

흑진미 과피 용매분획물 투여시 당뇨 유발 흰쥐의 혈당 및 혈중 지질함량에 미치는 영향

정하숙* · 한혜경

덕성여자대학교 자연과학대학 식품영양학과

Effects of the Fractions of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi* on Plasma Glucose and Lipid Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ha Sook Chung* and Hye Kyoung Han

Department of Foods and Nutrition, Duksung Women's University

We have investigated the effects of the solvent soluble fractions from the aleurone layer of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi* on plasma glucose and lipid levels in streptozotocin-induced diabetic rats. Sprague-Dawley rats were divided into 6 groups, normal, diabetic control, and four experimental groups. Diabetes mellitus was induced by injection of streptozotocin(45 mg/kg body weight) into tail vein, and fraction of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi* was administered orally in experimental rats for 14 days. The body weight, glucose, cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, free fatty acid level, and aminotransferase activities were analyzed. It was identified that acetone and anthocyanin fractions significantly reduced the levels of glucose, triglyceride, and free fatty acid in plasma of diabetic rats. And HDL-cholesterol levels of acetone and anthocyanin groups were higher than those of diabetic control group. From these data, it can be postulated that acetone and anthocyanin fractions might possess rather potent hypoglycemic and hypotriglyceridemic properties in streptozotocin-induced diabetic rats.

Key words: *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi*, diabetes, glucose level, lipid level

서 론

식생활의 서구화 및 현대문명의 발달로 인한 외식증가로 해마다 각종 성인병 발생이 증가하고 있으며 이와 관련된 합병증이 심각한 문제로 대두되고 있다⁽¹⁾. 췌장 β -cell에서 분비되는 insulin 분비장애와 말초조직에 대한 insulin 저항으로 인해 야기된 고혈당(hyperglycemia)이 특징인 당뇨병(diabetes mellitus)은 이질성 질환(heterogenous disease)⁽²⁾으로서 당 대사는 물론 단백질, 지질 및 전해질 대사 등과 관련된 대사성 질환을 수반한다^(3,4). 당뇨병이 오랜기간동안 치료하지 않은 채 지속되는 경우 혈액 순환장애를 비롯한 신경병증(neuropathy), 망막변증(retinopathy), 신증(nephropathy) 및 백내장(cataract) 등 만성적인 합병증을 야기시키는데, 이는 당 대사 이상으로 인해 생체 세포막에 지질과산화물(lipid peroxidates) 생성을 촉진시키며 조직의 과산화적 손상을 초래한다. 한편

최근에는 혈청 지질이상이가 크게 관심을 갖게 되었는데, 이는 당뇨병에 의한 주된 사망원인이 되고 있는 동맥경화증과 고지혈증의 관계가 알려졌기 때문이다⁽⁵⁾.

당뇨병은 유전적 요인과 더불어 후천적 환경요인, 즉 비만, 식생활, 운동부족 및 stress 등에 의해 영향을 받는 질병으로^(6,7), 특히 식이를 통한 적절한 혈당조절이 당뇨병 예방 및 치료의 궁극적인 목표이며 여러가지 합병증을 예방하기 위해 매우 중요한 요인^(8,9)으로 작용하고 있다. 당뇨병은 완치가 어렵기 때문에 일단 발병하면 '끝없는 치료'를 받아야 한다. 최근에는 인슐린 유전자 치료법을 이용한 연구가 진행되고 있으며 손상된 췌장을 대신해 간에서 인슐린과 비슷한 효과를 내는 인슐린 유도체를 분비토록 하므로써 환자의 혈당을 정상으로 유지하고 합병증을 막는 데 초점을 맞추고 있으나⁽¹⁰⁾, 아직 동물실험 단계에 머물고 있어 실용화되기까지는 상당한 기간이 소요될 것으로 보인다. 따라서 일상의 식이를 통해 상승된 혈당을 감소시킬 수 있는 생리활성 화합물에 관한 지속적인 연구가 요구되고 있다.

흑진미(*Oryza sativa* cv. *Heugjinmi*)는 보통의 쌀과 비교시 맛, 색깔 및 기능적 측면에서 보다 더 우수한 가치를 나타내므로 그 수요가 꾸준히 증가하고 있다. 흑진미를 매일 섭취하는 경우 인체의 조절기능이 개선되고 면역기능을 강화시

*Corresponding author : Ha Sook Chung, Department of Foods and Nutrition, Duksung Women's University, 419 Ssangmoon-dong, Dobong-ku, Seoul 132-714, Korea
Tel: 82-2-901-8593
Fax: 82-2-901-8442
E-mail: hasook@duksung.ac.kr

켜 노쇠방지 및 질병예방 등에 효과가 있다고 구전되고 있다⁽¹¹⁾. 국내에서 흑진미에 함유된 신규 생체기능성 화학물질에 관한 연구가 수년전부터 시작되었으며, 주요 색소성분인 cyanidin-3- β -D-glucoside의 항산화⁽¹²⁾, 항미생물⁽¹³⁾ 및 항돌연변이 작용⁽¹⁴⁻¹⁶⁾이 보고되었고, 품종별 이화학 성분^(17,18) 및 색소성분의 안전성⁽¹⁹⁻²²⁾ 등이 연구된 바 있으나, 기타 생리활성에 관한 연구는 매우 저조한 상태라고 볼 수 있다. 한편 외국의 연구를 보면 쌀겨에 함유된 다당체의 antitumor 연구⁽²³⁾, 배아로부터 lectin 분리⁽²⁴⁾ 및 항산화물질 등에 관한 연구^(25,26)가 발표되었으며, 주요 색소성분인 anthocyanin계 화합물의 기능적 특징^(27,28) 및 다당체 연구^(29,30)가 주류를 이루고 있다.

연구자는 독특한 맛과 색으로 인해 점차적으로 수요가 증가하고 있는 한국산 흑진미 과피의 ethanol 추출물을 streptozotocin(STZ)으로 당뇨상태가 야기된 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐에게 각각 1.0 g/kg body weight 및 2.0 g/kg body weight씩 2주간 경구 투여한 결과, 1.0 g을 투여한 군이 당뇨대조군과 비교시 혈액 내 당질대사 및 지질과산화 억제에 유의적인 효과가 있음을 확인한 바 있다⁽³¹⁾. 본 연구는 activity-guided fractionation 및 isolation 방법⁽³²⁾에 따라 흑진미 과피에 함유된 식물화학성분 중 STZ으로 당뇨 유발시 혈당 및 지질 함량에 영향을 보이는 활성물질을 검색하기 위한 것으로, *in vivo*하에서 실험동물에 미치는 영향을 확인하므로써 안전성이 높고 우수한 품질의 건강식품 개발을 위한 기초자료로 제공될 수 있으리라 기대된다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용한 흑진미(*Oryza sativa* cv. *Heugjinmi*)는 경기도 수원 소재 농촌진흥청 작물시험장 수도재배과로부터 도정과정을 거쳐 과피 부분만을 공급받아서 사용하였다.

활성성분의 추출 및 분획

예비실험을 통해 확립된 계통분획법에 따라 용매분획 및 유효 활성성분의 분리를 위한 세분획(subfractionation)을 시도하였다. 즉, methanol(MeOH) 추출물, acetone, 1.0% HCl-MeOH(anthocyanin) 및 H₂O 가용성 분획 등으로 용매 분획을 실시하여 4 종류의 분획물을 얻은 후 감압농축하여 동물 실험에 이용하였다. 1.0% HCl-MeOH 분획물은 흑진미 과피의 주요 색소성분인 anthocyanin계 생리활성 화합물을 얻기 위해 사용되었다.

생리활성 검색

실험동물 사육: 경기도 오산 소재 삼육 실험동물(주)로부터 공급받은 200~230 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 실험환경에 적응시키기 위해 일주일간 고형사료(SamYang Genetics, Inc.)로 예비사육한 후 난괴법(randomized complete block design)에 의해 모두 6군으로 나눈 뒤 2주간 사육시켰다. 총 6군은 각각 정상군(Normal), 당뇨 대조군(STZ-control), MeOH 추출물 첨가군, acetone 가용성 분획물 첨가군, 1.0% HCl-MeOH 가용성 분획물 첨가군(anthocyanin 분획물) 및 H₂O 가용성 분획물 첨가군으로 구분하여 실험에 사용하였다. 실험

동물에서 사용된 각 용매 분획물들의 1회 투여량은 체중 kg 당 500 mg을 5% Tween 80 용액에 녹여 사용하였으며, 정상군과 당뇨 대조군은 5% Tween 80 용액을 일정한 시간에 경구투여하고 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

실험동물의 당뇨유발: 16시간 절식시킨 실험동물 중 정상군을 제외한 모든 실험군에 STZ을 꼬리정맥에 1회 주사하여 당뇨를 유발시켰다. STZ은 췌장의 β -cell에만 특이적으로 작용하여 다른 신체기관에 영향을 주지 않으며 insulin의 결핍으로 고혈당을 유발⁽³³⁾시킨다. STZ 투여량은 용량에 따른 혈당농도 및 체중에 미치는 영향을 확인한 실험⁽³⁴⁾을 통해 가장 완만한 체중감소를 보인 45 mg/kg body weight 농도를 사용하며, 0.01 M의 citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 꼬리 정맥에 주사한 후 24시간 후에 안구정맥총에서 취한 혈액을 원심분리한 후 혈당을 측정하여 당뇨발생 여부를 확인하였다. STZ을 투여한 후 약 7시간이 지나면 혈당이 급격히 감소하고 insulin 농도가 상승하다가 점차적으로 서서히 혈당이 상승되고 24시간 이후 췌장 β -세포의 파괴로 인하여 300 mg/dL 이상의 혈당치를 나타내면 당뇨가 유발⁽³⁵⁾된 것으로 간주하였다. 정상군은 동량의 citrate buffer를 꼬리 정맥에 주사하였다.

혈액 채취: 매 4일 간격으로 실험동물을 ethyl ether로 마취시킨 후 안구정맥총에서 채혈하여 3,000 rpm에서 원심분리한 후 혈장을 취해 포도당 및 cholesterol 함량을 측정하였다. 실험 마지막 날인 2주일 후에는 마취시킨 실험동물을 단두로 희생시킨 후, heparinized tube에 혈액을 모아 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 취하여 분석용 시료로 사용하였다.

시료분석

체중 측정: 체중은 매일 일정한 시각, 동일한 순서를 따라 동물용 체중계로 측정하였다.

혈액 분석: Hematocrit치는 microhematocrit법^(36,37)으로 모세관에 혈액을 넣어 microcapillary centrifuge로 고속원심침전시켜 원심분리한 후 packed cell volume을 microcapillary reader로 측정하여 %로 표시하였다. Aspartate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)의 활성도를 알아보기 위하여 Reitman-Frankel법⁽³⁸⁾에 의해 제조된 kit(Youngdong Pharmaceutical Co.)를 사용하여 측정하였다. 포도당은 glucose oxidase법⁽³⁹⁾에 의한 glucose kit(Youngdong Pharmaceutical Co.)에 의하여 측정하였고, cholesterol은 효소법⁽⁴⁰⁾을 이용한 cholesterol kit(Youngdong Pharmaceutical Co.), HDL-cholesterol⁽⁴¹⁾은 침전법 중의 변법에 근거한 HDL-cholesterol(Kukjae Pharmacia Co.), 중성지방 함량은 Trinder법⁽⁴²⁾에 의한 kit(Youngdong Pharmaceutical Co.), 유리지방산 함량⁽⁴³⁾은 ACS-ACOD 효소법을 이용한 NEFAZYME-S kit(Shinyang Chemical Co.)를 사용하여 비색법으로 분석하였다.

통계처리

당뇨유발 흰쥐의 혈당 및 혈중 지질함량에 미치는 각 용매 분획물들의 효과는, 분석 후 얻어진 모든 data의 평균 및 표준편차를 통해 확인하였다. 각 비교군들간의 차이에 의한 유의성은 PC-Stat program⁽⁴⁴⁾을 이용하여 F-test로 검정한 후 L.S.D. 검사법으로 확인하였다.

Table 1. Body weights in normal and diabetic rats fed on the fractions of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi*¹⁾

Experimental groups	Initial BW ^{NS2)} (g)	Final BW (g)	Weight gain (g/14 day)
Normal	227.5±9.0	269.9±16.0 ^{a3)}	42.4± 8.9 ^a
STZ-control	223.5±7.1	217.9±12.3 ^b	-5.6± 9.7 ^b
Methanol extract	226.6±9.9	229.3±31.0 ^b	2.6±21.7 ^b
Acetone fraction	229.6±9.9	235.0±20.0 ^b	5.5±16.1 ^b
Anthocyanin fraction	226.4±10.5	235.8±22.1 ^b	9.4±16.9 ^b
Aqueous layer	228.8±8.6	232.7±22.0 ^b	3.9±15.4 ^b

¹⁾Values are mean±S.D., n=6~8

²⁾NS: not significant at the 5% level

³⁾Values with different superscript within the significantly different at 5% level

Table 2. Effect of the fractions of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi* on hematocrit levels (%) and plasma AST and ALT activities in normal and diabetic rats (KA unit/L)¹⁾

Experimental groups	Hematocrit ²⁾	AST	ALT
Normal	41.8±6.4	167.5±17.2 ^{a3)}	36.0± 3.7 ^a
STZ-control	44.7±2.7	198.9±22.7 ^{ab}	71.6±13.2 ^b
Methanol extract	45.3±1.4	220.5±80.2 ^b	47.3±17.4 ^b
Acetone fraction	45.0±1.4	224.1±45.1 ^b	46.5±17.3 ^b
Anthocyanin fraction	45.0±1.4	196.5±26.7 ^{ab}	47.7± 8.6 ^b
Aqueous layer	45.3±1.4	110.9±21.3 ^c	39.5±10.6 ^b

¹⁾Values are mean±S.D., n=6~8

²⁾NS: not significant at the 5% level

³⁾Values with different superscript within the column are significantly different at 5% level

결과 및 고찰

체중 변화량

흑진미 용매 분획물 투여에 따른 실험동물의 체중변화를 Table 1에 제시하였다. 각 군별 실험동물의 체중은 당뇨 대조군과 흑진미 용매 분획 투여군에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 정상군에서는 유의하게 높은 체중을 보였다. 즉, 정상군은 실험 14일 동안 42.4 g의 체중증가를 보인데 반해 당뇨 대조군은 오히려 5.6 g이 감소하였다. 또한 당뇨 실험군의 경우 각 용매 분획물들의 투여가 체중을 증가시키기는 하였으나 유의적인 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 STZ 유발 당뇨 흰쥐에서 급격한 체중감소가 일어난다는 Furuse 등⁽⁴⁵⁾, Odaka 등⁽⁴⁶⁾ 및 Fisher 등⁽⁴⁷⁾의 연구보고와 일치함을 보여주고 있다.

Hematocrit치, ALT 및 AST 활성도에 미치는 영향

흑진미 각 용매 분획물 투여시 hematocrit치, ALT 및 AST 활성도에 미치는 영향이 Table 2에 나타나 있다. Hematocrit치는 정상군과 비교시 당뇨 대조군과 당뇨 실험군에서 유의적인 차이를 보이지 않았으며, 이는 당뇨 흰쥐와 정상 흰쥐의 hematocrit치가 매우 유사하다는 연구보고^(48,49)와 매우 일치함을 보여주고 있다. ALT와 AST는 간장 세포에 다량 존재하는 효소로 간장 손상시 세포외로 유출되어 혈중 농도가 증가하므로써 간 손상 지표로 이용되고 있으며⁽⁵⁰⁾, 본 실험결과 혈장 ALT 활성도는 당뇨 대조군에 비해 모든 실험군에서 감소되었으나 유의적인 차이를 보이지 않았으며, AST 활성도는 당뇨 실험군 중 aqueous layer 투여군의 경우 당뇨 대조군에 비해 유의적으로 감소하였다.

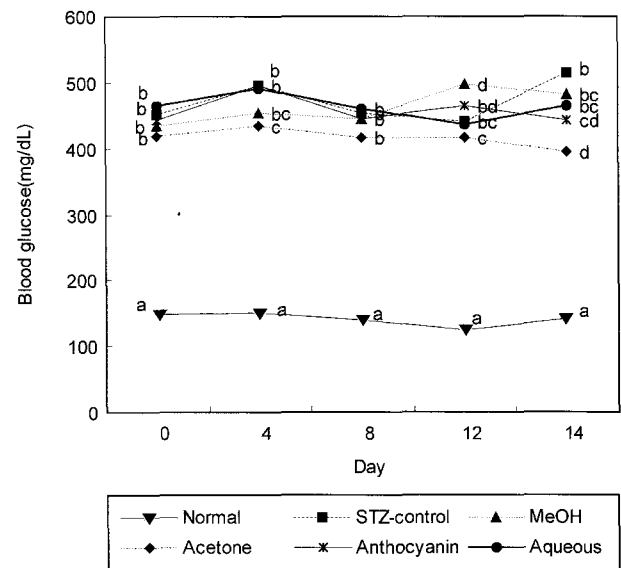


Fig. 1. Plasma glucose levels in normal and diabetic rats fed on the fractions of *Oryza sativa* cv. *Heugjinmi*

Different letter on the top of the line indicates significant difference between groups at p<0.05

혈당에 미치는 영향

흑진미 용매 분획물을 투여한 후 매 4일 간격으로 혈당치를 측정된 결과는 Fig. 1과 같다. 정상군에서는 실험기간동안 혈당치의 변화없이 정상 혈당치를 유지하였으나, 당뇨 대조군에서는 혈당이 꾸준히 증가하여 정상군과 비교시 유의적으로 높은 수치를 나타내었다. 각 당뇨 실험군들과의 차이를 보면, 실험 4일째 혈당치가 당뇨 대조군보다 acetone 분

Table 3. Effect of the fractions of *Oryza sativa* cv. *Heuginmi* on cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride and free fatty acid(FFA) in plasma in normal and diabetic rats¹⁾

Experimental groups	Cholesterol (mg/dL) ²⁾	HDL-cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	FFA (μ Eq/L)
Normal	130.2 \pm 44.4	43.3 \pm 6.6 ³⁾	23.7 \pm 7.6 ^a	357.7 \pm 90.8 ^a
STZ-control	90.6 \pm 39.9	46.2 \pm 5.3 ^a	142.5 \pm 57.2 ^b	977.1 \pm 324.1 ^b
Methanol extract	140.0 \pm 87.4	44.5 \pm 4.7 ^b	114.2 \pm 117.7 ^{bcd}	850.3 \pm 486.8 ^{bc}
Acetone fraction	82.6 \pm 20.4	61.8 \pm 7.3 ^c	39.3 \pm 32.4 ^{ac}	506.5 \pm 198.8 ^a
Anthocyanin fraction	93.1 \pm 17.7	56.7 \pm 10.9 ^{bc}	61.9 \pm 32.9 ^{acd}	572.5 \pm 194.3 ^{ac}
Aqueous layer	146.8 \pm 43.2	49.3 \pm 9.0 ^{ac}	126.3 \pm 124.2 ^{bd}	670.7 \pm 388.1 ^{abc}

¹⁾Values are mean \pm S.D., n=6~8

²⁾NS: not significant at the 5% level

³⁾Values with different superscript within the column are significantly different at 5% level

획물 투여군에서 유의적으로 감소하였고, 실험 14일째는 당뇨 대조군에 비해 모든 용매 분획물 투여군에서 감소하였으며, acetone과 anthocyanin 분획 투여군에서는 유의적으로 낮은 혈당치를 보여주었다.

본 연구결과, STZ 및 alloxan으로 당뇨유발 후 인삼 및 구기자 butanol 분획을 투여한 경우 인슐린 투여시와 동일한 효과의 혈당조절이 가능했다는 보고^(51,52)와 같이, 흑진미 acetone 및 anthocyanin 용매 분획물에 함유된 생리활성 성분이 인슐린과 유사한 작용을 할 수 있을 것으로 추정되며 이를 구명하기 위한 보다 더 정밀한 연구가 지속되어야 할 것이다. STZ은 췌장 베타세포에 세포독성작용을 나타내며, 실험동물에 투여하는 경우 β -세포 파괴에 의하여 인슐린 분비 기능이 감소하고 당뇨병성 상태를 유발시킬 수 있다. STZ이 당뇨병성 작용을 나타내는 기전은 췌장 β -세포내의 nicotinamide adenosine dinucleotide(NAD)의 농도를 감소시키고 이러한 NAD 농도감소가 해부병리학적 변화를 유발시키는 것으로 알려져 있다⁽⁵³⁾.

혈장의 지질함량에 미치는 영향

흑진미 과피 각 용매 분획물 투여 후 실험동물의 혈장 중 cholesterol, high density lipoprotein(HDL)-cholesterol, 중성지방(TG) 및 유리지방산(FFA) 함량 변화는 Table 3과 같다. 혈장 cholesterol 함량은 당뇨 대조군과 비교시 acetone 분획물 투여시 감소하였으나 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 또한 혈장 cholesterol 함량도 각 실험군간의 유의적인 차이를 보이지 않았으며, 이같은 결과는 Moon 등의 연구결과⁽⁵⁴⁾와 일치하고 있다. 혈장 HDL-cholesterol 함량은 정상군과 당뇨 대조군간에는 차이를 보이지 않았으나, 당뇨 대조군에 비해 acetone과 anthocyanin 분획물 투여군에서 유의적으로 증가하였다. HDL-cholesterol 상승의 부분적 원인은 very low density lipoprotein(VLDL) 감소로 인한 HDL 내부의 중성지방이 cholesterol로 대치되거나 VLDL 대사증가로 ester화 되지 않은 cholesterol이 HDL로 전달되고 HDL의 대사가 저하되기 때문⁽⁵⁵⁾인 것으로 알려져 있다. 혈장 중성지방 함량은 당뇨 대조군이 정상군과 비교시 6배 가량 증가하였으며, 모든 용매 분획물 투여군이 당뇨 대조군보다 낮은 수치를 나타냈으며, 특히 acetone 분획물 투여군에서는 유의적으로 감소하였다. 흔히 조절되지 않은 당뇨병 환자의 경우, hypertriglyceridemia 현상이 자주 발견되며 HDL-cholesterol의 감소를 볼

수 있으며⁽⁵⁶⁾, 대규모 집단을 대상으로 한 연구에서도 hypertriglyceridemia는 연령, 체중과 관계없이 모든 당뇨병 환자에서 높은 빈도로 발견된다⁽⁵⁷⁾.

혈장 유리지방산 함량은 정상군에 비해 당뇨 대조군에서 모두 유의적으로 증가하였으며, 당뇨 대조군 중 acetone 및 anthocyanin 분획물 투여군에서 유의적으로 감소하였다. 비만이나 당뇨병 상태에서 관찰되는 혈액 내 유리지방산 증가⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾는 체내 인슐린 저항을 초래할 수 있으며⁽⁶¹⁾, 혈액 유리지방산 증가로 인해 야기된 근육 지방산 산화 증가가 피루브산 탈수소효소를 억제함으로써 세포내 포도당 산화가 감소된다⁽⁶²⁾. 이로 인해 당뇨병 환자의 경우, 혈액 내 유리지방산과 포도당 신합성의 증가 및 당 이용 감소로 인해 고혈당이 초래된다^(59,63-65)고 볼 수 있다.

당뇨병 환자의 대사적 특징은 혈당농도 상승과 비정상적인 지질대사로서, 총 중성지방과 VLDL-cholesterol 증가 및 HDL-cholesterol의 감소이며, 이러한 증상이 당뇨병의 주요 합병증인 관상동맥 질환의 위험인자로 판명됨에 따라, 부작용이 적고 비교적 안정한 천연 생리활성 물질의 섭취를 통해, 상승된 혈당, 지질 및 지단백 농도를 조절하므로써 당뇨 개선은 물론 합병증으로 인한 위험을 감소시킬 수 있으리라 기대된다.

요 약

본 연구는 streptozotocin으로 유발된 당뇨 흰쥐에게 흑진미 과피에서 추출한 각 용매 분획물을 14일간 경구투여한 후 혈당과 지질함량을 분석하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

당뇨 대조군과 비교시 모든 용매 분획물 투여군에서 실험동물의 체중이 증가되었으나 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 또한 acetone과 anthocyanin 분획물 투여시 실험 14일째에 혈당, 중성지방 및 유리지방산이 당뇨 대조군과 비교시 유의적으로 감소되었으며, 혈장 HDL-cholesterol 함량은 유의적으로 증가하였다. 이같은 결과는 흑진미 과피에 존재하는 특정 생리활성 물질이 실험 당뇨쥐의 혈당 및 혈중 지질함량 감소에 효과가 있음을 보여주고 있다.

감사의 글

이 논문은 1999년도 한국학술진흥재단의 연구비에 의하여 연구되었음. (KRF-99-041-G00129)

문헌

1. The theory of clinical pharmacology. Soc. Kor. Clin. Pharm. Hee-Sung Pub. (1988)
2. Narle, A., Krall, L.P, Bradley, R.F., Christlieb, A.R. and Soell, J.S. Joslin's, Diabetes Mellitus 12th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1985)
3. Kannel, W.B. and McGee, D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 241: 2035-2038 (1979)
4. Saudek, C.D. and Eder, H.A. Lipid metabolism in diabetes mellitus. Am. J. Med. 66: 843-852 (1979)
5. Assmann G. Lipid metabolism disorder: detection and treatment. 5: Treatment of hyperlipidemia in manifest coronary heart disease, diabetes mellitus and hypertension. National cholesterol initiative. Fortschr. Med. 109: 361-363 (1991)
6. Wilson, P.W.F., Anderson, K.M. and Kannel, W.B. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study. Am. J. Med. 80: 3-9 (1986)
7. Morris, R.D., Rimm, D.L., Hartz, A.J., Kalkhoff, R.K. and Rimm, A.A. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 33,662 adult white women. Am. J. Epidemiol. 130: 112-121 (1989)
8. Medalie, J.H., Papier, C.M. and Goldbourt, U. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. Arch. Int. Med. 35: 811-817 (1975)
9. Feskens, E.J.M. and Kromhout, D. Cardiovascular risk factors and the 25 years incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen study. Am. J. Epidemiol. 130: 1001-1008 (1989)
10. Lee, H.C., Kim, S.J., Kim, S.S., Shin, H.C. and Yoon, J.W. Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. Nature 408: 483-488 (2000)
11. Kim, M.S., Hahn, T.R. and Yoon, H.H. Saccharification and sensory characteristics of Sikhe made of pigmented rice. Korean J. Food Sci. Technol. 31: 672-677 (1999)
12. Choi, S.W., Kang, W.W. and Osawa, T. Isolation and identification of anthocyanin pigments in black rice. Food Biotechnol. 3: 131-136 (1994)
13. Cho, J.Y., Moon, J.H., Seong, K.Y. and Park, K.H. Antimicrobial activity of 4-hydroxybenzoic acid isolated and identified from rice hull. Biosci. Biotechnol. Biochem. 62: 2273-2276 (1998)
14. Kang, M.Y. Screening of antimutagenic substances in rice. J. East Asian Soc. Dietary Life 5: 79-87 (1995)
15. Kang, M.Y., Choi, Y.H. and Nam, S.H. Inhibitory mechanism of colored rice bran extract against mutagenicity induced by chemical mutagen mitomycin C. Agric. Chem. Biotechnol. 39: 424-429 (1996)
16. Nam, S.H. and Kang, M.Y. *In vitro* inhibitory effect of colored rice bran extracts carcinogenesis. Agric. Chem. Biotechnol. 40: 307-312 (1997)
17. Ha, T.Y., Park, S.H., Chang, C.H. and Lee, S.H. Chemical composition of pigmented rice varieties. Korean J. Food Sci. Technol. 31: 336-341 (1999)
18. Ryu, S.N., Park, S.Z. and Ho, C.T. High performance liquid chromatographic determination of anthocyanin pigments in some varieties of black rice. J. Food Drug Anal. 6: 729-736 (1998)
19. Kang, M.Y. and Nam, Y.J. Studies on bread-making quality of colored rice (Suwon 415) flours. Korean J. Soc. Food Sci. 15: 37-41 (1999)
20. Kim, K.S. and Lee, J.K. Effects of addition ratio of pigmented rice on the quality characteristics of *Seolgiddeok*. Korean J. Soc. Food Sci. 15: 507-511 (1999)
21. Cho, J.A. and Cho, H.J. Quality properties of *Injulmi* made with black rice. Korean J. Soc. Food Sci. 16: 226-231 (2000)
22. Song, S.J., Lee, Y.S. and Lee, C.O. Volatile flavor components in cooked black rice. Korean J. Food Sci. Technol. 32: 1015-1021 (2000)
23. Pelkonen, K.H. and Hanninen, O.O. Cytotoxicity and biotransformation inducing activity of rodent beddings: a global survey using the Hepa-1 assay. Toxicol. 122: 73-80 (1997)
24. Tabary, F., Font, J. and Bourrillon, R. Isolation, molecular and biological properties of a lectin from rice embryo: relationship with wheat germ agglutinin properties. Arch. Biochem. Biophys. 15: 79-88 (1987)
25. Bohm, H., Boeing, H., Hempel, J., Raab, B. and Kroke, A. Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic disease. Z. Ernahrungswiss. 37: 147-163 (1998)
26. Minamiyama, Y., Yoshikawa, T., Tanigawa, T., Takahashi, S., Naito, Y., Ichikawa, H. and Kondo, M. Antioxidative effects of a processed grain food. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 40: 467-477 (1994)
27. Koide, T., Kamei, H., Hashimoto, Y., Kojima, T. and Hasegawa, M. Antitumor effect of hydrolyzed anthocyanin from grape rinds and red rice. Cancer Biother. Radiopharm. 11: 273-277 (1996)
28. Osawa, T. Protective role of rice polyphenols in oxidative stress. Anticancer Res. 19: 3645-3650 (1990)
29. Tanigami, Y., Kusumoto, S., Nagao, S., Koikeguchi, S., Kato, K., Kotani, S. and Shiba, T. Partial degradation and biological activities of an antitumor polysaccharide from rice bran. Chem. Pharm. Bull. 39: 1782-1787 (1991)
30. Takeshita, M., Nakamura, S., Makita, F., Ohwada, S., Miyamoto, Y. and Morishita, Y. Antitumor effect of RBS (rice bran saccharide) on ENNG-induced carcinogenesis. Biother. 4: 139-145 (1992)
31. Chung, H.S., Han, H.K., Ko, J.H. and Shin, J.C. Effect of the ethanol extract from aleurone layer of anthocyanin-pigmented rice on blood glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. J. Food Sci. Nutr. 6: 176-179 (2001)
32. Shin, K.H. Woo, W.S., Lim, S.S., Shim, C.S., Chung, H.S., Kennelly, E.D. and Kinghorn, A.D. Elgonica-dimers A and B, two potent alcohol metabolism inhibitory constituents of *Aloe arbore-scens*. J. Nat. Prod. 60: 1180-1182 (1997)
33. Wright, J.R. and Lacy, P.E. Synergistic effects of adjuvants, endotoxin, and fasting on induction of diabetes with multiple low doses of streptozotocin in rats. Diabetes 37: 112-118 (1988)
34. Gold, G., Manning, M., Heldt, A., Nowlain, R., Pettit, J.R. and Grodsky, G.M. Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin: lack of protection by exogenous superoxide dismutase. Diabetes 30: 634-638 (1981)
35. Junod, A., Lambert, A.E., Stauffacher, W. and Renold, A.E. Diabetogenic action of streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. J. Clin. Invest. 48: 2129-2139 (1969)
36. Medical laboratory technology and clinical pathology. 2th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, USA (1969)
37. Bauer, J.D. In clinical laboratory methods. 9th ed. Mosby Co., St. Louis, USA pp.188-189 (1982)
38. Reitman, S. and Frankel, S.A. Colorimetric method the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. Am. J. Clin. Pathol. 28: 58-63 (1957)
39. Raabo, E. and Terkildsen, T.C. On the enzymatic determination of blood glucose. Scandinavian J. Lab. Invest. 12: 402-407 (1960)
40. 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)
41. Finley, P.R., Schiffman, R.B., Williams, R.J. and Luchti, D.A. Cholesterol in high-density lipoprotein: Use of Mg²⁺/dextran sulfate in its measurement. Clin. Chem. 24: 931-933 (1978)
42. Giegel, J.L., Ham, S.B. and Clema, W. Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. J. Clin. Chem. 21: 1575-1581 (1975)
43. 金井 泉 他. 臨床検査法提要. 改訂 第 29 版 (1983)
44. Rao, M., Blane, K. and Zonnenberg, M. PC-STAT. Dept. Food Sci., Univ. Georgia Co., Georgia, USA (1985)
45. Furuse, M., Kimura, C., Mabayo, R.T., Takahashi, H. and Okumara, J. Dietary sorbose prevents and improves hyperglycemia in genetically diabetic mice. J. Nutr. 123: 59-65 (1993)
46. Odaka, H. and Matsuo, T. Ameliorating effects of an intestinal

- disaccharidase inhibitor AO-128, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Jpn. J. Nutr.* 45: 33-38 (1992)
47. Fisher, K.J. and Stewart, J.K. Phenylethanolamin N-methyltransferase in the basis of STZ diabetic rats. *Endocrinol.* 119: 2586-2589 (1986)
 48. Harvey, J.N., Jaffa, A.A., Margolium, H.S. and Mayfield, R.K. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 39: 299-304 (1990)
 49. Brooks, D.P., Nutting, D.F., Crofton, J.L. and Share, L. Vasopressin in rats with genetic and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 38: 54-57 (1989)
 50. Urano, S., Midori, H.H., Tochihi, N., Matsuo, M. and Shraki, M. Vitamin E and the susceptibility of erythrocytes and reconstituted liposomes to oxidative stress in aged diabetics. *Lipids* 26: 58-61 (1991)
 51. Huh, I.H. and Kim, D.Y. Effect of ginseng butanol fraction on streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *Yakhak Hoeji* 27: 215-220 (1983)
 52. Sheo, H.J., Jun, S.J. and Lee, M.Y. Effect of *Lycii fructus* extract on experimentally induced liver damage and alloxan diabetes in rabbits. *J. Korean Soc. Food Nutr.* 15: 136-143 (1986)
 53. American Hospital Formulary Service. Drug information. 93 ed. pp. 642-646 American Society of Hospital Pharmacists. Inc., Wisconsin, USA (1993)
 54. Moon, D.H., Jeong, H.B., Ahn, M.S., Ahn, B.J., Shin, J.M., Jeong, A.C., Cho, Y.J., Nam, H.W. and Yoo, H.J. Antioxidative effect of melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean Metab.* 13: 45-51 (1998)
 55. Eisenberg, S. High density lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.* 25: 1017-1058 (1984)
 56. Barrett-Connor, E., Grundy, S.M. and Holdbrook, M.J. Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am. J. Epidemiol.* 115: 657-663 (1982)
 57. Barrett-Connor, E. and Wingard, D.L. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 118: 489-496 (1983)
 58. Golay, A., Swislock, A.L.M., Chen, Y-D.I. and Reaven, G.M. Relationship between plasma fatty acid concentration, endogenous glucose production and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metab.* 36: 692-696 (1987)
 59. Frazee, E., Donner, C.C., Swislock, A.L.M., Chou, Y-AM., Chen, Y-DI. and Reaven, G.M. Ambient plasma fatty acid concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61: 807-811 (1985)
 60. Chen, Y.I., Golay, A., Swislock, A.L.M. and Reaven, G.M. Resistance to insulin stimulation of glucose uptake in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64: 17-21 (1987)
 61. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N. and Newsholme, E.A. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785-789 (1963)
 62. Foley, J.E. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15: 773-784 (1992)
 63. Consoli, A., Nurjham, N., Capani, F. and Gerich, J. Predominant role for gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 38: 550-557 (1989)
 64. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E. and Simonson, D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metab.* 38: 387-395 (1989)
 65. Groop, L.C., Bonadonna, R.C. Delprato, S., Ratheiser, K., Zyck, K., Ferrannini, E. and DeFronzo R.A. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 84: 205-213 (1989)

(2001년 5월 28일 접수)