韓國營養學會誌 36(4) : 335~343, 2003

동과의 섭취가 당뇨 유발 흰쥐의 혈당과 지질대사에 미치는 영향*

임숙자**§ · 정종길*** · 김명화** · 최성숙** · 한혜경** · 박지은**

덕성여자대학교 자연과학대학 식품영양학과,** 동신대학교 한의과대학***

Effects of *Benincasa hispida* Intake on Blood Glucose and Lipid Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats*

Lim, Sook Ja**§ · Jeong, Jong Gil*** · Kim, Myung Wha**
Choi, Sung Sook** · Han, Hye Kyoung** · Park, Ji Eun**

*Department of Foods & Nutrition, College of Natural Sciences,** Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea*
*Department of Herbiology and Prescription, College of Oriental Medicine DongShin University,*** Jeonnam 520-714, Korea*

ABSTRACT

This study was designed to investigate the hypoglycemic effects of *Benincasa hispida* (Wax gourd) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Diabetes was induced in the male rats by intravenous injection of STZ at a dose of 45 mg/kg dissolved in citrate buffer. The diabetic animals then had plasma glucose concentration of above 300mg/dl. The experimental groups were divided into five groups; normal, STZ-control and three Wax gourd groups (5%, 10% and 20% intake groups). Normal and STZ-control groups were fed on a AIN-93 diet and experimental groups were fed a AIN-93 diet with the Wax gourd powder (5%, 10% and 20%/kg diet) for 4 weeks. The body weight, diet intake and feed efficiency ratio (FER) were monitored. The blood glucose and cholesterol levels were determined everyweek. After 4 weeks, the rats were sacrificed and the levels of glucose, insulin, cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride and free fatty acids in plasma and levels of glycogen in liver and muscle were analyzed. Diabetic rats showed the lower weight gain compared to the normal rats. The weight gain and feed efficiency ratios in 15 and 20% Wax gourd groups were higher than in STZ-control group. The plasma glucose levels were significantly lower in all Wax gourd groups than in STZ-control group. The plasma insulin levels in diabetic groups were not significantly different compared to the normal group, but the level of 20% Wax gourd group was higher than other diabetic groups. The experimental diabetic groups showed the higher levels of muscle glycogen compared to STZ-control group. The lower levels of plasma cholesterol were noticed in 20% Wax gourd group throughout the experimental period. The plasma level of triglyceride was elevated in STZ-diabetic control and the levels were slightly decreased in Wax gourd groups. Rats of 10% Wax gourd group showed the lower levels of plasma free fatty acids. It is suggested, from the results, that the possibility of therapeutic or preventive use of Wax gourd to the diabetes mellitus. (*Korean J Nutrition* 36(4) : 335~343, 2003)

KEY WORDS : wax gourd (*Benincasa hispida*), streptozotocin induced diabetic rats, hypoglycemic effect, glycogen, lipid level.

서 론

최근 우리나라는 경제발전과 더불어 식생활 패턴의 변화로 과거와 달리 질병의 양상이 변화되어 1970년대 이후 영양 부족 및 영양불량에서 오는 질환은 감소하는 반면 영양과잉 혹은 불균형에서 오는 퇴행성질환은 지속적으로 증가하고 있다.[1-3]

당뇨병환자의 대사적 특징은 혈당의 상승과 비정상적인 지질대사로 당뇨병 (diabetes mellitus)에서 약 20~70% 정도가 고지혈증 (hyperlipidemia)을 수반하고[4] 동맥경화증을 비롯한 혈관성 장애가 많이 발생하는데 지질대사에 있어서 인슐린의 역할은 중성지방의 저장을 촉진시켜 지방세포에서 지방분해 (lipolysis)를 저해한다. 그러나 인슐린의 분비가 저해되면 중성지방이 가수분해되어 glycerol과 유리지방산으로 분해된다. 지방산은 주요 에너지이기는 하나 acetyl-CoA의 축적을 야기시켜 ketone body의 과다생성을 초래하고 유리지방산이 간장 내에서 중성지방으로 전

접수일 : 2003년 2월 11일
채택일 : 2003년 5월 13일
*This research was funded by STC corporation (2002).
§To whom correspondence should be addressed.

© 2003 The Korean Nutrition Society

환되며 lipoprotein lipase의 활성이 저하되어 고lipoprotein 혈증, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증 등으로 인해 주요 합병증인 혈관성 장애가 초래된다. 당뇨병의 발생 빈도도 점차 증가하여 1960년대에 약 1% 미만으로 추정되던 당뇨병 이환율이 1980년대에 보고된 자료에 따르면 전 인구의 약 3%에 달하는 것으로 추정되고 있고[5-7] 최근 보고에 따르면 허혈성 심장질환의 사망률 보다 당뇨사망률이 최근 10년 사이에 124.5% 증가하였다.[8]

당뇨병은 임상적 측면에서 보면 질병 자체가 큰 질병이라기보다는 가장 두드러진 특성인 만성적 대사장애로 인해 발생하는 여러 합병증이 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고 수명을 단축시킨다. 당뇨병과 같은 질병으로 인하여 유발되는 여러 합병증을 미연에 방지하기 위한 노력들이 지속적으로 이루어지는 것이 중요하며 발병율의 증가를 고려할 때 경제적으로도 의료비용 절감면에서 매우 의미가 크다고 하겠다.

이러한 사회적인 변화와 더불어 구전으로 효능이 인정되었던 식물자원을 이용하여 질병예방 및 치료시 부작용이 문제시되지 않는 식물성식품 자체로 그 기능성이 한층 더 부각되고 있다.

동과 (Wax gourd, ***Benincasa hispida***)는 박과에 속하는 한해살이 덩굴풀로서[9,10] 동과자 (冬瓜子), 과자 (瓜子), 백과 (白子), 수지 (水芝), 지지 (地芝)라고도 하며, 열대 아시아가 원산지이며[11] 현재 우리나라는 전라도 일부 지방에서 재배하고 있고 일본, 중국 및 몽골에서 많이 재배되고 있다. 동과는 원형과 타원형이 있으며 2~3 kg에서 15~20 kg까지 있으나 보통 10 kg 이하로 날로 먹을 수 있고 늙은 오이와 박속의 중간 맛을 지니며 익으면 껍질에 하얀 과분이 붙으며, 과분은 찐득거린다. 동과는 더운 성질을 가지며, 오줌과 변이 잘 나오게 하고, 기침제거, 해독효과가 있고, 소갈 (당뇨병)이나 열독을 풀어주고, 변조증을 낫게 한다.[12] 동과의 과육은 비만증, 당뇨병, 수종병, 간장질환 및 위궤양을 치료하는 효과가 있으며,[13] 대 · 소장 운동기능을 강화시키고 이뇨작용과 변비 억제작용을 한다고 하여 건강식품으로의 선호도가 높아지고 있다. 동의보감[12]에 살찐 사람은 국이나 나물을 만들어서 먹으면 살이 빠진다고 하였고 특히 동과는 비만과 변비 억제와 콜레스테롤 저하. 당뇨 개선에 효과적인 기능성 식품 소재로 연구되고 있으나 아직 초보 단계로써 더욱 많은 연구가 요구된다. 동과는 옛날에는 재배가 왕성하여 동아선, 동아청과, 동아김치, 동아섞박지, 동아만두, 동아정과 및 동아차 등 일상적으로 많은 것을 만들어 먹었다.[14] 최근에는 다이어트와인 동아주,[15] 동아홍삼식초,[16,17] 동아정과에 관한 연구[18]를 하고 있고, flavonoid c-glycoside, acylated glucose와 benzyl glycoside를 포함한 4개의 triterpenes과 2개의 sterols,[19] cucumisin[20]이 분리되었다.

최근 들어서는 식물성식품에 포함되어 있는 미량성분인 phytochemical 들은 영양학적, 생화학적 및 의학적으로 활성이 매우 커서 당뇨 같은 여러 가지 질병을 억제하는 것으로 생각되어지고 있으므로 본 연구에서는 당뇨 유발 흰쥐에게 동과의 분말 투여시 혈당 및 지질대사에 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

본 실험에서 시료로 사용한 동과 (Wax gourd)는 경상북도 청도군에서 2001년 수확하여 건조시켜 분말화한 것을 구입하였다. 동과의 분말시료는 냉장보관하면서 실험식이에 각각 5%, 10% 및 20%가 되도록 첨가하였다.

2. 실험동물 및 식이

실험동물은 체중 220 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 샘타코 (주식회사 샘타코 Biokorea, 오산, 경기도)로부터 구입하여 stainless steel cage에 한 마리씩 넣고 온도 22 ± 2℃에서 고형사료 (삼양사료 주식회사)로 예비사육한 후 5군으로 분류하였다. 한군의 정상군 (normal)과 네군의 당뇨유발군으로 분리하였다. 당뇨유발군은 당뇨대조군 (STZ-control)과 동과 5%섭취군 (Wax gourd 5%), 동과 10%섭취군 (Wax gourd 10%) 및 동과 20% 섭취군 (Wax gourd 20%)의 3가지 당뇨실험군으로 분리하였다. 정상대조군과 당뇨대조군은 AIN-93조제식이[21]를, 실험군의 식이는 AIN-93 조제식이를 변형하여 동물사료로 사용하였다 (Table 1). 즉 분말화한 동과를 각각 5%, 10% 및 20%씩 배합하여 각각의 해당식이를 4주간 공급하였다. 실험식이와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

3. 당뇨 유발

실험동물을 16시간 절식시킨 후 췌장의 β-세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 미치지 않는다고 알려진[22-26] streptozotocin (STZ, Sigma Chemical Co.)을 pH 4.5의 0.01 M citrate buffer에 45 mg/kg b.w.농도로 녹여 꼬리정맥에 주사하였다.[27,28] 당뇨병의 유발 확인은 24시간 후 안구정맥총에서 채혈하여 혈당을 측정하고 혈장 중의 포도당 농도가 300 mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 확인하였다. 정상군은 0.01 M citrate buffer를 당뇨병 유발군과 같은 방법으로 주사하였다.

4. 분석시료채취 및 분석

혈액의 채취는 일주일 간격으로 실험동물을 ether로 마취시킨 후 안구정맥총에서 채혈하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장만을 취해 포도당과 cholesterol 농도를 측정하였다. 실험 4주 후 실험동물을 ether로 마취하고 단두로 희생시킨 후 즉시 heparin으로 처리된 tube에 혈액을 모아 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상징액으로부터 혈장을 취하여 분석용 시료로 사용하였다. 혈액채취 즉시 해부하여 간장과 뒷다리 상단부 근육을 적출하였다. 혈장, 간장 및 근육은 분석시까지 −70℃에서 급속냉동시켜 보관하였다.

당뇨병 유발일을 0 day로 하여 실험기간동안의 식이섭취량을 매일 일정한 시간에 평량하여 1일 섭취한 식이의 양을 측정하고 1주일 단위로 주당 1일 평균 식이섭취량을 구하였고 체중은 매주 일정한 시간에 동일한 순서로 동물용 체중계로 측정하여 체중 변화상태를 관찰하였다. 식이이용효율은 실험 전 기간의 체중증가량을 같은 기간에 섭취한 식이량으로 나누어 계산하였다. 혈장 포도당은 glucose oxidase법[29]에 의하여 제조된 kit (영동제약)를 사용하여 측정하였고, 혈장 인슐린 함량 측정은 RIA (competitive method)방법[30]으로 Gamma counter (Peckard, USA)를 이용하여 정량하였고, 간장과 근육의 glycogen 함량은 Hassid와 Abraham의 방법[31]에 의해 분석하였다. 혈장 cholesterol 농도는 효소법[32,33]을 이용한 kit (영동제약)로, 혈장 HDL-cholesterol 함량은 침전법 중의 한 변법[34]에 기초를 둔 HDL-cholesetol kit (영동제약)로, 혈장 중성지방 농도는 Trinder법[35]에 의해 제조된 triglyceride kit (영동제약)로, 혈장 유리지방산 함량은 SICDIA NEFAZYME 효소법[36]에 의한 free fatty acid kit (신양화학약품주식회사)로 각각 측정하였다. 동맥경화지수 (atherogenic index)를 Haglund 등의 방법[37]에 따라 계산하였다. 지질과산화에 의한 조직의 손상을 알아보기 위하여 간장에서 과산화물 (malondialdehyde, MDA) 함량 측정을 Uchiyama 등[38]의 방법에 따라 측량하였다. 간장에서의 MDA 생성량을 계산하고 Lowry 등의 방법[39]에 따라 단백함량을 정량한 후 이를 nmol/mg protein으로 나타내었다.

Table 1. Compostion of control diet and experimental diets (g/kg diet)

Components	Control[1]	Experimental diet[2]		
		5%	10%	20%
Cornstarch	465.692	438.692	411.692	357.692
Casein	140.0	136.0	132.0	124.0
Dextrinized cornstarch	155.0	155.0	155.0	155.0
Sucrose	100.0	100.0	100.0	100.0
Soybean oil	40.0	39.0	38.0	36.0
Fiber	50.0	38.0	26.0	2.0
Mineral mix[3]	35.0	29.0	23.0	11.0
Vitamin mix[4]	10.0	10.0	10.0	10.0
L-Cystine	1.8	1.8	1.8	1.8
Choline bitartrate	2.5	2.5	2.5	2.5
TBHQ,[5] mg	8.0	8.0	8.0	8.0
Wax gourd	–	50.0	100.0	200.0

1) Control diet: AIN-93 diet
2) Control diet + Wax gourd powder
3) AIN-93 Mineral mixture (g/kg)
4) AIN-93 Vitamin mixture (g/kg)
5) TBHQ: tert-Butylhydroquinone

5. 통계 처리

모든 data는 평균 및 표준편차를 계산하였고 비교군들 간의 유의성 검증은 PC-Stat Program[40]을 이용하여 F-test를 한 후 L.S.D. 검사법으로 확인하였다.

결과 및 고찰

1. 체중변화, 식이섭취량 및 식이이용효율

동과를 4주간 섭취시킨 흰쥐의 체중변화는 Table 2에 나타나있다. 실험동물의 체중변화는 초기 체중에 비해 당뇨가 유발되지 않은 정상대조군에서는 체중이 계속 증가하였으나 (46.6%), 당뇨가 유발된 당뇨대조군은 2.7%가 감소하였다. 이는 정상군이 계속 증가 추세를 보인 반면 STZ 유발 당뇨 흰쥐가 현저한 감소를 보인다는 보고와 일치하는 결과이다. 당뇨쥐의 체중 감소는 당뇨로 인하여 체내대사의 퇴행적 변화 때문이라 할 수 있다.[41-45] 동과를 섭취시킨 당뇨실험군 중 5%섭취군은 초기체중의 4.7%가 감소되었으나 10%와 20%섭취군에서는 3%와 8.6%가 증가하였다. 당뇨시에는 세포의 포도당이용이 저하되어 기아상태의 대사특징을 나타내므로 본 실험의 결과에서 모든 당뇨실험군이 정상군에 비해 유의적으로 낮은 체중증가를

Table 2. Comparison of initial and final body weights of normal and diabetic rats fed on Wax gourd[1]

	Initial BW[NS2] (g)	Final BW (g)	Weight gain (g/28 day)
Normal	239.4 ± 6.1	351.0 ± 21.2[a3]	111.6 ± 21.1[a]
STZ-control	239.1 ± 11.3	232.6 ± 37.1[c]	− 6.6 ± 28.3[bc]
Wax gourd 5%	239.9 ± 9.0	228.7 ± 25.9[c]	−11.2 ± 18.9[c]
Wax gourd 10%	237.1 ± 7.6	244.3 ± 30.0[c]	7.2 ± 27.9[bc]
Wax gourd 20%	237.4 ± 10.6	257.8 ± 30.0[b]	20.3 ± 50.1[b]

1) Values are mean ± S. D., n: 7-9
2) NS: not significant at the 5% level
3) Values with different superscript within the column are significantly different at the 5% level

보인 것은 당연히 추정된 결과라고 본다. STZ 투여에 따른 인슐린 생성부족으로 당뇨가 유발되면 에너지 대사에 이상이 발생하게 되고 체중이 감소한다고 한다.[46] 이 결과는 STZ 투여 후 고혈당과 함께 체중감소가 온다는 보고와 일치하는 것으로 탄수화물의 대사장애로 인하여 조직내 단백질을 분해하여 아미노산을 동원, 포도당신생 (gluconeogenesis)을 초래하여 포도당을 생성시키므로 체중감소가 오는 것으로 생각된다. STZ을 투여한 후 당뇨대조군은 정상대조군에 비하여 심한 체중감소가 있었으며 동과 투여군의 체중감소율이 당뇨대조군에 비하여 다소 둔화되었다. 동과 5%섭취군을 제외한 당뇨실험군에서는 체중증가를 보였다는 점에서 동과의 섭취가 당뇨 동물의 체중손실을 어느 정도 방지하는 효과를 가진다고 볼 수 있다. 식이섭취량 및 식이이용효율은 Table 3과 같다. 정상군과 비교할 때 당뇨실험군에서 뚜렷한 식이섭취량의 증가를 보였는데 이는 실험적으로 STZ에 의해 유발된 당뇨 흰쥐는 정상 흰쥐의 식이섭취량의 1.5내지 2배를 섭취하는 다식증상을 나타낸다고 보고한 Park 등[47]과 Woo 등[48]의 결과와 일치하였다. 1일 평균 식이섭취량을 보면 실험 1주째에는 당뇨대조군에 비해 10%와 20%섭취군에서, 실험 2주째에는 20%섭취군에서 유의적으로 낮아졌으며 실험 3주와 4주째에도 유의적인 것은 아니지만 20% 섭취군에서 적게 섭취하였다. 동과 투여시 당뇨대조군에 비해 식이섭취량이 감소하여 동과가 당뇨의 주요증상인 다식증상을 완화시키는 것으로 사료된다. 식이이용효율도 정상군이 당뇨대조군보다 유의적으로 높게 나타났으며 이는 Choi와 Rhee의 실험[49]에서 당뇨 유발군의 식이효율이 정상군보다 낮게 나타난다는 결과와 일치하였다. 한편 정상군과 동과 10%섭취군 및 20%섭취군에서 양성을 보이었고, 당뇨대조군과 동과 5%섭취군에서는 음성효과를 나타내었다. 당뇨실험군 중 동과 10%섭취군과 20%섭취군은 유의적이지는 않지만 당뇨대조군에 비하여 높은 식이이용효율을 보이었고, 당뇨 실험군간에서는 20%섭취군에서 가장 높은 효율을 보였다.

2. 혈당에 미치는 영향

동과 섭취에 따른 혈장 포도당 농도를 측정한 변화가 Fig. 1에 나타나 있다. 실험기간 중에 STZ 주사로 인하여 당뇨대조군은 정상군에 비해 혈장 포도당 수준이 현저하게 증가하였으며 이러한 증가추세는 실험기간 동안 지속되었다. STZ으로 유도한 당뇨 흰쥐에서 고혈당이 발생하는 이유는 STZ가 췌장의 β-세포를 손상시킴으로써 인슐린 분비가 감소되며 이로 인해 당질대사가 비정상화되어 당 이용은 줄어드는 대신 당신생이 증가되어 발생하는 것으로 알려져 있다.[50~52] 또한 GLUT의 손상으로 인한 특정 조직으로의 포도당 수송의 결함이 체내 전반의 포도당 항상성을 손상시킴으로서 고혈당을 초래한다고 하였다.[53] 실험 4주 후 모든 당뇨실험군은 당뇨대조군에 비하여 유의적으로 낮은 수준을 보이었다. 당뇨대조군은 초기에 비해 177.5%로 증가한데 비해 동과 5%섭취군, 10%섭취군 및 20%섭취군이 각각 155.3%, 156.8% 및 146.0% 증가함을 보였으므로 본 실험 식물 식이 섭취가 당뇨시 급격한 혈당 증가를 억제함을 볼 수 있었다. 동과의 섭취 후 혈장 중의 포도당 수준이 당뇨대조군에 비해 모든 실험군에서

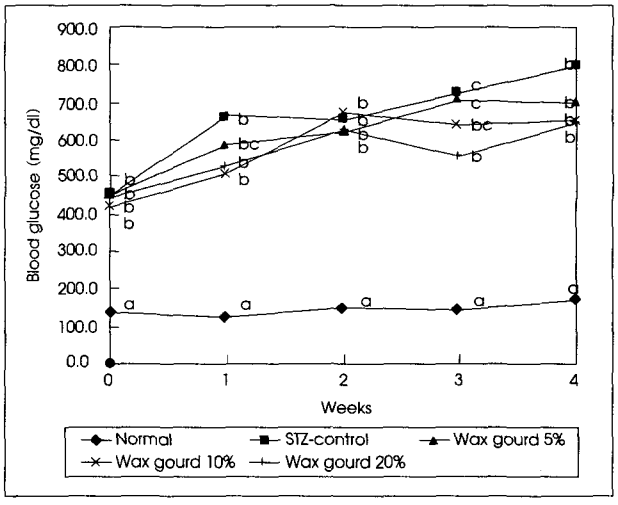

Fig. 1. Plasma glucose levels of normal and diabetic rats fed on Wax gourd.

Table 3. Diet intake (g/day) and feed efficiency ratio (FER) in normal and diabetic rats fed on Wax gourd[1)2)]

	Normal	STZ-control	Wax gourd 5%	Wax gourd 10%	Wax gourd 20%
1st week	21.0 ± 2.2^{d}	31.0 ± 1.8^{a}	29.5 ± 3.4^{ab}	27.5 ± 3.7^{b}	24.2 ± 3.7^{c}
2nd week	20.5 ± 2.3^{c}	40.9 ± 3.8^{a}	40.7 ± 3.1^{a}	40.9 ± 3.8^{a}	34.7 ± 6.1^{b}
3rd week	19.4 ± 2.0^{b}	37.3 ± 7.4^{a}	39.8 ± 5.1^{a}	37.8 ± 6.9^{a}	34.6 ± 7.7^{a}
4th week	19.7 ± 2.7^{b}	38.4 ± 4.7^{a}	37.2 ± 4.9^{a}	36.6 ± 7.3^{a}	33.7 ± 7.8^{a}
FER	0.197 ± 0.026^{a}	−0.009 ± 0.028^{b}	−0.012 ± 0.020^{b}	0.005 ± 0.031^{b}	0.023 ± 0.067^{b}

1) Values are mean ± S. D., n: 7-9
2) Values with different superscript within the row are significantly different at the 5% level

실험 1주째부터 지속적으로 낮아졌으며 실험 3주째에는 동과 5%섭취군보다 동과 20%섭취군에서 유의적으로 혈당수준이 낮아졌으나 실험 4주째에는 동과섭취군간의 차이를 보이지 않았다. 메밀 (buckwheat)급여가 STZ유발 당뇨 흰쥐의 혈중 포도당 함량을 감소시켰다는 연구보고도 있으며[54] Akhtar 등[55]은 등대풀 (*Euphorbia prostrata*)과 양꽃주머니 (*Fumaria parviflora*)의 건조분말을 먹인 토끼에서 혈당강하효과를 관찰하였다. 또한 호로파 (*Trigonella foenumgraecum*)종실류를 당뇨 흰쥐의 식이에 20%보충하여 6주간 급여하였더니 이를 섭취한 동물에서 현저한 혈당강하효과를 나타내었다고 하였다.[56]

3. 혈장 인슐린 함량

정상대조군에 비하여 당뇨대조군의 인슐린함량이 낮았다. 한편 당뇨실험군간에서는 유의적 차이가 없었으나 동과 20% 섭취군에서 높은 경향을 보였으며 정상군과 동일 수준이었다 (Table 4). Kim 등[57]은 닭의장풀을 급여한 경우 대조군에 비해 실험군에서 증가하였으나 Kim 등[58]은 인슐린 농도는 고탄수화물 식이섭취 마우스에서 상엽 및 누에 추출물을 급여한 결과 대조군에 비해 실험군에서 낮은 경향을 보였다고 하였다. Hwang 등[59]은 인슐린의 농도가 대조군에 비해 실험군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 없었다고 보고하였다. 식물들에는 당뇨 흰쥐 순환계의 인슐린 농도를 증가시킴으로서 저혈당 효과가 있다는 보고가 있으나[60] 첨가된 약용식물들의 종류 및 급여형태에 따라 혈당 및 인슐린 농도에 미치는 효과가 일관된 결과를 보이고 있지 않아 이에 대한 자세한 연구가 필요하다고 사료된다.

4. 간장 및 근육 Glycogen 함량

간의 glycogen 함량은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 낮은 수치를 보였다. 한편 당뇨실험군은 당뇨대조군에 비하여 동과 20%섭취군에서 높은 수치를 보였다 (Table 4). 본 실험에서 당뇨대조군과 당뇨실험군은 모두 정상대조군에 비해 glycogen함량이 낮게 나타났는데, 이는 β-세포의 파괴에 의한 인슐린 부족으로 glycogen phosphorylase가 활성화되어 glycogen의 분해가 증대된다는 연구결과와 일치한다.[61] 또한 간과 근육의 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 나타난다.[62]

근육 내 glycogen 함량 (Table 4)은 정상대조군에 비하여 당뇨대조군이 유의적으로 감소하였으나 모든 실험군에서는 당뇨대조군보다 높은 수치를 나타내었다. 특히 당뇨실험군 중 20%섭취에서 높은 수치를 보였다. STZ으로 인해 당뇨가 유발되면 인슐린 저항은 골격근보다 간에서 빠르게 나타나며, 골격근에서는 STZ 주입 후 14일이 지나도 그 영향이 완전히 나타나지 않았다고 한다. 간과 골격의 glycogen synthase는 인슐린 결핍에 의해 활성이 감소되어 glycogen 합성이 감소된다고 한다.

5. 지질대사에 미치는 영향

혈장 내 cholesterol 수준을 살펴보면 정상군은 실험 4주 후 초기와 차이를 보이지 않았으나, 당뇨대조군과 당뇨실험군은 변화를 보이면서 증가하였다 (Fig. 2). 당뇨대조군은 정상대조군보다 높은 수치를 보이므로써 당뇨시 cholesterol 수준이 증가한다는 결과와 일치하였다.[47,56,63-67] 당뇨로 인한 cholesterol 수준은 실험 3주째에 동과 20% 섭취군에서 당뇨대조군에 비해 유의적으로 감소하였다. 당뇨군의 유의적으로 높은 혈장 cholesterol 농도는 간장 내 cholesterol 대사의 감소와 장내 cholesterol 합성 증가로 순환혈액으로 cholesterol 이동이 증가되어 나타난 것으로 생각된다. 본 실험에서는 동과 20%섭취군에서 실험기간동안 cholesterol 수준이 당뇨대조군에 비하여 낮은 것으로 나타났다.

혈장 중의 HDL-cholesterol 수준은 정상대조군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 높은 수치를 보였다 (Table 5). 그러나 당뇨대조군에 비하여 동과 20%섭취군

Table 4. Plasma insulin and glycogen levels in liver and muscle of normal and diabetic rats fed on Wax gourd[1]

	Insulin (mIU/ml)[NS2]	Liver glycogen (mg/g)	Muscle glycogen (μg/g)
Normal	0.41 ± 0.42	28.9 ± 8.5[a3]	1646.9 ± 752.8[a]
STZ-control	0.11 ± 0.31	16.4 ± 5.9[b]	445.3 ± 226.3[b]
Wax gourd 5%	0.08 ± 0.00	11.4 ± 4.4[b]	635.9 ± 222.8[c]
Wax gourd 10%	0.09 ± 0.17	13.8 ± 5.6[b]	573.1 ± 181.0[b]
Wax gourd 20%	0.40 ± 0.86	17.8 ± 12.6[b]	719.8 ± 454.0[b]

1) Values are mean ± S. D., n: 7-9
2) NS: not significant at the 5% level
3) Values with different superscript within the column are significantly different at the 5% level

에서 유의적으로 낮은 수치를 보였다. 일반적으로 STZ로 인한 당뇨에서는 혈장 중성지방은 증가되고 HDL-cholesterol 수준은 감소되는 경향이 있는데, 본 실험에서는 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 높은 결과를 보였다.

지질대사에서 중요한 중성지방의 함량을 측정한 결과 혈장에서는 정상군에 비하여 당뇨대조군과 당뇨실험군에서 유의적으로 높은 수치를 보였다 (Table 5). Lee와 Lee,[66] Park 등[47] 및 Kim 등[66]은 당뇨병이 유발된 쥐들은 정상 쥐보다 혈중 중성지방이 높아진다고 보고하여 본 실험 결과와 일치하였다. 다른 연구에서는 STZ 투여로 인하여 당대사가 원활히 이루어지지 않고 acetyl-CoA의 축적으로 지방 합성이 증가하여 간장내에 지질이 축적되어 심한 지방변성이 일어나 혈중에서 총지질과 중성지방의 유출이 증가되어 지질대사 불균형을 가져온다고 하였다.[47,66,67] 또한 고혈당일 때 매우 높은 혈장 중성지방 함량을 보인

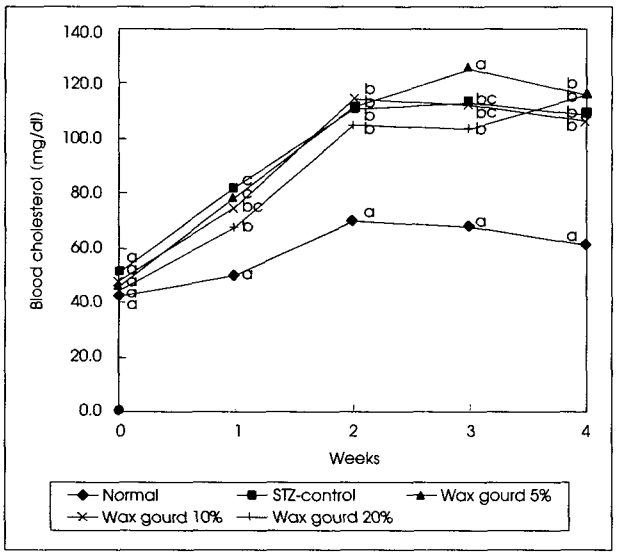

Fig. 2. Plasma cholesterol levels of normal and diabetic rats fed on Wax gourd.

결과는 본 결과와 일치한다. STZ투여군의 경우 중성지질 수준이 높게 나타난 것은 지방조직의 과다한 분해로 혈중 지질 수준이 높아진 것으로 생각된다. 한편 당뇨대조군에 비하여 당뇨실험군은 낮은 수치를 보였으나 유의적인 차이는 아니었다. 인슐린 비의존형 당뇨병에서 hypertriglyceridemia는 대체로 혈당 조절이 불량한 환자에게 발생하기 쉽지만, 혈당 조절이 개선되어도 정상화되지 않는 경우가 많다고 알려져 있다.

동과의 섭취는 당뇨군에서 혈장 cholesterol 및 중성지방수준을 낮추었는데 혈당을 조절하여 diacylglycerol의 수준과 protein kinase 활성을 조절함으로써 cholesterol과 중성지방이 감소될 수 있을 것이라는 보고[68]도 있다.

혈장의 유리지방산 농도는 일반적으로 당뇨병인 경우에 상승하며 Table 5에서 보는 바와 같이, 정상대조군에 비하여 당뇨대조군이 유의적으로 높은 수치를 보였으며 당뇨실험군에서는 동과 10% 섭취군에서 가장 낮게 나타났다. 혈중 유리지방산 농도는 간과 지방세포에서의 지방합성 및 지방분해의 속도에 의해 영향을 받게되는데, 이 과정은 여러 대사 및 호르몬 요인들에 의해 좌우되며 그 중에서도 인슐린과 포도당은 간과 지방세포 모두에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요인들로 알려져 있다.[69] 높은 혈중 유리지방산은 지방조직중 중성지방의 가수분해에 의해 유리된 것으로 albumin과 결합하여 운반되며 여러 대사 이상이 초래된다. 잘 조절되지 않은 당뇨병 환자에 서는 혈당의 증가와 함께 혈중유리지방산의 농도가 증가하는데[70-72] 당뇨 유발로 인해 세포들이 에너지원을 지방에서 얻게됨으로써 유리지방산의 재에스테르화가 일어나지 못하여 혈중 유리지방산의 증가가 나타나게 되고 또한 인슐린 분비 부족으로 인해 호르몬에 민감한 지방 분해효소가 활성화되어 저장지방으로부터 유리지방산이 증가된다는 것으로 알려져있다.

순환기계로부터 오는 성인병은 동맥경화에 의하여 발병이 시작되므로 이러한 원리를 이용하여 순환기계질환의

Table 5. HDL-cholesterol, triglyceride (TG) and free fatty acid (FFA) levels in plasma and malondialdehyde (MDA) in liver of normal and diabetic rats fed on Wax gourd[1]

	HDL-cholesterol (mg/dl)	FFA (μEq/L)	Plasma TG (mg/dl)	AI[3]	Liver MDA (nmol/mg protein)[NS4]
Normal	15.3 ± 2.0[c2]	764.4 ± 158.6[b]	48.0 ± 19.9[b]	3.04 ± 0.48[a]	0.67 ± 0.10
STZ-control	35.4 ± 12.3[a]	1230.4 ± 248.3[a]	111.5 ± 39.2[a]	2.18 ± 0.58[c]	0.71 ± 0.10
Wax gourd 5%	36.4 ± 7.6[a]	1451.9 ± 789.7[a]	109.9 ± 50.5[a]	2.24 ± 0.33[b]	0.64 ± 0.10
Wax gourd 10%	37.0 ± 4.8[a]	1047.3 ± 424.9[ab]	85.3 ± 40.8[a]	1.89 ± 0.35[c]	0.67 ± 0.07
Wax gourd 20%	25.5 ± 4.2[b]	1263.4 ± 256.8[a]	98.6 ± 14.2[a]	3.66 ± 1.16[a]	0.64 ± 0.11

1) Values are mean ± S.D., n: 7-9
2) Values with different superscript within the column are significantly different at the 5% level
3) AI: (total cholesterol-HDL-cholesterol) /HDL-cholesterol
4) NS: not significant at the 5% level

발병 초기지표로 알려진 동맥경화지수 (AI)에 미치는 영향을 조사하였는데 정상군에 비하여 당뇨군에서 HDL-cholesterol 수준이 높았던 관계로 예상과 다르게 나타난 것으로 사료된다.

5. 간장 지질과산화물 함량

지질과산화반응은 free radical에 의해 세포막지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로 지질과산화의 지표인 MDA를 측정한 결과가 Table 5에 나타나 있다. 간장에서의 MDA 함량을 살펴보면 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적이진 않지만 증가하였다. 또한 당뇨실험군들은 당뇨대조군에 비해 다소 낮은 수치를 보였다. 당뇨병 환자의 20~70%정도가 고지혈증 (hyperlipidemia)을 수반하며 동맥경화증을 비롯한 혈관성장애가 많이 발생하는데, 고혈당과 함께 지질대사의 이상으로 인해 혈중 지질이 증가하고 지질과산화에 의한 조직의 손상이 일어나기 때문이다.[73] 당뇨병환자에게서 오는 여러 합병증은 free radical생성에 의한 지질과산화와 관련이 깊다고 할 수 있으며 당뇨병 환자의 혈장에서 지질과산화물이 증가되어 있음이 밝혀지고 있다.[74]

결 론

첨가량을 달리한 동과의 섭취가 streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐의 혈당 및 지질 대사에 미치는 영향을 살펴보고자 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐를 이용하여 실험하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 당뇨 유발 후 실험 4주동안의 체중의 변화는 정상군에 비해 당뇨 실험군에서 유의적으로 감소하였다. Streptozotocin으로 유발된 당뇨 흰쥐에 동과를 섭취시킨 결과 당뇨대조군에 비하여 체중감소를 완화시킴을 확인할 수 있었으며 특히 20%섭취군의 경우 4주 후의 체중이 초기체중에 비하여 증가함을 볼 수 있었다.

당뇨쥐에서는 식이이용효율이 떨어졌으나, 동과 20% 섭취군에서는 식이이용효율이 당뇨실험군 중 가장 높았다.

2) Streptozotocin 투여로 인한 췌장의 손상 등으로 정상군에 비해 당뇨 실험군의 혈당은 계속적으로 상승하였으며, 실험 4주후 동과섭취군의 혈당 농도는 당뇨대조군에 비하여 각각 12.3%, 18.2% 및 19.2%의 유의적인 감소값을 보였다. 모든 당뇨실험군은 당뇨대조군에 비하여 혈당증가폭이 감소한 경향을 나타내었고, 특히 20%섭취군에서 더욱 뚜렷하였다.

3) 간장 glycogen 함량이 동과 20%섭취군에서 다소 증가하였으며 근육 glycogen함량은 모든 동과 투여군에서 증가추세를 보이었다.

4) 혈장의 콜레스테롤 농도가 동과 20%섭취로 당뇨대조군보다 유의적으로 낮은 경향을 보였으며 HDL-cholesterol 농도에는 영향을 주지 못하였다.

5) 당뇨유발시 혈장 중의 중성지방함량이 증가함을 확인할 수 있었고, 4주 동안의 동과섭취가 이를 크게 감소시키지는 못했으나 10% 동과섭취군에서 낮은 수치를 보였다.

6) 동과의 섭취가 간장에서의 지질과산화물 생성을 억제할 수 있는 가능성을 나타내었다.

이상의 결과로부터 동과는 당뇨 흰쥐의 혈당농도를 저하시키고 혈장의 지질수준을 낮추는 경향을 보였으므로 식품재료로서의 개발 가능성이 있음이 시사되었다. 또한 앞으로 동과의 생리활성에 관한 다양하고 세밀한 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

Literature cited

1) Annual report on the cause of death statistics. National Statistical Office, Republic of Korea, 1996
2) Guen RW, Kang SK. Developement of food industry and our food life. Korean food culture academy autumn scholarship confernece, 1993
3) The Bureau of Statisics. Stastistical annual of mortality cause, pp.37, 1996
4) Abrams JJ, Ginberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in non-ketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 903-910, 1982
5) Min HK, Yoo HJ, Lee HK, Kim EJ. Changing patterns of the prevalence of diabetes mellitus in Korea. *Diabetes* 6(1): 1-4, 1981
6) Kim EJ, Lee HK, Choi SB, Kim YK. Epidemiological studies on diabetes mellitus in Korean. *Diabetes* 5(29): 25-32, 1979
7) Lee JC, Todays therapy for diabetes, Shinil Co., 1995
8) Korean statistical association. Annual report on the cause of death statistics, 1999
9) Song HS. The Encyclopedia of Crops in Korea. Pulkotnamoo, 1998
10) Ahn DK. The Herb Illustrated-book of Korea. *Kyohaksa*, 1998
11) The Encyclopedia Britannica of Korea. Britannica company, 1994
12) Huh J. Dong. The Handbook of Oriental Medicine. Namsandang, pp.1170, 1994
13) Grover JK, Adiga G, Vats V, Rathi SS. Extracts of *Benincasa hispida* prevent developmet of experimental ulcers. *J Ethnopharmacology* 78: 159-164, 2001
14) Ahn YK. Korean and dogmeat. Hyoilmoonhwasa, pp.247-248, 2000
15) Ann YG, Shin SC, Kim SK, Shin CS. Studies on Wax gourd wine. *Korean J Food Nutr* 13(6): 578-584, 2000

16) Ann YG, Kim SK, Shin CS. Studies on Wax gourd-ginseng vinegar. *Korean J Food Nutr* 14(1): 52-58, 2001
17) Ann YG. Studies on Wax gourd-ginseng vinegar. *Korean J Food Nutr* 14(3): 239-244, 2001
18) Lee HG, Kim HJ. Sensory and mechanical characteristics of Wax gourd jung kwa by different recipes. *Korean J Soc Food Cookery Sci* 17(4): 412-420, 2001
19) Yoshizumi S, Murakami T, Kadoya M, Matsuda H, Yamahara J, Yoshikawa M. Medicinal food stiffs?. Histamine release inhibitors from wax gourd, the fruits of *Benincasa hispida* cogn. *Cogn Yakugaku Zasshi* 118:188-192, 1998
20) Uchikoba T, Yonezawa K, Kaneda M. Cucumisin like protease from the sarcocarp of *Benincasa hispida* var. *Ryukyu. Phytochemistry* 49(8): 2215-2219, 1998
21) Reeves PG. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr* 127: 838-841, 1997
22) Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic actions of streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 29: 91-98, 1963
23) Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renod AE. Diabetogenic action of streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 48: 2129-2139, 1969
24) Wilson GL. Mechanism of streptozotocin-induced and alloxan-induced damage in rat β-cells. *Diabetologia* 27: 587, 1984
25) Samson M. Amino acid transport in isolated hepatocytes from streptozotocin diabetic rats. *Diabetes* 29: 996, 1980
26) Junod A, Lambert AE, Orci L, Picet R, Gonet AE, Renold AE. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc Soc Exp Biol Med* 126: 201-205, 1967
27) Lee SS, Kim JW. Pharmacological studies on the water extract of fractus of *Lycium chinese* Mill. *Duksung Bull Pharm Sci* 2: 29-41, 1991
28) Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol Rev* 22: 485-518, 1970
29) Raabo E, Terkildsen TC. On the enzymatic determination of blood glucose. *Scandinav J Lab Invest* 12: 402-407, 1968
30) 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
31) Hassid WZ, Abraham X. Chemical procedures for analysis of polysaccharides In: Methods in Enzymology 3. Academic press, pp.34-50, 1957
32) Richimond 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* 20: 1350-1359, 1973
33) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul C Fu. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *J Clin Chem* 20: 470-475, 1974
34) Finely PR, Schifman RB, Williams RJ, Luchti DA. Cholesterol in high-density lipoprotein: Use of Mg^{2+}/dextran sulfate in its measurement. *Clin Chem* 24: 931-933, 1978
35) Giegel JL, Ham SB, Clema W. Serum triglyceride determined colorimetry with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *J Clin Chem* 21: 1575-1581, 1975
36) Kim JC. A summury of clinical tested. Revised ed. 29: 467, 1983
37) Haglund O, Loustarinen R, Wallin R, Wibell I, Saldeen T. The effect of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin. *Eur J Nutr* 121: 165-172, 1991
38) Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278, 1978
39) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AJ, Randall RR. Protein measurement with the foline phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-273, 1951
40) Rao M, Blane K, Zonnenberg M. PC-STAT. dept. Food Sci Univ. Georgia, 1985
41) Park SH, Lee HS. Effects of legume supplementation on the gastrointestinal function and diabetic symptoms in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 32(6): 617-627, 1998
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 Korean Nutr* 27: 819-827, 1994
43) Koh JB. Effects of raw soy flour and magnesium on serum glucose and lipid metabolism in stretpozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutrition* 25: 963-968, 1996
44) Lee JS, Lee GS, Shin HK. Effects of chicory extract on the serum glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 30(7): 781-788, 1997
45) Koh JB. Effects of raw soy flour (yellow and black) on serum glucose and lipid concentrations in streptozotocin-diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 313-318, 1998
46) Fisher KJ, Stewart JK. Phenylethanolamin N-methyltransferase in the basis of STZ diabetic rats. *Endocrinology* 119: 2586-2589, 1986
47) Park SH, Lee YK, Lee HS. The effects of dietary fiber feeding on gastrointestinal functional and lipid and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 27: 311-322, 1994
48) Woo JY, Baek KY, Han JP. Effect of royal jelly on therapy and prevention of streptozotocin induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27(6): 1267-1272, 1998
49) Choi WK, Rhee SJ. Effects of vitamin E on the metallothionein synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Food Nutr* 24: 183-194, 1995
50) Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572, 1981
51) Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 36: 429-451, 1985
52) Like AA, Appe MC, Rossin AA. Autoantibodies in the BB/W rat. *Diabetes* 31: 816-820, 1982
53) Lee KH, Chung SH. Antidiabetic effect and mechanism of *Mori folium* on streptozotocin induced diabetic mouse. *Bull KH Pharma Sci* 28: 87-99, 2000
54) 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. *Korean J Nutr* 27(8): 819-827, 1994
55) Akhtar MS, Khan QM, Khaliq T. Effects of *Euphorbia prostrata* and *Fumaria parviflora* in normoglycaemic and alloxan-

treated hyperglycemic rabbits. *Planta Medica* 50: 138-142, 1984
56) Choi JW, Son KH, Kim SH. The effect of nicotinamide on plasma lipid compositions in streptozotocin induced rats. *Korean J Nutr* 20: 306-311, 1991
57) Kim JY, Park JY, Lee KY. Diabetes and traditional medicine: effect of several traditional drugs on the plasma glucose levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 18: 377-381, 1994
58) Kim MS, Choue RW, Chung SH, Koo SJ. Blood glucose lowering effects of mulberry leaves and silkworm extracts on mice fed with high-carbohydrate diet. *Korean J Nutr* 31: 117-125, 1998
59) Hwang GH, Yoon YH, Choi IS, Choi OK, Kang SK, Kim YD. Effects of *Coriandrum sativum* L. on lipid contents in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30(4): 684-691, 2001
60) Lamela M, Cadavid I, Gato A, Calleja JM. Effect of *Lythrum salicaria* in normoglycemic rats. *J Ethnopharmacology* 14: 83-91, 1985
61) Rhee 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. *Korean J Nutr* 29: 22-31, 1996
62) 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: 1163-1173, 1986
63) Nikkila EA, Hutten JK, Ehnholm C. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. *Diabetes* 26: 11, 1977
64) Kaufmann RL, Seldner JS, Wilmshurst EG, Le-Maire JR, Gleason RE, White P. Plasma lipid levels in diabetic children. *Diabetes* 24: 672, 1975
65) Rhee IJ, Shin JY. Effect of palmiwon on the streptozotocin-induced diabetic rats. *HSJAS* 3: 181-188, 1994
66) Lee SZ, Lee HS. *Changes* in lipid plasma pattern in streptozotocin induced diabetic rats: A time course study. *Korean J Nutr* 32: 767-774, 1999
67) Kim HK, Cho DW, Hahm YT, The effects of Coix bran on lipid metabolism and glucose challenge in hyperlipidemic and diabetic rats, *J Korean Soc Food Sci Nutr* 29(1): 140-146, 2000
68) Seo SY, Kim HR. Effects of *Aralia canescens* and *Phellodendron amurense* extracts on streptozotocin induced diabetic ICR mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 26(4): 689-696, 1997
69) Park KS, Park DJ, Rhee BD, Kim SY, Lee HK, Koh CS, Min HK. Effect of hyperglycemia per se on plasma free fatty acid levels in dog. *The Korean J Internal Medicine* 33(6): 771-778, 1987
70) Bierman EL, Dole VP, Roberts TN. Abnormality of nonesterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes* 6: 475 1957
71) Reitsma WD. The relationship between serum free fatty acids and blood sugar in non-obese and obese diabetics. *Acta Med Scand* 182: 353-361, 1967
72) Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL. The interaction of diabetes and obesity on the regulation of fat mobilization in man. *Diabetes* 18: 759-772, 1969
73) Sohal RS, Allen RG. Oxidative stress as a causal factor in differentiation and aging: A unifying hypothesis. *Exp Gerontol* 25: 499-522, 1990
74) 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