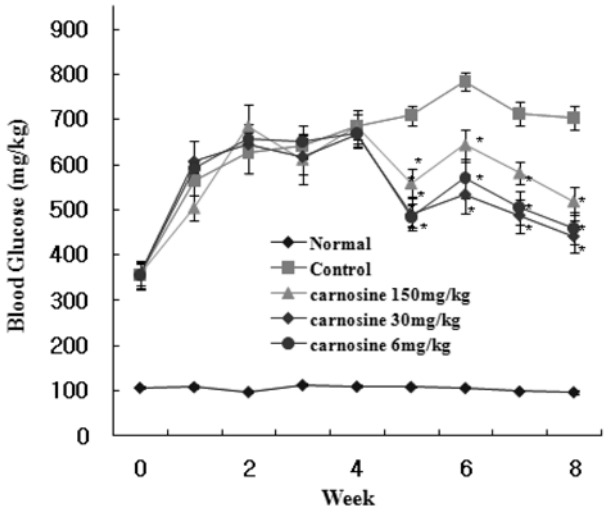

Fig. 2. Changes in blood glucose levels during the experimental periods. Data expressed as the means ± SEM(n = 10). *Significant different from the control(vehicle) group($p < 0.05$).

혈당의 변화

실험기간 8주 동안 주 1회 혈당을 측정하였고, 투여 후 4주까지는 혈당변화에 있어서 대조군과 비교하여 carnosine 처치군에서 유의적 변화가 관찰되지는 않았다(Fig. 2). 그러나, 실험 5주 때의 혈당변화에서 대조군(708.65 ± 21.83 mg/dL)와 비교하여, carnosine을 투여한 군들에서 혈당감소가 유의적 수준으로 나타났다($p < 0.05$). 이러한 혈당 감소의 변화는 carnosine 투여에 대하여 농도적 의존성은 확인되지 않았다(Fig. 2). 실험 6주 때부터 8주까지도 이러한 혈당의 변화는 5주 때와 같은 유사한 형태를 보였다(Fig. 2).

포도당 내성검사(IGTT, intraperitoneal glucose tolerance test)

실험 8주 부검 1일 전에 포도당을(2.0 g/kg)을 복강투여 후 15분 또는 30분 간격으로 혈중 glucose의 농도를 측정하였다. 투여 후 15분 이후 대조군의 혈당과 비교하여, carnosine을 투여한 군들의 혈당수치가 감소하기 시작하여 투여 60분 후부터 유의성 있는 혈당 감소를 보였다(Fig. 3, $p < 0.05$).

인슐린 감수성 검사(ITT, insulin tolerance test)

시험물질 8주 투여 후 부검 1일 전에 인슐린(5 unit/kg)을 피하투여하고, 포도당(2 g/kg)을 복강으로 투여하여, 시험물질의 혈당강하를 총 2시간동안 15분 또는 30분 간격으로 측정하였다(Fig. 4). 투여 후 15분 경과되었을 때 혈

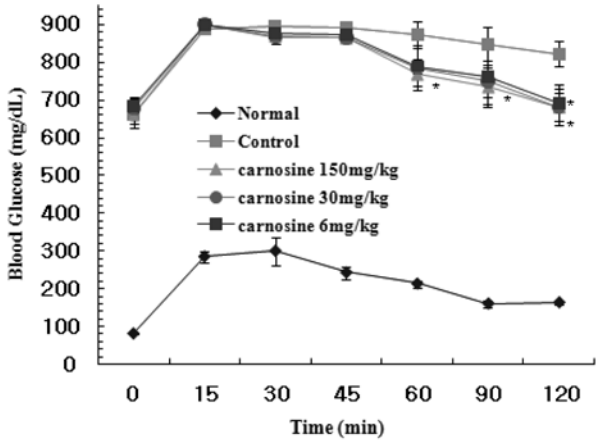

Fig. 3. Changes in blood glucose levels by the glucose tolerance test. Glucose at dose 2 mg/kg b.w. was intraperitoneally administered to the animals and then the blood glucose was determined. Data expressed as the means ± SEM(n = 10). *Significant different from the control(vehicle) group($p < 0.05$).

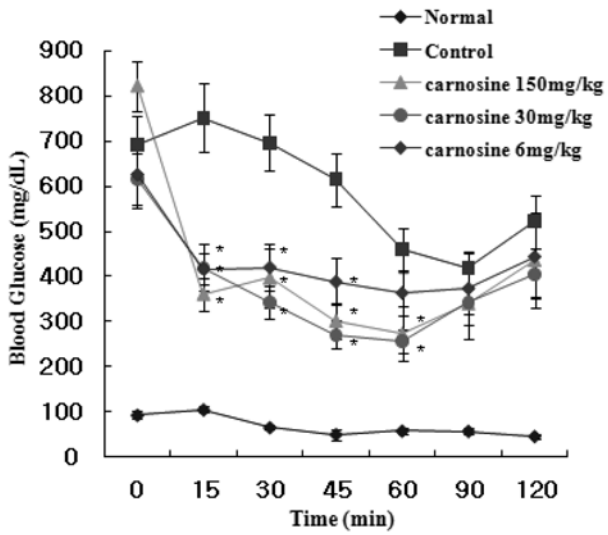

Fig. 4. Changes in blood glucose levels by the insulin tolerance test. Insulin at the dose of 5 unit/kg was subcutaneously injected and glucose at the dose of 2 g/kg was also injected i.p., followed by measuring blood glucose level at a time-interval. Data expressed as the means ± S.E.M.(n = 10). *Significant different from the control(vehicle) group($p < 0.05$).

당변화 중 대조군(750.60 ± 76.07 mg/dL) 비교하여 볼 때 carnosine을 투여한 그룹에서 혈당이 유의적으로 감소하였다($p < 0.05$). 이러한 유의적 혈당 감소변화는 60분까지 유지되었다(Fig. 4).

혈청 중 인슐린 양의 측정

혈청 내의 인슐린 양을 측정한 결과, 대조군(4.03 ± 0.82 ng/ml)과 비교해 볼 때, carnosine을 투여한 군들에서 혈중 insulin의 농도가 감소하는 경향을 보였으며, 특히 carnosine 6 mg/kg의 용량을 투여한 군에서 혈중 인슐린의 양이 대조군에 비해 유의적인 감소를 보였다(Fig. 5, $p < 0.05$).

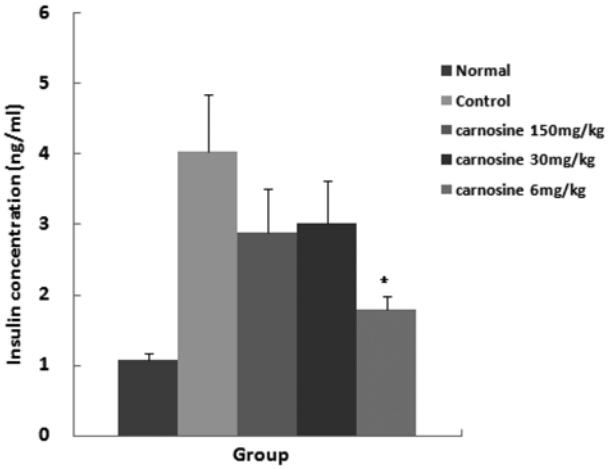

Fig. 5. The concentrations of insulin in the serum of mice. Data expressed as the means ± S.E.M.(n = 10). *Significant different from the control(vehicle) group($p < 0.05$).

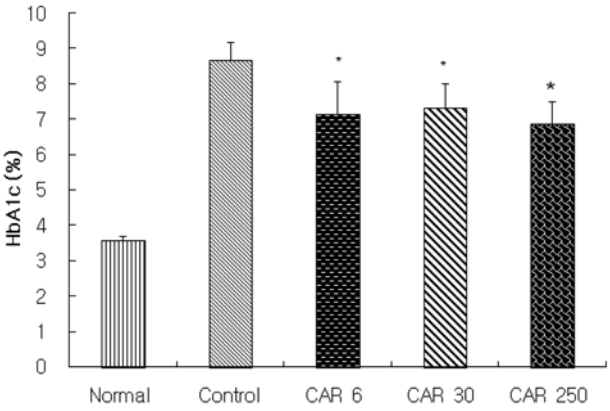

Fig. 6. Change in blood glycosylated hemoglobin(HbA1c) of diabetic mice treated with carnosine for 8 weeks. Data were expressed as the means ± SEM. *Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

당화혈색소(HbA1c)의 변화

당화혈색소는 대조군과 비교하여 carnosine을 투여한 군에서 유의적으로 감소되었다($p < 0.05$, Fig. 6). 이러한 변화는 carnosine의 농도에 대해 의존적이지는 않았으나 carnosine 150 mg/kg을 투여군에서 가장 낮게 나타났다(Fig. 6).

혈액 생화학적 수치

혈청 생화학적 분석수치를 볼 때 T-PRO의 수치에서 대조군(6.41 ± 0.34 g/dL)과 비교하여 carnosine 투여한 그룹에서 유의성 있게 증가 하였고($p < 0.05$), LDH의 수치에서는 대조군(2276.7 ± 454.75 IU/L)과 비교하여, carnosine을 투여한 군에서 유의적인 감소가 있었다(Table 1, $p < 0.05$).

Table 1. Biochemistry in the serum of mice.

Groups	C57BL/6J mice	C57BL/6J-*db/db* mice			
Serum Analysis	Normal	Control	Carnosine(150 mg/kg)	Carnosine(30 mg/kg)	Carnosine(6 mg/kg)
ALB(g/dL)	3.49 ± 0.05	3.40 ± 0.20	3.39 ± 0.13	3.43 ± 0.16	3.62 ± 0.08
T-PRO(g/dL)	5.28 ± 0.07	6.41 ± 0.34	7.28 ± 0.13*	7.45 ± 0.21*	7.35 ± 0.12*
LDH(IU/L)	793.3 ± 99.6	2276.7 ± 454.8	547.7 ± 53.8*	557.8 ± 82.8*	721.8 ± 113.8*
GOT(IU/L)	81.4 ± 4.6	356.9 ± 119.0	178.5 ± 25.7	251.2 ± 59.9	297.0 ± 52.3
GPT(IU/L)	28.95 ± 0.91	137.29 ± 26.31	107.07 ± 12.75	169.23 ± 25.01	155.88 ± 26.69
CRE(mg/dL)	0.37 ± 0.02	0.65 ± 0.03	0.68 ± 0.02	0.63 ± 0.03	0.65 ± 0.03
BUN(mg/dL)	29.82 ± 0.43	35.70 ± 1.13	28.33 ± 1.24*	30.50 ± 1.24*	28.19 ± 1.22*

Data represent means ± SEM(n = 7). *Significant different from those of control(vehicle) group($p < 0.05$).

Table 2. Lipids in the serum of mice

Groups	C57BL/6J mice	C57BL/6J-*db/db* mice			
Serum Analysis	Normal	Control	Carnosine(150 mg/kg)	Carnosine(30 mg/kg)	Carnosine(6 mg/kg)
GLU(mg/dL)	98.00 ± 4.13	713.00 ± 27.15	418.36 ± 31.18*	440.92 ± 35.72*	458.50 ± 35.32*
HDL(mg/dL)	54.54 ± 0.49	67.62 ± 5.84	67.44 ± 1.66	67.64 ± 2.33	67.15 ± 1.76
LDL(mg/dL)	3.28 ± 0.16	6.24 ± 0.56	3.29 ± 0.20*	4.21 ± 0.41*	4.65 ± 0.36*
T-CHO(mg/dL)	97.5 ± 0.77	144.93 ± 8.64	140.09 ± 3.88	139.54 ± 8.34	140.44 ± 7.91
TG(mg/dL)	17.72 ± 3.12	173.37 ± 17.45	135.02 ± 13.48*	122.29 ± 10.62*	130.67 ± 21.43*

Data represent means ± SEM(n = 7). *Significant different from those of control(vehicle) group($p < 0.05$).

또한, BUN의 수치도 대조군(35.70 ± 1.13 IU/L)과 비교하여, carnosine을 투여한 그룹에서 유의적인 감소가 나타났다($p < 0.05$).

혈액 지질수치

혈청 지질을 분석해 볼 때 GLU수치에서 대조군(713.00 ± 27.15 mg/dL)과 비교하여, carnosine을 투여한 그룹에서 유의성 있는 감소를 보였다(Table 2, $p < 0.05$), LDL수치에서도 대조군(6.24 ± 0.56 mg/dL)과 비교하여, carnosine을 투여한 그룹에서 유의성 있게 감소 하였고($p < 0.05$), 그 외에 TG의 수치에서도 대조군과 비교하여 carnosine을 투여한 군에서 유의성 있게 감소되었다($p < 0.05$, Table 2).

고 찰

본 연구는 시험물질 carnosine의 농도별 투여가 제2형 당뇨모델인 C57BL/6J db/db 마우스에서 혈당을 낮추어 당뇨합병증의 발병을 완화시키고, 예방해 주는 효과를 알아보고자 하였다. 결과로서 제2형 당뇨모델인 C57BL/6J *db/db* 마우스에 8주 동안 carnosine을 투여하여 혈당의 변화를 관찰하였는데, carnosine의 투여는 유의적으로 혈당을 감소시켰으며($p < 0.05$), 시험 8주째 혈당내성검사 및 인슐린 내성검사에서도 유의적으로 혈당치를 낮추었다($p < 0.05$).

이전의 많은 연구에서 carnosine의 섭취는 혈중 및 조직의 carnosine 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[5,24]. 더불어 이미 보고된 바와 같이 carnosine은 여러 모델 system에서 항산화 효과, anti-aging 및 anti-glycation에 대한 효과를 나타낸다고 알려져 있다[6,12-18,20]. 그러나 carnosine의 항 혈당 효과에 대한 연구는 현재까지 미미하다[6,22,23]. 본 연구 결과에서 carnosine의 투여 후 혈당강하 효과는 H_3 receptor가 관여하는 자율신경을 조절하는 어떤 기전에 의해 이루어 진 것으로 사료된다[22]. 랫드에서 carnsoine의 정맥투여는 2-deoxy-D-glucose를 lateral cerebral ventricle에 투여함으로서 유도된 hyperglycemia를 억제시켰다는 보고가 있으며, 더불어 carnosine은 교감신경을 억제하고 부교감신경을 자극하는 것으로 보고되었다[22]. 랫드에서 식이로서 0.001, 0.01 및 0.1% carnosine을 투여했을 때 0.1% carnosine은 hyperglycermia를 억제시키지 못했으나, 낮은 농도인 0.01 및 0.001%의 carnosine은 혈당의 수준을 유의적으로 낮추었다[22]. 이러한 혈당의 변화는 carnosine의 효과적인 농도가 어느 정도 낮은 농도에서 작용한다는 것을 의미하며 더불어 그 효과가 농도 의존적이지 않다는 것을 의미한다. 이러한 변화는 본 연구에서 carnosine이 혈당을 낮추지만 그 효과가 농도 의존적이지 않은 것과 어느 정도 일치하였다.

본 연구에서 혈청내의 insulin의 양을 측정한 결과 carnosine을 투여한 군에서 대조군에 비해 현저히 감소하였다(Fig. 5). 특히 carnosine의 저농도인 6 mg/kg을 투여한 군에서 혈중 인슐린 농도의 유의적인 감소를 보였는데도 불구하고, 혈당을 낮추는 결과를 얻었다. 최근 한 연구에서도 여주(*Momordica Charantia*)가 유의적으로 혈당을 낮추었으며 혈청의 insulin 농도 또한 유의적으로 감소하

였다는 보고가 있다[25]. 이러한 결과에 대한 해석은 매우 어려우나 carnosine투여에 의하여 1차적 자율신경의 조절에 의해 혈당농도의 감소를 가져오고, 2차적으로 그 낮은 혈당으로 인하여 insulin분비의 감소로 나타날 수도 있을 것이다. 또한, 유사한 결과로서, 당뇨모델인 db/db 마우스에서 carnosine투여는 insulin 저항성이나 insulin 분비에 영향을 미치지 않았으나, fasting plasma glucose 농도를 감소시켰다는 보고가 있다[23].

또한 당화혈색소는 당뇨의 지표가 되는 적혈구의 생존기간 동안 비효소적으로 당과 헤모글로빈의 결합한 것을 말하며 당뇨병의 환자에 있어서 과거 1~3개월의 장기 혈당 조절의 지표라고 할 수 있다. 당화 혈색소의 수치에서는 대조군의 수치와 비교할 때 시험물질을 투여한 군의 수치들이 유의성 있게 감소되었음을 볼 때, carnosine이 혈당을 낮추고, 따라서 당화혈색소 형성에도 영향을 미칠 수 있다고 사료된다. 이러한 당화혈색소의 감소는 carnosine이 혈중의 당과 반응하여 protein의 glycation을 억제시키는 작용 기전에 의한 발생될 수도 있을 것이다[18,20,23]. 본 연구에서의 혈액에서의 지질수치들을 볼 때, 수치들이 대조군의 수치들과 비교하여, 시험물질을 투여한 군들의 수치에서 지질관련수치들이 많이 감소했음을 볼 수 있다. 특히 LDL 및 중성지방의 감소는 심혈관계 질환에 대한 예방적 관점에서도 유의한 변화로 판단된다. 또한 생화학적 수치에서는 GOT 와 GPT의 수치에서는 특별한 변화 없이 total protein 및 BUN의 증가는 carnosine이 dipeptide로서 단백질 측정에 관한 질소(N)의 농도를 증가시키는 것에 기인된 것으로 사료된다. LDH는 거의 어느 조직이나 분포되어 있는 일종의 해당효소로서 pyruvic acid 와 lactic acid 간의 가역적 전환에 관여하여 촉매작용을 한다. LDH를 내포한 조직이 파괴될 때 혈액중으로 흘러나와 혈중 LDH가 상승하는데 조직손상에 대한 지표이다. 본 연구에서 carnosine투여는 이러한 LDH 수치를 대조군보다 유의적으로 낮추었으며, 이러한 변화에 대한 해석은 추가적인 시험이 필요할 지도 모른다. 본 연구에서 모든 결과들을 종합하여 볼 때, carnosine의 경구 투여는 당뇨모델 동물인 db/db 마우스에서 혈당을 효과적으로 낮추었으며, 이러한 효과는 혈청 지질수치 개선과 더불어 당뇨합병증을 억제시킬 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

당뇨는 비정상적 인슐린의 작용으로 고혈당상태에 이르게 되는 내분비계 질환으로서, 다양한 합병증을 야기는 질환이다. carnosine은 β-alanine과 L-histidine으로 이루어진 dipeptide로서 생체내 여러 조직에 널리 분포하고 있고, 항노화, 항산화 기능을 가지는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 제2형 C57BL/6J *db/db* mice모델을 사용하여 8주 동안 carnosine 투여 후 carnsoine의 항당뇨 효과를 보았다. 실험군은 총 5개로 정상군, 대조군, carnosine 6, 30, 150 mg/kg 투여군으로 설정하였다. 혈당조절정도를 마우스의 정맥혈에서 혈당측정기를 이용하여 측정하였고, 포도당 내성 검사를 통해 시험물질의 포도당 의존성을 보았고, 또한 혈청내의 생화학적수치와 지질학적수치 등을 측정하여 증감의 정도를 측정하였다. 결과로서, carnosine 투여는 8주후 혈당을 유의적으로 감소시켰으며($p < 0.05$), 혈당내성검사 및 인슐린내성검사에서도 유의적으로 혈당치를 낮추었다($p < 0.05$), 혈중 인슐린 량은 carnsoine 투여군 모두에서 낮게 나타났으나, 특히 저농도에서 유의적으로 낮았다($p < 0.05$). 혈액생화학적 수치에서는 carnosine 투여 군이 대조군보다 총단백질 수치가 높았으며, LDH 및 BUN 수치는 낮게 나타났다. 혈액 지질수치에서도 carnosine투여는 glucose 농도를 유의적으로 감소시켰으며, 더불어 LDL 수치를 낮췄으나, HDL 수치에는 변화가 없었다. 결론적으로 carnosine은 제2형 마우스모델에서 농도 비의존적 항당뇨 효과를 나타내었으나, carnosine는 생체내 항산화 및 항노화 효과와 더불어 항당뇨 효과를 갖는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2005년 교육과학부의 재원으로 한국학술진흥재단의 연구지원사업(KRF-2005-205-E00033)에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Amos, A., McCarty, D. and Zimmet, P.Z.: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med.*, **14**, S1-S85 (1997)
2. Sharma, A.K., Galadari, E.O., Behara, I., Manchandra, M., Abdulrazzaq, S.K. and Mehra, M.K. (Eds.) Diabetes mellitus and its complications: an update, 1st (ed), Macmillan, New Delhi, (1993).
3. King, H., Aubert, R. and Herman, W.: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care,* **21**, 1414-1431 (1998).
4. Atta-ur-Rahman and Zaman, K.: Medicinal plants with hypoglycemic activity. *J. Ethnopharmacol.,* **20**, 553-564 (1989).
5. Boldyrev, A.A. and Severin, S.E.: The histidine-containing dipeptides carnosine and anserine: distribution, properties, and biological significance. *Adv. Enzyme Regul.,* **30**, 175-194 (1990).
6. Hipkiss, A.R.: Chapter 3 carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Adv. Food Nutr. Res.,* **57**, 87-154 (2009).
7. Davey, C.L.: The significance of carnosine and anserine in the striated skeletal muscle. *Arch. Biochem. Biophys.*, **89**, 303-308 (1960).
8. Kohen, R., Yamamoto, Y., Cundy, K.C. and Ames, B.N.: Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine

present in the muscle and brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **85**, 3175-3179 (1988).
9. Batrukova, M.A. and Rubtsov, A.M.: Histidine-containing dipeptides as endogenous regulators of the activity of sarcoplasmic-reticulum Ca-release channels. *Biochim. Biophys. Acta,* **1324**, 142-150 (1997).
10. Johnson, P. and Aldstadt, J.: Effects of carnosine and anserine on muscle and non-muscle phosphorylases. *Comp. Biochem. Physiol. B,* **78**, 331-333 (1984).
11. Lee, B.J. and Hendricks, D.G. Antioxidant Effects of L-carnosine on liposomes and beef homogenates. *J. Food Sci.,* **62**, 931-934 (1997).
12. Lee, B.J., Kang, K.S., Lee, Y.S., Nam, S.Y., Kim, Y.C. and Cho, M.H.: A comparison for antioxidant activity of carnosine and related compounds in several model systems. *J. Toxicol. Pub. Health,* **15**, 297-306 (1999).
13. Lee, B.J., Lee, Y.S., Kang, K.S., Cho, M.H. and Hendricks, D.G.: Carnosine and related compounds protect against copper-induced damage of biomolecules. *J. Biochem. Mol. Biol.,* **32**, 350-357 (1999).
14. Lee, B.J., Park, J.H., Lee, Y.S. and Cho, M.H.: Carnosine and related compounds protect against HOCl-induced damage of biomolecules. *J. Toxicol. Pub. Health*, **15**, 109-115 (1999).
15. Kang, J.H., Kim, K.S., Choi, S.Y., Kwon, H.Y., Won, M.H. and Kang, T.C.: Protective effects of carnosine, homocarnosine, and anserine against peroxyl radical-mediated Cu,Zn-superoxide dismutase modification. *Biochim. Biophys. Acta,* **1570,** 89-96 (2002).
16. Lee, B.J., Hendricks, D.G. and Cornforth, D.P.: A comparison of carnosine and ascorbic acid on color and lipid stability of ground beef patti model system. *Meat Sci.,* **51**, 245-253 (1999).
17. Lee, B.J., Hendricks, D.G. and Cornforth, D.P.: Antioxidant effects of carnosine and phytic acid in a model beef system. *J. Food Sci*. **63**, 394-398 (1998).
18. Lee, B.J., Park, J.H., Lee, Y.S., Cho, M.H., Kim, Y.C. and Hendricks, D.G.: Effect of carnosine and related compounds on glucose oxidation and protein glycation *in vitro. J. Biochem. Mol. Biol.,* **32**, 370-378 (1999).
19. Lee, B.J., Kang, K.S., Nam, S.Y., Park, J.H., Lee, Y.S., Yun. Y.W. and Cho, M.H.: Effect of carnosine and related compounds on monosaccharide autoxidation and H_2O_2 formation. *Kor. J. Physiol. Pharmacol.,* **3**, 251-261 (1999).
20. Hipkiss, A.R., Brownson, C. and Carrier, M.J.: Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech. Ageing Dev.,* **122**, 1431-45 (2001).
21. Shi, Q., Yan, H., Li, MY. and Harding, J.J.: Effect of a combination of carnosine and aspirin eye drops on streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Mol. Vis.,* **15**, 2129-2138 (2009).
22. Nagai, K., Niijima, A., Yamano, T., Otani, H., Okumra, N., Tsuruoka, N., Nakai, M. and Kiso, Y.: Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp. Biol. Med.,* **228**, 1138-1145 (2003).
23. Sauerhöfer, S., Yuan, G., Braun, G.S., Deinzer, M., Neumaier, M., Gretz, N., Floege, J., Kriz, W., van der Woude, F. and Moeller, M.J.: L-carnosine, a substrate of carnosinase-1, influences glucose metabolism. *Diabetes,* **56**, 2425-2432 (2007).
24. Tamaki, N., Funatsuka, A., Fujimoto, S. and Hama, T.: The utilization of carnosine in rats fed on a histidine-free diet, and the effect of carnosine on the histidine levels of tissue. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.,* **30**, 541-551 (1984).
25. 정재황, 이상화, 허진주, 이기남, 남상윤, 윤영원, 정성훈, 이영호, 이범준: C57BL/6J *db/db* 생쥐에서 여주(*Momordica Charantia*)의 항당뇨 효과. 대한수의학회지, **48**, 327-336 (2008).