

등글레 섭취가 Streptozotocin 유발 당뇨병 쥐의 *In vivo* 인슐린 작용에 미치는 영향

최 현 주[§] · 김 양 언

인제대학교 의생명공학대학 임상병리학과, 바이오헬스 소재 연구센터

Effects of *Polygonatum odoratum* on *In vivo* Insulin Activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Choi, Hyun Ju[§] · Kim, Yang Eon

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Biomedical Science and Engineering,
Biohealth Products Research Center, Inje University, Gimhae 621-749, Korea

ABSTRACT

This study investigated the *in vivo* insulin function of *Polygonatum odoratum* in normal and diabetic male Sprague-Dawley rats. Diabetes mellitus was induced by an i.p. injection of streptozotocin. Normal and diabetic rats were assigned to the diet groups of the control basal diet and *Polygonatum odoratum* diet. The animals were fed the diet and water *ad libitum* for 15 days. Initial and final body weights, total food intake and serum glucose and insulin levels were measured. An insulin suppression test was performed to elucidate the insulin function in the peripheral tissues. The results showed that the final serum glucose levels significantly decreased in the diabetic rats on the *Polygonatum odoratum* diet compared with the diabetic rats on the control diet. The final serum insulin levels were increased in the diabetic rats on the *Polygonatum odoratum* diet compared with the diabetic rats on the control diet. The *in vivo* function of the insulin increased in the diabetic rats on the *Polygonatum odoratum* compared with the diabetic rats on the control diet. These data indicate that *Polygonatum odoratum* may be beneficial in improving the *in vivo* insulin function in streptozotocin-induced diabetic rats. (*Korean J Nutrition* 36(3): 239~244, 2003)

KEY WORDS : *polygonatum odoratum*, hypoglycemic plant, diabetes mellitus, *in vivo* insulin function.

서 론

우리나라의 당뇨병 유병률은 공복 혈당 수치 126 mg/dl 을 기준¹⁾으로 하면 전체 유병률이 7.8%이며 40세 이상의 연령에서 보면 유병률이 12.5%로써 선진국 수준의 높은 수치를 보이고 있어서 국민건강 면에서 매우 심각하다 하겠다.²⁾ 특히 제 2 형 당뇨병 환자의 경우에 있어서 우선적으로 인슐린 저항성의 증가가 관련이 있지만 이들에게서 인슐린 분비 기능의 결함도 발견되어서 당뇨병 치료에 어려움을 나타내고 있다.³⁾ 당뇨병은 장기간 동안 치료하고 관리해야 하는데 있어서 식사 요법은 필수적인 것으로써 매우 중요하며⁴⁻⁶⁾ 이에 따라서 새로운 식소재에 대한 관

심이 증가하고 있고⁷⁻¹⁴⁾ 이러한 소재에 대한 효능을 검증하는 연구들이 필요하게 되었다.

등글레 (*Polygonatum odoratum*)는 백합과 (*Liliaceae*)에 속하는 다년초 식물로 근경은 한방과 민간에서 지갈, 강장, 허약체질 보강 등의 목적으로 많이 이용된다.¹⁵⁾ 임 등¹⁶⁻¹⁸⁾에 의하면 등글레 추출 분획물을 당뇨병쥐에 투여한 결과 혈당 강하 효능이 있음이 밝혀졌고, 또한 등글레 식이를 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 대상으로 섭취하게 한 후에 공복 혈당 수치를 측정된 결과, 유의적 수준으로 감소하였다고 보고된 바 있다. 이와 같이 등글레가 탁월한 혈당강하 효능이 있음에 착안하여서, 본 연구에서는 등글레의 혈당강하 효능에 대한 기전을 알아보려 하는 목적으로 당뇨병쥐를 대상으로 하여서 일정기간 동안 등글레를 섭취시킨 한 후에 내인성 인슐린 분비를 억제시키고 혈청 인슐린 수치를 외인성 인슐린을 정주하여서 steady-state로 고정시킨 상태에서 포도당 이용에 대한 인슐린 작

접수일 : 2003년 1월 17일

채택일 : 2003년 2월 17일

[§]To whom correspondence should be addressed.

용을 살펴보았다.

실험재료 및 방법

1. 실험동물

체중 300 g 정도의 Sprague-Dawley계의 웅성 쥐를 환경에 적응시키기 위하여 7일간 pellet diet로 예비사육하였다. 당뇨병은 D-glucosamine의 N-nitroso 유도체로 췌장의 β -cell에만 선택적으로 작용하여 당뇨병을 유발시킨다고 알려진 streptozotocin을 이용하여 유발하였다.¹⁹⁻²¹⁾ 즉, streptozotocin을 pH 4.5의 신선한 0.01 M citrate buffer에 용해하여 45 mg/kg Bwt로 복강 주사하였고, 정상군은 당뇨병군과 동일한 스트레스를 주기 위하여 0.01 M citrate buffer를 복강에 주사하였다. 당뇨병 쥐는 6시간 절식 혈당이 300 mg/dl 이상인 쥐만 선별하여 실험에 사용하였다.

15일간의 실험기간 동안에 실험동물의 식이와 물은 자유롭게 섭취하게 하였다. 실험동물의 사육조건은 stainless steel cage에 개별 사육하였으며, 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 50% 전후로 하였고 명암주기는 12시간 (day light 06 : 00~18 : 00)으로 하였다.

2. 실험식이

본 실험실에서는 경남 함안 지방에서 재배된 국산 등글레(지산식품, 함양)를 구하여서 분말화하였다. 정상쥐 ($n = 14$)와 당뇨병 쥐 ($n = 13$)를 식이 투여 종류에 따라 대조식이군과 등글레식이군으로 각각 나누었다. 기본식은 단백질 급원으로 카제인, 탄수화물 급원으로 옥수수 전분, 지방 급원으로 옥수수기름, 미네랄 mix, 비타민 mix를 사용하여 Table 1과 같이 조제하였다. 등글레식이군은 20% 등글레식을 조제하였는데, 등글레에 함유되어있는 단백질, 탄수화물, 지방, 무기질, 섬유질 성분 (지산식품 제공 자료)을 고려하여 기본 식이에서 제한으로써 열량 함량을 비롯하여 일반적인 영양소 함량이 가능한 범위에서 식이군간에 서로 유사하도록 하였다. 조제한 식이는 신선한 상태를 유지하기 위하여 냉장 보관하여 사용하였다.

3. 체중변화와 식이 섭취량

식이 공급 첫날의 체중을 초기 (initial) 체중으로 하였고, 15일째의 체중을 마지막 (final) 체중으로 하여서 체중변화를 관찰하였다. 식이 공급은 매일 일정한 시간에 공급하였으며, 식이 공급량에서 흘린 양을 제한 양을 식이 섭취량으로 하였고, 15일 동안의 식이 섭취량을 총식이 섭취량으

Table 1. Composition of diets (%)

Ingredients	Control	PO
Casein	20.0	17.2
Corn starch	61.0	44.6
Corn oil	8.0	9.08
Choline barbitate	0.2	0.2
DL-Methionine	0.3	0.3
Cholesterol	1.0	1.0
AIN-76 Mineral mixture	3.5	2.78
AIN-76 Vitamin mixture	1.0	1.0
Cellulose	5.0	3.44
<i>Polygonatum odoratum</i>	0	20.0

로 하였다.

4. 혈당과 인슐린의 측정

혈당은 glucose oxidase method (Sigma Chemical Co.)를 이용하여 505 nm에서 분광광도계 (Amersham Pharmacia Biotech)로 흡광도를 측정하였다. 혈청 인슐린은 rat insulin radioimmunoassay kit (Linco Research, Inc)를 사용하여 γ -count기 (Packard Instrument Inc.)로 측정하였다.

5. 인슐린 억제 실험

인슐린 억제 실험 (insulin suppression test)은 실험 식이를 섭취한 정상쥐와 당뇨병 쥐를 대상으로 실험 마지막 날 실험동물을 6시간 동안 절식시킨 후에 실시하였다. 즉, 우측 경정맥을 분리하여 PE 20 tubing을 삽입하여 정주액을 정주하였다. 정주액은 glucose (중외제약, 8 mg/kg/min · Bwt), insulin (Novo Nordisk, Denmark, 2.5 mU/kg/min · Bwt), propranolol (Sigma Chemical Co., 1.7 $\mu\text{g/kg/min}$ · Bwt), epinephrine (제일제약, 0.8 $\mu\text{g/kg/min}$ · Bwt), bovine albumin (Sigma Chemical Co., 65 $\mu\text{g/kg/min}$ · Bwt)으로 조제하였다. 정주하는 시간은 총 160분으로써, 혈당치가 안정되는 기간인 마지막 40분 동안에 10분 간격으로 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당과 인슐린 측정에 이용하였다. 모든 과정에서 쥐의 체온은 열기구를 이용하여서 $37\sim 38^\circ\text{C}$ 가 항상 유지되도록 하였다.

6. 통계처리

모든 실험 결과는 SAS를 이용하여 각 실험군의 평균과 표준오차를 계산하고, $p < 0.05$ 수준에서 one-way ANOVA test를 한 후 Turkey's multiple range test에 의해 각 실험군 간의 유의차를 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 체중 변화 및 식이 섭취량

정상쥐와 당뇨병쥐의 실험 첫날 체중은 유사하였으나, 실험 마지막날 체중은 정상쥐에서 등글레식이군이 대조식이군에 비하여 유의적으로 낮았고 당뇨병쥐에서는 등글레식이군과 대조식이군은 서로 유의적인 차이가 없었다 (Table 2). 총 식이 섭취량 (Table 2)은 정상쥐에서 등글레식이군이 대조식이군에 비하여 유의적으로 낮았으며 이는 등글레의 독특한 향미 때문인 것으로 사료된다. 따라서 정상쥐에 있어서 등글레식이군의 체중이 감소한 것은 식이 섭취량이 감소한 것 때문인 것으로 설명할 수 있다. 한편 당뇨병쥐에 있어서 등글레식이군이 대조식이군에 비하여서 식이섭취량이 유의적으로 낮음에도 불구하고 실험 마지막날의 체중은 두 군간에 유사하였는데, 이는 등글레식이에 의하여서 당뇨병이 호전되는 것과 일치한다. 임 등¹⁷⁾은 당뇨병쥐에게 등글레 분획물을 14일간 투여한 결과, 체중감소율이 낮아지는 경향이 있었으나 당뇨병쥐의 대조식이군에 비하여서 유의적으로 큰 차이는 아니었다고 보고하였다.

2. 혈청 포도당 농도

정상쥐군과 당뇨병쥐군의 혈당 농도는 Table 3에 나타

내었다. 정상쥐에서 등글레식이군과 대조식이군의 실험 첫날의 혈당은 유사한 수치를 보였으며, 당뇨병쥐에서 등글레식이군, 대조식이군의 실험 첫날 혈당도 유사한 수치를 보였다. 정상쥐에서 등글레식이군과 대조식이군의 실험 마지막날 혈당은 실험 첫날 혈당과 별다른 차이가 없었으나, 당뇨병쥐에서 등글레식이군의 실험 마지막날 혈당은 실험 첫날 혈당보다 66.5%가 감소함을 보였다. 등글레의 혈당 강하 효능은 타 연구에서 이미 보고된 바가 있다. 즉, 임 등^{16,17)}에 의하면 특히 등글레의 BuOH 분획물^{16,17)}과 물 분획물¹⁶⁾을 정상쥐와 streptozotocin으로 당뇨병을 유발시킨 흰쥐에 12일 또는 14일 동안 경구 투여한 결과, 당뇨병쥐에서 등글레 분획물군이 당뇨병쥐 대조군에 비하여서 낮은 혈당 수치를 보였으며 등글레의 BuOH 분획물의 경우에 28.2%의 혈당 감소 효과가 있었음을 보고하였다. 또한 *Polygonatum officile*의 근경을 methanol로 추출하여 정상 생쥐와 streptozotocin으로 당뇨병을 유도한 생쥐에게 복강 투여한 결과, 정상 생쥐 및 당뇨병 생쥐에서 혈당을 유의적으로 감소시켰다고 하였다.²²⁾ 한편, 제 2형 당뇨병 모델인 KK-Ay mice의 경우에서도 *Polygonatum sibiricum*과 *Polygonatum officinale* 근경의 methanol 추출물을 복강에 주사하여 4시간 후에 혈당이 감소됨을 보고된 바 있다.²³⁾ 최근의 *Rhizoma polygonati Odorati*의 수용성 추출물을 당뇨병 생쥐와 흰쥐에게 투여한 Chen 등²⁴⁾의 실

Table 2. Changes in body weights and total food intakes in normal and streptozotocin-induced diabetic rats fed *Polygonatum odoratum* during a 15-day period

	Normal rats		Diabetic rats	
	¹ CONT (n = 6)	² PO (n = 8)	CONT (n = 7)	PO (n = 6)
Body weight (g)				
Initial	344.8 ± 1.0 ^a	343.1 ± 2.9 ^a	346.4 ± 3.1 ^a	345.2 ± 2.8 ^a
Final	362.8 ± 9.0 ^a	279.6 ± 12.7 ^b	227.7 ± 8.4 ^c	231.8 ± 8.1 ^c
Total food intakes (g)	397.7 ± 17.6 ^a	202.9 ± 31.1 ^{bc}	235.9 ± 18.9 ^b	133.5 ± 7.9 ^c

¹CONT: control diet, ²PO: *Polygonatum odoratum* diet, Values are means ± SE. Within a line, values with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

Table 3. Changes in serum glucose and serum insulin levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats fed *Polygonatum odoratum*

	Normal rats		Diabetic rats	
	¹ CONT (n = 6)	² PO (n = 8)	CONT (n = 7)	PO (n = 6)
s-glucose (mg/dl)				
Initial	99.8 ± 3.6 ^a	104.0 ± 3.2 ^a	347.1 ± 9.0 ^b	340.2 ± 14.5 ^b
Final	102.0 ± 4.0 ^a	98.0 ± 3.8 ^a	336.4 ± 15.2 ^b	114.0 ± 10.4 ^c
s-insulin (ng/dl)				
Initial	16.4 ± 0.2 ^a	15.6 ± 0.3 ^a	5.4 ± 0.3 ^b	4.5 ± 0.3 ^b
Final	16.3 ± 0.3 ^a	15.8 ± 0.4 ^a	4.9 ± 0.5 ^b	7.4 ± 0.5 ^c

¹CONT: control diet, ²PO: *Polygonatum odoratum* diet, Values are means ± SE. Within a line, values with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

험에서 4주간 투여 후 당뇨병 생쥐에서 공복 혈당과 당화 헤모글로빈을 감소시켰고 포도당 내성을 향상시켰다고 보고하였다. 한편, 임상적 연구¹⁸⁾에 의하면 병원에 입원 중인 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 대상으로 등글레 식이를 섭취하게 한 후에 공복 혈당 수치가 유의적 수준으로 감소하였으며, 효과적인 혈당 저하를 위한 등글레의 1일 섭취량은 10~15 g 정도가 적절한 것으로 나타났으며, 혈당 수치가 높은 환자일수록 등글레 식이의 혈당 저하 효과가 우수하였고, 합병증이 많은 당뇨병 환자의 경우에서도 공복시 혈당 강하 효과가 있는 것으로 보고하였다.

3. 혈청 인슐린 농도

정상쥐과 당뇨병쥐의 실험 첫날과 실험 마지막 날의 혈청 인슐린 농도를 Table 3에 나타내었다. 정상쥐에 있어서 등글레식이군과 대조식이군의 실험 첫날 혈청 인슐린 농도는 유사하였으며, 당뇨병쥐에 있어서도 등글레식이군과 대조식이군의 실험 첫날 혈청 인슐린 농도가 유사하였다. 정상쥐와 당뇨병쥐의 실험 첫날 혈청 인슐린 농도는 유의적인 차이가 있었다. 실험 마지막날 인슐린 농도를 실험 첫날의 인슐린 농도와 비교하여서 인슐린 변화 정도를 살펴보면 당뇨병쥐의 등글레식이군의 경우 64.4%가 증가하여서 대조식이군의 경우와 유의적인 차이가 있었다. 임 등¹⁷⁾의 연구에서는 streptozotocin으로 당뇨병을 유도한 흰쥐에서 등글레군의 혈장 인슐린 농도는 당뇨병 대조군의 경우와 비교하여서 통계적으로 유의적인 차이를 보이지 않았지만 다소 높음을 보고하였다.

4. 인슐린 억제 실험 결과

인슐린 억제 실험은 생체내의 인슐린에 대한 말초 조직의 예민도를 측정하기 위한 것으로써 외부에서 일정한 속도로 주입되는 epinephrine과 propranolol에 의하여서 내인성 인슐린 분비가 억제되며, insulin과 glucose에 의하여서 내인성 포도당 분비가 억제된다. 정주를 시작하여 120분이 경과하면 steady-state serum insulin level (SSSI)은 동일하게 된다. 이 때에 steady-state serum glucose level (SSSG)은 안정치를 유지하게 되는데 이 수치는 인슐린에 대한 말초 조직에서 포도당의 이용 정도, 즉 말초 조직의 인슐린 예민도의 정도를 반영한 것이라 할 수 있다. 즉 당뇨병군의 대조식이군에서 SSSG가 높은 것은 말초 조직의 포도당 이용률이 낮고 인슐린 예민도의 정도가 낮다는 것을 의미한다. 정상쥐와 당뇨병쥐의 SSSG와 SSSI 수치는 Fig. 1과 2에 나타내었다. 정상쥐에 있어서 등글레식이군과 대조식이군의 SSSG는 정상 범위를 유지하였다. 한편, 당뇨병쥐에서 대조식이군의 SSSG는 정상쥐에서 대

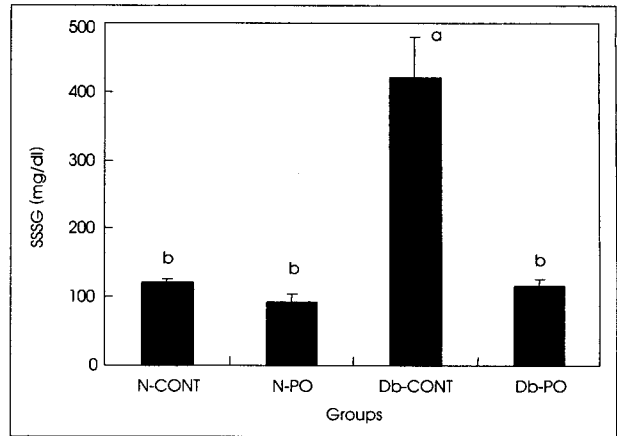


Fig. 1. Steady-state serum glucose levels (SSSG) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats fed *Polygonatum odoratum*. N-CONT: Normal rats on control diet, N-PO: Normal rats on *Polygonatum odoratum* diet, D-CONT: Diabetic rats on the control diet, D-PO: Diabetic rats on *Polygonatum odoratum* diet, SSSG: steady-state serum glucose level. Values are means ± SE., Values with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

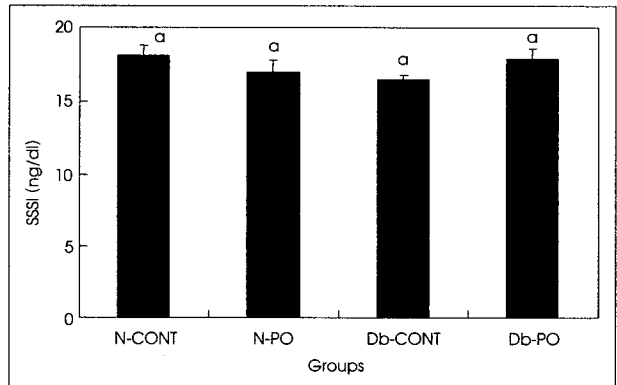


Fig. 2. Steady-state serum insulin levels (SSSI) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats fed *Polygonatum odoratum*. N-CONT: Normal rats on control diet, N-PO: Normal rats on *Polygonatum odoratum* diet, D-CONT: Diabetic rats on the control diet, D-PO: Diabetic rats on *Polygonatum odoratum* diet, SSSI: steady-state serum insulin level. Values are means ± SE., Values with different superscripts are significantly different at p < 0.05.

조식이군보다 약 3.5배 높았으며, 이에 반하여서 당뇨병쥐의 등글레식이군은 정상 범위를 유지하였다. 한편, 정상쥐와 당뇨병쥐의 SSSI는 모든 식이군에서 서로 유사한 수치를 보였다. 이러한 결과는 당뇨병쥐의 대조식이군에서 인슐린에 대한 말초 조직의 반응에 있어서 장애가 있음을 시사하며, 당뇨병쥐가 등글레식이를 섭취하였을 때에 인슐린 예민도가 향상되었음을 의미한다.

Kimmerling 등²⁵⁾은 정상인과 포도당 불내성 (glucose intolerance)을 가지는 사람을 대상으로 인슐린 억제 실험을 실시한 결과, 당뇨병 환자에서는 SSPG가 정상인보다 높아서 당뇨병 환자에서 인슐린에 대한 조직 감수성이 차

이가 있음을 시사하였다. Reaven 등²⁶⁾은 포도당 불내성을 나타내는 모든 환자에서 정상인에 비해 SSPG가 뚜렷하게 증가함을 보고하였으며, 당뇨병의 상태가 진행될수록 이 수치가 높았다고 보고하였다.

결론

혈당 강하 기능이 있는 한국산 기능성 식물인 둥글레가 체내 인슐린 반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 정상 흰쥐와 streptozotocin으로 유도한 당뇨병 흰쥐에게 15 일 동안 둥글레를 경구 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 체중변화는 정상쥐의 대조식이군을 제외한 모든 군에서 감소하였다. 총 식이 섭취량은 일반적으로 둥글레식이군이 대조식이군보다 유의적으로 낮았다. 특히 당뇨병쥐에서 둥글레식이군이 식이섭취량이 적음에도 불구하고 실험 마지막 날의 체중은 대조식이군과 유사하였다.

2) 실험 첫날의 혈당은 정상쥐에 있어서 두 식이군 간에 유사하였고, 당뇨병쥐에서도 두 식이군 간에 서로 유사하였다. 그러나 실험 마지막날의 혈당은 정상쥐에서는 별다른 차이가 없었으나, 당뇨병쥐의 둥글레식이군은 대조식이군에 비하여서 유의적으로 낮았다.

3) 실험 첫 날의 혈청 인슐린 수치는 정상쥐에 있어서 둥글레식이군과 대조식이군이 서로 유사하였으며, 실험 마지막 날의 인슐린수치도 두 식이군 간에 차이가 없었다. 당뇨병쥐에서 실험 첫 날의 혈청 인슐린 수치는 정상쥐보다 유의적으로 낮았으며, 두 식이군 간에는 서로 유사하였다. 그러나 실험 마지막 날의 혈청 인슐린 농도는 당뇨병쥐의 둥글레식이군이 대조식이군에 비하여서 유의적으로 낮았다.

4) Steady-state serum glucose level은 정상쥐에서는 두 식이군 간에 유의적인 차이가 없었으며, 당뇨병쥐에서는 둥글레식이군이 대조식이군에 비하여 유의적으로 낮았다. 한편 steady-state serum insulin level은 모든 군에 비슷한 수치이었다.

이상의 연구 결과, 혈당강하 기능이 있는 둥글레는 streptozotocin으로 유도한 당뇨병쥐에서 혈청 인슐린 수치를 증가시켰으며, 인슐린에 대한 말초 조직의 감수성을 증가시켜 인슐린 예민도를 증가시켰다. 이러한 결과로써 둥글레의 혈당강하 효능에 대한 기전을 체내 인슐린 예민도가 증가한 것으로써 설명할 수 있으며, 인슐린의 분비 증가나 인슐린의 분해 감소 등의 기전에 대하여서는 향후 연구가 필요하다고 사료된다.

■ 감사의 글

이 논문은 한국과학재단의 연구지원 (R04-2000-000-00062-0)에 의해 수행된 연구 결과의 일부이며 연구비 지원에 감사를 드립니다. 또한 둥글레를 제공하여 주신 지산 식품 (경남, 함양)에 감사를 드립니다.

Literature cited

- 1) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations Committee Report). *Diabetes Care* 22 (1S): 5S-19S, 1999
- 2) Cho NH. Diabetes epidemiology in Korea. *The Journal of Korean Diabetes Association* 25: 1-10, 2001
- 3) Yoon KH. Pathogenesis of type 2 diabetes in Korea. *The Journal of Korean Diabetes Association* 24: 397-403, 2000
- 4) Jeung KH, Kim KH, Han, GH, Bang CW, Choi JH, Kim EJ. Diet treatment using Korean main dishes in the diabetics. *Korean J Internal Medicine* 34: 88-94, 1987
- 5) Park SY, Kim HR. A study on dietary compliance and related variables in non insulin dependent diabetes mellitus patients. *Korean J Nutrition* 27: 356-367, 1994
- 6) Wang KS, Lee SB, Lee HS, Jeon JS, Min KW, Han KA, Kim EJ. Clinical characteristics of diabetic patients controlled by diet and exercise. *The Journal of Korean Diabetes Association* 23: 98-107, 1999
- 7) Park SH, Lee YK, Lee HS. The effect of dietary fiber on gastrointestinal functions and lipid and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 27: 311-322, 1994
- 8) Lim SJ, Kim PJ. Development of recipe for the preparations of *dioscorea japonica* thub and their hypoglycemic effects on diabetes mellitus patients. *Korean J Soc Food Sci* 11: 267-273, 1995
- 9) 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. *Korean J Nutrition* 28: 585-594, 1995
- 10) Lee HS, Choi MS, Lee YK, park SH, Kim UJ. 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. *Korean J Nutrition* 29: 296-306, 1996
- 11) Kim MH, park MH, Kim GH. Effects of mushroom protein-bound polysaccharides on blood glucose levels and energy metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 30: 743-750, 1997
- 12) Lee, KS, Seo JS, Choi YS. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on lipid metabolism in diabetic rats. *Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 960-967, 1998
- 13) Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, et al. Stevioside acts directly on pancreatic β -cell to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine

- triphosphate-sensitive K⁺-channel activity. *Metabolism* 49: 208-214, 2000
- 14) Jin HJ, Ihm SH, Ijm JH. Effect of red ginseng extract on lipid peroxidation in Streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Korean Diabetes Association* 25: 374-383, 2001
 - 15) Ahn DK. Illustrated Book of Korean Medicinal Herbs. Kyohak Publishing Co., pp.660-661, 1998
 - 16) Lim SJ, Kim KJ. Hypoglycemic effect of *Polygonatum Odoratum* var. *Pluriflorum Ohwi* extract in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 28: 727-736, 1995
 - 17) Lim SJ, Kim YS. The effect of Buthanol fraction of *Polygonatum odoratum* with vitamine E on blood glucose levels and lipid peroxidations in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 31: 1385-1393, 1998
 - 18) Lim, SJ, Kim, PJ. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Polygonatum odoratum* consumption in non-insulin dependent diabetics mellitus patients. *Korean J Soc Food Sci* 13: 47-55, 1997
 - 19) Agarwal MK. Streptozotocin: Mechanisms of action. *FEBS letters* 120: 1-3, 1980
 - 20) Rossini AA, Like AA, Dulin WE, et al. Pancreatic beta cell toxicity by streptozotocin anomers. *Diabetes* 26: 1120-1124, 1977
 - 21) Ganda OP, Rossini AA, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 25: 595-603, 1976
 - 22) Kato A, Miura T. Hypoglycemic action of the rhizomes of *Polygonatum officinale* in normal and diabetic mice. *Planta Med* 60: 201-203, 1994
 - 23) Miura T, Kato A. The difference in hypoglycemic action between *polygonati rhizoma* and *polygonati officinalis rhizoma*. *Biol Pharm Bull* 18: 1605-1606, 1995
 - 24) Chen H, Feng R, Guo Y. Hypoglycemic effects of aqueous extract of *Rhizoma polygonati Odorati* in mice and rats. *J Ethnopharmacol* 74: 225-229, 2001
 - 25) Kimmerling G, Javorski C, Olefsky JM. Locating the site (s) of insulin resistance in patients with nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 673-678, 1976
 - 26) Reaven GM, Bernstein R, Davis B. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 60: 80-88, 1976