

## 참마 재분획물이 당뇨유발 흰쥐의 혈당 및 에너지원 조성에 미치는 영향\*

김 명 화<sup>§</sup> · 임 숙 자

덕성여자대학교 자연과학대학 식품영양학과

### The Effect of *Dioscorea japonica* Thunb Subfractions on Blood Glucose Levels and Energy Metabolite Composition in Streptozotocin Induced Diabetic Rats\*

Kim, Myung Wha<sup>§</sup> · Lim, Sook Ja

Department of Food & Nutrition, College of Natural Sciences, Duksung Women's Univeristy, Seoul 132-714, Korea

#### ABSTRACT

This study evaluates the effect of *Dioscorea japonica* Thunb subfractions on hyperglycemia and the composition of energy metabolites in diabetic rats. Diabetes mellitus was induced in male Sprague-Dawley rats by an injection of streptozotocin (STZ) dissolved in a citrate buffer into the tail vein at a dose of 45mg/kg of body weight. Diabetic rats were assigned to 6 groups: STZ-control, subfraction A, B, C, D and E groups. All groups were fed an AIN-76 diet. The second butanol fraction of *Dioscorea japonica* Thunb was subfractioned by silica gel column chromatography, and a subfraction of *Dioscorea japonica* Thunb was administered orally with carboxymethyl cellulose for 10 days after the STZ injection. Body weight gain, diet intake and organ weights were monitored. Levels of hematocrit, blood glucose, liver and muscle glycogen were measured. Levels of cholesterol, triglycerides and free fatty acids were also assayed. Body weight losses were observed by subfraction A group. Liver and kidney weights were not affected in any of the subfractioned groups. The decrease of blood glucose in diabetic rats which were fed *Dioscorea japonica* Thunb was significantly greater than the decrease of blood glucose in the STZ-control group. Cholesterol plasma level was not influenced in any subfraction of *Dioscorea japonica* Thunb. Liver triglyceride levels were significantly lowered in subfraction A compared with the STZ-control group. This study's results suggest that oral administration of subfraction C of *Dioscorea japonica* Thunb fraction is capable of reducing blood glucose, plasma triglyceride and free fatty acid levels, and therefore *Dioscorea japonica* Thunb may contain antihyperglycemic compounds. (*Korean J Nutrition* 33(2) : 115~123, 2000)

KEY WORDS: *Dioscorea japonica* Thunb, subfraction, streptozotocin, blood glucose, energy metabolites.

#### 서 론

당뇨병은 인슐린 분비와 그 작용 부전으로 인하여 고혈당이 되면 순환기계 등의 합병증을 수반하게 되는 질병으로 이에 관한 예방과 치료는 매우 중요하다. 당뇨병의 치료를 위해 B.C. 1550년 밀겨 및 석간주(ochre) 등의 식물이 사용되었으며 민간요법으로 당뇨병 치료효과가 있는 것으로 알려진 천연식품은 세계적으로 약 400여종으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 이들에 대한 과학적이고 의학적인 이론이 확립되어

채택일 : 2000년 1월 4일

\*This research was supported by Grant No. KOSEF 90-0800-04-05-3 from the Korea Science and Engineering Foundation.

<sup>§</sup>To whom correspondence should be addressed.

있지 않으며 활성물질이 확인되어 있지 않은 식물이 대부분이다. 식용식품 중 혈당강화작용을 가지고 있는 화합물은 alkaloids, glycosides와 다당류인데 동양에서 이들을 함유한 대표적인 식물로는 참마(*Dioscorea japonica*), 밀기울(*Oryza sativa*), 인삼(*Panax ginseng*) 및 영지버섯(*Ganoderma lucidum*) 등이 있다.<sup>1)</sup>

당뇨병 예방과 치료에 중요한 약물 또는 식용식품들의 항당뇨효능에 관한 연구<sup>2-7)</sup>가 계속적으로 이루어지고 있으나 그들의 효과는 구전으로 사용되어 온 식용식품에 한정되어 있어서 영양학적인 측면에서의 과학적으로 입증된 연구가 필요하다.

참마(*Dioscorea japonica* Thunb)는 마과(Dioscoreaceae)에 속하는 다년생 덩굴식물로서 생약이나 강장식으로 사용

된다. 마는 덩이뿌리 내부에 mannose라는 끈끈한 점질을 다량 함유하고 있다.<sup>8)</sup> 예로부터 한방에서는 참마를 산약이라고 부르며 당뇨병 및 폐결핵 등의 질병치료에 이용되어 왔다.<sup>9)</sup>

본 연구에서는 당뇨병 치료를 위해 중요한 식용식물의 하나인 참마를 이용하여 당뇨병의 주요 원인이 되는 고혈당에 대하여 일련의 연구과정을 통해 얻어진 전보<sup>10)11)</sup>의 연구결과를 토대로 참마의 추출과정을 단계적으로 세분화하여 본 실험을 실시하였다.

당뇨유발은 실험동물을 16시간 절식시킨 후 췌장의 베타 세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 주지 않으며 인슐린의 결핍으로 고혈당을 유발시킨다고 알려진 streptozotocin(STZ)을 주사하였다.

본 실험에서는 당뇨를 유발시킨 흰쥐에서 혈당강화에 영향을 미친 참마의 H<sub>2</sub>O 분획층을 수집하여 다시 재분획(subfractionation)하였다. 효과가 있는 단일 활성물질임을 확인하기 위해 이 재분획한 물질을 전개율(Rate of flow: Rf)이 같은 분획을 합하여 수집하였다.

참마에서 수집한 5개의 재분획을 10일간 경구투여한 후 혈액 및 조직에서 당뇨병의 지표로서 많이 이용되는 혈장포도당 수준, 당뇨유발시 인슐린 분비저하로 인한 당신생반응의 영향을 알아보기 위하여 glycogen과 단백질함량 수준, 당뇨로 인한 지방대사 이상을 파악하기 위하여 혈장 cholesterol, triglyceride 및 free fatty acid 수준을 측정하여 혈당강화효과와 저장에너지원의 조성변화를 알아보았다.

### 실험재료 및 방법

#### 1. 실험동물 사육 및 식이의 제조

중상실험동물로부터 공급받은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(205~305g) 60마리를 환경에 적응시키기 위해 고형사료(삼양사료)로 일주일간 예비사육한 후 임의배치법에 의해 6개군으로 나누어 한 마리씩 분리하여 stainless steel cage에서 사육하였다.

실험동물은 모두 STZ으로 당뇨를 유발시켰으며 그 중 한 군은 당뇨대조군(STZ-control)으로 나머지 5개군은 실험군으로 subfraction A 투여군, subfraction B 투여군, subfraction C 투여군, subfraction D 투여군 및 subfraction E 투여군으로 하였다. STZ 투여량은 가장 완전한 체중감소를 보인 45mg/kg BW 농도로 0.01M의 citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 꼬리정맥에 주사하였다. 당뇨발생 확인여부는 안구정맥총에서 24시간 후에 혈액을 취하여 원심분리한 후 혈당을 측정하여 혈상 중의 포도당 농도가

300mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 간주하여 실험에 사용하였다.

본 실험에 이용한 참마(*Dioscorea japonica* Thunb)는 경동시장에서 건조된 시료를 구입하여 분말로 만든 후 methanol(MeOH)로 5시간 동안 수욕상에서 환류냉각장치를 부착하여 추출한 후 온시여과하였다. 같은 방법으로 4회 반복 추출하여 모든 여액을 합하고 감압농축하여 MeOH 추출물을 얻었다. MeOH 추출물은 hexane, chloroform(CHCl<sub>3</sub>), butanol(BuOH) 및 H<sub>2</sub>O의 순서로 분획하여 얻은 분획물을 실험한 결과 혈당강화에 영향을 미친 H<sub>2</sub>O 분획층을 수집하여 다시 BuOH과 H<sub>2</sub>O로 분획하였다(Fig. 1). 여기서 다시 2차 BuOH 분획층만을 농축한 분획물을 건조하여 MeOH로 용해시키고 silica gel에 coating 시켰다. 이 분말을 미리 CHCl<sub>3</sub>으로 안정화시켜 둔 silica gel column(10×120cm)에 넣고 CHCl<sub>3</sub>과 MeOH의 혼합용매로 점차 극성을 높여 주면서 용출하여 Thin layer ch-

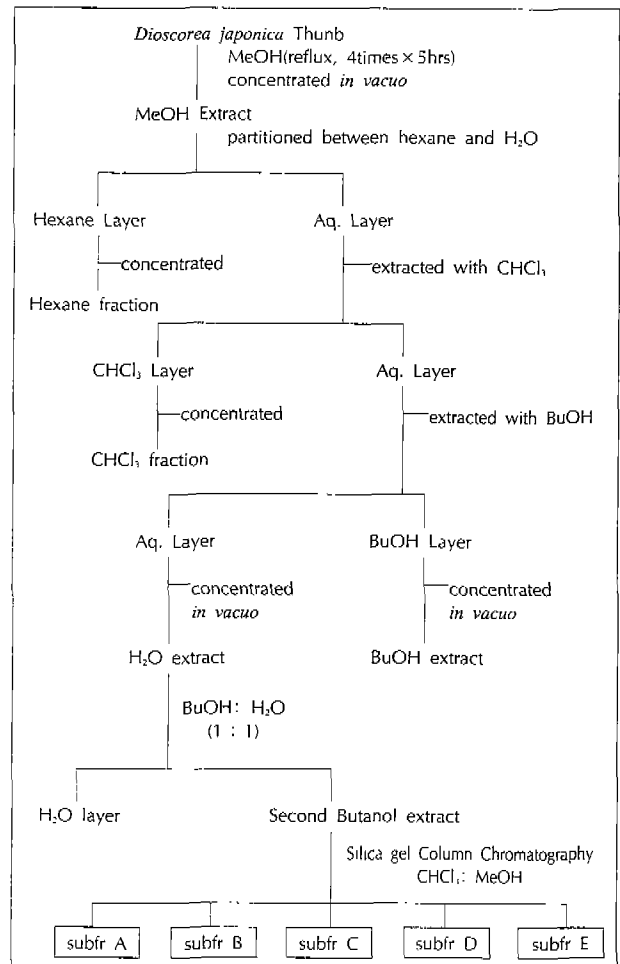


Fig. 1. Extraction, fractionation and subfractionation procedure of *Dioscorea japonica* Thunb.

romatography(TLC)상에서 같은 Rf 값을 나타내는 분획을 합하여 실험에 이용하였다. 참마의 2차 BuOH 분획층의 subfraction의 TLC chromatogram에서 5개의 subfraction A, B, C, D 및 E가 분리되었다. Subfraction A에서는 CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9 : 1 혼합용매로 TLC하였을 때 0.66과 0.8인 2개의 spots를 얻었으며 subfraction B에서는 7 : 1 혼합용매로 Rf값 0.39, 0.51 및 0.8인 3개의 spots를 얻었다. Subfraction C에서는 5 : 1 혼합용매로 Rf값 0.11, 0.28, 0.49 및 0.8인 4개의 spots를 관찰할 수 있었다. Subfraction D에서는 CHCl<sub>3</sub>/MeOH 2 : 1 혼합용매로 TLC한 결과 Rf값이 0.52와 0.7인 2개의 spots를, subfraction E에서는 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O 8 : 5 : 2의 혼합용매로 Rf값이 0.6, 0.71과 0.76인 3개의 spots를 관찰할 수 있었다.

Column chromatography용 silica gel은 Kieselgel 60 (70~230mesh, Merck Art. 7734), TLC는 Kieselgel 60 F<sub>254</sub>(precoated TLC plate, Merck, Art. 5554)를, TLC spots의 detection과 발색에는 UV lamp 및 10% 황산용액을 사용하여 TLC상에서 같은 Rf 값을 나타내는 분획을 모아 농축하여 실험에 이용하였다. 시약은 분석용 특급을, 추출용매는 일급을 사용하였다. 당뇨대조군과 실험군은 AIN-76 조제식이<sup>12)</sup>와 물을 ad libitum으로 섭취하도록 하였다. 당뇨대조군과 실험군은 0.5% carboxymethyl cellulose(CMC) 용액을, 각각의 실험군에서 참마의 subfraction의 1일 1회 투여량은 용출액중의 수율을 계산하여 subfraction A 및 B 투여군은 각각 10mg/kg BW, subfraction C 투여군은 20mg/kg BW, subfraction D 투여군은 250mg/kg BW 및 subfraction E 투여군은 75mg/kg BW로 0.5% CMC 용액에 희석, 현탁하여 실험동물에게 10일간 경구투여한 후 단두로 희생시켰다.

실험기간 동안의 식이섭취량은 매일 일정한 시간에 평량하여 1일 섭취한 식이의 양을 측정하고, 1주일 단위로 주당 1일 평균식이섭취량을 구하였다. 체중은 매일 일정한 시간에 동일한 순서로 동물용 체중계로 측정하였다. 식이효율(feed efficiency ratio: FER)은 실험 전기간의 체중증가량을 같은 기간에 섭취한 식이량으로 나누어 계산하였다.

## 2. 생화학적 분석

분석시료의 채취는 실험기간 중 매 2일 간격으로 혈액을 안구정맥총에서 채혈하여 3,000rpm에서 원심분리(HA 300, Hanil Centrifuge Co. Ltd)한 후 혈장을 취해 포도당을 측정하였다. 실험 마지막날에는 실험동물을 ether로 마취시켜서 단두로 희생시키고 혈액을 채취한 후 즉시 실험동물을 해부하여 간장, 신장, 심장 및 비장을 적출하여 무게를

측정하였고 이들을 -70℃에서 급속냉동시켜 화학분석 실험에 이용하였다. 채취한 혈액 일부를 이용하여 hematocrit 수준은 Micro-hematocrit법<sup>13)</sup>으로 모세관에 혈액을 넣어 microcapillary centrifuge로 고속원심침전시켜 원심분리한 후 packed cell volume을 microcapillary reader로 측정하여 %로 표시하였다. 나머지는 3,000rpm에서 15분간 냉장(4℃) 원심분리(Sorvall Ultracentrifuge Model RC-5C)하여 혈장을 취하여 분석용 시료로 사용하였다. 혈장 포도당은 glucose oxidase법<sup>14)</sup>에 의한 glucose kit(영동제약)를 이용하였고 glycogen 함량은 Hassid와 Abraham<sup>15)</sup>의 방법에 의해 측정하였다. 단백질은 biuret법<sup>16)</sup>으로 함량을 측정하였다. 혈장 cholesterol은 효소법<sup>17)</sup>으로 중성지방은 Trinder법<sup>18)</sup>으로 혈장 유리지방산은 ACS-ACOD 효소법<sup>19)</sup>으로 측정하였다.

## 3. 통계처리

모든 실험결과에서 얻은 data는 평균 및 표준편차를 계산하였고 p < 0.05 수준에서 PC-Stat program을 이용하여 F-test로 수행하였다. 유의성이 발견된 경우 실험군간의 유의성 검증은 Least Square Difference(L.S.D.) 검사법으로, 초기와 10일째의 혈당의 증감률(%)은 t-test로 확인하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 1. 체중의 변화 및 식이효율

참마의 각 subfraction 투여에 따른 10일 후의 체중증감의 변화(Table 1)는 대조군이  $-1.9 \pm 17.8$ g인데 비하여 subfraction을 투여한 A, B, C, D 및 E 투여군에서 각각  $-25.6 \pm 38.1$ g,  $-4.2 \pm 30.8$ g,  $0.8 \pm 30.6$ g,  $-1.9 \pm 23.1$ g 및  $0.4 \pm 24.7$ g으로 당뇨대조군에 비하여 subfraction A 투여군에서 체중이 다른 실험군간에 비교해 보면 낮게 나타났으나 유의적인 차이는 아니었다.

STZ 투여로 당뇨 유발된 실험동물에서는 췌장내의 베타 세포 파괴로 인한 인슐린 생성의 부족과 그 작용이 저하되므로 당대사에 의한 에너지 생산부족은 성장과 발달에 영향을 준다. 인슐린은 단백질대사에 관여하여 골격근으로의 아미노산 유입을 촉진시켜 단백질 합성을 증가시키도록 하는데 당뇨병이 유발된 동물에서는 이러한 인슐린의 작용이 저하되므로 체중이 감소하게 된다.<sup>20)</sup> Sexton<sup>21)</sup>에 의하면 STZ 유발 당뇨 흰쥐의 체중감소 현상은 물질과 용질교환이 가능한 모세혈관의 최대표면적이 상대적으로 감소되어 나타난 골격근의 위축때문이었으나 본 연구 결과에서는 참마의 분획물 투여나 당뇨대조군에서 현저한 체중의 감소는 보이지

않았다.

실험동물의 하루 평균 식이섭취를 보면 당뇨대조군에서 30.6g의 식이섭취를 subfraction A, B, C, D 및 E 투여군에서 각각 26.7g, 31.6g, 28.9g, 28.9g 및 32g의 식이섭취를 하였고 식이효율은 subfraction B, C 및 D 투여군에서 대조군보다 높았으나 유의적인 차이는 없었다(Table 2).

인슐린이 결핍된 쥐에서는 neuropeptide Y(NPY) 농도와 NPY mRNA 수준의 증가와 더불어 뇌의 시상하부에서 NPY receptor의 작용이 저하된다. 일반적으로 당뇨된 쥐에서는 현저한 hyperphagia를 볼 수 있는데 뇌의 시상하부에서 NPY의 방출이 당뇨된 쥐에서 증가하기 때문이다.<sup>23)</sup>

2. 장기의 무게에 미치는 영향

Table 3에 의하면 장기의 무게를 100g 당으로 환산하였을 때 심장의 경우를 제외하고는 당뇨대조군 보다 낮은 무게

Table 1. Changes in body weights of diabetic rats fed on each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb<sup>1)2)</sup>

	Initial BW <sup>NS</sup> (g)	Final BW <sup>NS</sup> (g)	Weight gain <sup>NS</sup> (g/10 day)
STZ-control	243.1 ± 14.7	241.2 ± 24.7	-1.9 ± 17.8
Subfr A	250.9 ± 24.2	225.3 ± 51.5	-25.6 ± 38.1
Subfr B	249.3 ± 26.9	245.1 ± 35.3	-4.2 ± 30.8
Subfr C	252.3 ± 25.9	253.1 ± 29.1	0.8 ± 30.6
Subfr D	255.0 ± 17.4	253.1 ± 15.7	-1.9 ± 23.1
Subfr E	252.2 ± 19.7	252.6 ± 20.0	0.4 ± 24.7

1) Values are mean ± S. D., n = 8  
2) NS: not significant at p < 0.05

를 보였으나 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 비장의 무게가 당뇨대조군에 비해 subfraction E 투여군에서는 약간 높은 수준이었고 나머지 실험군에서 약간 낮은 수준이었다.

STZ으로 당뇨가 유발된 쥐는 간장과 신장에 손상을 주는데 과량의 glucose는 pentose phosphate pathway에 의해 증가된 glucose flux와 증가된 RNA와 DNA의 합성 결과로 신장의 비대를 가져온다.<sup>23)</sup> 또한 면역기능에 영향을 받게 되며 당뇨상태가 200~300mg/dl일 때는 간장 조직과 renal plasma flow와 glomerular filtration rate이 증가되었다.<sup>24)</sup>

간장과 신장은 glucose-6-phosphatase 작용으로 2-diphosphate glucose-6-phosphate(2-DG-6-P)가 가수분해되어 2-diphosphate glucose(2-DG)로 되고 이것이 세포로 방출되어 결과적으로 2-DG-6-P의 축적이 감소되고 총 2-DG uptake가 낮아지므로<sup>25)</sup> STZ으로 당뇨가 유발된 쥐의 신장에서 형태와 기능의 변화를 볼 수 있는데 본 연구에서는 참마 재분획물이 간장 및 신장의 무게에 유의성있는 영향을 주지는 않았다.

3. Hematocrit치의 변화

참마의 2차 BuOH 분획의 subfraction 경구투여 후 혈장 중의 hematocrit치의 수준은 Table 4에 나타나 있다. 당뇨대조군(44.4%)과 비교하여 볼 때 hematocrit치는 40~44%로 모든 subfraction 투여군에서는 낮은 수준을 보였으며 당뇨대조군과 비교시 subfraction B 투여군에서 낮

Table 2. Effects of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on food intake and feed efficiency ratio in diabetic rats<sup>1)2)</sup>

	STZ-control	Subfr A	Subfr B	Subfr C	Subfr D	Subfr E
Food intake(g)						
1st wk <sup>NS</sup>	30.0 ± 4.9	26.5 ± 7.6	31.6 ± 6.3	29.1 ± 6.0	28.3 ± 5.1	31.2 ± 5.8
2nd wk <sup>NS</sup>	32.0 ± 5.0	27.0 ± 7.1	31.5 ± 6.4	28.5 ± 8.0	30.2 ± 7.7	33.7 ± 5.9
Mean <sup>NS</sup>	30.6 ± 4.4	26.7 ± 6.8	31.6 ± 5.7	28.9 ± 5.5	28.9 ± 5.3	32.0 ± 4.7
FER <sup>NS</sup>	-0.01 ± 0.07	-0.06 ± 0.09	0.00 ± 0.11	0.01 ± 0.12	0.00 ± 0.09	-0.01 ± 0.08

1) Values are mean ± S. D., n = 8      2) NS: not significant at p < 0.05

Table 3. Effect of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on organ weights in diabetic rats<sup>1)</sup>

	STZ-control	Subfr A	Subfr B	Subfr C	Subfr D	Subfr E
Liver(g) <sup>NS2)</sup>	12.56 ± 1.17	10.90 ± 3.87	12.63 ± 2.07	11.84 ± 1.81	12.27 ± 0.95	12.77 ± 1.85
(g/100g BW) <sup>NS</sup>	5.26 ± 0.79	4.79 ± 1.34	5.17 ± 0.63	4.68 ± 0.55	4.86 ± 0.39	5.04 ± 0.52
Kidney(g) <sup>3)</sup>	1.51 ± 0.15 <sup>4)</sup>	1.31 ± 0.25 <sup>b</sup>	1.45 ± 0.23 <sup>ab</sup>	1.43 ± 0.18 <sup>ab</sup>	1.44 ± 0.16 <sup>ab</sup>	1.46 ± 0.11 <sup>ab</sup>
(g/100g BW) <sup>NS</sup>	0.63 ± 0.08	0.59 ± 0.10	0.60 ± 0.10	0.57 ± 0.08	0.57 ± 0.09	0.58 ± 0.05
Heart(g) <sup>NS</sup>	0.94 ± 0.30	0.86 ± 0.14	0.87 ± 0.10	0.90 ± 0.08	0.91 ± 0.04	0.92 ± 0.07
(g/100g BW) <sup>NS</sup>	0.36 ± 0.03	0.39 ± 0.05	0.36 ± 0.02	0.38 ± 0.07	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.03
Spleen(g) <sup>NS</sup>	1.51 ± 0.68	1.38 ± 0.72	1.54 ± 0.52	1.32 ± 0.43	1.29 ± 0.35	1.68 ± 0.59
(g/100g BW) <sup>NS</sup>	0.65 ± 0.39	0.59 ± 0.28	0.63 ± 0.21	0.51 ± 0.14	0.51 ± 0.13	0.66 ± 0.19

1) Values are mean ± S. D., n = 8      2) NS: not significant at p < 0.05  
3) Means of two kidneys      4) Values with different alphabet within the same row are significantly different at p < 0.05 by LSD

**Table 4.** Effects of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on hematocrit and blood glucose levels in diabetic rats<sup>1)</sup>

	STZ-control	Subfr A	Subfr B	Subfr C	Subfr D	Subfr E
Hematocrit(%)	44.4 ± 1.8 <sup>2)</sup>	42.1 ± 5.3 <sup>ab</sup>	40.0 ± 3.7 <sup>b</sup>	43.6 ± 3.7 <sup>ab</sup>	43.9 ± 1.9 <sup>ab</sup>	40.8 ± 2.4 <sup>ab</sup>
Blood glucose (mg/dl)						
0 day <sup>NS3)</sup>	488.5 ± 37.9	456.2 ± 43.9	483.4 ± 70.4	479.0 ± 64.4	458.7 ± 48.7	471.8 ± 44.2
2 days <sup>NS</sup>	651.6 ± 97.1	575.1 ± 223.6	666.4 ± 111.0	568.8 ± 191.2	565.5 ± 146.1	525.5 ± 159.3
4 days	620.3 ± 72.7 <sup>a</sup>	532.2 ± 259.3 <sup>ab</sup>	580.6 ± 131.6 <sup>ab</sup>	507.6 ± 190.6 <sup>ab</sup>	443.3 ± 122.1 <sup>b</sup>	430.0 ± 94.3 <sup>b</sup>
6 days <sup>NS</sup>	588.5 ± 74.0	494.8 ± 176.4	562.4 ± 180.8	469.5 ± 220.4	506.9 ± 183.2	514.4 ± 75.3
8 days <sup>NS</sup>	571.3 ± 47.2	460.1 ± 195.0	549.2 ± 184.9	449.5 ± 174.9	427.7 ± 142.6	447.1 ± 58.5
10 days	472.7 ± 64.0 <sup>a</sup>	374.0 ± 127.9 <sup>ab</sup>	395.0 ± 116.9 <sup>ab</sup>	330.2 ± 138.8 <sup>b</sup>	369.9 ± 135.9 <sup>ab</sup>	409.8 ± 58.4 <sup>ab</sup>
Blood glucose (%)						
0 day	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
10 days	97.0 ± 13.2	87.4 ± 23.5	80.7 ± 18.3 <sup>4)</sup>	65.6 ± 2.8 <sup>**</sup>	80.0 ± 27.5	87.2 ± 8.8

1) Values are mean ± S.D., n = 8

2) Values with different alphabet within the row are significantly different at p < 0.05 by LSD

3) NS: not significant at p < 0.05

4) \*p < 0.01 and \*\*p < 0.001 vs. STZ-control group from 0 day to 10 days by t-test

은 유의적인 차이를 보였으나 실험군 간에 유의적인 차이는 아니었다. Dai와 McNeill<sup>29)</sup>의 연구에 의하면 치료를 받지 않은 정상쥐의 hematocrit치(47~53%)와 치료를 받지 않은 당뇨병쥐(46~55%)의 hematological index에는 큰 차이를 보이지 않았다고 한다.

본 실험에서는 참마 재분획물 경구투여시 당뇨대조군 보다 subfraction 투여군에서 hematocrit치가 낮게 나타났는데 참마 재분획물 투여에 의한 영향인지 또는 STZ에 의한 당뇨유발로 인한 적혈구의 용적 감소로 혈액의 점성이 증가되어 혈액학의 부적응 때문인지는 더 구체적인 연구가 필요하리라 생각된다.

#### 4. 혈당에 미치는 영향

참마의 subfraction 경구투여 후 혈장 중의 포도당 수준 변화(Table 4)를 보면 당뇨대조군에 비해 subfraction D 및 E 투여군에서는 6일째 이후부터 혈당이 낮아지는 경향을 보였고 subfraction C 투여군에서는 10일째 유의적으로 혈당 수준이 낮아지는 경향을 보였다. 혈당 감소 경향을 10일째와 0일째를 %로 비교하여 보면 혈장 중의 포도당 수준은 당뇨대조군이 3.0%의 감소에 비해 subfraction A, B, C, D 및 E 투여군에서 각각 12.6%, 19.3%, 34.4%, 20.0% 및 12.8%의 저하로 subfraction B와 C 투여군에서 유의적인 차이를 보였다.

STZ 투여 후 1~3일 후에 현저한 hyperglycemia와 hypoinsulinemia는 간장의 인슐린저항으로 glucose uptake가 현저히 감소되어 당분해작용의 감소를 볼 수 있다.<sup>29)</sup> 당뇨시 상승된 혈당 수준은 산화로 손상된 NADH와 NAD<sup>+</sup>의 증가로 인해 vascular oxidation 대사의 이상을 초래한다. O<sub>2</sub>의 생산과 NO의 형성으로 증가된 유리기는 활성화된 대식세포로부터 베타세포의 자동면역기능이 파괴되어 당뇨증상

을 보이게 된다.<sup>27)28)</sup>

인슐린비의존성 당뇨병에서 그 병태생리가 명확하지는 않지만 인슐린 투여시 수용체의 결함이 있음에도 불구하고 이들 결함상태를 역전시킨다.<sup>29)</sup> 췌장의 베타세포의 인슐린 분비능을 반영하는 C-peptide의 변화를 측정하는 실험에서 보면 인슐린 투여보다 경구 혈당강하제 투여군에서 혈청 C-peptide의 기저치가 현저히 높았고 그 증가폭도 적었다고 한다.<sup>30)</sup>

당뇨치료책으로 인슐린 투여는 아직도 많은 논란이 있고 고혈당을 완전히 극복할 수 없으며 항체형성으로 인한 인슐린 부작용으로서 저항과 알레르기반응<sup>31)</sup>을 들 수 있다. 최근 일본 다계다 약품의 Actos(AD-4833) 출현으로 급증하는 당뇨병 환자의 치료에 매우 뛰어난 제제임이 확인하였으나 두통과 근육통 등에 관한 안전성의 문제가 다른 제제보다 미약할 뿐이지 전혀 없는 것은 아니다.<sup>32)</sup>

본 연구에서는 STZ으로 당뇨 유발 후 정제된 인삼 BuOH 분획<sup>33)</sup> 및 구기자 수침액의 BuOH 분획 투여시<sup>34)</sup>의 실험결과에서 같이 참마의 subfraction B와 C투여군에서 유의적으로 혈당을 낮추었으므로 혈당 조절 가능성을 보여주었다. 참마의 투여물에 함유되어 있는 생리활성 성분이 인슐린과 같은 작용을 할 것으로 추정되며 참마를 식품으로 식용하면 약제로 부터 오는 부작용을 막을 수 있으리라 생각되어 진다. 앞으로 참마 subfraction의 항당뇨효능이 있는 생리활성 성분이 과학적으로 검색되어야 할 것이다.

#### 5. Glycogen의 함량에 미치는 영향

간장의 glycogen 함량은 당뇨대조군에 비해 subfraction D 투여군을 제외한 모든 투여군에서 낮게 나타났으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 근육에 있는 glycogen 함량은 대조군에 비해 모든 subfraction 투여군에서 높게 나

**Table 5.** Effects of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on liver and muscle glycogen levels in diabetic rats<sup>1)2)</sup>

	Liver <sup>NS</sup> (µg/g)	Muscle <sup>NS</sup> (µg/g)
STZ-control	23046.4 ± 12125.2	232.9 ± 108.0
Subfr A	19693.5 ± 26655.2	517.3 ± 365.4
Subfr B	17018.6 ± 9260.0	392.9 ± 60.8
Subfr C	15836.5 ± 13050.3	241.0 ± 119.7
Subfr D	26949.6 ± 19196.4	309.6 ± 170.8
Subfr E	14575.0 ± 6790.5	564.0 ± 897.9

1) Values are mean ± S. D., n = 8  
 2) NS: not significant at p < 0.05

타났으나 유의적인 차이는 없었다(Table 5).

간장의 인슐린저항은 STZ 투여 후 3일 이내에 전개되며 skeletal muscle의 경우는 3일 이상이 필요하며 간장은 당뇨시 현저히 영향을 받게 된다. 당뇨시 보여주는 인슐린저항은 포도당전달체계에 이상을 일으켜 간장의 포도당신생을 억제하여 혈장 포도당을 낮추므로<sup>35)</sup> 간장의 glycogen양이 저하된다.<sup>21)</sup> 인슐린이 없을 때 사람의 경우 초기의 glycogen 함량에서 19% 감소하였고 쥐의 간장에서 glycogenolysis가 더 빠르게 일어난다고 하였다.<sup>36)</sup>

고혈당은 glucose transport와 glycogen 합성 과정에서 skeletal muscle에서 세포에 손상을 주는 원인이 된다.<sup>37)</sup> Insulin clamp study<sup>38)</sup>에 의하면 근육 glycogen은 당뇨시 심하게 손상되는데, 근육조직은 정상시 인슐린으로 조정된 포도당 흡수에 대부분이 참여한다. 그러나 인슐린이 결핍되었을 때 인슐린저항에 대한 근육조직의 반응이 명확하지 않으며 인슐린 작용에 매우 민감하여 고혈당 동안 체내의 포도당 항상성에 있어서 주요한 정량적인 역할을 하게 된다.<sup>39)</sup> Insulin infusion 동안에는 다리 근육에 포도당이 급증하기 때문에 다리 근육에 혈류가 현저히 상승하는데 이 혈역학적 반응이 인슐린의 민감도 조절에 매우 중요하다.<sup>40)</sup>

**6. 단백질대사에 미치는 영향**

혈장 단백질 함량은 당뇨대조군에 비해 모든 subfraction 투여군에서 혈장 중의 높은 단백질 함량을 보였으며 subfraction A 투여군에서는 유의적인 차이를 보였다. 간장 단백질 함량은 모든 subfraction 투여군에서 대조군에 비해 낮은 경향을 보였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 근육에 있는 단백질 함량을 측정된 결과에서는 대조군에 비해 subfraction B 투여군을 제외하고 다소 높게 나타났으며 subfraction A 투여군에서는 유의적으로 높았다(Table 6).

총 단백질 농도는 당뇨시 감소되고 단백질의 본래의 기능보다는 단백질 이화작용이 증가되어 포도당신생작용 또는

**Table 6.** Effects of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on plasma, liver and muscle protein levels in diabetic rats<sup>1)</sup>

	Plasma (mg/ml)	Liver <sup>NS2)</sup> (mg/g)	Muscle (mg/g)
STZ-control	59.8 ± 16.5 <sup>33)</sup>	247.1 ± 35.2	191.4 ± 32.9 <sup>a</sup>
Subfr A	76.6 ± 19.7 <sup>b</sup>	207.0 ± 47.9	218.3 ± 17.3 <sup>b</sup>
Subfr B	61.7 ± 14.9 <sup>a</sup>	223.4 ± 43.6	183.3 ± 12.7 <sup>a</sup>
Subfr C	66.8 ± 6.5 <sup>ab</sup>	227.6 ± 97.7	202.9 ± 9.4 <sup>ab</sup>
Subfr D	67.5 ± 5.1 <sup>ab</sup>	208.7 ± 45.4	199.5 ± 20.1 <sup>ab</sup>
Subfr E	71.1 ± 5.8 <sup>ab</sup>	231.8 ± 41.3	196.3 ± 19.7 <sup>ab</sup>

1) Values are mean ± S. D., n = 8  
 2) NS: not significant at p < 0.05  
 3) Values with different alphabet within the same column are significantly different at p < 0.05 by LSD

열량급원으로 쓰이게 된다.<sup>41)</sup>

혈장 단백질은 신장의 기능을 알아 보기 위한 것으로 Table 3의 신장의 무게는 당뇨대조군과 비교시 모든 참마 분획 투여군에서는 신장의 비대가 나타나지 않았으며 혈장 단백질의 수준과 유사한 결과를 보였다.

Harvey와 Jaffa<sup>24)</sup>에 의하면 당뇨유발 후 인슐린을 처리했을 때 혈장단백질 농도가 6.0 ± 0.2와 6.5 ± 0.2g/dl로 참마의 subfraction 투여 후와 비슷한 수치를 나타냈다. 본 실험에서는 조와 윤<sup>42)</sup>의 연구결과에서와 같이 당뇨로 인한 정상적인 포도당대사의 차단으로 일시적이거나 간장의 단백질이 보충에너지로 쓰였을 것으로 추정된다.

Garvey 등<sup>43)</sup>과 Bourelly 등<sup>44)</sup>의 연구에 의하면 glucose transport 4(GLUT4) 단백질 수준이 STZ 유발 당뇨쥐의 근육조직에서 감소하였다. 이것은 인슐린 작용의 감소로 STZ 유발 당뇨 쥐에서 근육조직 GLUT4 단백질 수준의 감소가 먼저 일어난다고 보고하였다. 본 연구결과 참마 subfraction 투여후 혈당의 수준(Table 4)이 낮아졌고 근육에 있는 단백질의 저장수준으로 보아 어느정도는 생물이 우수한 당단백을 함유한 참마 투여물의 효과를 보여준 것으로 추정되며 당뇨시 불안정한 대사작용의 진전을 어느정도 저지시킴을 시사한다고 보여진다.

**7. 지질대사에 미치는 영향**

혈장 중의 cholesterol 수준은 당뇨대조군과 비교하여 subfraction 투여 후 실험군 A, B 및 E군에서 낮은 수준이었으나 유의적인 차이를 보이지는 않았다(Table 7).

당뇨가 조절되지 않는 상태에서는 간장의 hydroxyl methyl glutaryl Co A(HMG-CoA) reductase 효소의 활성이 감소되고 장의 HMG-CoA reductase 효소의 활성이 증가되어 순환혈액으로 cholesterol 이동이 증가되어 당뇨시 총 혈장 cholesterol 치가 증가되는데<sup>45)</sup> cholesterol 수

**Table 7.** Effects of each subfraction of 2nd BuOH fraction of *Dioscorea japonica* Thunb on blood cholesterol, triglycerides and free fatty acid levels in diabetic rats<sup>1)</sup>

	Blood Cholesterol <sup>(NS2)</sup>	Plasma TG <sup>NS</sup>	Liver TG	FFA <sup>NS</sup>
STZ-control	77.8 ± 17.8	557.2 ± 262.9	9725.5 ± 3889.7 <sup>3)</sup>	473.4 ± 317.9
Subfr A	64.2 ± 18.4	388.4 ± 148.7	5303.7 ± 2819.4 <sup>b</sup>	480.9 ± 123.4
Subfr B	70.3 ± 22.3	535.0 ± 376.6	8897.0 ± 5861.5 <sup>ab</sup>	436.7 ± 172.3
Subfr C	78.3 ± 17.8	466.7 ± 331.4	6143.3 ± 3032.0 <sup>ab</sup>	448.0 ± 106.2
Subfr D	78.3 ± 13.5	498.6 ± 184.9	9705.5 ± 3769.3 <sup>ab</sup>	583.2 ± 133.5
Subfr E	74.8 ± 16.2	387.0 ± 102.5	9306.1 ± 5008.8 <sup>ab</sup>	521.5 ± 192.7

1) Values are mean ± S. D, n = 8      2) NS: not significant at p < 0.05  
 3) Values with different alphabet within the same column are significantly different at p < 0.05 by LSD

준에 차이가 없었던 것으로 보고된 Riyad 등<sup>46)</sup>의 연구결과에서와 같이 참마의 2차 BuOH 분획의 subfraction 경구 투여는 혈장 cholesterol 수준에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

혈장 중성지방 함량은 당뇨대조군에 비해 모든 실험군에서 낮은 함량을 보였으나 유의성은 없었다. 간장에서의 중성지방 함량도 당뇨대조군에 비해 모든 subfraction 투여군에서 낮은 경향을 보였으나 실험군 중 subfraction A 투여군에서는 유의적으로 낮았다(Table 7). 실험군 중 subfraction A 투여군의 경우는식이섭취량을 가장 적게 섭취하였고 체중의 증감의 변화가 있는 것으로 보아 다른 투여군보다 지방대사물질의 수준에 영향을 준 것으로 파악된다.

혈장 유리지방산의 함량은 당뇨대조군에 비해 subfraction B와 C 투여군에서 낮은 함량을 나타냈고 subfraction A, D 및 E 투여군에서는 대조군에 비해 높게 나타났으나 유의적인 차이는 없었다(Table 7).

당뇨시 지질대사의 이상은 고중성지방혈증과 고콜레스테롤혈증을 들 수 있는데 이같은 질병들은 관상동맥질환의 위험을 높이는 원인으로 알려져 있다. 고지혈증은 당뇨조절상태가 불량할수록 그 정도가 더 심화되며 당뇨시 혈장 중성지방은 포도당과 지질대사의 손상을 측정하고 진단하는 수단이다.<sup>47)</sup> 인슐린 결핍은 간장에서 중성지방 분비를 감소시켜 지방조직으로부터 유리지방산 방출을 증가시키므로 간장에서 중성지방 합성을 위한 기질을 증가시킨다. 혈장 유리지방산의 농도는 간장의 포도당 유출을 조절하는 포도당 항상성에 매우 중요한데 당뇨시 carnitine palmitoyl transferase(CPT) 체계의 활성의 저하로 긴사슬 지방산 산화가 원활히 이루어지지 않아 결국 혈장 포도당 수준을 감소시킨다.<sup>48)</sup> 인슐린 비의존성 당뇨환자의 경우 높은 중성지방과 유리지방산 수준은 베타세포를 결핍하게 하여 인슐린 분비반응기전에 민감성을 둔화시키며 인슐린에 의해 조절되는 내장 및 말초조직에서의 포도당흡수를 저해하며 인슐린저항으로 인해 glycogen synthase 활성이 낮아

진다.<sup>49)</sup>

이 등<sup>50)</sup>의 연구에 의하면 다시마의 특유한 점성은 생리활성물질로서 작용하여 혈중 지질대사를 개선시킨다고 하였는데 식품의 종류는 다르지만 본 실험에서 이용한 마는 주성분이 전분질인 mucin으로 점성이 높아 참마의 투여물에 녹아있는 기능성물질에 의한 작용으로 지방대사에 영향을 주는 것으로 추정된다.

### 요약 및 결론

본 연구에서는 우리나라 고유의 야생식용식물이 가지고 있는 기능성 작용 중 중요한 항당뇨효능에 대한 연구의 일환으로 민간에서 당뇨치료에 이용해 오던 식물 중 참마를 선택하여 단계적인 실험을 실시하였다. 일차적으로는 참마(*Dioscorea japonica* Thunb)를 분말로 만든후 식이에 첨가하였다. 다음단계에서는 methanol 추출물을 계통분획하여 실험한 결과 혈당강화에 영향을 미친 H<sub>2</sub>O 분획층을 수집하였다. 본 실험에서는 H<sub>2</sub>O 분획층을 수집하여 butanol(BuOH)과 H<sub>2</sub>O로 분획하고 여기서 다시 2차 BuOH 분획층을 silica gel column chromatography를 실시하여 같은 전개율(Rate of flow: Rf)을 나타내는 분획을 합하였다. 얻어진 5개의 subfraction 투여군을 실험군으로 하여 streptozotocin(STZ)으로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에게 경구 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 본 실험의 경우는 10일간의 단기투여 실험으로 체중의 감소를 보인 subfraction A 투여군을 제외하고는 당뇨대조군과 비교시 실험군간에 체중에는 현저한 차이는 없었다.
- 2) 당뇨시 장기의 무게를 체중 100g 당으로 보면 큰 차이를 보이지 않은 심장의 경우를 제외하고는 간장과 신장의 장기에서는 당뇨실험군보다 낮아지는 경향은 보였으나 참마의 2차 BuOH 분획물의 투여는 장기의 무게에 크게 영향을 미치지 않았다.
- 3) Subfraction 투여군에 따른 혈장 중의 포도당 수준은

6일 이후부터 모든 실험군에서 낮아지는 경향을 보였다. 혈당 감소 경향을 실험초기와 비교하여 10일 후에 %로 비교하면 당뇨대조군이 3.0 %의 감소에 비해 subfraction A, B, C, D 및 E 투여군에서 각각 12.6%, 19.3%, 34.4%, 20.0% 및 12.8%의 수준으로 낮아졌다. 당뇨대조군과 비교하여 subfraction C와 D 투여군에서 유의적인 차이를 보였다.

4) 간장 중의 glycogen 수준을 보면 당뇨대조군에 비해 모든 실험군에서 낮았으며 subfraction D 투여군에서는 당뇨대조군보다 높은 수준이었으나 유의적인 차이는 아니었다. 근육 중의 glycogen 함량은 모든 실험군에서 높게 나타났으나 유의성은 보이지 않았다.

5) 단백질 함량을 보면 혈장 단백질 수준은 당뇨대조군에 비해 모든 subfraction 투여군에서 높았으며 subfraction A 투여군에서는 당뇨대조군보다 유의적으로 높은 차이를 보였다. 간장의 단백질 함량은 모든 subfraction 투여군에서 낮아졌으며 subfraction A 투여군에서는 근육중의 단백질 함량이 당뇨대조군과 비교하여 모든 투여군에 비해 높은 유의성을 보였다. 본 실험의 단백질 수준의 변화는 근육보다는 간장에서 더 영향을 미친 것으로 보여진다.

6) 당뇨시 참마의 2차 BuOH 분획물의 각 subfraction 투여군에 따른 지질대사의 변화를 보면 총 콜레스테롤의 수준에는 subfraction A, B 및 E 투여군에서 당뇨대조군보다 낮은 수치였으나 본 실험에서는 콜레스테롤의 함량에는 영향을 주지않았다. 혈장과 간장중의 중성지방의 함량은 당뇨대조군에 비해 모든 실험군에서 낮아졌으며, subfraction A 투여군에서는 간장에서 유의적인 차이를 보였다. 유리지방산의 함량은 subfraction B와 C 투여군에서 낮은 경향을 보였다.

이상의 실험결과로부터 참마의 2차 BuOH 분획물을 당뇨유발 흰쥐에게 경구투여시 subfraction C 투여군에서 혈당, 중성지방 및 유리지방산 수준을 감소시키는 경향을 보였다. 참마의 재분획물에 함유되어 있는 어떤 생리활성 물질이 당뇨에 효과적인지는 더 구체적인 연구가 필요하리라 보여진다. 참마가 예전부터 식용으로 이용되어 온 좋은 식이치료 식품으로 한국산 참마를 이용한 과학적인 근거자료 제시는 식품산업에서도 매우 유용하리라 생각된다.

Literature cited

1) Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 12: 553-564, 1989  
 2) Hikino H, Takahashi M, Oshima Y, Konno C. Isolation and hypoglycemic activity of Oryzabrans A, B, C and D, glycans of *Oryza sativa*

bran. *Planta Medica* 54 1-3, 1988  
 3) Ivorra MD, Paya M, Villar A. Hypoglycemic and insulin release effects of tormentic acid: A new hypoglycemic natural product. *Planta Medica* 54: 282-286, 1988  
 4) Choi JS, Chung HY, Young HS. A preliminary study on hypocholesterolemic and hypoglycemic activities of some medicinal plant. *Kor J Pharmacogn* 21: 153-157, 1990  
 5) Iwu MM, Okunji CO, Akah P, Tempesta MS, Corley D. Dioscoretine: The hypoglycemic principles of *Dioscorea dumetorum*. *Planta Medica* 56: 119-120, 1990  
 6) Bajpai MB, Asthana RK, Sharma NK, Chatterjee SK, Mukherjee SK. Hypoglycemic effect of swerchirin from the hexane fraction of *Sweretia chairayita*. *Planta Medica* 57: 102-104, 1991  
 7) Kim OK, Lee EB. The screening of plants for hypoglycemic action in normal and alloxan-induced hyperglycemic rats. *Kor J Pharmacogn* 23: 117-119, 1992  
 8) Yoon KB, Jang JK. Wild vegetables good for health. pp.334, Seokoh Pub., 1989  
 9) Han YN, Hahn SH, Lee IR. Purification of mucilages from *Dioscorea batatas* and *D. japonica* and their content analysis. *Kor J Pharmacogn* 21: 274-283, 1990  
 10) Lim SJ, Kim MW. Hypoglycemic effects of Korean wild vegetables. *Korean J Nutr* 25: 511-517, 1992  
 11) Kim MW, Lim SJ. Effects of fractions of *Dioscorea japonica* Thunb on blood glucose level and energy metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 31: 1093-1099, 1998  
 12) American Insitute of Nutrition. Report of the American institute of nutrition. Ad Hoc Committe on standard for nutritional studies. *J Nutr* 107: 1340-1348, 1977  
 13) Bauer JD. Clinical laboratory methods. 9th ed., pp.188-189, Mosby Co., 1982  
 14) Raabo E, Terkildsen TC. On the enzymatic determination of blood glucose. *Scand J Clin Lab Investigation* 12: 402-407, 1960  
 15) Hassid WZ, Abraham X. Chemical procedures for analysis of polysaccharides. In: Methods in Enzymology vol III, ed. Coluwick SP, Kaplan NO. pp.34-50, Academic press, Inc. New York, 1957  
 16) Gornall AG, Bardawill CS, David MM. Determination of serum protein by means of the biuret reaction. *J Biol Chem* 177: 751-766, 1949  
 17) Richmond W, Paul C Fu. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *J Clin Chem* 20: 470-475, 1974  
 18) Giegel JL, Ham SB, Clema W. Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *J Clin Chem* 21: 1575-1581, 1975  
 19) Falholt K, Lund B, Falholt W. An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acid in plasma. *Clin Chem Acta* 466: 105-111, 1973  
 20) Furuse M, Kimura C, Mabayo RT, Takahashi H, Okumura J. Dietary sorbose prevents and improves hyperglycemia in genetically diabetic mice. *J Nutr* 123: 59-65, 1993  
 21) Sexton WS. Skeletal muscle vascular transport capacity in diabetic rats. *Diabetes* 43: 225-231, 1994  
 22) Malabu UH, Dryden S, Maccarthy HD, Kilpatrick A, Williams G. Effects of chronic vanadate administration in the STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 43: 9-15, 1994  
 23) Sochor M, Kunjara S, Baquer NZ, MaLean P. Regulation of glucose metabolism in livers and kidneys of NOD mice. *Diabetes* 40: 1467-1471, 1991  
 24) Harvey JN, Jaffa AA, Margolius HS, May Field RK. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 39: 299-304, 1990  
 25) Youn JH, Kim JK, Buchanau TA. Time courses of changes in hepatic and skeletal muscle insulin action and GLUT4 protein in skeletal



- muscle after STZ injection. *Diabetes* 43: 564-571, 1994
- 26) Dai S, McNeill JH. One year treatment of non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats with vanadyl sulphate did not alter blood pressure or haematological indices. *Pharmacology & Toxicology* 74: 110-115, 1994
  - 27) Guoyao WU, Marliss EB. Enhanced glucose metabolism and respiratory burst in peritoneal macrophages from spontaneously diabetic BB rats. *Diabetes* 42: 520-529, 1993
  - 28) Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, Kawamura Y, Nyengaard JR, Enden MVD, Kilo C, Tilton RG. Perspectives in diabetes: Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 42: 801-813, 1993
  - 29) Kim JY, Kim YW, Lee SK. Insulin resistance on receptor and post-receptor phase in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Diabetes Assoc* 15: 53-62, 1991
  - 30) Park SW, Ihm SH, Yoo HJ, Lee KU. Differential effects of ambient blood glucose level and degree of obesity on basal serum C-peptide level and the C-peptide response to glucose and glucagon in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 37: 165-171, 1997
  - 31) Elenbaas RM, Forni PJ. Management of insulin allergy and resistance. *Am J Hosp Pharm* 33: 491-497, 1976
  - 32) Kawamori R, Matsuhisa J, Mochizuki K, Niwa M, Arisaka T, Ikeda M, Kubota M, Wada M, Kanda T, Ikebuchi M, Yamasaki Y. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 clamp-UGL study group. *Diabetes Res Clin Pract* 41: 35-43, 1998
  - 33) Huh IH, Kim DY. Effect of ginseng butanol fraction on streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *Yakhak Hoeji* 27: 215-220, 1983
  - 34) Sheo HJ, Jun SJ, Lee MY. Effect of *Lycii frucus* extract on experimentally induced liver damage and alloxan diabetes in rabbits. *J Korean Soc Food Nutr* 15: 136-143, 1986
  - 35) Wolf HPO, Engel DW. Decrease of fatty acid oxidation, ketogenesis and gluconeogenesis in isolated perfused rat liver by phenylalkyl oxirane carboxylate(B 807-27) due to inhibition of CPTII(EC 2.3.1.21). *Eur J Biochem* 146: 359-363, 1985
  - 36) Lopez MP, Gomez-lechon MJ, Castell JV. Role of glucose, insulin and glucagon mobilization in human hepatocytes. *Diabetes* 40: 263-268, 1991
  - 37) Sato J, Ohsawa I, Oshida Y, Sato Y, Sakamoto N. Effects of glimepiride on in vivo insulin action in normal and diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice* 22: 3-9, 1993
  - 38) Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E, Vogel L. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action. *Diabetes* 39: 1243-1250, 1990
  - 39) DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effects of insulin on the disposal of intravenous glucose: Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 30: 1000-1007, 1981
  - 40) Laakse M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 85: 1844-1852, 1990
  - 41) Chan KM, Chao J, Proctor GB, Garrett JR, Shori DK, Anderson LC. Tissue kallikrein and tonin levels in submandibular glands of STZ-induced diabetic rats and the effects of insulin. *Diabetes* 42: 113-117, 1993
  - 42) Cho YO, Yoon EK. The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency on energy metabolite in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 27: 228-235, 1994
  - 43) Garvey WT, Hueckesdt TP, Birnbaum MJ. Pretranslational suppression of an insulin-responsive glucose transport in rats with diabetes mellitus. *Science* 245: 60-63, 1989
  - 44) Bourey RE, Koranyi L, James DE, Mueckler M, Permutt MA. Effect of altered glucose homeostasis on glucose transporter expression in skeletal muscle of rat. *J Clin Invest* 86: 542-547, 1990
  - 45) Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572, 1981
  - 46) Liyad MA, Abdul-Salam SA, Mohammad SS. Effect of fenugreek and lupine seeds on the development of experimental diabetes in rats. *Planta Medica* 54: 286-290, 1988
  - 47) Castelli WP, Wilson PF, Lery D, Anderson K. Serum lipids and risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis Rev* 21: 7-19, 1990
  - 48) Reaven GM, Chang H, Hoffman BB. Additive hypoglycemic effects of drugs that modify free-fatty acid metabolism by different mechanisms in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 37: 28-32, 1988
  - 49) Tomita T, Yamasaki Y, Kubota M, Tohdo R, Katsura M, Ikeda M, Nakahara I, Shiba Y. High plasma free fatty acids decrease splanchnic glucose uptake in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 45: 165-173, 1998
  - 50) Lee HS, Choi MS, Lee YK, Park SH, Kim YJ. A study on the development of high-fiber supplements for the diabetic patients-Effect of seaweed supplementation on the lipid and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 29: 296-306, 1996