

## 동굴레 분획물과 Selenium<sup>o</sup>] Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐의 혈당수준과 지질과산화에 미치는 영향

임숙자<sup>†</sup> · 박혜진

덕성여자대학교 자연과학대학 식품영양학과

### The Effect of BuOH Fraction of *Polygonatum odoratum* with Selenium on Blood Glucose Level and Lipid Peroxidation in Streptozotocin Induced Diabetic Rats

Lim, Sook Ja<sup>‡</sup> · Park, Hye Jin

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

#### ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effect of butanol(BuOH) fraction of *Polygonatum odoratum* with selenium treatment on blood glucose levels and lipid peroxidations in streptozotocin(STZ) induced diabetic rats. Male Sprague-Dawley rats weighing(180~200g) were divided into five groups: normal, STZ-control, and three experimental groups(*P. odoratum* group, *P. odo-Se* group, and Se group). Diabetes mellitus was induced by injection STZ in the tail vein at the dose of 45mg/kg B.W. The BuOH fraction of *Polygonatum odoratum*(500mg/kg B.W.) given orally administered for 14 days. The Se treated group were fed a AIN-76 recommendation diet mixed with Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>(2mg/kg diet). Diabetic rats showed the lower weight gain compared to the normal rats. The plasma glucose levels of the *P. odo-Se* group were significantly lower than the other experimental groups. The plasma insulin levels did not show any difference among the experimental groups, whereas the normal rats showed significantly the higher levels than those of diabetic rats. The plasma cholesterol levels were higher in STZ-control and Se groups compared to *P. odoratum* and *P. odo-Se* groups and HDL-cholesterol levels were increased in the diabetic experimental groups fed on BuOH fraction of *P. odoratum* with Se supplementation. The liver and muscle glycogen levels were not significantly differ among all groups. The plasma free fatty acid levels were lower in diabetic experimental groups fed on BuOH fraction of *P. odoratum* or Se supplementation than STZ-control and Se groups. Diabetics rats showed the higher levels of triglyceride in plasma and lower levels in liver compared with the normal group. Supplementation with Se decreased significantly the liver triglyceride level. The MDA levels in liver and kidney were significantly reduced in all the experimental groups. In conclusion, administration of BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* with selenium supplementation reduced blood glucose levels and peroxidative tissue damage in STZ induced diabetic rats, showing the possibility of preventive and therapeutic use of the wild edible plant to the diabetes mellitus. (Korean J Nutrition 33(7) : 703~711, 2000)

KEY WORDS: streptozotocin-induced diabetic rats, *Polygonatum odoratum*, selenium, blood glucose, lipid peroxidation.

#### 서 론

현재까지 당뇨병의 발병원인은 확실하게 규명되어 있지 않으나 유전과 관련이 있으며, 격렬한 생존경쟁의 시대로 되어감에 따라 지방섭취 증가, 정신적인 불안 및 스트레스 등이 주된 발병인자로 지적되고 있고, 비만증 또한 하나의 원인으로 지적되고 있다. 현재 국민전체의 5%가 당뇨병으로 추산되고 있다. 당뇨병은 암 및 순환기계질환과 더불어

채택일 : 2000년 10월 11일

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

3대질병의 하나로 지목되어 사회적으로도 관심의 대상이 되고 있고 발병률이 증가됨에 따라 그 예방과 치료에 대한 관심이 집중되고 있다.<sup>1</sup>

당뇨병이 유발되면 인슐린과 글루카곤의 분비장애로 탄수화물, 단백질 및 지질 등의 대사조절기능에 이상이 생기게 된다.<sup>2</sup> 당뇨병이 오래 지속되고 치료가 적절히 이루어지지 않으면 신경계, 심장혈관계, 시각 및 신장에 심각한 합병증을 가져온다.<sup>3</sup> 그리고 단백질 결핍과 해모글로빈, 해마토크리트, 혈청 철분 및 아연의 감소 경향이 일어난다.<sup>4</sup> 당뇨병의 치료는 약물요법과 함께 식이요법이 절대적으로 필요하다. 식이요법은 저지방식으로 전분성이며 glycemic index

가 낮은 복합탄수화물 식품의 섭취를 증가시키고 있는 추세이다.<sup>5,6)</sup> 약물요법시 약물복용에 따른 독성문제가 부각되면서 천연자원식물의 약리효능에 대한 연구가 국내외적으로 활발히 이루어지고 있다.<sup>9-13)</sup>

당뇨병의 경우 산화적 스트레스에 대한 감수성이 높아<sup>14,15)</sup> 생체의 free radical 생성계가 정상인에 비해 더욱 촉진되어 간조직이나 심장근육 및 혈청에서의 과산화적 손상이 쉽게 초래되어<sup>17)</sup> 뇌출증이나 심근경색과 같은 심혈관계 질환을 일으키기 쉽다고 한다. 당뇨에서 오는 여러 가지 합병증은 free radical 생성에 의한 지질과산화와 관련이 깊다고 본다.<sup>18)</sup>

Selenium(Se)의 항산화작용은 생체내의 glutathione peroxidase, glutathione 등 SH 화합물질의 SH기에 Se 이 치환되어 그 생리적 활성을 증가시키는데 기인한 것이라 한다.<sup>19)</sup> Streptozotocin(STZ)으로 유발된 당뇨 쥐에서는 산소유리기에 의해 민감도는 더욱 높아지는데 Se 침가로 고혈당이 완화되고 손상된 췌장  $\beta$ -세포의 기능과 형태가 회복된다고 한다.<sup>20,21)</sup>

동굴레(*Polygonatum odoratum*)는 백합과에 속하는 여러 해살이 초본식물로 전국 산야지 그늘이나 고산의 초원지에서 흔히 자란다. 어린 순은 식용으로 이용하기도 하며, 근경은 엷을 고아 먹기도 하고 한방과 민간에서는 자양(慈養), 강장(強壯), 영양불량, 폐결핵으로 인한 기침 및 당뇨로 인한 지갈(止渴) 등의 약재로 쓰인다.<sup>22)</sup>

본 연구는 한국산 야생식용식물 중 민간에서 당뇨병 치료를 위해 널리 쓰여 왔으며, 식용으로도 오랫동안 사용되어온 것 중 혈당강하 효과가 나타난 동굴레<sup>23,24)</sup>를 methanol (MeOH)로 추출하여 계통분획한 후 그 중 항당뇨 효과가 있는 butanol(BuOH)분획물을 당뇨 유발 흰쥐에게 2주간 경구투여하였고, 항산화효과를 가진 Se을 AIN-76 식이에 첨가하여 먹인 후 체중과 식이섭취량 및 장기무게를 측정하였고, 혈장, 간장 및 근육을 분석하여 혈당강하효과와 에너지원 조성에 미치는 영향을 확인하였다. 또한 간장, 신장 및 폐의 지질과산화물 측정을 통해 조직의 과산화적 손상정도를 파악하여 Se의 항산화효과를 알아보았다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

본 실험에서는 항당뇨 효과가 있는 것으로 알려져 있는 동굴레를 경동시장(경기도 지역)에서 건조된 것을 구입하여 MeOH로 5시간동안 추출하고 4회 반복한 후 감압농축하였으며 다시 hexane, chloroform 및 BuOH의 순으로 계통

분획한 후 농축하였다. 그 중 혈당강하효과를 보인 BuOH 분획물을 본 실험에 이용하였다.

### 2. 실험동물 사육 및 당뇨유발

삼육실험동물로부터 공급받은 180~220g의 Sprague-Dawely계 수컷 흰쥐를 환경에 적응시키기 위해 일주일 간 고형사료(삼양사료 주식회사)로 예비사육한 후 10마리씩 5군으로 임의 배치하여 stainless steel cage에 1마리씩 분리 사육하였다. 실험동물은 정상군(normal)과 실험군으로 나누었다. 실험군은 당뇨대조군(STZ-control), 동굴레분획물군(*P. odoratum*, 동굴레군), 동굴레분획물에 Se식이를 병용한 군(*P. odo-Se*, 동굴레- Se병용군), Se식이군(Se군)으로 나누어 실험하였다. 모든 군은 AIN-76 조제식이와 물을 ad libitum으로 섭취시켰으며, 실험군 중 동굴레- Se병용군과 Se군은 AIN-76 조제식이에 Se을 2mg/kg diet를 첨가하였다. 동굴레군과 동굴레- Se병용군은 동굴레 BuOH 분획물을 500mg/kg B.W.로 경구투여하였고, 정상군, 당뇨대조군 및 Se군은 1% Tween 80 용액을 경구투여하였다. 당뇨유발은 실험동물을 16시간 절식시킨 후 STZ를 꼬리정맥에 1회 주사하였다. STZ은 췌장의  $\beta$ -세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 주지 않으며 인슐린의 결핍으로 고혈당을 유발시킨다. STZ 투여량은 용량에 따른 혈장농도 및 체중에 주는 영향을 검토한 실험<sup>25)</sup>에서 가장 완만한 체중감소를 보인 45mg/kg B.W. 농도를 이용하였으며 STZ투여 후 7시간이 경과하면 혈당이 급격히 감소하고 인슐린 농도가 상승하다가 서서히 혈당이 상승하고  $\beta$ -세포의 파괴로 인슐린 농도가 감소되며 24시간이 경과하면 300mg/dl 이상의 고혈당의 상태가 지속된다고 보고되고 있다.<sup>26)</sup> STZ은 0.01M의 citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 꼬리정맥 주사한 후 24시간 후에 안구정맥총에서 혈액을 취하여 원심분리한 후 혈당을 측정하여 당뇨발생여부를 확인하였다.

### 3. 분석시료 채취

실험동물은 실험 기간 중 매 4일 간격으로 안구정맥총에서 혈액을 채취하여 3,000rpm에서 원심분리한 후 혈장을 취해 포도당과 cholesterol을 측정하였으며, 실험 마지막날에는 실험동물을 ether로 마취시킨 후 단두로 희생시키고 난 후 heparinized tube에 혈액을 모아 3,000rpm에서 15분간 원심분리하였고 채혈 후 즉시 실험동물의 복부를 절개하여 간장, 심장, 폐, 신장, 췌장 및 비장을 적출하여 장기의 무게를 측정하였고, 대퇴부에서 근육을 적출하였다. 장기와 근육 및 혈장은 분석할 때까지 -70°C에서 급속냉동시켜 보관하였다.

#### 4. 시료의 분석

매일 일정한 시간에 식이 섭취량과 체중을 측정하였다. 혈장 포도당은 glucose oxidase법<sup>27)</sup>에 의한 glucose kit(영동제약)를 이용하여 505nm에서 흡광도를 측정하였고 혈장 인슐린은 radioimmunoassay(RIA, competitive method)방법<sup>28)</sup>으로 Gamma counter(Peckard, USA)를 이용하여 측정하였다. 당뇨 유발시 인슐린 분비저하로 인한 glycogen반응의 영향을 알아보기 위해 간장과 근육의 glycogen 함량을 Hassid와 Abraham의 방법<sup>29)</sup>에 의해 분석하였다. 지방대사 이상을 파악하기 위하여 혈장 및 간장의 cholesterol은 효소법으로<sup>30,31)</sup> 중성지방은 Trinder법으로<sup>32)</sup> 혈장의 유리지방산은 ACS-ACOD 효소법<sup>33)</sup> 그리고 HDL-cholesterol 함량은 효소법<sup>34)</sup>에 의한 kit를 사용하여 분석하였다. 간장, 신장 및 폐의 지질과산화물을 Uchiyama와 Mihamara의 방법<sup>35)</sup>에 따라 시행하였으며 간이나 세포손상 시 상승하여 나타나는 혈장 aspartate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)의 활성도는 Reitman-Frankel의 방법<sup>36)</sup>에 의해 제조된 kit를 이용하여 측정하였다. 모든 data는 평균 및 표준편차를 계산하였고 비교군들 간의 유의성 검증은 PC-Stat program<sup>37)</sup>을 이용하여 ANOVA를 한 후 Least Square Difference(L.S.D.) 검사법으로 확인하였다.

#### 결과 및 고찰

##### 1. 체중의 변화 및 식이 이용효율

동굴레 BuOH 분획물의 투여와 Se 식이 섭취에 따른 정상군, 당뇨대조군 및 실험군의 체중 변화는 Fig. 1과 같다. 당뇨유발이 되지 않은 정상군의 체중증가에 비하여 대조적으로 당뇨실험군은 체중감소가 나타났다. 체중감소가 가장 많이 나타난 군은 Se군이었고 동굴레군과 동굴레-Se병용군은 거의 비슷한 체중감소를 나타내었다. 당뇨대조군은 가장 체중감소가 적게 일어났다. 이렇게 당뇨 대조군과 실험군에 체중감소가 일어난 것으로 보아 당뇨시 체중의 감소를

확인할 수 있었다. STZ 투여에 따른 인슐린 생성부족으로 당뇨가 유발되면 에너지 대사에 이상이 발생하게 되고 체중의 감소가 나타난다는 보고가 있다.<sup>38)</sup> Furuse 등<sup>39)</sup> 및 Fisher와 Stewart<sup>40)</sup>는 STZ 당뇨 유발 훈련에서 급격한 성장의 감소와 체중의 감소를 보고하였다. STZ 유발 당뇨 훈련의 체중감소현상은 물과 용질 교환이 가능한 모세혈관의 최대 표면적이 상대적으로 감소되어 나타난 골격근의 위축 때문이며, 이렇게 STZ 주사에 의해 당뇨가 유발되어 감소된 체중은 alloxan으로 유도된 당뇨와는 달리 체중 회복이 쉽지 않았다는 보고도 있다.<sup>41)</sup> 당뇨시에는 세포의 포도당이 이용이 저하되어 기아상태의 대사특징을 나타내므로 본 실험의 결과에서도 모든 실험군이 정상군에 비해 체중감소를 보이었다.

동굴레 BuOH 분획물의 투여와 Se의 섭취에 따른 식이 이용효율은 Table 1과 같다. 당뇨대조군의 1일 평균 식이 섭취량은 23.9 ± 4.1g으로 정상군의 13.2 ± 1.7g에 비해 유의적으로 증가하였고 동굴레-Se병용군은 당뇨대조군과

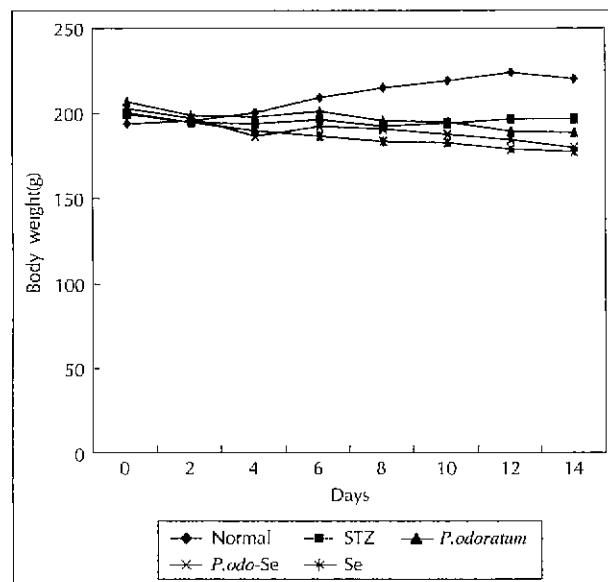


Fig. 1. Body weights of noraml and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium.

Table 1. Diet intake and feed efficiency ratio(FER) of normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium(g/day)<sup>1,2)</sup>

	1st week	2nd week	Mean	FER
Normal(n = 5)	12.8 ± 1.8 <sup>a</sup>	13.6 ± 1.9 <sup>a</sup>	13.2 ± 1.7 <sup>a</sup>	0.11 ± 0.10 <sup>a</sup>
STZ-control(n = 6)	20.9 ± 3.2 <sup>b</sup>	26.2 ± 4.4 <sup>b</sup>	23.9 ± 4.1 <sup>b</sup>	-0.01 ± 0.02 <sup>b</sup>
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	19.3 ± 5.0 <sup>b</sup>	29.2 ± 3.9 <sup>b</sup>	23.6 ± 2.7 <sup>b</sup>	-0.06 ± 0.09 <sup>b</sup>
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	23.3 ± 3.8 <sup>b</sup>	29.0 ± 5.5 <sup>b</sup>	25.5 ± 5.2 <sup>b</sup>	-0.08 ± 0.07 <sup>b</sup>
Se(n = 7)	20.1 ± 6.1 <sup>b</sup>	25.0 ± 5.5 <sup>b</sup>	22.5 ± 5.4 <sup>b</sup>	-0.09 ± 0.10 <sup>b</sup>

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same row are significantly different at p < 0.05

**Table 2.** Organ weights of normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium (g/100g B.W.)<sup>11</sup>

	Kidney <sup>2)</sup>	Liver	Heart	Spleen	Pancreas
Normal(n = 5)	0.35 ± 0.01 <sup>a(b)</sup>	3.16 ± 0.33 <sup>a</sup>	0.37 ± 0.03 <sup>a(b)</sup>	0.33 ± 0.07 <sup>a)</sup>	0.19 ± 0.05 <sup>NS<sup>4)</sup></sup>
STZ-control(n = 6)	0.56 ± 0.07 <sup>b1)</sup>	4.11 ± 0.14 <sup>b1)</sup>	0.34 ± 0.01 <sup>ab</sup>	0.25 ± 0.06 <sup>ab</sup>	0.23 ± 0.06
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	0.64 ± 0.05 <sup>c</sup>	4.54 ± 0.35 <sup>c(d)</sup>	0.38 ± 0.05 <sup>a1)</sup>	0.35 ± 0.04 <sup>a1)</sup>	0.21 ± 0.03
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	0.62 ± 0.08 <sup>b1)</sup>	4.73 ± 0.43 <sup>c1)</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>ab</sup>	0.30 ± 0.16 <sup>ab</sup>	0.24 ± 0.12
Se(n = 7)	0.57 ± 0.04 <sup>b1)</sup>	4.18 ± 0.32 <sup>b(c)</sup>	0.34 ± 0.02 <sup>b1)</sup>	0.22 ± 0.04 <sup>b1)</sup>	0.23 ± 0.08

1) Values are mean ± S. D.

2) Means of two kidneys

3) Values with different superscript within the same column are significantly different at p &lt; 0.05

4) NS not significant at p &lt; 0.05

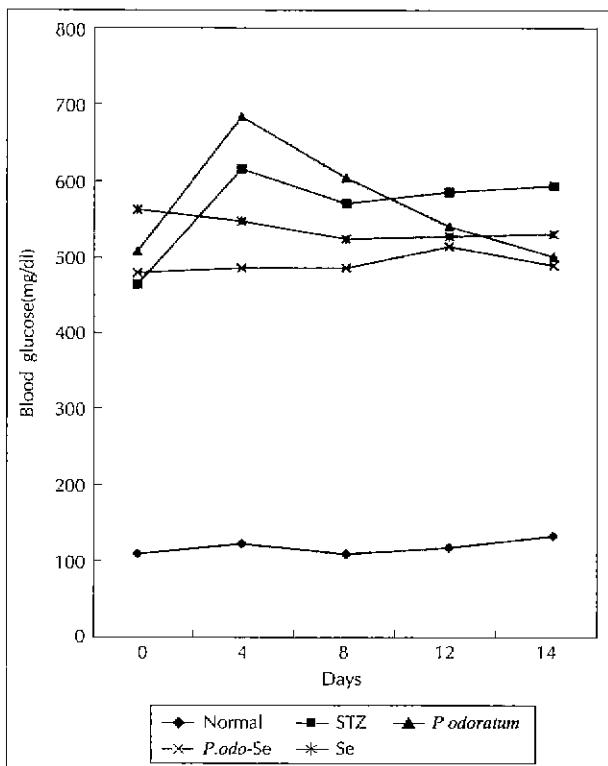
비교하였을 때 증가하였지만 유의적인 차이는 나타나지 않았으며, 이것은 당뇨 증상인 다식의 결과를 알 수 있다. 식이 이용효율(FER)은 정상군과 당뇨실험군간에 유의적인 차이를 보였다. 이와 같이 정상군에 비해 당뇨군의 식이 섭취량이 많음에도 불구하고 계속적인 체중감소가 나타난 것은 당뇨에 의한 체내 대사의 퇴행적인 변화 때문인 것으로 보여진다.<sup>12)</sup>

## 2. 장기무게에 미치는 영향

실험동물의 각 장기의 무게는 Table 2와 같으며 체중에서 오는 장기무게의 차이를 최소화하기 위해 각 장기를 체중 100g당 무게로 환산하였다. 신장의 경우는 정상군에 비하여 모든 실험군에서 유의적으로 높은 수준을 보였다. 간장의 무개는 정상군에 비해 당뇨실험군이 높게 나타났는데, 모든 실험군의 간장의 무개가 거의 유사하게 나타났는데, 당뇨로 인해 간장의 무개가 증가됨을 알 수 있다. 이는 STZ으로 당뇨가 유발되면 면역기능에 영향을 반기되고 인슐린 분비가 저하되어 당대사가 정상적으로 일어나지 않아 간장 내에 지질성분이 축적되기 때문이라고 보고 있다.<sup>13)</sup> 심장의 무개는 모든 실험군 및 정상군이 비슷한 수준이어서 다른 장기에 비해 당뇨의 영향을 덜 받은 것으로 생각된다. 비장의 무개는 당뇨군과 비교하였을 때 Se군이 낮게 나타났으며 동글레군은 정상치와 가장 가까웠으며 췌장의 무개는 모든 실험군이 정상군보다 비교적 높게 나타났지만 유의적인 차이는 아니었다.

## 3. 혈당에 미치는 영향

동글레 분획물과 Se을 14일동안 투여한 후 4일 간격으로 체혈하여 포도당을 분석한 결과 모든 실험군이 정상군에 비하여 유의적으로 높은 수준을 보였지만 14일 경과 후에 당뇨대조군과 비교하여 보았을 때 모든 실험군에서 혈당강화효과를 보였다(Fig. 2). 이는 STZ에 의하여 당뇨 유발된 쥐에서 Se과 같은 항산화제는 혈당에 효과를 주지 않는다는 연구결과<sup>14)</sup>와 다른 경향을 나타내었다. 혈장 인슐린은 정상군과 당뇨실험군을 비교하였을 때 모든 실험군에서 유

**Fig. 2.** Plasma glucose levels of normal and diabetic rats fed on BuOH subfraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium.

의적으로 낮았는데(Table 3) Lee 등<sup>15)</sup>의 보고에서도 STZ에 의하여 당뇨유발된 쥐에서 항산화제가 인슐린 함량에 영향을 끼치지 않았다고 하였다.

## 4. Glycogen 이용에 미치는 영향

당뇨대조군과 실험군은 모두 정상군에 비하여 낮은 간장 glycogen 함량을 나타내었지만 유의적인 차이는 없었다(Table 4). 이는 췌장의 β-세포파괴에 의한 인슐린 부족으로 인하여 glycogen phosphorylase가 활성화되어 glycogen의 분해가 증대되어 간의 glycogen 함량이 감소되는 연구결과<sup>16)</sup>와 유사하다고 본다.

**Table 3.** Insulin levels in normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium (mIU/ml)<sup>112</sup>

	Insulin
Normal(n = 5)	8.84 ± 5.15 <sup>a</sup>
STZ-control(n = 6)	4.17 ± 2.24 <sup>b</sup>
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	3.12 ± 1.37 <sup>b</sup>
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	2.20 ± 0.70 <sup>b</sup>
Se(n = 7)	2.96 ± 0.90 <sup>b</sup>

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same column are significantly different at p < 0.05

**Table 4.** Glycogen levels in liver and muscle of normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium<sup>112</sup>

	Liver(mg/g)	Muscle(μg/g)
Normal(n = 5)	20.3 ± 5.9 <sup>NS</sup>	1121.4 ± 314.2 <sup>NS</sup>
STZ-control(n = 6)	17.4 ± 7.2	974.0 ± 263.9
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	14.7 ± 3.8	1087.6 ± 366.9
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	16.4 ± 3.6	876.8 ± 295.8
Se(n = 7)	20.0 ± 4.3	1024.2 ± 99.5

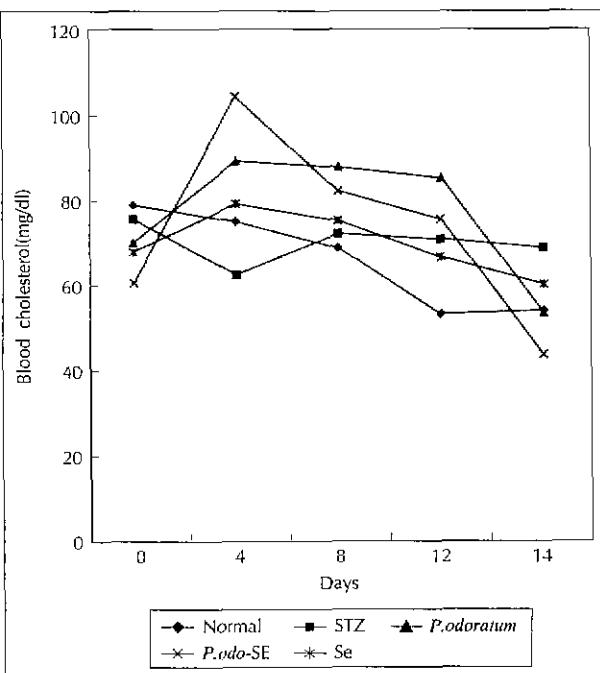
1) Values are mean ± S.D.

2) NS: not significant at p < 0.05

근육 glycogen 함량도 정상군에 비하여 당뇨대조군과 실험군이 비교적 낮게 나타났으나 유의적인 차이는 보이지 않았다(Table 4). STZ 주입 후 나타나는 인슐린 저항성은 골격근보다 간에서 빨리 나타나며, 골격근에서는 STZ 주입 후 14일이 지나도 그 영향이 완전히 나타나지 않았다고 보고되었다.<sup>16</sup> 간장과 골격의 glycogen synthase는 인슐린에 의해 자극된 protein kinase에 의해 glycogen synthase phosphatase로 인산화된 후 활성화되어 glycogen 합성을 촉진하는데, STZ에 의해 당뇨가 유발된 쥐에서는 간장의 glycogen synthase phosphatase 활성이 감소된 것으로 나타났다고 보고되었다.<sup>46</sup>

### 5. 지질대사에 미치는 영향

혈장 cholesterol의 수준은 불규칙적인 변화를 보이다가 14일에는 당뇨대조군에 비하여 모두 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3). 실험 초기에 모든 당뇨 실험군에서 혈장 cholesterol 수치가 증가하는 것을 볼 수 있었는데 이는 당뇨가 유발된 흰쥐의 대사에 있어서 탄수화물이 에너지원으로 이용되지 못하고, 유리지방이 에너지원으로 이용되면서 cholesterol을 합성하기 때문이라고 추정된다. 당뇨가 잘 조절되지 않은 상태에서는 간장의 hydroxymethyl glutaryl-CoA(HMG-CoA) reductase의 활성이 감소되고, 장의 HMG-CoA reductase는 활성이 증가되는데, 이로 인해 장내의 cholesterol 이동이 증가되어 고콜레스테롤혈증이 나



**Fig. 3.** Plasma cholesterol levels of normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium.

**Table 5.** Liver cholesterol, plasma HDL-cholesterol in normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium<sup>112</sup>

	Liver cholesterol (mg/g)	HDL-cholesterol (mg/dl)
Normal(n = 5)	5.14 ± 0.45 <sup>a</sup>	19.4 ± 4.6 <sup>a</sup>
STZ-control(n = 6)	7.11 ± 0.74 <sup>b</sup>	20.1 ± 2.5 <sup>ab</sup>
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	5.79 ± 0.61 <sup>ac</sup>	21.4 ± 2.2 <sup>ab</sup>
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	6.11 ± 0.88 <sup>c</sup>	26.6 ± 8.1 <sup>b</sup>
Se(n = 7)	6.32 ± 0.73 <sup>bcd</sup>	22.3 ± 7.2 <sup>b</sup>

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same column are significantly different at p < 0.05

타나고 당뇨에 수반되는 혈장내 높은 수준의 cholesterol과 중성지방 농도도 특징되는 고지혈증이 있다고 보고된 바 있다.<sup>17</sup> 간장 cholesterol 함량을 살펴보면 모든 당뇨실험군에서 정상군에 비하여 높게 나타났으며 실험군들 사이에서는 동글래군과 동글래- Se 병용군이 당뇨대조군에 비하여 유의적으로 낮게 나타났다(Table 5). STZ 투여시 인슐린 분비가 저하되면 정상적인 당대사가 원활히 일어나지 않아 acetyl-CoA 축적으로 인한 지방합성이 증가하여 간장내 지질이 축적되고 심한 지방변성이 일어난다.<sup>48</sup>

혈장 중성지방의 함량을 살펴 보면 정상군에 비하여 동글래군을 제외한 당뇨 실험군에서 유의적으로 높게 나타났으며 모든 당뇨 실험군은 당뇨대조군과 비교하여 낮은 경향을 보였다(Table 6). Kim 등<sup>49</sup>의 연구에 의하면 혈장 중성지

**Table 6.** Plasma free fatty acid, plasma and liver triglyceride levels in normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium<sup>112)</sup>

	Plasma TG(mg/dl)	Liver TG(mg/g)	Plasma FFA(pEq/L)
Normal(n = 5)	85.0 ± 37.3 <sup>a</sup>	18.2 ± 5.1 <sup>a</sup>	338.3 ± 119.0 <sup>a</sup>
STZ-control(n = 6)	227.4 ± 58.2 <sup>b</sup>	16.8 ± 3.2 <sup>ab</sup>	549.0 ± 80.1 <sup>b</sup>
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	152.6 ± 96.3 <sup>ab</sup>	17.2 ± 4.4 <sup>ab</sup>	436.2 ± 136.1 <sup>ab</sup>
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	174.5 ± 66.9 <sup>b</sup>	13.7 ± 5.3 <sup>b</sup>	419.1 ± 116.3 <sup>ab</sup>
Se(n = 7)	219.5 ± 88.7 <sup>b</sup>	10.1 ± 1.9 <sup>c</sup>	572.5 ± 200.0 <sup>b</sup>

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same column are significantly different at p &lt; 0.05

방함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 현저하게 증가하였는데 이는 당뇨병 유발에 의한 당대사의 이상이 지질대사에 장애를 일으킨 것으로 보인다. 또 다른 연구에 의하면 고지혈증의 경우 정상인보다 혈중 지방산이 중성지방으로 전환되는 속도가 증가하여 혈중 중성지방 함량이 높아진다는 보고<sup>50)</sup>가 있는데 본 실험에서 당뇨대조군과 실험군이 정상군과 비교하여 중성지방 함량이 높은 것도 이와 유사한 결론이라고 할 수 있다. 간장 중성지방의 함량은 대조군과 당뇨실험군에 차이를 보이지 않았지만 Se의 첨가로 간장 내 중성지방이 현저하게 감소되었음을 나타내었다(Table 6).

혈장 중의 유리지방산 함량(Table 6)은 정상군에 비하여 모든 당뇨 실험군에서 높게 나타났으나, 동굴레군과 동굴레-Se병용군은 당뇨대조군에 비하여 낮아졌다. 정상인이나 잘 조절된 당뇨환자에 비해 잘 조절되지 않은 인슐린 의존형 환자의 혈장 유리지방산 함량이 매우 높게 나타났다는 보고가 있다.<sup>51)</sup> 혈당 조절이 잘 된 당뇨환자는 인슐린이 소량 증가되면 혈장 유리지방산과 지방산화가 빠르게 감소되고 탄수화물 산화가 촉진된다. 그러나 혈당이 잘 조절되지 않은 환자는 인슐린을 주입해도 혈장 유리지방산이 감소되지 않았으며, 포도당의 산화도 촉진되지 않았다. 저혈당 동안 혈장 유리지방산은 포도당 대사를 조절하는데 매우 중요한 기능을 가지고 있다. Choi 등<sup>52)</sup>의 연구에 의하면 당뇨 유발로 인해 세포들이 에너지원을 지방에서 얻게 됨으로써 유리지방산의 재 에스테르화가 일어나지 못하여 혈중 유리지방산의 증가가 나타나게 되고 또한 당뇨시 인슐린 분비 부족으로 인해 호르몬에 민감한 지방분해효소가 활성화되어 저장지방으로부터 유리지방산이 증가된다고 보고하였다.

혈장 중의 HDL-cholesterol 함량은 정상군에 비하여 모든 실험군에서 비슷하게 나타났으며 동굴레-Se병용군에서 유의적으로 높게 나타났다(Table 5). 인슐린 비의존형 당뇨환자에게 인슐린이나 혈당강하제로 치료할 경우 이때 HDL-cholesterol 수준의 증가는 VLDL-cholesterol 감소에 의해 HDL-cholesterol 내부의 중성지방에 cholesterol로 대치되기 때문이다. 인슐린 비의존형 당뇨병의 치료시

**Table 7.** MDA levels in liver, kidney and lung of normal and diabetic rats fed on BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated with selenium(nmol/mg protein)<sup>112)</sup>

	Liver	Kidney	Lung
Normal (n = 5)	0.42 ± 0.13 <sup>ab</sup>	1.02 ± 0.21 <sup>a</sup>	16.32 ± 2.09 <sup>NS</sup>
STZ-control (n = 6)	0.47 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.77 ± 0.30 <sup>b</sup>	15.26 ± 2.58
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	0.18 ± 0.06 <sup>c</sup>	1.38 ± 0.09 <sup>c</sup>	15.58 ± 0.82
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	0.32 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.39 ± 0.32 <sup>c</sup>	16.14 ± 1.50
Se(n = 7)	0.34 ± 0.04 <sup>b</sup>	1.27 ± 0.20 <sup>ac</sup>	16.16 ± 0.93

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same column are significantly different at p &lt; 0.05

3) NS not significant at p &lt; 0.05

**Table 8.** Effect of BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* treated or untreated selenium on plasma AST and ALT activities in normal and diabetic rats(KA unit/L)<sup>112)</sup>

	AST	ALT
Normal(n = 5)	150.1 ± 18.7 <sup>a</sup>	23.5 ± 4.4 <sup>a</sup>
STZ-control(n = 6)	234.5 ± 64.4 <sup>b</sup>	116.6 ± 44.7 <sup>bc</sup>
<i>P. odoratum</i> (n = 5)	234.4 ± 40.7 <sup>b</sup>	133.6 ± 41.7 <sup>bc</sup>
<i>P. odo-Se</i> (n = 5)	222.6 ± 34.3 <sup>a</sup>	80.2 ± 27.0 <sup>a</sup>
Se(n = 7)	216.1 ± 28.7 <sup>b</sup>	91.5 ± 19.6 <sup>c</sup>

1) Values are mean ± S.D.

2) Values with different superscript within the same column are significantly different at p &lt; 0.05

VLDL-cholesterol과 HDL-cholesterol의 함량이 역상관계를 보인다.<sup>53)</sup>

## 6. 지질과산화에 미치는 영향

지질과산화반응은 유리기들에 의해 막지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로 지질과산화의 지표인 malondialdehyde(MDA) 함량은 Table 7에 나타나 있다. 간장의 MDA함량은 모든 실험군에서는 낮았으며, 당뇨대조군은 유의적으로 높았다. Se의 섭취도 당뇨대조군에 비하여 유의적으로 낮추었는데, 동굴레에 첨가하였을 때 부과적인 효과는 보이지 않았다. 적절한 Se섭취는 당뇨병으

로 인한 지질과산화에 대한 항산화적 방어기구를 강화시키기  
므로써 조직의 과산화적 손상을 완화시키는데 크게 기여한  
다는 연구보고가 있다<sup>54)</sup>

신장의 MDA함량도 간장의 함량과 마찬가지로 당뇨대조  
군에 비하여 둥굴레군, 둥굴레-Se병용군 및 Se군의 함량  
이 유의적으로 낮게 나타나있다(Table 7). Paccio 등<sup>55)</sup>의  
연구에서는 당뇨가 유발된 흰쥐의 간장 및 신장에서 MDA  
의 수준이 높게 나타났으며, vitamin E를 경구투여하였을  
때에는 정상수준으로 억제되었다고 보고하였다.

폐의 지질과산화물 함량은 간장과 신장의 MDA 함량과  
다르게 당뇨대조군과 모든 실험군에서 유의적인 차이를 보  
이지 않았다(Table 7).

## 7. 혈장 AST 및 ALT 활성도

실험 14일 후 둥굴레 BuOH 분획물과 Se 투여에 따른  
혈장 AST와 ALT 활성도에 미치는 영향을 살펴보면 AST  
활성도는 정상군에 비하여 당뇨실험군에서 유의적으로 높  
게 나타났다. 당뇨대조군에 비하여 당뇨실험군에 낮게 나타  
났으나 유의적인 차이는 없었다(Table 8). ALT 활성도도  
정상군에 비하여 당뇨실험군에서 유의적으로 높게 나타났  
으나 둥굴레-Se병용군과 Se군에서 비교적 낮게 나타났다.  
ALT 활성도는 간손상의 지표로 이용되는데 간세포가 손상  
되면 혈액속으로 유리가 증가되어 효소 활성도가 높아진다.  
<sup>56)</sup> 둥굴레군에서 중성지방 및 유리지방산 수준이 높았으  
로 간의 손상으로 경미한 지방변성이 추정되어거나 둥굴레  
와 Se을 병용하여 섭취시켰을 때 다른 결과를 보여주었고  
간 손상을 어느 정도 보호해주는 Se의 작용으로 추정된다.

## 결 론

본 실험에서는 한국산 야생식용식물 중 혈당강하 효과가  
있는 둥굴레 BuOH 분획물과 항산화제인 Se을 STZ로 당  
뇨를 유발시킨 흰쥐에게 14일간 경구투여하여 다음과 같은  
결론을 얻었다.

1) 둥굴레 BuOH 분획물과 Se 투여에 따른 흰쥐의 체중  
변화는 정상군에서는 체중증가를 보였으나 대조적으로 당  
뇨 실험군에서는 체중감소가 나타났다. Se군이 체중감소가  
가장 많이 나타났으며 둥굴레군과 둥굴레-Se병용군은 비  
슷한 수준을 나타내었고, 당뇨대조군은 가장 적게 감소가  
일어났다. 장기의 무게를 100g당으로 환산하였을 때 신장  
의 무게와 간장의 무게는 둥굴레군과 둥굴레-Se병용군에  
서 비교적 높게 나타났으며, 비장의 무게는 Se군에서 비교  
적 낮게 나타났으며 췌장의 무게는 모든 실험군이 정상군보

다 높게 나타났다.

2) 둥굴레 BuOH 분획물과 Se투여에 따른 혈장 중의 포  
도당 수준은 경구투여 14일 후 당뇨 대조군에 비하여 둥굴  
레군, 둥굴레-Se병용군 및 Se 군에서 감소를 보였으며,  
인슐린함량은 정상군에서 당뇨대조군에서보다 높게 나타났  
으며 실험군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다.

3) 둥굴레 BuOH 분획물과 Se 투여에 따른 간장과 근육  
의 glycogen 함량은 모든 실험군에서 낮은 경향을 나타내  
었지만 유의적인 차이는 보이지 않았다.

4) 혈장 cholesterol 함량은 정상군에 비하여 모든 당뇨  
실험군에서 높게 나타났으며 14일 후에는 당뇨실험군들이  
당뇨대조군에 비하여 유의적으로 낮았다. 간장 cholesterol  
함량은 둥굴레군과 둥굴레-Se 병용군에서 당뇨대조군에  
비하여 유의적으로 낮게 나타났다. 혈장 중성지방의 함량은  
당뇨대조군에 비하여 모든 실험군에서 낮게 나타났으며, 간  
장 중성지방의 함량은 Se의 첨가로 유의적으로 감소되었음을  
나타내었다. 혈장유리지방산의 함량은 당뇨대조군에 비  
하여 둥굴레군과 둥굴레-Se병용군에서 낮게 나타났다. 혈  
장 HDL-cholesterol 함량은 당뇨대조군에 비하여 모든 실  
험군에서 높게 나타났으며 둥굴레-Se병용군에서 가장 높  
게 나타났다

5) 간장 및 신장의 지질과산화물의 함량은 당뇨대조군에  
비하여 둥굴레군, 둥굴레-Se병용군 및 Se군에서 유의적으  
로 감소되었으며, 폐의 지질과산화물의 함량은 정상군과 당  
뇨실험군에서 비슷한 함량을 나타내었다

6) 혈장 AST와 ALT 활성도는 당뇨대조군에 비하여  
AST 활성도는 모든 당뇨실험군에서 감소하였으나 유의적  
인 차이를 보이지 않았고, ALT 활성도는 둥굴레군에서 높  
게 나타났으며 Se의 첨가로 인하여 활성도가 현저하게 낮  
아졌다.

이상의 연구결과 둥굴레나 Se을 독립적으로 섭취하는 것  
보다는 병용하여 섭취하는 것이 고혈당과 지질과산화적 손  
상을 완화시키는데 기여함을 알 수 있었다

## Literature cited

- Lee JC. Todays therapy for diabetes, Shinil Co., 1995
- Narle A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soell JS, Joslin's, Diabetes Mellitus 12th ed., Lea & Febiger, Philadelphia. 1985
- Screening for diabetes. *Diabetes Care* 13:7-9, 1990
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 241:2035-2038, 1979
- Yoshida D, Matsumoto T. Isolation of 2-Amino-9H-pyrido-2, 3-b-indole and 2-amino-3-methyl-9HO pyrido 2, 3-b indole as mutagens from pyrolysis product of tryptophan. *Agric Biol Chem* 43:1155, 1979

- 6) Kada T, Morita K, Inoue T. Animutagenic action of vegetable factor on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate. *Mutation Res* 53: 351-353, 1978
- 7) Lai CN, Butler MN, Matney TS. Antimutagenic activities of common vegetables and their chlorophyll content. *Mutation Res* 77: 245-250, 1980
- 8) Mendez CM, Stoecker BJ. The role of the diet in improving glycemic control. In: Javanovic L, Peterson CM, eds. *Nutrition and diabetes*, pp.15-36, Alan R. Liss Inc, New York, 1985
- 9) Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 12: 553-564, 1989
- 10) Akhtar MS, Khan QM, Khalq T. Effects of *Euphorbia prostrata* and *Fumaria paviflora* in normoglycemic and alloxan-treated hyperglycemic rabbits. *Planta Medica* 50: 138-142, 1984
- 11) Choi JS, Chung HY, Han SY. A Preliminary study on hypocholesterolemic and hypoglycemic activities of some medicinal plants. *Kor J Pharmacogn* 21: 153-157, 1990
- 12) Kim TH, Yang KS, Whang SH. Studies on the physicochemical activities of *Commelinaceae Herba* extract on the normal and the streptozotocin-induced hyperglycemic rats, Thesis collection. *SM Pharmacogn Sci* 7: 39-59, 1991
- 13) Villa A, Paya H, Hortiguela MD, Cortes D. Tornentic acid, a new hypoglycemic agent from *Poterium anisetoioes*. *Planta Medica* 52: 43-45, 1986
- 14) Urano S, Midori HH, Tochihi N, Matsuo M, Shiraki M, Ito H. Vitamin E and the susceptibility of erythrocytes and reconstituted liposomes to oxidative stress in aged diabetics. *Lipids* 26: 58-61, 1991
- 15) Behrens WA, Madere R. Vitamin C and vitamin E status in the spontaneously diabetic BB rat before the onset of diabetes. *Metabolism* 40: 72-76, 1991
- 16) Prichard KA, Patel ST, Karper CW, Newman HAI, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effects of dietary vitamin E in streptozotocin-induced diabetic rats. Increased lipoprotein lipase activity in livers of diabetic rats fed high dietary vitamin E. *Diabetes* 35: 278-281, 1986
- 17) Frielovich I. The biology of oxygen radicals. The superoxide radical as an agent of oxygen toxicity superoxide dismutase provides an important defense. *Sci* 201: 875-880, 1978
- 18) Choi WK. Effects of dietary vitamin E on the antioxidative defense mechanism and metallothionein synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats, Hyosung Women's University, Ph.D. Thesis, 1994
- 19) Burk RF. Recent developments in trace element metabolism and function: Newer roles of selenium in nutrition. *J Nutr* 119: 1051-1054, 1989
- 20) Beck MA. The influence of antioxidant nutrients on viral infection. *Nutr Rev* 56: 140-146, 1998
- 21) Hathcock JN. Vitamins and minerals Efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 66: 427-437, 1997
- 22) Lee TB. Illustrate flora of Korea. Hangmoonsa, 1985
- 23) Lim SJ, Kim SY, Lee JW. The effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *Korea J Nutr* 28: 585-594, 1995
- 24) Lim SJ, Kim GJ. Hypoglycemic effect of *Polygonatum Odoratum* var. *Puriflorum* Ohwi extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 28: 727-736, 1995
- 25) Gold G, Manning M, Heldt A, Nowlain R, Pettit JR, Grodsky GM. Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin. *Diabetes* 30: 634-638, 1981
- 26) Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. Diabetogenic action of streptozotocin. Relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 48: 2129-2139, 1969
- 27) Rabbo E, Terkildsen TC. On the enzymatic determination of blood glucose. *Scandinav J Lab Invest* 12: 402-407, 1960
- 28) Desbuquois B, Aurbach GB. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 732-738, 1971
- 29) Hassid WZ, Abraham X. Chemical procedures for analysis of polysaccharides In: *Methods in Enzymology* 3. Academic press, pp.34-50, 1957
- 30) Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 19: 1350-1356, 1973
- 31) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul C Fu. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *J Clin Chem* 20: 470-475, 1974
- 32) Giegel JL, Ham SB, Clema W. Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *J Clin Chem* 21: 1575-1581, 1975
- 33) 金井 泉, 他. 臨床検査提要. 改訂第29版, 1983
- 34) Finely PR, Schifman RB, Williams RJ, Luchi DA. Cholesterol in high-density lipoprotein. Use of Mg<sup>2+</sup>/dextran sulfate in its measurement. *Clin Chem* 24: 931-933, 1978
- 35) Uchyma M, Miura M. Determination of malondialdehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278, 1978
- 36) Reitman S, Frankel S. A colorimetric method the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 28: 58-63, 1957
- 37) Rao M, Blane K, Zonnenberg M. PC-STAT. dept. Food Sci Univ Georgia, 1985
- 38) Forman S, Estilow ML, Vailenko P. STZ diabetes alters immunoreactive β-endorphin levels and pain perception after 8wk in female rats. *Diabetes* 35: 1309-1313, 1996
- 39) 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
- 40) Fisher KJ, Stewart JK. Phenylethanolamin N-methyltransferase in the basis of STZ diabetic rats. *Endocrinology* 119: 2586-2589, 1986
- 41) Sexton WL. Skeletal muscle vascular transport capacity in diabetic rats. *Diabetes* 43: 225-231, 1994
- 42) Lee JS, Son HS, Maeng YS, Chang YK, Ju JS. Effects of buckwheat on organ weight, glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Kor Nutr* 27: 819-827, 1994
- 43) Shon KH, Kim SH, Ghoi JW. Pretreatment with nicotinamide to prevent the pancreatic enzymes change by streptozotocin in rat. *J Kor Soc Food Nutr* 21: 117-123, 1992
- 44) Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 36: 429-451, 1985
- 45) Lee SJ, Choe WK, Cha BK, Yang JA, Kim KY. Effects of vitamin E and selenium on the antioxidative defense system in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 29: 22-31, 1996
- 46) Meglasson MD, Burch PT, Berner DK, Najafi H, Matschinsky FM. Identification of glucokinase as an alloxan-sensitive glucose sensor of the pancreatic β-cells. *Diabetes* 35: 1163, 1986
- 47) O'Meara NMG, Devery RAM, Owens D, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. Cholesterol metabolism in alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 39: 626-633, 1990
- 48) Choi JW, Sohn KH, Kim SH. Effects of nicotinamide on the serum lipid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Kor Soc Food Nutr* 20: 306-311, 1991
- 49) Kim MW, Park MH, Kim KH. Effects of mushroom protein-bound polysaccharides on blood glucose levels and energy metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 30: 743-750, 1997
- 50) Nikkila EA, Kekki M. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism* 22: 1-22, 1973
- 51) Caprio S, Amiel S, Tamborlane WV, Gelfand RA, Sherwin RS. Defective free fatty acid and oxidative glucose metabolism in NIDDM during hypoglycemia. *Diabetes* 39: 134-141, 1990

- 52) Choi SK, Yoon KH, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK, Park WK, Kim SW. The relationship between the postprandial HDL subfraction and triglyceride in diabetes mellitus. *J Kor Diabetes Assoc* 10 75-80, 1988
- 53) Elchebly M, Pulcini T, Porokhov B, Berthenene F, Ponsin G. Multiple abnormalities in the transfer of phospholipids from VDL and LDL to HDL in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 26:216-233, 1996
- 54) Whanger PD, Butler JA. Effects of various dietary levels of selenium as selenite or selenomethionine on tissue selenium levels and glutathione peroxidase activity in rats. *J Nutr* 118 846-852, 1988
- 55) Paccio G, Baccari GC, Frascatore S, Sellitti S, Pisanti FA. The vitamin-E derivative U-83836-E in the low dose streptozotocin-treated mouse. Effects on diabetes development. *Diabetes Res and Clin Practice* 30 :163-171, 1995
- 56) Lim SS, Kim MH, Lee JH. Effect of *Artemisia princeps var orientalis* and *Circum japonicum var ussuricense* on liver function, body lipid, and bile acid of hyperlipidemic rat. *Kor J Nutr* 30:797-802, 1997