# 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여가 당뇨병 흰쥐의 간 당질 대사에 미치는 영향

이병래<sup>1</sup> · 박평심<sup>2</sup>

<sup>1</sup>조선대학교 의과대학 생화학분자생물학교실 <sup>2</sup>조선이공대학교 식품영양조리학부

# Effect of Combined Treatment with Catechin and Quercetin on Hepatic Glucose Metabolism in Diabetic Rats

Byoung Rai Lee<sup>1</sup> and Pyoung Sim Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry & Molecular Biology, College of Medicine, Chosun University <sup>2</sup>Division of Food Nutrient and Culinary, Chosun College of Science & Technology

ABSTRACT This study investigated the effects of catechin and quercetin on the hepatic glucose metabolism of diabetic rats. The experimental group was divided into five groups, the normal control (NC) group, diabetes mellitus (DM) group, diabetes mellitus+catechin (DM+C) group, diabetes mellitus+quercetin (DM+Q) group, and diabetes mellitus+catechin+quercetin (DM+C+Q) group. Diabetes mellitus was induced by a high-fat diet and low dose streptozotocin administration. Catechin (150 mg/kg BW) and quercetin (150 mg/kg BW) were orally administered to the diabetic rats daily for three weeks. While the fasting blood glucose level decreased in the DM+C group, DM+Q group, and the DM+C+Q group compared to the DM group, the fasting blood glucose level in the DM+C+Q group was the lowest. Hepatic glycolytic key enzymes, glucokinase, phosphofructokinase, and pyruvate kinase activity decreased in the DM group compared to the NC group. The activity of the hepatic glycolytic key enzymes increased in the DM+C, DM+Q, and DM+C+Q groups compared to the DM group, and the enzyme activity was the highest in the DM+C+Q group. The activity of hepatic glucogenic key enzymes, glucose 6-phosphatase, fructose 1,6-bisphosphatase, and phosphoenolpyruvate carboxykinase, increased in the DM group compared to the NC group. The activity of key enzymes for hepatic gluconeogenesis decreased in the DM+C, DM+Q, and DM+C+Q groups compared to the DM group, and the enzyme activity was the lowest in the DM+C+Q group. The results of the above experiment show that, the combined catechin and quercetin treatment had a greater effects in improving the activity of key enzymes for glucose metabolism in diabetic livers than when administered individually.

Key words: diabetes, catechin, quercetin, glucokinase, glucose 6-phosphatase

#### 서 론

당뇨병은 환자 수가 지속해서 증가하고 있는데, 국제 당뇨병 연맹(IDF)의 통계에 의하면 세계 당뇨병 환자 수는 2017년 4.25억 명에서 2019년 4.63억 명으로 증가하였으며 이는 20~70세 성인의 9.3%에 해당한다(Saeedi 등, 2020). 대한당뇨병학회에서 발행한 당뇨병 팩트 시트 2020에 따르면 2018년 기준 우리나라 30세 이상 성인에서 당뇨병 유병률은 13.8%로, 당뇨병 환자 수는 494만 명으로 추정된다 (Jung 등, 2021). 당뇨병은 당질의 대사 장애로 인해 혈당이

증가하는 질환으로써, 성인 당뇨병은 조직의 인슐린 저항성증가에 의한 제2형 당뇨병이 대부분이다(American Diabetes Association, 2014). 당뇨병 환자에서 고혈당은 산화적 세포손상과 밀접한 연관이 있으며, 산화적 세포손상은 당뇨병성 합병증 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있기 때문에고혈당증 조절은 당뇨병 치료에서 매우 중요하다(Fayfman 등, 2017). 당뇨병 환자에서 고혈당증 개선을 위해 사용되는 경구용 혈당 강하제는 췌장에 작용하여 인슐린 분비를 촉진하는 제재, 간에서 포도당 생합성을 차단하는 제재, 말초조직의 인슐린 감도를 개선하는 제재, 위장관에 작용하여 당질

Received 28 September 2021; Revised 17 November 2021; Accepted 19 November 2021

Corresponding author: Pyoung Sim Park, Division of Food Nutrient and Culinary, Chosun College of Science & Technology, 309-1, Pilmundae-ro, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea, E-mail: pspark@cst.ac.kr

Author information: Byoung Rai Lee (Professor), Pyoung Sim Park (Professor)

© 2022 The Korean Society of Food Science and Nutrition.

This is Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 소화 흡수를 억제하는 제재 및 인슐린의 분비를 촉진하는 인크레틴(incretin)의 분해를 억제하는 제재 등이 있다(Anonymous, 2019). 혈당 강하제 단독요법에 의해서 혈당이나 당화혈색소가 목표치에 이르지 못하면 다른 제제와 병용요법을 시행하여 고혈당 조절 효과를 증가시키고 있으나(Abdul-Ghani 등, 2017), 현재까지 개발된 약물에 의한 고혈당의 조절이 완전하지 않기 때문에 고혈당 조절을 위한 새로운약제나 기능성 물질의 개발이 필요하다.

식물의 2차 대사산물인 폴리페놀(polyphenol)류는 항산 화 작용, 항균작용 및 항암작용 등 여러 가지 생리활성을 가 진 것으로 알려지면서 새로운 기능성 물질을 찾기 위한 많은 연구가 진행되고 있다(Luca 등, 2020). 폴리페놀은 페놀 구 조를 2개 이상 가진 화합물로써 식물에 많이 포함되어 있는 데, 폴리페놀을 이용한 당뇨병의 예방이나 개선에 관한 연구 가 많다(Cao 등, 2019). 폴리페놀류인 카테킨과 퀘르세틴은 당뇨병의 발생을 낮출 수 있다고 하는데 녹차에 함유된 카테 킨은 당뇨병의 위험을 낮출 수 있으며(Wein 등, 2013), 사과 나 양파 등에 함유된 퀘르세틴은 제2형 당뇨병의 발생을 감 소시킬 수 있다고 하였다(Eid와 Haddad, 2017). 카테킨은 녹차에 함유된 수용성 물질의 30~40% 정도를 차지하는데 (Wang과 Ho, 2009) 녹차 음용으로 제2형 당뇨병 발생이 억제된다는 보고가 있으며(Iso 등, 2006), 녹차에서 추출한 카테킨이 제2형 당뇨병의 예방과 치료에 효과가 있다고 한 다(Wolfram 등, 2006). 퀘르세틴은 당뇨병 혈당 개선 효과 가 있다고 알려져 있으며(Vessal 등, 2003), 당뇨병 흰쥐에 퀘르세틴을 투여하면 산화적 세포손상이 억제된다고 하였 다(Roslan 등, 2017). 간은 혈당 조절에서 중추적 역할을 하는 장기인데, 당뇨병이 발생하면 포도당을 분해하는 해당 과정은 억제되고 당 신생과정은 증가하는 당질 대사에 이상 이 나타나는 것으로 알려져 있다(Petersen 등, 2017). 포도 당을 분해하는 해당과정에 관여하는 효소 중 glucokinase (GK), phosphofructokinase(PFK) 및 pyruvate kinase(PK) 는 대사과정을 조절하는 효소이고, 당 신생과정을 조절하는 효소는 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK), fructose 1,6-bisphosphatase(FBP) 및 glucose 6-phosphatase(G6P)이다. 당뇨병 흰쥐에서 해당과정 조절효소의 활성은 감소하고, 당 신생과정 조절효소의 활성은 증가한다 고 하여 당뇨병 발생 시 포도당 대사 관련 효소의 활성에 변화가 나타나는 것으로 알려져 있으며(Miethke 등, 1986), 최근에는 당뇨병을 치료하기 위해 당 신생과정에 관여하는 효소에 작용하는 제제가 개발되고 있다(Kerru 등, 2018). 카테킨과 퀘르세틴이 당뇨병의 혈당개선에 효과가 있다는 연구 논문이 보고되어 있으나, 이들의 병합투여에 의한 혈당 개선 효과나 포도당 대사 관련 효소의 활성에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 보고되어 있지 않다. 본 연구는 카테킨과 퀘르세틴의 병합투여가 당뇨병 개선에 미치는 영향을 알아 보기 위한 연구로써 고지방식이와 저용량 스트렙토조토신 투여로 당뇨병을 유발한 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 경구

투여한 후 혈당과 간조직 당질 대사 조절효소의 활성을 측정하여 비교 관찰하였다.

# 재료 및 방법

#### 실험재료

본 실험에 사용된 카테킨, 퀘르세틴, 스트렙토조토신, glucose, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), nicotinamide adenine dinucleotide(NADH) 및 adenosine triphosphate(ATP) 등은 Sigma-Aidrich Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구매하여 사용하였다.

#### 실험동물에서 당뇨병 유발

실험동물은 Sprague-Dawely종 흰쥐 체중 180~200 g, 수컷으로 샘타코(Daejeon, Korea)에서 구매하여 사용하였 다. 실험동물은 12시간 명암 주기, 온도 20±2°C, 상대습도 60±5%의 환경에서 사육하였다. 동물실험은 조선대학교 동 물실험윤리위원회 승인(Approval Number: CIACUC2019-A0053)을 받아 윤리규정에 따라서 실험을 실시하였다. 당 뇨병의 유발은 고지방식이와 저용량 스트렙토조토신을 사 용하여 유발하였다. 45% 고지방 식이는 샘타코에서 구매하 였고 스트렙토조토신은 0.05 M citrate buffer(pH 4.5)에 용해해 사용하였다. 흰쥐에 45% 고지방 식이를 공급하여 6주일간 사육한 후 스트렙토조토신(스트렙토조토신 35 mg/ kg BW)을 흰쥐의 복강에 주사하여 당뇨병을 유발하였다. 대조군은 0.05 M citrate buffer를 복강에 2회 주사하였다. 스트렙토조토신 주사 후부터 실험동물은 실험동물 사육용 일반사료를 공급하여 사육하였다. 스트렙토조토신 주사 1주 일 후 실험동물을 12시간 금식시키고 간이 혈당측정기기 (ACCU-CHEK® Active, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 혈당을 측정하여 혈당이 150 mg/dL 이상인 흰쥐를 당뇨병 동물로 실험에 사용하였다.

#### 카테킨과 퀘르세틴 투여 및 혈당 측정

실험군은 대조군(normal control: NC), 당뇨군(diabetes mellitus: DM), 당뇨+카테킨군(diabetes mellitus+ cate-chin: DM+C), 당뇨+퀘르세틴군(diabetes mellitus+ quercetin: DM+Q) 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군(diabetes mellitus+ catechin+ quercetin: DM+C+Q) 등 총 5군으로 나누었고, 각 실험군의 동물 수는 5마리로 하였다. 당뇨+카테킨군은 카테킨을 증류수에 용해해서 체중 1 kg당 카테킨 150 mg(150 mg/kg BW), 당뇨+퀘르세틴군은 퀘르세틴을 증류수와 혼합하여 체중 1 kg당 퀘르세틴 150 mg, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군은 카테킨과 퀘르세틴 각각 체중 1 kg당 150 mg이 되도록 경구 투여하였고, 대조군과 당뇨군은 동일량의 증류수를 경구 투여하였다. 경구 투여는 1일 1회씩 존데를 사용하여 21일 동안 투여하였다.

14 이병래·박평심

#### 혈액 인슐린 측정

카테킨과 퀘르세틴 투여 21일 후 실험동물을 마취시켜 개복 후 복부 정맥에서 혈액을 채취하고 혈장을 분리하여 인슐린 측정에 이용하였다. 혈장 인슐린은 인슐린 측정 kit (Insulin ELISA kit)을 Sigma-Aidrich Co.에서 구매하여 제조사의 방법에 따라 반응시킨 후 ELISA plate reader (TECAN, Männedorf, Switzerland)로 흡광도를 측정하여 계산하였다. 인슐린 저항성 지수인 homeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR)는 Matthews 등(1985)의 방법에 따라서 다음 식에 의해 계산하였다.

$$\label{eq:homa-ir} \begin{split} \text{HOMA-IR=Insulin ($\mu$ units/mL)$\times glucose (mmol/L)/} \\ 22.5 \end{split}$$

#### 간조직 효소 활성 측정

카테킨과 퀘르세틴 투여 21일 후 실험동물을 마취시켜 간조직을 절제한 후 간조직 0.5 g을 채취하여 0.25 M sucrose, 2.5 mM dithiothreitol 및 0.125 mM phenylmethylsulfonyl fluoride가 함유된 20 mM Tris-HCl(pH 7.4) 완충액 5 mL를 첨가한 다음 테프론 균질기(teflon-homogneizer)를 이용하여 균질화한 후 5,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액을 간 효소 측정을 위한 시료로 사용하였다. 간 GK와 PFK 및 PK 활성은 흡광광도계(spectrophotometric)를 이용하여 측정하였다. GK는 Pilkis(1975)의 방법, PFK 활성은 Baquer 등(1976)의 방법, PK는 Imamura와 Tanaka(1982)의 방법으로 측정하였다.

간 G6P, PEPCK 및 FBP 활성은 흡광광도계를 이용하여 측정하였다. G6P는 Gierow와 Jergil(1982)의 방법, PEPCK 는 Burgess 등(2007)의 방법으로 측정하였으며, FBP는 Marcus 등(1982)의 방법으로 측정하였다.

#### 통계처리

모든 측정 결과는 평균 $\pm$ 표준오차(mean $\pm$ SEM)로 표시하였고, 실험결과는 SPSS(Statistical Package for the Social Science, Ver. 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하여 분산분석(ANOVA)을 실시하였으며, 시료 간 유의성은 Duncan's multiple range test에 의해서 P<0.05 수준에서 검증하였다.

#### 결과 및 고찰

#### 당뇨병 유발 흰쥐의 생리적 소견

당뇨병이 유도된 흰쥐의 생리적 및 생화학적 소견을 관찰한 결과는 Table 1과 같다. 식이섭취량은 당뇨군에서 25.8  $\pm 5.9$  g/24 h로 대조군보다 50%가 증가하였고, 음수량은 당뇨군에서 31.9 $\pm 5.5$  mL/24 h로 대조군보다 70%가 증가하여 식이섭취량과 음수량이 당뇨군에서 증가하고 당뇨병에서 나타나는 식사와 수분 섭취량이 증가하는 소견과 일치하고 있다. 공복혈당은 당뇨군에서 162.4 $\pm 12.1$  mg/dL로 대

**Table 1.** Physical and biochemical parameters of experimental animals

Parameter	NC <sup>1)</sup>	$DM^{2)}$
Food intake (g/24 h)	17.2±3.5 <sup>a</sup>	25.8±5.9 <sup>b</sup>
Fluid intake (mL/24 h)	18.7±4.2°	$31.9\pm5.5^{b}$
Body weight (g)	$268.9 \pm 10.2$	261.1±11.3
FBG <sup>3)</sup> (mg/dL)	89.5±9.8°	162.4±12.1 <sup>b</sup>
Plasma insulin (µU/mL)	$7.6 \pm 0.4$	$7.3 \pm 0.4$
HOMA-IR <sup>4)</sup>	$1.6\pm0.2^{a}$	$2.9\pm0.3^{b}$

<sup>1)</sup>NC: normal control.

조군보다 81%가 증가하였고 혈장 인슐린양은 당뇨군과 대조군 간에 차이가 없었으나, 인슐린 저항성 지수는 당뇨군에서 2.9±0.3으로 대조군보다 약 1.8배 증가하였다. 본 실험에서 당뇨병은 고지방식이와 저용량 스트렙토조토신을 투여하여 유도하였는데, Srinivasan 등(2005)은 고지방식이와 저용량 스트렙토조토신을 투여하여 유도하였는데, Srinivasan 등(2005)은 고지방식이와 저용량 스트렙토조토신 투여로 제2형 당뇨병이 유도된다고 하였다. 본 실험결과 당뇨군과 대조군의 체중 차이가 없었고 공복혈당과 식이섭취량은 당뇨군에서 증가하였으며, 혈장 인슐린양은 두 군 간에 차이가 없고 인슐린 저항성 지수는 당뇨군에서 높아서 실험동물에 유발된 당뇨병의 형태는 인슐린 저항성이 증가하는 제2형 당뇨병의 소견을 나타내고 있다.

# 카테킨과 퀘르세틴이 당뇨병 흰쥐의 생리적 및 혈액 소견에 미치는 영향

당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주간 투여한 후 식이섭취량, 음수량, 체중 및 혈액소견을 관찰한 결과는 Table 2와 같다. 식이섭취량은 당뇨군에서 대조군에 비해 38%가증가하였고, 당뇨+카테킨군과 당뇨+퀘르세틴군은 당뇨군과 식이섭취량의 차이가 없었으나, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군은 당뇨군에 비해 식이섭취량이 17% 감소하였다. 식이섭취량이 당뇨군에 비해 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 감소하여 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여로 당뇨병으로 인한 식이섭취량 증가가 완화된 것으로 생각된다. 당뇨병에서 식이섭취량은 혈당량과 밀접한 연관이 있기 때문에 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여로 인한 식이섭취량은 혈당량과 밀접한 연관이 있기 때문에 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여로 인한 식이섭취량 감소는 혈당 조절에도 긍정적 영향이 있을 것으로 생각된다. 음수량은 당뇨군에서 대조군에 비해 99%가 증가하였고, 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군의 음수량은 당뇨군에 비해 17%, 15% 및 28%가 각각 감소하였다.

음수량의 증가는 당뇨병에서 나타나는 증상으로써 카테 킨이나 퀘르세틴 투여로 음수량이 감소한 것은 당뇨병의 증 상개선으로 볼 수 있다. 당뇨병 쥐에 카테킨과 퀘르세틴 단 독 투여군보다 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여군에서 음수량

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup>DM: diabetes mellitus.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup>FBG: fasting blood glucose.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup>HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. Values are mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). (n=5). Means with different superscripts within the same row (a,b) are significantly different (P<0.05).

 $2.4\pm0.2^{b}$ 

 $DM+C^{1)}$  $DM+C+Q^{3)}$  $DM+Q^{2}$ NC DM 25.2±3.1bc  $22.5\pm2.7^{ab}$ 24.7±2.9bc Food intake (g/24 h) 19.7±2.8<sup>a</sup> 27.2±3.3° 31.5±4.4<sup>bc</sup>  $32.3 \pm 4.1^{bc}$  $27.1 \pm 3.7^{bc}$ Fluid intake (mL/24 h)  $19.1\pm2.6^{a}$  $38.1\pm5.5^{c}$  $282.1 \pm 11.6$ 295.2±12.3  $278.7 \pm 10.8$ 280.7±9.7 Body weight (g) 278.4±12.7 172.5±12.3<sup>d</sup> 151.7±10.8<sup>bc</sup>  $155.8 \pm 10.2^{cd}$ FBG (mg/L) 87.9±6.7<sup>a</sup> 137.2±9.7<sup>b</sup> 7.5±0.5 7.2±0.5  $7.2\pm0.4$ 7.1±0.5 Plasma insulin (µU/mL)  $7.3 \pm 0.4$ 

 $2.7 \pm 0.2^{bc}$ 

Table 2. Effect of catechin and quercetin on physical and biochemical parameters in diabetic rats

 $1.6\pm0.2^{a}$ 

Values are mean ±SEM (n=5). Means with different superscripts within the same row (a-c) are significantly different (P<0.05).

 $3.1\pm0.3^{c}$ 

감소 효과가 더 커서 당뇨병 개선 효과도 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여가 더 클 것으로 추측된다. 체중은 각 실험군 사이에 차이를 나타내지 않아서 당뇨병이나 카테킨 및 퀘르세틴이 체중 변화에 미치는 영향은 적은 것으로 추정된다. Li 등(2019)은 2형 당뇨병 유발 흰쥐에 metformin을 12주간투여한 실험에서 대조군보다 당뇨군의 체중이 21% 감소하고, metformin 투여군은 체중이 30% 감소한다고 하여 본실험결과와는 다른 소견을 보이는데, 이는 실험 기간의 차이가 한 요인으로 생각된다.

HOMA-IR

공복혈당량은 당뇨군이 172.5±12.3 mg/dL로 대조군보다 97%가 증가하였고, 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군의 공복혈당량은 당뇨군보다 12%, 9% 및 20%가 각각 감소하여, 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 단독 투여보다 공복혈당량 개선 효과가 더큰 것으로 나타났다.

혈청 인슐린양은 각 실험군 사이에 유의한 차이가 없으며, 인슐린 저항성 지수는 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴 군 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 당뇨군보다 12%, 12% 및 22%가 각각 감소하여 카테킨과 퀘르세틴이 인슐린 저항성 개선에 효과가 있으며, 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 인슐린 저항성 개선 효과가 더 큰 것으로 나타났다.

이상의 실험결과로 카테킨과 퀘르세틴 투여 당뇨병 흰쥐에서 음수량, 공복혈당량 및 인슐린 저항성 지수 개선이 나타났는데, Zhang 등(2018)은 간세포(HepG2)를 이용한 실험에서 카테킨이 인슐린 저항성을 개선하는 효과가 있다고 하고 본 실험의 인슐린 저항성 지수 개선 효과와 유사하여 카테킨은 인슐린 저항성 개선에 효과가 있는 것으로 생각된다.

공복혈당량은 당뇨+카테킨군에서 당뇨군에 비해 감소하여 카테킨이 당뇨병 발생으로 인해 증가한 혈당량을 감소시키는 작용이 있는 것으로 나타났는데, 이는 Wolfram 등 (2006)이나 Ferreira 등(2016)의 카테킨이 당뇨병에서 혈당을 감소시키는 효과가 있다고 한 결과와 유사한 소견이다.

Li 등(2020)은 당뇨병 흰쥐에 에피갈로카테킨갈레이트 (epigallocatechin-3-gallate)를 10주간 투여하면 공복혈당이 감소하고 인슐린 저항성 지수가 개선된다고 하였는데, 본 실험에서 카테킨 투여로 공복혈당과 인슐린 저항성 지수개선 효과를 보인 것과 유사하다. Li 등(2020)은 당뇨병 흰

쥐의 혈청 인슐린양이 1주일 후에는 정상 흰쥐보다 높았으나 10주 후에는 정상 흰쥐보다 더 낮다고 하였는데, 본 실험에서 당뇨군의 혈청 인슐린양이 대조군보다 더 낮은 것은 12시간 공복시킨 후 채혈하여 측정한 것도 한 요인으로 생각되며 이에 대해서는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

 $2.7{\pm}0.2^{bc}$ 

Vessal 등(2003)은 당뇨병 흰쥐에 퀘르세틴을 투여하면 혈당이 감소한다고 하였고, Eid와 Haddad(2017)는 퀘르세틴이 혈당과 인슐린 저항성을 감소시킨다고 하였는데, 본실험에서도 유사한 결과를 나타냈다. 또한 Abdelkader 등(2020)은 당뇨병 치료제인 글리클라지드(gliclazide)와 퀘르세틴을 병합 투여할 경우 당뇨병 개선 효과가 더 증가한다고 하였고, Jaishree와 Narsimha(2020)는 자주쓴풀에서 쓴맛을 나타내는 스웨르티아마린(swertiamarin)과 퀘르세틴을 병합 투여할 경우 당뇨병 개선 효과가 더 증가한다고 하였는데, 본 실험에서 카테킨과 퀘르세틴 단독 투여군에 비해 병합 투여군에서 공복혈당과 인슐린 저항성 개선 효과가 더 높아서 카테킨과 퀘르세틴 병합 투여가 당뇨병 개선효과가 더 클 것으로 생각된다.

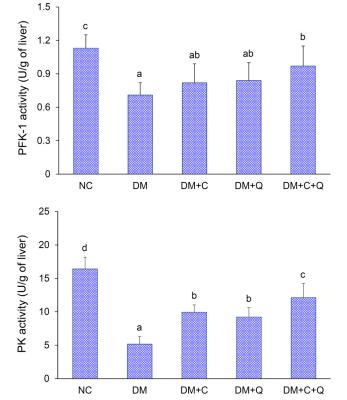
## 카테킨과 퀘르세틴이 당뇨병 흰쥐의 간 포도당 대사 효소 활성에 미치는 영향

당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주간 투여한 후 간 해당과정 관련 효소 GK, PFK 및 PK 활성을 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 간조직 GK 활성은 당뇨군이 대조군보다 46% 감소한 0.31±0.05 U/g of liver를 나타냈고 당뇨+ 퀘르세 틴군의 효소 활성은 당뇨군과 차이가 없었으며, 당뇨+카테 킨군과 당뇨+카테킨+퀘르세틴군의 효소 활성은 당뇨군보 다 25%와 38%가 각각 증가하여 당뇨병 흰쥐에 카테킨 투여 로 GK 활성이 회복되었으며, 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투 여하면 GK 활성 회복 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 간조직 PFK 활성은 당뇨군에서 0.71±0.11 U/g of liver로 대조군 보다 37% 감소하였고 당뇨+카테킨군과 당뇨+퀘르세틴군 의 효소 활성은 당뇨군과 차이가 없었으며, 당뇨+카테킨+ 퀘르세틴군 효소 활성은 당뇨군보다 36%가 증가하여 당뇨 병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 PFK 활성이 회복되는 것으로 나타났다. 간조직 PK 활성은 당뇨군이 대 조군보다 68% 감소한 5.17±1.76 U/g of liver를 나타냈고

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup>DM+C: diabetic rats treated with catechin (150 mg/kg BW/d) for 3 weeks.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup>DM+Q: diabetic rats treated with quercetin (150 mg/kg BW/d) for 3 weeks.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup>DM+C+Q: diabetic rats treated with catechin and quercetin for 3 weeks.



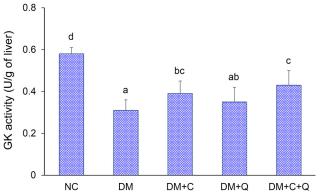
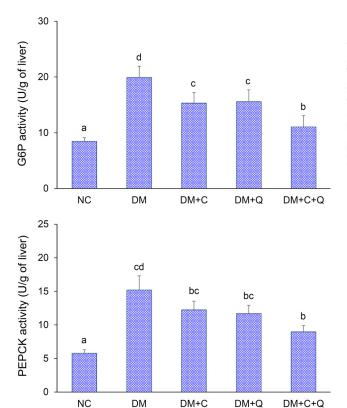


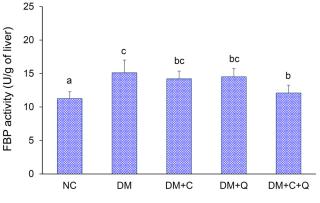
Fig. 1. The effects of catechin and quercetin on the activities of glycolytic enzymes in liver of diabetic rats. Values are mean $\pm$  SEM, n=5. GK, glucokinase; PFK-1, phosphofructokinase-1; PK, pyruvate kinase. Means with the different letters are significantly different (P<0.05) by Duncan's multiple range test.

당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨+퀘르 세틴군은 당뇨군보다 92%, 78% 및 134%가 각각 증가하여, 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 투여하면 간조직 PK 활성이 증가하고 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 PK 활성 회복에 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주간 투여한 후 간 포도당 신생과정 관련 효소 G6P, FBP 및 PEPCK 활성을 측정한 결과는 Fig. 2와 같다. 간조직 G6P 활성은 당뇨군이 대조군보다 135% 증가한 19.91±2.01 U/g of liver를 나타냈고 당뇨+카테킨 군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군의 효소 활성은 당뇨군보다 23%, 21% 및 44%가 각각 감소하여, 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 투여하면 G6P 활성이 감소하였고 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 당뇨병으 로 인해 증가한 G6P 활성 회복 효과가 더 큰 것으로 나타났 다. 간조직 FBP 활성은 당뇨군에서 15.11±1.90 U/g of liver로 대조군보다 34% 증가하였고 당뇨+카테킨군과 당뇨+ 퀘르세틴군의 효소 활성은 당뇨군과 차이가 없었으며, 당뇨 +카테킨+퀘르세틴군 효소 활성은 당뇨군보다 19%가 감소 하여 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 FBP 활성이 회복되는 것으로 나타났다.

간조직 PEPCK 활성은 당뇨군이 대조군보다 162% 증가한 15.19±2.12 U/g of liver를 나타냈고 당뇨+카테킨군과당뇨+퀘르세틴군의 효소 활성은 당뇨군과 차이가 없었으며, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군 효소 활성은 당뇨군보다 40%가 감소하여 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여

하면 간 PEPCK 활성 회복에 효과가 있는 것으로 나타났다. 해당과정 관련 효소 GK, PFK 및 PK는 해당과정을 조절 하는 효소이며, G6P, FBP 및 PEPCK는 당 신생과정을 조절 하는 효소로, Miethke 등(1986)은 당뇨병 유도 흰쥐에서 간 GK, PFK 및 PK 활성은 감소하고 G6P, FBP 및 PEPCK 활성은 증가한다고 하였는데, 본 실험에서 당뇨군 간 GK, PFK 및 PK 활성이 감소하고 G6P, FBP 및 PEPCK 활성이 증가하여 이들의 실험결과와 유사하였다. 간은 혈당을 조절 하는 장기로 GK, PFK 및 PK 활성이 감소하면 포도당 분해 가 감소하고 G6P, FBP 및 PEPCK 활성이 증가하면 포도당 합성이 증가하므로, 당뇨군 간 GK, PFK 및 PK 활성 감소와 G6P, FBP 및 PEPCK 활성 증가는 혈당의 증가와 밀접한 연관이 있다. Sundaram 등(2013)은 당뇨병 흰쥐에 녹차추 출물을 투여하면 간 포도당 대사 관련 효소 hexokinase, PK, G6P 및 FBP 활성이 회복된다고 하였고, Yang과 Kang (2018)은 당뇨병 흰쥐에 퀘르세틴과 라스베라트롤을 병합 투여하면 간 GK, G6P 및 PEPCK 활성이 회복된다고 하였 는데, 본 실험에서 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 간 포도당 분해과정 효소인 GK, PFK 및 PK와 포도당 신생과정 효소인 G6P, FBP 및 PEPCK 활성이 회복 되었다. 당뇨병에서 간 포도당 분해 효소 활성 감소와 포도 당 신생 효소 활성의 증가는 혈당의 증가와 연관이 있기 때 문에 본 실험에서 카테킨과 퀘르세틴을 병합 투여하면 간 포도당 분해과정 효소인 GK, PFK 및 PK와 포도당 신생과 정 효소인 G6P, FBP 및 PEPCK 활성 회복은 혈당 변화의





요인으로 추측된다. 이상의 실험결과 카테킨과 퀘르세틴을 단독 투여한 것보다 병합 투여하면 당뇨병 혈당 개선 효과가 더 큰 것으로 나타났는데, 이는 간 포도당 분해과정 효소인 GK, PFK 및 PK와 포도당 신생과정 효소인 G6P, FBP 및 PEPCK 활성 회복이 혈당 개선에 작용한 것으로 추측되며 이의 기전 규명에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각 된다.

## 요 약

본 연구는 카테킨과 퀘르세틴이 당뇨병 흰쥐의 간조직 당질 대사에 미치는 영향을 알아보기 위하여 당뇨병이 유발된 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주일 동안 경구 투여한 후 생리적 및 생화학적 소견을 관찰하여 비교하였다. 당뇨군에서 식이섭취량, 음수량 및 공복혈당량은 대조군보다 증가하였고 인슐린 저항성 지수도 증가하였다. 식이섭취량은 당뇨+카테킨군과 당뇨+퀘르세틴군이 당뇨군과 식이섭취량의 차이가 없었으나, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군은 당뇨군보다 감소하였다. 음수량은 당뇨군보다 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 모두 감소하였으며, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군이 가장 적었다. 공복혈당량은 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군에서 망뉴카테킨는 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 당뇨군에 비해 감소하였으며, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 당뇨군에 비해 감소하였으며, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군에서 당뇨군에 비해 감소하였으며, 당뇨+카테킨+퀘르세틴군이 가장 낮았다. 혈청 인슐린양은 각 실험군 사

**Fig. 2.** The effects of catechin and quercetin on the activities of gluconeogenic enzymes in liver of diabetic rats. Values are mean±SEM, n=5. G6P, glucose 6 phosphatase; FBP, fructose 1,6-bisphosphatase, PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase. Means with the different letters are significantly different (*P*< 0.05) by Duncan's multiple range test.

이에 유의한 차이가 없었으며, 인슐린 저항성 지수는 당뇨군 보다 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨+ 퀘르세틴군에서 모두 감소하였다. 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주간 투여한 후 간에서 해당과정 관련 효소 GK, PFK 및 PK 활성을 측정한 결과 당뇨군은 대조군보다 효소 활성이 감소하였고, 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴 군 및 당뇨+카테킨+퀘르세틴군은 당뇨군보다 효소 활성이 증가했는데 당뇨+카테킨+퀘르세틴군의 효소 활성도가 가 장 높았다. 당뇨병 흰쥐에 카테킨과 퀘르세틴을 3주간 투여 한 후 간 포도당 신생과정 관련 효소 G6P, FBP 및 PEPCK 활성을 측정한 결과 당뇨군은 대조군보다 효소 활성이 증가 하였고, 당뇨+카테킨군, 당뇨+퀘르세틴군 및 당뇨+카테킨 +퀘르세틴군은 당뇨군보다 효소 활성이 감소하였는데 당뇨 +카테킨+퀘르세틴군의 효소 활성도가 가장 낮았다. 이상 의 실험결과 카테킨과 퀘르세틴은 당뇨병으로 인해 유도되 는 공복혈당, 음수량 및 식이섭취량 변화의 개선에 효과가 있으며, 간 해당과정 조절효소와 당 포도당 신생 조절효소의 활성 변화를 개선하는 효과가 있는 것으로 나타났다. 카테킨 과 퀘르세틴의 포도당 대사 관련 효소 활성 개선 효과는 이 들을 단독 투여할 때보다 병합 투여할 경우 효과가 더 큰 것으로 나타났다. 카테킨과 퀘르세틴의 포도당 대사 관련 효소 활성 개선 효과는 혈당량 개선의 요인으로 작용 가능성 을 제시하며 이에 대한 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

18 이병래·박평심

#### 감사의 글

이 논문은 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음(2019년도).

#### **REFERENCES**

- Abdelkader NF, Eitah HE, Maklad YA, Gamaleldin AA, Badawi MA, Kenawy SA. New combination therapy of gliclazide and quercetin for protection against STZ-induced diabetic rats. Life Sci. 2020. 247:117458. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020. 117458
- Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, Adams J, Triplitt C, DeFronzo RA, et al. Combination therapy with exenatide plus pioglitazone versus basal/bolus insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes on sulfonylurea plus metformin: The Qatar study. Diabetes Care. 2017. 40:325-331.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014. 37:S81-S90.
- Anonymous. Drugs for type 2 diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2019. 61(1584):169-178.
- Baquer NZ, Cascales M, McLean P, Greenbaum AL. Effects of thyroid hormone deficiency on the distribution of hepatic metabolites and control of pathways of carbohydrate metabolism in liver and adipose tissue of the rat. Eur J Biochem. 1976. 15;68:403-413.
- Burgess SC, He TT, Yan Z, Lindner J, Sherry AD, Malloy CR, et al. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase does not solely control the rate of hepatic gluconeogenesis in the intact mouse liver. Cell Metab. 2007. 5:313-320.
- Cao H, Ou J, Chen L, Zhang Y, Szkudelski T, Delmas D, et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: human study and clinical trial. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019. 59:3371-3379.
- Eid HM, Haddad PS. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. Curr Med Chem. 2017. 24:355-364.
- Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Med Clin North Am. 2017. 101:587-606.
- Ferreira MA, Silva DM, de Morais AC Jr, Mota JF, Botelho PB. Therapeutic potential of green tea on risk factors for type 2 diabetes in obese adults—a review. Obes Rev. 2016. 17: 1316-1328.
- Gierow P, Jergil B. Spectrophotometric method for glucose-6-phosphate phosphatase. Methods Enzymol. 1982. 89:44-47.
- Imamura K, Tanaka T. Pyruvate kinase isozymes from rat. Methods Enzymol. 1982. 90:150-165.
- Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. Ann Intern Med. 2006. 144:554-562.
- Jaishree V, Narsimha S. Swertiamarin and quercetin combination ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in wistar rats. Biomed Pharmacother. 2020. 130:110561. https:// doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110561
- Jung CH, Son JW, Kang S, Kim WJ, Kim HS, Kim HS, et al. Diabetes fact sheets in Korea, 2020: An appraisal of current status. Diabetes Metab J. 2021. 45:1-10.
- Kerru N, Singh-Pillay A, Awolade P, Singh P. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. Eur J Med Chem. 2018. 152:436-488.
- Li M, Hu X, Xu Y, Hu X, Zhang C, Pang S. A possible mecha-

- nism of metformin in improving insulin resistance in diabetic rat models. Int J Endocrinol. 2019. Article ID 3248527. https://doi.org/10.1155/2019/3248527
- Li W, Zhu C, Liu T, Zhang W, Liu X, Li P, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates glucolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats. Diab Vasc Dis Res. 2020. 17:1479164120966998. https://doi.org/10.1177/14791641209 66998
- Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoaie AC, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020. 60:626-659.
- Marcus F, Rittenhouse J, Chatterjee T, Hosey MM. Fructose-1, 6-bisphosphatase from rat liver. Methods Enzymol. 1982. 90: 352-357.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985. 28:412-410
- Miethke H, Wittig B, Nath A, Jungermann K. Gluconeogenicglycolytic capacities and metabolic zonation in liver of rats with streptozotocin, non-ketotic as compared to alloxan, ketotic diabetes. Histochemistry. 1986. 85:483-489.
- Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2017. 13:572-587.
- Pilkis SJ. Glucokinase of rat liver. Methods Enzymol. 1975. 42:31-39.
- Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. Biomed Pharmacother. 2017. 86:570-582.
- Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2020. 162:108086. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020. 108086
- Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocintreated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res. 2005. 52:313-320.
- Sundaram R, Naresh R, Shanthi P, Sachdanandam P. Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. Phytomedicine. 2013. 20:577-584.
- Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2003. 135:357-364.
- Wang Y, Ho CT. Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. J Agric Food Chem. 2009. 57:8109-8114.
- Wein S, Schrader E, Rimbach G, Wolffram S. Oral green tea catechins transiently lower plasma glucose concentrations in female *db/db* mice. J Med Food. 2013. 16:312-317.
- Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, Wang Y, Teixeira SR, Riegger C, et al. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. J Nutr. 2006. 136:2512-2518.
- Yang DK, Kang HS. Anti-diabetic effect of cotreatment with quercetin and resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. Biomol Ther (Seoul). 2018. 26:130-138.
- Zhang Q, Yuan H, Zhang C, Guan Y, Wu Y, Ling F, et al. Epigallocatechin gallate improves insulin resistance in HepG2 cells through alleviating inflammation and lipotoxicity. Diabetes Res Clin Pract. 2018. 142:363-373.