

## 내당능 장애 모델 흰쥐에서 Vitamin E의 과잉 섭취가 지질 분포와 혈청 Insulin 농도 변화에 미치는 영향<sup>1)</sup>

이 영 주 · 박 양 자

서울대학교 생활과학대학 식품영양학과

Effect of Vitamin E Supplementation on Lipid Distribution and Serum Insulin  
in Experimental Model Rats with Impaired Glucose Tolerance

Lee, Young Joo · Park, Yaungja

Department of Food & Nutrition, College of Human Ecology, Seoul National University,  
Seoul 151-742, Korea

### ABSTRACT

The aim of the study was to determine whether vitamin E supplementation in three experimental model rats with impaired glucose tolerance could change serum insulin concentration and lipid distribution. The three groups were adult(AS) and neonatal(NS) streptozotocin-induced groups, and a high sucrose diet(HS) group. Each group was divided into control and vitamin E supplementation groups at the age of 9 weeks. The level of vitamin E supplementation was 5g/kg diet. Blood and organ samples were taken at 5 and 10 weeks and were examined for changes in the level of serum insulin, glucose, lipids, liver lipids, and oxidative status. Vitamin E supplementation significantly reduced serum insulin in the HS group and caused the significant beneficial changes in serum lipids and triglycerides in AS group at 10 weeks. In all groups, serum vitamin E was increased and malondialdehyde(MDA) in serum and liver were decreased significantly by vitamin E supplementation. The results suggest that a vitamin E supplementation improves lipid distribution in adult streptozotocin-induced rats and serum insulin concentration in high sucrose diet-induced rats. Vitamin E might prevent on reduce oxidative injury in all experimental model rats with impaired glucose tolerance. (*Korean J Nutrition* 31(8) : 1226~1234, 1998)

**KEY WORDS** : impaired glucose tolerance · streptozotocin · high sucrose diet · Lipid distribution.

### 서 론

최근 몇년간 식생활과 생활 양식의 큰 변화로 인하여 순환계 질환, 고혈압, 당뇨병 등 성인병의 발생이 급속

히 증가하는 추세이다. 당뇨병은 당질, 단백질, 지질 대사의 총체적 손상을 보이며 완전한 치료가 어려운 만성 질환으로서 동맥 경화, 신장 질환, 시각 손상 등의 합병증을 초래한다<sup>1)</sup>. 이는 당뇨병 상태에서 혈당 조절 기능의 이상으로 고혈당을 유발하게 되면, 지질 대사 및 단백질 대사는 물론 체내 대사 전반에 장애를 일으키게 되고, 이런 대사 장애들은 병의 증세가 진행되면서 혈관계 장애를 급성 또는 만성 합병증으로 동반하는 데 기인한다. 역학조사에서 보면 심혈관 질환은 당뇨병 환

채택일 : 1998년 10월 12일

1) This research was supported by S.N.U. POSCO Research Fund.

자의 주요 사망원인이며 그 발생 위험율도 정상인 보다 약 4배 이상 높은 것으로 보고되었으며<sup>2)</sup>, 반면 권장량 2배 정도의 vitamin E를 2년 이상 복용한 경우 심혈관 질환의 위험을 40%까지 줄일 수 있었다고 한다<sup>3)</sup>. 최근 인슐린 작용의 저하에 따른 당뇨병성 체내 지질 대사 장애가 세포의 산화적 손상과 관련있다는 연구가 많이 이루어지고 있으며<sup>4,5)</sup>, 체내 지질 분포의 개선 및 산화적 손상을 예방하기 위한 항산화제의 기능이 많은 주목을 받고 있다<sup>6)</sup>. 특히 vitamin E는 세포막의 불포화 지방산들 사이에 존재하면서 세포의 산화적 손상을 막아주는 항산화제로 알려져 있으며, 장기 투여시 혈액의 인슐린 작용을 증가시키고 혈장의 지질 분포를 개선시킨다는 보고도 있다<sup>7)</sup>. 그러나, vitamin E의 섭취 수준과 실험에 이용된 당뇨 증상의 다양함 때문에 그 효과와 작용 기전에 대한 vitamin E의 역할에 대한 연구는 많은 논란의 대상이 되고 있다.

따라서 본 연구에서는 신생기와 성숙기에 streptozotocin을 투여하거나 고설탕식으로 인슐린 작용을 저하시켜서 유발한 당뇨 모델 흰쥐에서 vitamin E의 과잉섭취가 혈청 인슐린 작용 및 지질 분포에 미치는 효과를 조사함으로써, vitamin E의 섭취 증가가 순환계질환 등의 당뇨 합병증을 지연시키거나 예방하는 데에 유의할 만한 도움을 줄 지에 대하여 검토하고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험 동물 및 실험 설계

실험 동물은 생후 3주령이 된 Sprague-Dawley종 흰쥐를 서울대학교 실험 동물 사육장에서 구입하여 사용하였으며 다음 3가지의 실험 조건에 따라 당뇨 모델을 만들었다. 실험동물은 크게 둘로 나누어 한 군은 정상식을 급여하여 대조군으로, 또 다른 한 군은 vitamin E 첨가식을 급여하여 실험군으로 했으며, 식이 급여후, 5주, 10주에 6~8마리씩을 희생시켰다.

성숙기의 streptozotocin 투여에 의한 당뇨 유발군, Adult Streptozotocin(AS) group :

생후 3주령의 SD 수컷 흰쥐에 고형 사료와 증류수를 자유공급하여 적응, 사육시켰으며 가벼운 당뇨 모델을 만들기 위하여 9주령이 되었을 때 citrate buffer(4°C, pH 4.2)에 용해한 streptozotocin(Sigma Chemical Co. Ltd., U.S.A.)을 체중 kg당 55mg으로 복강내 투여하였다. 투여후 2일에 혈당을 측정하여 250mg/dl 이상의 혈당치를 보이는 개체만 인슐린 의존형 당뇨 모델이 발증된 것으로 인정하였다. 혈당량은 미정맥에서 채혈하여 glucose oxidase 방법(Glucometer, One touch

basis, Johnson & Johnson, U.S.A.)으로 측정하였다.

신생기의 streptozotocin 투여에 의한 당뇨 유발군, Neonatal Streptozotocin(NS) group :

SD흰쥐 암컷(200g) 수컷(250g)을 각각 한마리씩 한 케이지에 10일 동안 넣어주는 방법으로 교배시켜, 임신된 쥐를 각각 한마리씩 케이지에 넣어 분만시켰다. 분만 후 24시간 이내에 새끼의 성별을 구별하여 수컷에만 streptozotocin(90mg/kg)을 복강 투여한 뒤, 어미 한 마리당 새끼 7~8마리를 수유하도록 조정하였다. 3주후 이유시키고 생후 8주에 내당능 검사(glucose tolerance test)를 실시하여 내당능 장애를 보이는 개체만 선별하였으며, 생후 9주에 실험을 시작했다. 내당능 시험은 16시간 공복후 glucose(3g/kg)를 복강내로 투여하고 0분, 15분, 30분, 60분, 120분에 미정맥에서 채혈하여 glucometer로 혈당을 측정하여 조사하였다.

고설탕 식이에 의한 당뇨 유발군, High Sucrose diet(HS) group :

생후 3주의 SD수컷 흰쥐 30마리를 64.6%(w/w) 고설탕 식이로 6주간 사육하였다. 생후 9주령이 되었을 때, 내당능 검사를 실시했고, 실험 시작후 5주, 10주에도 내당능을 측정하여 발증 정도를 관찰하였다.

환경 조건은 실내 온도 22±2°C, 상대습도 60±10%를 유지했으며 명암은 12시간 주기(light : 6 : 00~18 : 00)로 조절했다. 실험 동물은 cage에 한 마리씩 분리 사육하였고, 각 실험군의 배치는 체중을 기준으로 완전 임의배치 하였으며, ad-libitum으로 사료를 급여하였다. 물은 증류수를 매일 공급하여 자유롭게 섭취하도록 했으며, 체중은 일주일에 한 번, 식이 섭취량은 일주일에 두세 번 기록하였다.

### 2. 실험 식이

본 실험에 사용된 실험 식이의 일반조성은 Table 1에 제시하였으며, 조성은 NAS-NRC(1989) 흰쥐의 사양 표준량에 근거하였다. 고설탕 사육쥐(HS군)는 실험 시작전 6주 동안 내당능 장애를 유발하기 위해 64.6% sucrose, 2% α-cellulose diet를 섭취시켰으며, 이것은 Field 등<sup>8)</sup>, 을 참고로 하여 정하였다. 실험 시작시 지방 공급과 수준의 변화에 따라 sucrose 함량을 약간 감소시켰으나 식이 섬유 함량의 변화에 의한 영향을 배제하고자 α-cellulose의 수준은 그대로 유지시켰다. Vitamin E첨가 식이에는 5g/kg diet의 dl-α-tocopherol acetate(Sigma Chemical Co. Ltd., U.S.A.)를 첨가했다. 이는 1일 식이 섭취량이 15~30g 일 때 매일 75~150mg의 α-tocopherol acetate를 더 섭취하는 것이다. 이 첨가수준은 Meydani<sup>9)</sup>와 Bendich와 Machlin<sup>10)</sup>을

Table 1. Composition of experimental diets(g/kg)

|                                  | AS, NS groups |           | HS group |           |
|----------------------------------|---------------|-----------|----------|-----------|
|                                  | Control       | Vitamin E | Control  | Vitamin E |
| Starch                           | 595           | 595       | -        | -         |
| Sucrose                          | -             | -         | 646      | 646       |
| Casein                           | 200           | 200       | 180      | 180       |
| Lipid                            | 100           | 100       | 100      | 100       |
| (beef tallow)                    | (45)          | (45)      | (45)     | (45)      |
| (corn oil)                       | (55)          | (55)      | (55)     | (55)      |
| Vitamin mix <sup>1)</sup>        | 10            | 10        | 10       | 10        |
| Mineral mix <sup>2)</sup>        | 40            | 40        | 40       | 40        |
| $\alpha$ -Cellulose              | 50            | 50        | 20       | 20        |
| DL-Methionine                    | 3             | 3         | 2        | 2         |
| Choline chloride                 | 2             | 2         | 2        | 2         |
| dl- $\alpha$ -Tocopherol acetate | -             | 5         | -        | 5         |

1), 2) AIN-76

근거로 하여 결정하였으며, 비교적 높은 수준이지만 부작용 없이 안전하게 섭취할 수 있는 양이다. 혈장 vitamin E 농도는 혈장 지질과 비례관계에 있고 혈장의  $\alpha$ -tocopherol : LDL 비율은 6 : 1이다.

### 3. 시료 수집

회생전 12시간을 절식시키고 ethyl ether로 마취하여 경동맥에서 혈액을 채취하고 냉장 방치후 24시간 이내에 혈청을 분리하였고, 분석때까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동보관 하였다. 혈액의 일부는 EDTA가 처리된 tube에 담아 응고를 방지하여 분석에 사용하였다. 혈액을 채취한 뒤 간, 신장, 심장을 적출하여 지방을 깨끗이 제거한 후, 차가운 생리 식염수로 씻어 여과지로 물기를 닦고 전자천평으로 생조직의 무게를 측정하였다. 간조직은 꺼낸 즉시 무게를 재고 액체 질소로 급속 동결시켜  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다.

### 4. 생화학적 분석

혈당은 혈청의 분리 즉시 건식 생화학 측정기(Spotchem, Kyoto Co. Ltd., Japan)를 이용하여 측정하였으며, 혈청 인슐린은 Coat-A-Count <sup>125</sup>I-insulin RIA Kit(DPC, U.S.A)를 사용하여 radioimmunoassay 방법으로 측정하였다.

혈액의 총지질 수준은 Fringe와 Dunn<sup>11)</sup>의 방법으로 sulpho-phosphovanillin reaction을 기초로 한 colorimetric method를 이용하여 측정하였고, 총콜레스테롤 수준은 Zlatkis와 Zak<sup>12)</sup>의 방법으로 측정하였다. 혈청 HDL-cholesterol은 효소법(영동제약 정량 kit)으로 측정하였으며 인지질 측정은 효소법을 이용한 정량 kit(아산제약, IATRON)를 사용하였다. 혈중 중성지방은 glycerol oxidase에 의한 발색 반응의 원리를 사

용한 건식 자동 생화학 분석기(Spotchem, Kyoto Co. Ltd., Japan)로 측정하였다.

간조직의 총지질은 Folch 등<sup>13)</sup>의 방법으로 균질화하여 추출하였고, 총콜레스테롤은 혈액과 같은 방법으로, 중성지방은 Biggs<sup>14)</sup>의 방법, 인지질은 Fiske와 Subbarow<sup>15)</sup>의 방법을 사용하였다.

혈액의 HbA<sub>1c</sub> 측정은 소량의 전혈을 약산 양이온 교환 수지를 채운 일회용 microcolumn에 넣고 HbA<sub>1c</sub>만 분리 용출하는 방법을 사용한 정량kit(Bio-Rad, Germany)를 이용하였다.

MDA(Malondialdehyde)는 Buege와 Aust<sup>16)</sup>의 방법을 약간 변형한 TBA(Thiobarbituric acid) assay법으로 측정하였으며, 지질과산화의 결과로 생성되는 간조직의 conjugated diene의 측정은 Recknagel과 Ghoshal<sup>17)</sup>의 방법을 이용하였다.

혈액과 간 조직의 vitamin E 함량은 Lang 등<sup>18)</sup>의 방법을 변형한 역상 고속액체크로마토그래프(reversed phase HPLC)을 이용하여 측정하였으며, external standard로서 dl- $\alpha$ -tocopherol acetate(Sigma Chemical Co. Ltd., U.S.A.)를 사용하였고, 분석 조건은 다음과 같다.

The operating condition for determination of vitamin E by HPLC

Instrument : Thermo separation products

Column : Bondclone 10 C18 300 $\times$ 3.9mm 10 $\mu$ m

Mobile phase : MeOH : reagent alcohol(3 : 7)

Flow rate : 1ml/min

Detector : UV 275nm

Injection volume : 20 $\mu$ l

5. 통계 분석

각 실험의 결과는 SAS 통계 program을 이용하여 실험군마다 평균±표준오차로 제시하였으며, 분석 항목별 유의성 검증은 분산분석(ANOVA test)후 p<0.05에서 Duncan's multiple range test로 각 군간의 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 내당능 검사

내당능의 장애 정도를 확인하기 위해서 생후 9주된 정상군을 실험시작시의 대조군으로 하여 NS과 HS군에서 내당능 검사를 실시하였다. 포도당 투여된 공복시 혈당치가 정상군은 55±11.1mg/dl, HS군과 NS군은 각각 44±14.3 및 65±21.2mg/dl였으며 포도당 투여

후 15분에 혈당치가 급격히 상승하여 각각 201±15.4, 220±13.2, 205±11.1mg/dl를 보였다. 포도당 투여 후 2시간 후에 정상군에서는 67±8.3mg/dl를 보여서 혈당치가 정상으로 회복되었으나 NS군에서는 122±10.9mg/dl를 보여 내당능 장애를 나타냈고 HS군은 77.1±13.1mg/dl를 보여 6주간의 고설탕식이로 인하여 내당능 장애가 발증하지 않음을 보여주었다. 고설탕식이의 HS군은 계속해서 실험기간에 따른 내당능 장애 정도를 측정하였으며(Fig. 1) 5주에서 미약한 내당능 장애를 보였고 10주에서 NS군과 같은 정도의 내당능 장애를 나타냈다. HS군의 vitamin E 군에서는 대조군에 비해 포도당 대사가 더 저하된 것으로 보였다.

2. 체중 변화, 식이 섭취량 및 식이 효율

실험 기간 동안 체중 변화, 식이 섭취량 및 식이 효율을 Table 2에서 비교하였다. 당뇨 유발 후의 AS군 5주에서는 식이 섭취량이 높았으나 체중 증가량은 낮았고 식이 효율도 낮았다. NS군 10주의 식이 섭취량과 체중 증가량 및 식이 효율이 다른 군 보다 낮았으나 vitamin E 과잉 섭취군에서는 체중 증가량과 식사 효율이 낮지 않았다. 권위가 단맛에 대한 기호성이 강하기 때문에 HS군을 높은 식이 섭취량, 체중 증가량, 및 식이 효율을 보였으며 5주에서 가장 많았고, 10주에서는 5주 때 보다 낮아졌다. 각 군 모두 vitamin E 과잉 섭취에 따른 체중 변화, 식이 효율의 영향은 나타나지 않았다.

3. 장기 무게

각 군의 체중에 대한 장기의 무게는 Table 3에서 비교하였다. 간장의 무게는 각 군간에 기간에 의한 차이는 없었으며, 5주에 vitamin E 과잉섭취한 HS군에서 간장과 심장 무게가 유의적으로 증가되었다. NS군 10주에서 심장 무게의 감소를 볼 수 있었다. 신장의 무

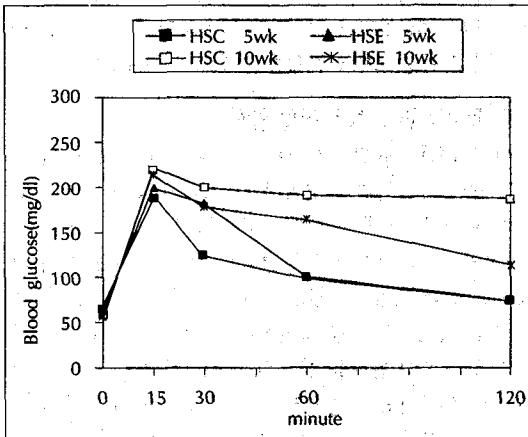


Fig 1. Glucose tolerance test of high sucrose diet(HS) group at 5 and 10 weeks.

HSC : High sucrose diet(HS) Control group  
HSE : HS+vitamin E group

Table 2. Body weight, food intake, and food efficiency ratio(FER) in rats fed diets for 5 and 10 weeks

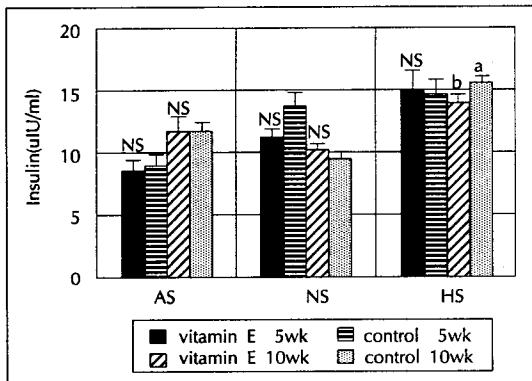
| Groups         | Initial body weight(g)   | Weight gain(g/day)        | Food intake(g/day)         | FER <sup>1)</sup>         |
|----------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| AS 5wk Control | 394 ± 13 <sup>NS3)</sup> | 0.65 ± 0.58 <sup>NS</sup> | 20.91 ± 1.88 <sup>NS</sup> | 0.03 ± 0.02 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 399 ± 12 <sup>2)</sup>   | 0.63 ± 1.08               | 25.27 ± 2.62               | 0.03 ± 0.04               |
| 10wk Control   | 415 ± 28 <sup>NS</sup>   | 1.88 ± 1.16 <sup>NS</sup> | 27.02 ± 2.43 <sup>NS</sup> | 0.08 ± 0.05 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 419 ± 44                 | 1.87 ± 0.51               | 30.35 ± 3.03               | 0.07 ± 0.05               |
| NS 5wk Control | 354 ± 20 <sup>NS</sup>   | 1.87 ± 0.54 <sup>NS</sup> | 18.20 ± 0.81 <sup>NS</sup> | 0.10 ± 0.03 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 334 ± 28                 | 2.76 ± 0.61               | 18.59 ± 0.78               | 0.15 ± 0.03               |
| 10wk Control   | 417 ± 19 <sup>NS</sup>   | 0.51 ± 0.47               | 15.93 ± 0.93 <sup>NS</sup> | 0.03 ± 0.03 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 428 ± 19                 | 1.21 ± 0.15               | 17.84 ± 0.50               | 0.07 ± 0.01               |
| HS 5wk Control | 404 ± 19 <sup>NS</sup>   | 3.66 ± 0.1 <sup>NS</sup>  | 23.37 ± 0.96 <sup>NS</sup> | 0.16 ± 0.01 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 412 ± 12                 | 3.22 ± 0.53               | 23.09 ± 1.46               | 0.14 ± 0.02               |
| 10wk Control   | 522 ± 14 <sup>NS</sup>   | 1.81 ± 0.27 <sup>NS</sup> | 21.30 ± 0.09 <sup>NS</sup> | 0.09 ± 0.01 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 525 ± 24                 | 1.50 ± 0.27               | 21.28 ± 0.77               | 0.07 ± 0.01               |

1) Food Efficiency Ratio=weight gain/food intake  
Values are mean ± SE      NS : not significantly different

**Table 3.** Organ weights of rats fed diets for 5 and 10 weeks(g/100g body weight)

| Groups         | Liver                     | Heart                    | Kidney                  |
|----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| AS 5wk Control | 2.59±0.16 <sup>NS2)</sup> | 0.30±0.01 <sup>NS</sup>  | 0.69±0.04 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.80±0.17 <sup>1)</sup>   | 0.31±0.01                | 0.77±0.11               |
| 10wk Control   | 2.46±0.11 <sup>NS</sup>   | 0.29±0.01 <sup>NS</sup>  | 0.72±0.05 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.40±0.12                 | 0.29±0.01                | 0.72±0.04               |
| NS 5wk Control | 3.39±0.49 <sup>NS</sup>   | 0.36±0.02 <sup>NS</sup>  | 0.73±0.06 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.07±0.09                 | 0.33±0.02                | 0.63±0.03               |
| 10wk Control   | 2.48±0.10 <sup>NS</sup>   | 0.36±0.02 <sup>23)</sup> | 0.64±0.03 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.46±0.11                 | 0.30±0.01 <sup>b</sup>   | 0.58±0.01               |
| HS 5wk Control | 2.38±0.04 <sup>b</sup>    | 0.28±0.004 <sup>b</sup>  | 0.64±0.03 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.73±0.10 <sup>a</sup>    | 0.32±0.01 <sup>a</sup>   | 0.71±0.04               |
| 10wk Control   | 2.37±0.09 <sup>NS</sup>   | 0.26±0.01 <sup>NS</sup>  | 0.65±0.04 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 2.40±0.06                 | 0.23±0.01                | 0.61±0.02               |

1) Values are mean±SE      2) NS : not significantly different  
 3) Values with different superscript within same period and group are significantly different at p<0.05 by DUNCAN'S multiple range test



**Fig 2.** The comparison of serum insulin between control and vitamin E supplemented groups at 5 and 10 weeks. AS : Adult streptozotocin group, NS : Neonatal streptozotocin group, HS : High sucrose diet group. Values are means±SE, Values with different letters within same period and group are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test. NS : not significantly different.

게는 모든 군에서 vitamin E에 의한 영향을 나타내지 않았다.

**4. 혈청 인슐린 수준**

혈청 인슐린 수준은 AS군과 NS군에서는 유의성 있는 차이를 보이지 않았고 HS군에서 가장 높게 나타났다(Fig. 2). Vitamin E에 의한 혈청 인슐린의 유의적인 감소는 실험종류시 10주의 HS군에서만 나타났다. HS군이 5주와 10주에서 고인슐린혈증을 나타냈던 결과는 인슐린 저항성의 고인슐린혈증성 내당능 장애일 가능성을 시사한다. 비만 경향을 보인 HS군이 고인슐린혈증을 나타낸 본 연구 결과는 비만이 인슐린 저항성을 유발하고 내당능 장애와 고인슐린혈증을 초래하여

지질대사 장애를 일으키는 심혈관질환 등 성인병의 원인이 될 수도 있다는 보고<sup>2)</sup>와 일치하며 비만으로 인한 인슐린 저항성 고인슐린혈증인 것으로 사료된다.

**5. 혈청과 간 조직의 지질 함량**

실험적으로 유발시킨 내당능 장애 흰쥐에서 vitamin E의 과잉섭취가 혈청과 간 조직의 총지질 및 중성지방 함량에 미치는 효과는 각각 Table 4와 5에서 보는 바와 같이 세가지 유형별로 다르게 나타났다. 먼저 성숙기에 streptozotocin 투여로 유발시킨 AS군 10주에서 vitamin E 과잉 섭취에 따른 효과로서 혈청 총지질과 중성지방 함량을 현저히 감소시켰던 반면 간 조직에서는 유의성있게 증가시켜서 체내 지질 분포의 재분배를 일관성있게 나타났다. 인슐린 분비나 작용이 저하된 당뇨병 상태에서는 혈청 VLDL과 중성지방의 생성은 증가되고 지단백 분해는 감소되어 혈청 중성지방 수준이 상승되는데 본 연구결과에서는 vitamin E의 과잉섭취가 AS군에서 혈청 지질 함량을 저하시킨 것으로 나타났다.

당뇨유발 흰쥐에서 vitamin E의 보충효과에 대하여 Douillet 등<sup>19)</sup>은 상승된 혈장 stearic acid가 심혈관 질환의 위험인자인 혈소판 활성화와 관련되어 있는데, vitamin E를 보충하므로써 상승된 혈장 stearic acid를 낮추고 혈장 지질과산화와 혈소판 활성화를 저하시켜서 심혈관질환 위험요인을 낮추는 좋은 영향을 미치는 것으로 해석했다. Pritchard 등<sup>6)</sup>은 SID(streptozocin-induced diabetes) 흰쥐에서 과량의 vitamin E 섭취가 혈청 중성지방 수준을 낮춘 효과에 대하여 막에 결합한 extra hepatic lipoprotein lipase의 활성을 증가시킨 데 기인하는 것으로 해석했다. 신생기에 streptozoto-

cin 투여로 유발시킨 NS군과 고지방식이섭취의 HS군은 AS군과 같은 vitamin E 보충효과를 나타내지 않았다. 혈청 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 인지질 함량은 역시 AS군의 10주에서 vitamin E 과잉섭취시 현저히 감소되었고 다른 군에서는 유의성 있는 변화를 보이지 않았다(Table 4). Vitamin E를 과잉 섭취했을 때 간 조직의 지질 함량 변화를 살펴보면 AS군의 10주에서 총지질, 중성지방 외에도 총콜레스테롤 함량이 증가되었고, NS군의 5주에서 총콜레스테롤과 10주에서 총지질 함량이 현저히 증가되었다(Table 5).

**6. 혈액의 MDA, HbA<sub>1c</sub> 및 vitamin E 함량**

지질과산화물인 MDA는 모든 군에서 vitamin E 과

잉섭취에 의해 유의하게 감소되었다.

고혈당에 의한 hemoglobin의 당화생성물인 %HbA<sub>1c</sub> 양은 대체로 vitamin E 과잉섭취에 의해 유의한 감소를 보였으나 AS군의 5주와 HS군의 5주, 10주에서는 유의한 차이가 없었다. AS군의 5주에서 %HbA<sub>1c</sub>의 저하 효과를 볼 수 없었던 것은 Jain<sup>20)</sup>의 보고에서처럼 실험 시작시 체내의 산화적 손상이 컸기 때문으로 생각된다. 혈청의 vitamin E함량은 vitamin E 군에서 유의하게 증가하였으며, HS군에서는 다른 군과 비교할 때 실험 전 기간에서 혈청 vitamin E 함량이 유의하게 높았고, 따라서 %HbA<sub>1c</sub>는 비교적 낮은 수준이었다(Table 6).

**Table 4.** The concentration of serum lipids in rats fed diets for 5 and 10 weeks

| Groups         | Total lipid (mg/dl)     | Total cholesterol (mg/dl) | HDL-cholesterol (mg/dl) | Triglycerides (mg/dl) | Phospholipid           |
|----------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| AS 5wk Control | 206 ± 9 <sup>a</sup>    | 167 ± 13 <sup>NS2)</sup>  | 135 ± 17 <sup>NS</sup>  | 33 ± 6 <sup>NS</sup>  | 179 ± 7 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 146 ± 13 <sup>b3)</sup> | 137 ± 4 <sup>1)</sup>     | 97 ± 4                  | 28 ± 3                | 148 ± 11               |
| 10wk Control   | 319 ± 16 <sup>a</sup>   | 166 ± 3 <sup>NS</sup>     | 63 ± 2 <sup>a</sup>     | 43 ± 5 <sup>a</sup>   | 126 ± 10 <sup>a</sup>  |
| Vit. E         | 239 ± 21 <sup>b</sup>   | 143 ± 13                  | 52 ± 4 <sup>b</sup>     | 23 ± 2 <sup>b</sup>   | 73 ± 10 <sup>b</sup>   |
| NS 5wk Control | 197 ± 21 <sup>a</sup>   | 147 ± 10 <sup>NS</sup>    | 77 ± 6 <sup>NS</sup>    | 52 ± 7 <sup>NS</sup>  | 121 ± 9 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 130 ± 8 <sup>b</sup>    | 148 ± 11                  | 84 ± 6                  | 55 ± 3                | 110 ± 10               |
| 10wk Control   | 161 ± 7 <sup>NS</sup>   | 155 ± 8 <sup>NS</sup>     | 98 ± 9 <sup>NS</sup>    | 56 ± 10 <sup>NS</sup> | 111 ± 9 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 208 ± 25                | 157 ± 10                  | 104 ± 12                | 63 ± 6                | 105 ± 12               |
| HS 5wk Control | 218 ± 19 <sup>NS</sup>  | 162 ± 8 <sup>NS</sup>     | 104 ± 10 <sup>NS</sup>  | 58 ± 8 <sup>NS</sup>  | 155 ± 16 <sup>NS</sup> |
| Vit. E         | 246 ± 27                | 170 ± 12                  | 131 ± 6                 | 64 ± 7                | 186 ± 18               |
| 10wk Control   | 280 ± 28 <sup>NS</sup>  | 171 ± 15 <sup>NS</sup>    | 88 ± 3 <sup>NS</sup>    | 65 ± 14 <sup>NS</sup> | 139 ± 7 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 332 ± 13                | 204 ± 12                  | 89 ± 5                  | 77 ± 6                | 143 ± 12               |

1) Values are mean ± SE      2) NS : not significantly different  
 3) Values with different superscript within same period and group are significantly different at p < 0.05 by DUNCAN's multiple range test

**Table 5.** The concentration of liver lipids in rats fed diet for 5 and 10 weeks

| Groups         | Total lipid (mg/g wet weight) | Total-cholesterol (mg/g wet weight) | Phospholipid (mg/g wet weight) | Triglyceride (mg/g wet weight) |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| AS 5wk Control | 36.61 ± 4.04 <sup>NS2)</sup>  | 4.07 ± 0.44 <sup>NS</sup>           | 0.92 ± 0.04 <sup>NS</sup>      | 12.04 ± 4.10 <sup>NS</sup>     |
| Vit. E         | 34.14 ± 7.16 <sup>1)</sup>    | 4.42 ± 0.57                         | 0.92 ± 0.06                    | 6.25 ± 2.66                    |
| 10wk Control   | 42.65 ± 4.75 <sup>b3)</sup>   | 4.58 ± 0.52 <sup>b</sup>            | 1.03 ± 0.07 <sup>NS</sup>      | 21.21 ± 3.29 <sup>b</sup>      |
| Vit. E         | 68.70 ± 4.47 <sup>a</sup>     | 6.74 ± 0.56 <sup>a</sup>            | 1.00 ± 0.03                    | 40.99 ± 6.31 <sup>a</sup>      |
| NS 5wk Control | 46.20 ± 4.57 <sup>NS</sup>    | 5.12 ± 0.40 <sup>NS</sup>           | 0.78 ± 0.05 <sup>NS</sup>      | 25.26 ± 3.74 <sup>b</sup>      |
| Vit. E         | 55.16 ± 2.75                  | 6.09 ± 0.31                         | 0.83 ± 0.03                    | 36.37 ± 3.30 <sup>a</sup>      |
| 10wk Control   | 43.37 ± 3.10 <sup>b</sup>     | 5.59 ± 0.48 <sup>NS</sup>           | 0.85 ± 0.05 <sup>NS</sup>      | 25.24 ± 3.55 <sup>NS</sup>     |
| Vit. E         | 60.86 ± 5.45 <sup>a</sup>     | 6.43 ± 0.62                         | 0.99 ± 0.04                    | 39.44 ± 8.73                   |
| HS 5wk Control | 39.70 ± 3.66 <sup>NS</sup>    | 4.57 ± 0.30 <sup>NS</sup>           | 0.90 ± 0.04 <sup>NS</sup>      | 21.23 ± 2.06 <sup>NS</sup>     |
| Vit. E         | 52.89 ± 6.26                  | 7.26 ± 2.35                         | 0.87 ± 0.07                    | 17.9 ± 1.14                    |
| 10wk Control   | 40.10 ± 4.38 <sup>NS</sup>    | 4.18 ± 0.35 <sup>NS</sup>           | 0.91 ± 0.06 <sup>NS</sup>      | 18.82 ± 4.41 <sup>NS</sup>     |
| Vit. E         | 49.11 ± 3.24                  | 4.70 ± 0.39                         | 0.99 ± 0.06                    | 19.8 ± 1.45                    |

1) Values are mean ± SE      2) NS : not significantly different  
 3) Values with different superscript within same period and group are significantly different at p < 0.05 by DUNCAN's multiple range test

7. 간 조직의 MDA, conjugated diene 및 vitamin E 함량

간 조직의 MDA함량은 모든 군에서 vitamin E의 과잉섭취에 의해 유의적으로 감소하는 것을 볼 수 있었다. 5주와 10주에서는 AS군과 HS군이 NS군보다 유의적인 상승을 보였다. 다중 불포화 지방산의 과산화반응에 의해 형성되는 conjugated diene 함량은 AS군의 10주와 HS군의 5주에서 vitamin E의 과잉섭취 효과를 볼 수 있었으며, 전체적으로는 vitamin E 과잉섭취에 의해 유의적으로 감소되었다. 간 조직의 vitamin E 함량은 NS군의 10주에서 vitamin E 과잉섭취에 의해 유의한 증가를 보였으며, 그 밖에 다른 군에서는 vitamin E 과잉섭취에 의한 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 7).

몇몇 연구들은 항산화제에 의한 체내 과산화물의 저

하 효과가 중성 지방, 인지질, 콜레스테롤의 수준과 비례적인 상관관계가 있음을 보고하였다<sup>19)22)23)</sup>. Sugden과 Holness<sup>24)</sup>은 streptozotocin에 의한 당뇨쥐의 hemoglobin에서 지질과산화물의 축적과 지질 조성의 변화를 보고하였으며, Ozden 등<sup>25)</sup>은 vitamin E 첨가에 의한 당화된 hemoglobin의 감소와 혈액의 지질 분포 개선효과를 보고하였다. 본 연구에서는 세가지 당뇨 모델 모두에서 vitamin E에 의해 나타났던 유의한 효과로는 혈중 HbA<sub>1c</sub>의 감소경향과 혈청과 간조직에서 MDA의 유의적인 감소가 있었고 혈청과 간 조직의 총지질과 중성지방 함량 변화는 성숙기 streptozotocin 투여군에서만 유의한 결과를 얻었다.

본 연구에서는 당뇨 환자에게 권장되는 바람직한 식이 섭취상태의 흰쥐에서 vitamin E의 보충효과를 살펴보고, 그 결과 성숙기 streptozotocin 유발의 당

Table 6. Effects of high dosage vitamin E on MDA, HbA<sub>1c</sub> and vitamin E in serum of rats

| Groups         | MDA(nmol/l serum)       | HbA <sub>1c</sub> (% <sup>1)</sup> ) | Vitamin E(µg/l serum)    |
|----------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| AS 5wk Control | 103.3±6.9 <sup>a</sup>  | 2.20±0.80 <sup>NS3)</sup>            | 83.3± 6.2 <sup>b4)</sup> |
| Vit. E         | 57.6±8.0 <sup>b</sup>   | 1.43±0.20 <sup>2)</sup>              | 157.3±16.3 <sup>a</sup>  |
| 10wk Control   | 65.2±2.8 <sup>a</sup>   | 2.20±0.02 <sup>a</sup>               | 126.3± 6.6 <sup>b</sup>  |
| Vit. E         | 35.5±5.9 <sup>b</sup>   | 1.37±0.03 <sup>b</sup>               | 229.3±20.0 <sup>a</sup>  |
| NS 5wk Control | 75.4±7.3 <sup>a</sup>   | 1.52±0.04 <sup>a</sup>               | 67.3±11.9 <sup>b</sup>   |
| Vit. E         | 27.7±3.0 <sup>b</sup>   | 1.04±0.16 <sup>b</sup>               | 163.7±13.2 <sup>a</sup>  |
| 10wk Control   | 109.3±22.3 <sup>a</sup> | 1.47±0.12 <sup>a</sup>               | 81.7±13.3 <sup>b</sup>   |
| Vit. E         | 10.9±3.8 <sup>b</sup>   | 0.83±0.03 <sup>b</sup>               | 208.0±13.9 <sup>a</sup>  |
| HS 5wk Control | 59.0±2.2 <sup>a</sup>   | 2.20±0.80 <sup>NS</sup>              | 118.3±14.4 <sup>b</sup>  |
| Vit. E         | 36.6±5.8 <sup>b</sup>   | 1.43±0.20                            | 598.3±66.9 <sup>a</sup>  |
| 10wk Control   | 54.1±11.2 <sup>a</sup>  | 1.10±0.04 <sup>NS</sup>              | 81.7± 6.0 <sup>b</sup>   |
| Vit. E         | 21.6±5.8 <sup>b</sup>   | 0.98±0.13                            | 615.0±21.4 <sup>a</sup>  |

1) HbA<sub>1c</sub>%=(HbA<sub>1c</sub>/total Hemoglobin)×100

2) Values are mean±SE 3) NS : not significantly different

4) Values with different superscript within same period and group are significantly different at p<0.05 by DUNCAN's multiple range test

Table 7. Effects of high dosage vitamin E on MDA, conjugated diene and vitamin E in liver of rats

| Groups         | MDA(nmol/g liver)       | Conjugated diene(O.D./mg liver lipid) | Vitamin E(µg/g liver) |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| AS 5wk Control | 1213±165 <sup>a</sup>   | 0.27±0.02 <sup>NS2)</sup>             | 104±20 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 156±54 <sup>b</sup>     | 0.25±0.06 <sup>1)</sup>               | 120±364               |
| 10wk Control   | 1682±228 <sup>a3)</sup> | 0.24±0.03 <sup>a</sup>                | 80±15 <sup>NS</sup>   |
| Vit. E         | 264±22 <sup>b</sup>     | 0.11±0.01 <sup>b</sup>                | 139±35                |
| NS 5wk Control | 593±108 <sup>a</sup>    | 0.23±0.03 <sup>NS</sup>               | 75±24 <sup>NS</sup>   |
| Vit. E         | 88±13 <sup>b</sup>      | 0.17±0.02                             | 123±13                |
| 10wk Control   | 312±27 <sup>a</sup>     | 0.23±0.02 <sup>NS</sup>               | 56±13 <sup>b</sup>    |
| Vit. E         | 92±10 <sup>b</sup>      | 0.18±0.02                             | 116±6 <sup>a</sup>    |
| HS 5wk Control | 1564±166 <sup>a</sup>   | 0.23±0.02 <sup>a</sup>                | 131±30 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 193±12 <sup>b</sup>     | 0.14±0.01 <sup>b</sup>                | 133±58                |
| 10wk Control   | 2020±302 <sup>a</sup>   | 0.20±0.02 <sup>NS</sup>               | 107±24 <sup>NS</sup>  |
| Vit. E         | 460±71 <sup>b</sup>     | 0.19±0.01                             | 102±18                |

1) Values are mean±SE 2) NS : not significantly different

3) Values with different superscript within same period and group are significantly different at p<0.05 by DUNCAN's multiple range test

노 모델(Herberg)<sup>26)</sup> 흰쥐에서 혈액과 간 조직의 지질 함량에 유의한 변화를 관찰했으며 고설탕식이 유발의 당뇨 모델(Cohen 등)<sup>27)28)</sup> 흰쥐에서는 혈청 인슐린 수준을 저하시키는 개선 효과를 보였다. 한편 췌장세포 증식기인 신생기에 streptozotocin을 투여한 당뇨 모델 흰쥐는 사람의 인슐린 비의존형 임상 증상을 보이며 glucagon 분비에는 영향을 미치지 않으면서 포도당에 대한 인슐린 분비만을 선택적으로 손상시키는 것으로 보고 했다<sup>29)</sup>. 본 연구에서 NS군은 AS군과 비슷한 결과를 보였고 vitamin E의 과잉 섭취에 따른 변화를 보면 5주에서 혈청 총지질의 감소와 간 조직의 중성 지방 증가 및 5주와 10주에서 혈청 HbA<sub>1c</sub>의 감소 효과가 현저했다. 당뇨병 상태에서 vitamin E에 의한 지질 분포 개선은 산화적 손상을 저하시키는 데 근거한다는 많은 연구들로 미루어 볼 때, 본 연구에서 모든 당뇨 모델에 나타난 혈액과 간 조직에서 MDA의 유의한 감소, 혈청 HbA<sub>1c</sub> 및 간 조직의 conjugated diene의 감소 경향의 결과는 인슐린 부족이나 저항성에서 나타날 수 있는 체내 지질, 당질 및 단백질의 산화적 스트레스를 억제 내지 완화시킬 것으로 판단된다. 비교적 높은 수준으로 vitamin E를 장기간 섭취하므로써 간장과 신장 기능을 다소 약화시킬 가능성에 대하여는 더 깊은 연구가 필요하다.

## 요약 및 결론

본 실험은 인슐린 부족이나 저항성을 나타내는 당뇨 모델 흰쥐에서 vitamin E 과잉섭취가 혈청 인슐린과 지질 분포에 미치는 영향을 알아보기 위해 수행되었다. SD 흰쥐에 성숙기와 신생기의 streptozotocin 투여군 및 고설탕식이군의 세가지 당뇨 모델을 만들었고 각각을 대조군과 vitamin E 첨가군(5g/kg)으로 나누어 10주간 실험 식이를 급여하였다. 5주와 10주에 6~8마리씩 희생시켜 장기와 혈액을 채취한 후 혈청 인슐린, 지질, MDA 및 HbA<sub>1c</sub>, 간 조직의 지질, MDA 및 conjugated diene 함량 등을 조사하였다. 실험 기간 중 체중을 관찰했고, 내당능 검사를 실시하였다.

1) 성숙기 streptozotocin 투여군은 5주에는 체중 증가량이 적었으나 10주에는 완만한 증가를 보였다. 신생기 streptozotocin 투여군은 실험시작시 내당능 장애를 보였으며, 5주에 체중 증가량은 가장 낮았고 10주에는 정상으로 회복되었다. 고설탕식이군은 5주에 다른 두 군보다 높은 체중 증가량을 보이므로써 비만 경향을 보였고 10주에 체중 증가량은 5주 때 보다 낮아졌다.

2) 체중 당 간장, 심장 및 신장의 무게는 세 군간의

유의한 차이가 없었고, vitamin E 과잉섭취의 효과는 HS군 5주에서 간장과 신장 무게의 증가와 NS군 10주에서 신장의 증가가 유의성 있게 나타났다.

3) 혈청 인슐린은 고설탕식이군에서만 높았으며, 10주 후에 vitamin E에 의한 유의적인 감소를 보였다.

4) 혈청 지질과 지단백의 분포는 성숙기 streptozotocin 투여군에서만 vitamin E 과잉섭취에 의해 총지질, HDL-콜레스테롤, 중성 지방 및 인지질이 낮아졌으며, 신생기 투여군과 성숙기 투여군 5주에서는 성숙기 투여군 10주와 같은 경향이었으나 통계적 유의성은 없었다. 고설탕식이군에서는 같은 효과를 나타내지 않았다.

5) 간 조직의 지질량은 10주의 성숙기 streptozotocin 투여군에서 총지질량, 총콜레스테롤 및 중성지방량이, 신생기 streptozotocin 투여군에서는 5주에 중성지방이, 10주에 총지질량이 vitamin E 첨가에 의해 유의하게 증가되었다. 고설탕식이군에서는 같은 효과를 볼 수 없었다.

6) 혈청과 간 조직의 MDA와 HbA<sub>1c</sub>는 모든 군에서 vitamin E 첨가에 의해 유의하게 감소되었으며, 혈청 vitamin E 함량은 vitamin E군에서 유의하게 높았다.

7) 혈청 HbA<sub>1c</sub>와 간 조직의 conjugated diene의 함량은 모든 군에서 vitamin E 과잉섭취에 의한 유의한 감소 또는 감소 경향을 보였으며, 간 조직의 vitamin E 함량은 같은 변화를 보이지 않았다.

이상의 결과로 미루어 보아 당뇨 모델 흰쥐에서 vitamin E 과잉 섭취는 첫째로 고열량식이에 의해 체내 지방 축적이 높았던 고설탕식이군에서 혈청 인슐린 수준을 낮추었고, 둘째로 성숙기 streptozotocin 투여군 10주에 총지질과 중성지방 함량을 혈청에서 낮추고 간 조직의 함량을 증가시키는 지질분포의 변화를 나타냈으며, 셋째로 세 가지 모델 모두에서 혈청 MDA와 HbA<sub>1c</sub>, 간 조직의 MDA, conjugated diene을 감소시키는 경향을 보이므로써 산화적 손상을 방지하는 효과를 나타냈다. 따라서 당뇨병과 같은 성인병이 점차 증가하고 있는 현 시점에서 본 연구결과는 vitamin E의 섭취량을 증가시키는 것이 당뇨병 합병증인 심혈관질환의 예방에 유효할 것임을 시사하며 합병증 예방을 위한 vitamin E의 적정수준 섭취에 대한 장기간의 연구가 요구된다.

## Literature cited

- 1) Williams. Nutrition & diet therapy, pp.635-660, Mosby, 1993



- 2) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595-1607, 1988
- 3) Stempfer MJ, Rinum EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 62 : 1365s-1369s, 1995
- 4) Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 39 : 1420-1424, 1990
- 5) Felker JP, Ferrannini E, Golay A, Mayer HU, Theibaud D, Curchod B, Maeder E, Jequier E, DeFronzo RA. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 36 : 1341-1350, 1987
- 6) Pritchard KA, Patel ST, Karpen CW, Newman HAI, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effect of dietary vitamin E in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 35 : 278-281, 1986
- 7) Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varicchio M, D'Onofrio F. Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 57 : 650-656, 1993
- 8) Fields M, Ferretti RJ, Smith JC, Resiser S. Effect of copper deficiency on metabolism and mortality in rats fed sucrose of starch diets. *J Nutr* 113 : 1335-1345, 1987
- 9) Meydani SN. Assessment of the safety of high-dose, short-term supplementation with vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 704-709, 1994
- 10) Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 48 : 612-619, 1988
- 11) Frings CS, Dunn RT. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phosphovanillin reaction. *Am J Clin Path* 53 : 89-91, 1970
- 12) Zlatis A, Zak B. Study of a new cholesterol reagent. *Biochem* 29 : 143-148, 1969
- 13) Folch J, Lees M, Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biochem* 226 : 4497, 1957
- 14) Biggs HG, Erikson JM and Wells RM. A manual colorimetric assay of triglycerides in serum. *Clin Chem* 21 : 437-442, 1975
- 15) Fiske CH, Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 66 : 375, 1925
- 16) Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 52 : 302-310, 1978
- 17) Recknagel RO, Ghoshal AK. Diene conjugation assay. *Exp Mol Pathol* 5 : 413, 1966
- 18) Lang JK, Gohil K, Packer L. Simultaneous determination of tocopherols, ubiquinol, and ubiquinones in blood, plasma, tissue homogenates, and subcellular fractions. *Anal Biochem* 157 : 106-116, 1986
- 19) Douillet C. High dosage vitamin E effect on oxidative status and serum lipids distribution in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* 50(3) : 265-276, 1993
- 20) Jain SK. Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Metabolism* 39(9) : 971-975, 1990
- 21) Trachtman H. Taurine ameliorates chronic streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Am J Physiol* 269 : F429-F438, 1995
- 22) Abbey M, Nestel PJ, Baghurst PA. Antioxidant vitamins and low density lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 58 : 525-532, 1993
- 23) Abbey M. The importance of vitamin E in reducing cardiovascular risk. *Nutr Rev* 53(9) : 28-32, 1995
- 24) Sugden MC, Holness MJ. Substrate interactions in the development of insulin resistance in type II diabetes and obesity. *J Endocrinology* 127(2) : 187-190, 1990
- 25) Ozden I. The effect of vitamin E on glycosylated hemoglobin levels in diabetic rats a preliminary report. *Diabetes Research* 12(3) : 123-124, 1989
- 26) Herberg L. Animal models for studies of relationship between diet and diabetes. *Use of Animal Models for Research in Human Nutrition* 6 : 111-148, 1998
- 27) Cohen AM, Teitelbaum A. Effect of dietary sucrose and starch on oral glucose tolerance and insulin-like activity. *Am J Physiol* 206(1) : 105-108, 1964
- 28) Cohen AM, Teitelbaum A, Rosenman E. Diabetes induced by a high fructose diet. *Metabolism* 26(1) : 17-24, 1977
- 29) Iwase M, Kikuchi M, Nunoi M, Wakisaka M, Sodashima S, Fusishima M. Diabetes induced by neonatal streptozotocin treatment in spontaneously hypertensive and normal rats. *Metabolism* 36 : 654-657, 1987