

두릅, 오가피 및 느릅 열수추출물이 Streptozotocin 투여 흰쥐의 혈장바이오마커에 미치는 영향

신경희¹ · 조수열¹ · 이미경² · 이정숙³ · 김명주^{4*}

¹영남대학교 식품영양학과, ²경북대학교 식품생물산업연구소
³고신대학교 식품영양학과, ⁴대구산업정보대학 식품영양과

Effects of *Aralia elata*, *Acanthopanax cortex* and *Ulmus davidiana* Water Extracts on Plasma Biomarkers in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Kyong-Hee Shin¹, Soo-Yeul Cho¹, Mi-Kyung Lee², Jeong-Sook Lee³ and Myung-Joo Kim^{4*}

¹Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Gyeongbuk 712-749, Korea

²Food and Bio-Industry Research Institute, Kyongbuk National University, Daegu 702-701, Korea

³Dept. of Food and Nutrition, Kosin University, Busan 606-701, Korea

⁴Dept. of Food Science and Nutrition, Daegu Polytechnic College, Daegu 706-022, Korea

Abstract

This study was conducted to investigate the effects of *Aralia elata*, *Acanthopanax cortex* and *Ulmus davidiana* water extracts on plasma glucose and biomarkers in the streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Male Wistar rats were divided into normal and diabetic groups. The diabetic groups subdivided into the control group (DM), *Aralia elata* (DM-AE), *Acanthopanax cortex* (DM-AC) and *Ulmus davidiana* (DM-UD). The extracts were supplemented in diet base on 11.42 g of raw materials/kg diet for 7 weeks. The diabetes was induced by injecting STZ (55 mg/kg B.W., i.p.) once 2 weeks before sacrificing. Plasma glucose level was significantly higher in the DM group than in the normal group, whereas insulin and C-peptide concentrations were significantly lowered in the DM groups compared to the normal group. These parameters were normalized in the DM-AE, DM-AC and DM-UD supplemented groups. Plasma albumin content was significantly lowered in the DM group compared to the normal group, yet it was significantly higher in the DM-AE group than in the DM group. Bilirubin and creatinine contents were elevated in the DM group, while the supplementation of *Aralia elata*, *Acanthopanax cortex* and *Ulmus davidiana* water extracts ameliorate the change of these contents in STZ-induced diabetic rats. Plasma AST, ALT, ALP and LDH activities were significantly higher in the DM group than in the normal groups. The supplementation of *Araliaceae* family water extracts significantly lowered these parameters compared to the DM group. Accordingly, these results indicate that *Aralia elata*, *Acanthopanax cortex* and *Ulmus davidiana* water extracts would seem to improve the glucose and biomarker in STZ-induced diabetic rats.

Key words: *Aralia elata*, *Acanthopanax cortex*, *Ulmus davidiana*, STZ-induced diabetic rat

서 론

만성퇴행성 질환 중 당뇨병의 유병율은 민족이나 종족의 생활환경 등에 따라 차이가 있으나 경제가 발전하고 생활양식이 서구화됨에 따라 세계적으로 증가하는 추세에 있다. 우리나라 사람들은 서구인에 비하여 췌장 베타세포의 인슐린 분비능력이 낮으며 비만형이 많은 것이 특징으로서 당뇨병의 예방 및 치료에 관하여 국민 영양관리면에서 문제점으로 대두되고 있다(1).

당뇨병은 내분비계 호르몬인 인슐린의 분비 이상으로 혈중 포도당이 에너지원으로 이용되지 못하고 그 농도가 정상

수준 이상으로 되어 소변으로 배설되는 질환이다. 당뇨병의 치료는 대부분 약물치료와 식사요법을 병행하고 있으며 약물 복용에 따른 문제점이 부각되면서(2), 민간요법으로 사용되던 야생식용식물의 약리효과와 기능성 성분 및 식이보충제 개발에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다(3,4). 최근 세계적으로 다양한 종류의 herbs 식물들이 당뇨병의 치료에 사용되어 왔으며, 우리나라에서도 옛부터 민간에서 이용되어 온 천연식물에 대한 항당뇨 검색이 진행(5,6)되고 있다. 따라서 본 실험에서는 민간에서 당뇨병 치료에 사용되고 있거나 혈당강화작용이 기대되는 천연유래 물질 중 두릅나무과(*Araliaceae*) 식물로부터 혈당강화 효과를 관찰하고자 두

*Corresponding author. E-mail: kimmy@mail.tpic.ac.kr
Phone: 82-53-749-7155, Fax: 82-53-754-4548

릅(*Aralia elata*), 오가피(*Acanthopanax cortex*), 느릅(*Ulmus davidiana var. japonica*)의 열수추출물을 STZ으로 당뇨를 유발한 흰쥐에게 급여한 후 혈당강하 효과와 혈장바이오마커에 미치는 영향을 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

열수추출물의 제조

대약령시장에서 한국산의 두릅, 오가피 및 느릅 뿌리를 구입하여 세척·건조 후 균질기로 조직을 파쇄하여 분말화하였다. 각각의 뿌리분말 100 g에 증류수 1000 mL를 가한 다음 가열맨틀에서 3시간 동안 가열하여 여과한 다음 상층액을 진공회전증발기로 감압농축한 후 동결건조하여 사용하였다. 동결건조한 시료의 수율은 두릅 18.5%, 오가피 8.8%, 느릅 11.8%이었다.

실험동물 및 식이

실험동물은 Wistar계의 이유한 웅성 흰쥐 50마리를 10일 간 기본식으로 적응시킨 후 평균체중이 120±10 g인 것을 난괴법에 의해 정상군(Normal), 당뇨대조군(DM) 및 두릅 열수추출물군(DM-AE), 오가피 열수추출물군(DM-AC), 느릅 열수추출물군(DM-UD)으로 나누어 7주간 사육하였다. 당뇨유발은 실험종료 2주전에 streptozotocin(STZ, Sigma Co.)을 0.1 M sodium citrate buffer(pH 4.3)에 녹여 체중 kg 당 55 mg을 1회 복강주사하였다. 당뇨유발 3일 후의 정혈당기(Glucocard test strip127, Arkray)를 이용하여 꼬리 정맥혈의 비공복시 혈당을 측정하여 혈당이 300 mg/dL 이상인 동물을 본 실험에 사용하였다(Fig. 1). 사육실 온도는 20±2°C로 유지하였으며 조명의 주기는 12시간(08:00~20:00)으로 조절하였다.

본 실험에 사용한 기본식은 AIN-76(7)의 식이조성에

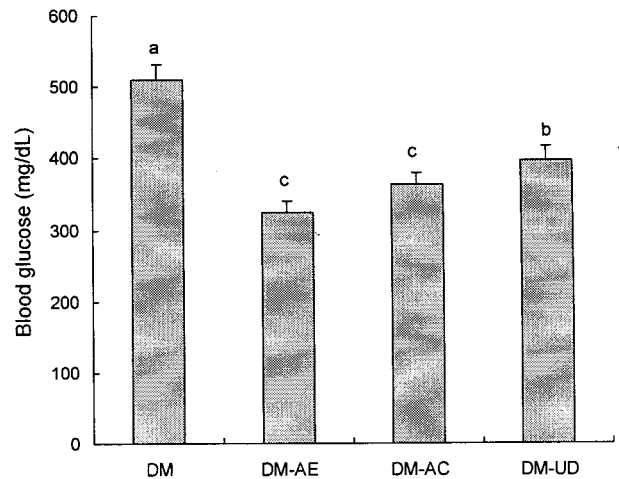


Fig. 1. Effect of streptozotocin injection (55 mg/kg B.W., i.p.) on blood glucose levels in experimental groups. Mean±SD (n=8). The means not sharing a common letters are significantly different (p<0.05).

준하였으며, 단백질 급원으로는 카제인(Murray, UK)을 공급하고 탄수화물 급원은 옥수수 전분(신동방), 지방 급원으로는 옥수수 기름(제일제당)을 사용하였다. 실험식은 사람의 일일 섭취량과 흰쥐의 일일 사료섭취량을 고려하여 시료를 풍건물 기준으로 1.14%가 함유되도록 각각의 열수추출물을 첨가·급여하였으며(Table 1) 물은 제한없이 공급하였다.

혈장 중의 성분 및 활성 측정

희생전 16시간 절식시킨 후 에테르로 가볍게 마취시켜 개복하고 복부대동맥으로 채혈한 혈액은 헤파린으로 처리하였다. 혈액은 4°C에서 20분간 방치한 후 600×g에서 10분간 원심분리하여 혈장을 얻어 시료로 사용하였다. Glucose 함량은 GOD법(8)에 의하여 조제된 kit(아산제약) 시약을 사용하였으며, insulin과 C-peptide는 방사선면역측정법(9)에 따라

Table 1. Composition of experimental diet

Ingredients	Normal	DM	DM-AE	DM-AC	DM-UD
Casein	200	200	200	200	200
Sucrose	500	500	488.58	488.58	488.58
Corn starch	150	150	150	150	150
Corn oil	50	50	50	50	50
Cellulose	50	50	50	50	50
AIN-mineral mixture ¹⁾	35	35	35	35	35
AIN-vitamin mixture ²⁾	10	10	10	10	10
DL-Methionine	3	3	3	3	3
Choline bitartrate	2	2	3	2	2
<i>Aralia elata</i> water extract ³⁾	-	-	11.42	-	-
<i>Acanthopanax cortex</i> water extract	-	-	-	11.42	-
<i>Ulmus davidiana</i> wter extract	-	-	-	-	11.42

¹⁾Mineral mixture (g/kg Min. mix.) according to AIN-76: Calcium phosphate, dibasic 500.00, sodium chloride 74.00, potassium citrate, monohydrate 220.78, potassium sulfate 52.00, magnesium oxide 24.00, maganous carbonate 3.50, ferric citrate 6.00, zinc carbonate 1.60, cupric carbonate 0.30, potassium iodate 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.55, sucrose 118.03.

²⁾Vitamin mixture (g/kg Vit. Mix.) according to AIN-76: Thiamine-HCl 0.60, biotin 0.02, riboflavin 0.60, vitamin B₁₂ (0.1% in mannitol) 1.00, pyridoxine-HCl 0.70, vitamin A palmitate 0.80, niacin 3.00, vitamin E acetate 1.00, calcium pantothenate 1.60, vitamin D₃ 0.25, folic acid 0.20, menadione sodium bisulfite 0.15, sucrose 981.08.

³⁾The extracts were supplemented in diet base on 11.42 g of raw materials/kg diet.

인슐린 kit(USA)를 사용하여 측정하였다. Albumin 함량은 BCG법(10), bilirubin 함량은 Evelyn-Malloy 변법(11), creatinine 함량은 Jaffe 방법(12)으로 조제된 kit(아산제약)를 사용하였다. 혈장 중의 AST, ALT의 활성은 Reitman과 Frankel의 방법(13), ALP 활성은 King과 King의 방법(14), LDH 활성은 Holbrook와 Gutfreund의 방법(15)에 준하여 조제된 kit(아산제약)를 사용하여 측정하였다.

통계처리

실험결과는 SPSS package 프로그램을 이용하여 실험군 당 평균±표준편차로 표시하였으며 각 군간의 평균치의 통계적 유의성은 p<0.05 수준에서 ANOVA와 Duncan의 사후 검정방법에 의해 검정하였다.

결과 및 고찰

혈장의 포도당 함량

항당뇨 식물로 알려진 두릅나무과 식물이 당뇨유발 흰쥐의 혈장 중 포도당의 함량 변화에 미치는 영향을 Fig. 2에 나타내었다. 본 실험은 5주간 실험식을 급여한 후 STZ를 투여하여 혈당치가 300 mg/dL 이상인 동물을 사용하였는데 Fig. 1과 같이 STZ 투여로 인한혈당치는 당뇨대조군(487.35±15.89 mg/dL), 두릅 열수추출물군(325.38±12.35 mg/dL), 오가피 열수추출물군(353.45±10.30 mg/dL) 및 느릅 열수추출물군(397.52±11.58 mg/dL)으로 두릅나무과 식물의 급여가 당뇨유발을 유의적으로 억제하는 것으로 나타났다. 이들 당뇨유발 동물에게 실험식을 2주 급여한 후 혈장의 포도당 함량은 당뇨대조군(436.25±10.78 mg/dL)이 정상군(119.25±3.30 mg/dL)에 비하여 3.7배 높음으로써 고혈당이 유지되었다. 이 결과는 당뇨로 인하여 췌장 β-세포에서 분비되는 인슐린 분비 감소로 인하여 당분해가 원활하게 이루어지지 않았

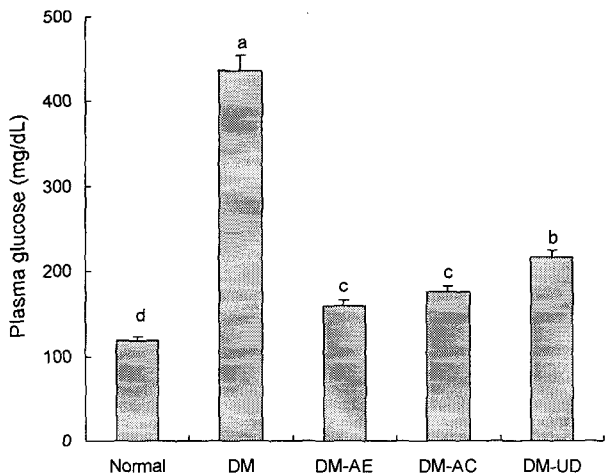


Fig. 2. Effect of *Araliaceae* water extracts on plasma glucose levels in streptozotocin-induced diabetic rats. Mean±SD (n=8). The means not sharing a common letters are significantly different (p<0.05).

기 때문으로 생각된다. 반면 두릅, 오가피 및 느릅 열수추출물군의 혈장 포도당 함량이 당뇨대조군에 비하여 각각 63%, 60%, 50% 낮았다. 당뇨병의 고혈당 현상은 당뇨 합병증의 원인이며 당뇨시 혈당강하 효과는 당뇨 합병증 발생 방지를 위하여 필수적이라 할 수 있다. 본 실험에서는 당뇨유발전 실험식을 섭취함으로써 당뇨에 대한 예방효과로 혈당강하 작용이 우수하게 나타났을 것으로 사료된다.

혈장의 인슐린과 C-펩타이드 함량

혈장 중 인슐린과 C-펩타이드의 함량 변화는 Fig. 3과 같다. 혈장의 인슐린 함량은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 52% 낮았으나 실험식을 급여한 모든 군은 당뇨대조군에 비하여 유의적으로 높았다. 이는 STZ 투여시 췌장의 베타세포 파괴로 인슐린 분비가 저하될 뿐만 아니라 고혈당 자체가 인슐린 분비를 억제하는 직접적인 요인(16)으로 작용한 때문으로 생각된다. 혈장 중의 C-펩타이드 함량 역시 당뇨대조군이 정상군에 비하여 24% 감소됨으로써 인슐린 변화와 유사

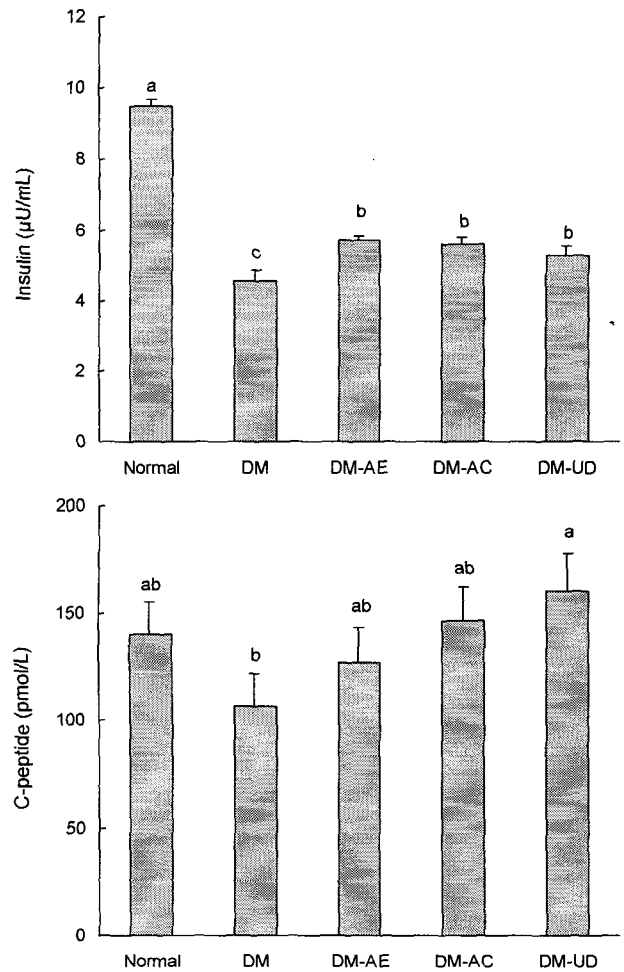


Fig. 3. Effect of *Araliaceae* water extracts on plasma insulin and C-peptide levels in streptozotocin-induced diabetic rats. Mean±SD (n=8). The means not sharing a common letters are significantly different (p<0.05).

한 양상을 나타내었으며 실험식이 급여시 증가되는 경향이었는데 특히 느릅열수추출물의 C-펩타이드 함량 회복 효과가 우수한 것으로 나타났다. 이는 Oshida 등(17)이 STZ를 투여한 당뇨 흰쥐군이 정상군 흰쥐보다 C-펩타이드 함량이 낮았다는 보고와 유사한 경향으로서 당뇨유발 흰쥐에게 느릅 열수추출물을 급여할 경우 인슐린 분비가 증가됨으로써 혈장 중의 C-펩타이드 함량이 증가된 결과로 생각된다. 베타 세포에서 인슐린이 합성되는 과정은 리보솜에서 합성된 프로인슐린이 골기체로 이동하여 분비과립 형태를 이루며 이것이 성숙과정을 거치는 동안 프로인슐린은 인슐린과 C-펩타이드로 분해된다. 베타세포가 포도당에 의하여 자극되면 조절된 분비과정과 생성과정을 통하여 인슐린을 분비하게 되는데 이 분비과정에서 분비과립에 저장되어 있던 인슐린과 C-펩타이드가 방출되며, 생성과정은 리보솜에서 프로인슐린이 합성되어 짧은 시간내에 세포외로 분비되는 단계이다(18).

최근 이러한 C-펩타이드 함량이 인슐린 함량 자체보다 인슐린 분비의 지표로서 유용성이 인지되고 있으며 C-펩타이드에 대한 연구는 실험동물과 제 1형 당뇨환자를 대상으로 신장기능의 향상(19,20), 포도당 이용 증가(21), 골격근육의 포도당 수송 자극(22), 글리코겐 합성 증가(23) 등이 보고되어 있다. 본 실험에서도 두릅나무과 식물의 열수추출물이 C-펩타이드 함량을 증가시킴으로써 당뇨병으로 인한 혈당 변화를 조절할 수 있을 것으로 사료된다.

혈장의 알부민, 빌리루빈 및 크레아티닌 함량

혈장의 알부민, 빌리루빈 및 크레아티닌 함량 측정 결과를

Table 2. Effect of *Araliaceae* water extracts on plasma albumin, bilirubin and creatinine contents in streptozotocin-induced diabetic rats

Group	Albumin (mg/dL)	Bilirubin (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)
Normal	6.47 ± 0.09 ¹⁾²⁾	7.12 ± 0.77 ^b	1.31 ± 0.03 ^b
DM	5.10 ± 0.95 ^b	9.32 ± 0.48 ^a	1.42 ± 0.06 ^a
DM-AE	5.97 ± 0.32 ^a	7.80 ± 0.72 ^b	1.32 ± 0.01 ^b
DM-AC	5.85 ± 0.31 ^{ab}	7.04 ± 0.45 ^b	1.35 ± 0.03 ^b
DM-UD	5.77 ± 0.26 ^{ab}	7.52 ± 0.34 ^b	1.34 ± 0.03 ^b

¹⁾Values are mean ± SD (n=8).

²⁾Means in the same column not sharing a common superscript are significantly different (p<0.05).

Table 3. Effect of *Araliaceae* water extracts on plasma AST, ALT, ALP and LDH activities in streptozotocin-induced diabetic rats

Group	AST (Karmen unit/mL)	ALT (Karmen unit/mL)	ALP (King-Amstrong unit/mL)	LDH (Wroblewski unit/mL)
Normal	38.60 ± 1.68 ¹⁾²⁾	19.17 ± 1.14 ^c	11.77 ± 1.75 ^d	29.03 ± 2.81 ^c
DM	75.08 ± 2.32 ^a	43.52 ± 2.61 ^a	35.92 ± 3.18 ^a	52.90 ± 2.62 ^a
DM-AE	56.63 ± 2.65 ^b	33.35 ± 1.58 ^b	27.70 ± 5.03 ^{bc}	37.33 ± 2.87 ^b
DM-AC	63.83 ± 4.16 ^b	36.34 ± 2.31 ^b	23.49 ± 2.06 ^c	38.60 ± 5.61 ^b
DM-UD	58.23 ± 1.15 ^b	32.98 ± 2.90 ^b	30.99 ± 1.93 ^b	37.56 ± 4.03 ^b

¹⁾Values are mean ± SD (n=8).

²⁾Means in the same column not sharing a common superscript are significantly different (p<0.05).

Table 2에 나타내었다.

혈장 중의 알부민 함량은 당뇨대조군이 정상군에 비하여 유의적으로 감소되었으며 실험식이 급여시 회복되는 경향이었는데 특히 두릅열수추출물군의 알부민 함량은 유의적으로 증가되었다. 혈장의 알부민 함량은 당뇨 신증후군의 임상인자로서 단백 이화작용의 증가를 확인하는 요소로 알려져 있는데(24) 본 실험에서도 당뇨가 유발된 흰쥐의 인슐린 함량 저하는 단백질화를 촉진시켜 미단백과 알부민이 신장을 통한 배설이 촉진됨으로써 혈중의 알부민 함량 감소를 유발한 것으로 생각된다.

혈장 중의 빌리루빈과 크레아티닌 함량은 STZ 투여시 유의적으로 증가되었으나 두릅, 오가피 및 느릅의 열수추출물을 급여한 모든 군에서 유의적으로 감소되어 정상수준을 회복하였다. 이는 당뇨흰쥐의 혈장 중 크레아티닌 함량이 증가된다는 Domingo 등(25)의 보고와 일치하는 결과이다. 크레아티닌은 근육단백의 최종 대사산물로서 재흡수 과정 없이 신세뇨관에서 대부분 소변으로 배설된다. 따라서 크레아티닌은 신장의 사구체 여과율 지표로 사용되며 요독증, 만성신장염일 경우 혈장 중의 농도가 증가되는 것으로 알려져 있다(26). 또한 혈중 빌리루빈 함량은 중독성 빌리루빈 간장해나 폐쇄성·용혈성 황달, 만성 에탄올중독의 경우 증가된다(27). 따라서 두릅나무과 식물의 열수추출물은 당뇨흰쥐의 빌리루빈 함량과 크레아티닌 함량을 감소시킴으로써 간손상과 신장기능 손상을 억제하여 당뇨로 인한 체중감소를 회복한 것으로 사료된다.

Aminotransferase 활성도

두릅과 오가피 및 느릅의 열수추출물이 당뇨유발 흰쥐의 혈장 중 AST, ALT, ALP 및 LDH 활성 변화에 미치는 영향은 Table 3과 같다.

간세포에 다량 존재하는 AST 및 ALT의 활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적으로 증가됨으로써 STZ 투여로 인한 간손상이 관찰되었다. 반면 실험식이 급여시 당뇨유발로 증가된 혈장의 AST와 ALT 활성이 유의적으로 억제되었다. AST 및 ALT는 간손상시 혈중으로 다량 유출되어 활성이 증가됨으로써 간손상의 지표로 이용되는 효소로서 AST 활성은 간괴사, 간경변 등의 간질환에서, ALT의 활성은 간염, 폐쇄성 황달 및 심근경색 등에서 증가된다(28).

Albert 등(29)은 정상군에 비하여 당뇨흰쥐의 혈장 AST 활성이 유의적으로 증가된다고 보고하고 있어 본 실험결과와 일치하는데 Lazarow(30)는 STZ이 효소 기능의 주작용점인 -SH기 부위를 불활성화시켜 ALT 활성을 증가시키는 것으로 보고하고 있다.

정상군에 비하여 STZ만을 투여한 당뇨대조군에서 유의적인 증가를 나타낸 ALP 활성은 실험식을 급여한 모든 군에서 감소되었으며 특히 오가피열수추출물군의 억제효과가 높게 나타났다. ALP는 체내에서 인산에스터를 분리시키고 골격내에서 석회화를 촉진하며 장내에서 인의 흡수에 관여하는 효소로서 간과 담도질환의 경우 활성이 높아지는 것으로 보고(31)되어 있다. 혈장 중의 LDH 활성은 당뇨대조군이 정상군에 비하여 유의적으로 증가되었으나 두릅, 오가피 및 느릅의 열수추출물 급여시 활성 억제 효과가 유의적인 것으로 나타났다. 체내에서 혐기적해당의 최종 단계중 산화·환원반응에 관여하는 효소인 LDH는 급성간염, 초기간암, 심근경색, 악성빈혈 등에서 활성이 현저하게 높아지는 것으로 알려져 있다(27).

이상의 결과에서 실험식이 급여시 당뇨로 인한 AST, ALT, ALP 및 LDH의 활성 증가가 억제됨을 확인함으로써 두릅나무과 식물이 당뇨성 간손상 예방 및 개선에 효과적일 것으로 사료된다.

요 약

Wistar계 흰쥐에게 두릅, 오가피 및 느릅의 열수추출물을 급여하여 7주간 급여하였으며 희생 2주전에 STZ으로 당뇨를 유발하여 혈당이 300 mg/dL 이상인 흰쥐를 대상으로 혈장 중의 포도당 농도 및 바이오마커에 미치는 영향을 구명하였다. 혈장의 포도당 함량은 두릅나무과 식물의 열수추출물 급여시 대조군에 비해 유의적인 혈당저하 효과가 관찰되었으며, 혈장의 인슐린과 C-펩타이드 함량 역시 두릅, 오가피 및 느릅 열수추출물 급여시 STZ 투여에 의한 변화가 완화되었다. 혈장 중의 알부민 함량은 당뇨대조군이 정상군에 비하여 유의적으로 감소되었으며 실험식이 급여시 증가되는 경향이었다. 빌리루빈과 크레아티닌 함량은 STZ 투여로 유의적으로 증가되었으나 실험식을 급여한 모든 군에서 유의적으로 감소되었다. 두릅, 오가피 및 느릅 열수추출물은 당뇨유발로 증가된 혈장의 AST, ALT, ALP 및 LDH의 활성을 유의적으로 억제하였다. 따라서 두릅나무과 식물 중 두릅, 오가피 및 느릅의 열수추출물은 STZ 투여 흰쥐의 혈당강하 및 혈장바이오마커의 변화 개선에 효과적인 것으로 관찰되었다.

문 헌

1. Min HK. 1992. The clinical characteristics of Korean diabetic patients. *Korean Diabetics* 16: 163-167.

2. Bailey CJ, Day C. 1989. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetic Care* 12: 553-564.

3. Nam MS, Kim KR, Cho JH, Lee KM, Park HY, Lee EJ, Lim SK, Lee HC, Huh KB. 1994. A study on the folk remedies by the questionnaires in Korean diabetic patients. *Diabetes* 18: 242-248.

4. Lim SJ, Won SB. 1997. Effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and energy metabolites in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Soc Food Sci* 13: 639-647.

5. Choi JS, Chung HY, Young HS. 1990. A preliminary study on hypocholesterolemic and hypoglycemic activities of some medicinal plant. *Kor J Pharmacogn* 21: 153-157.

6. Kim OK, Lee EB. 1992. The screening of plants for hypoglycemic action in normal and alloxan-induced hyperglycemic rats. *Kor J Pharmacogn* 23: 117-119.

7. American Institute of nutrition Ad Hoc committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107: 1340-1348.

8. Koch CD. 1976. Determination of glucose with glucose oxidase-UV, using hexokinase as the reference method. *J Clin Chem Clin Biochem* 14: 373-374.

9. Desbuquois B, Aurbach GB. 1971. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 732-738.

10. Mizuta W, Yamamichi H, Fukuda K, Shoji H. 1971. Improved colorimetric analysis of albumin using BCG. *Rinsho Byori* 19: S337.

11. Weiss JS, Sundberg MW, Dappen GM, Spayd RW, Wu TW, Jatlow P, Seligson D. 1984. Diazo-based assay for total bilirubin in a coated thin film evaluated. *Clin Chem* 30: 1310-1313.

12. Bonsnes RW, Taussky HH. 1945. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J Biol Chem* 158: 581-591.

13. Reitman S, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am J Clin Pathol* 28: 56-63.

14. King PN, King ET. 1959. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolyzed with amino antipyrine. *J Clin Pathol* 7: 332-337.

15. Holbrook JJ, Gutfreund H. 1973. Approaches to study of enzyme mechanism lactate dehydrogenase. *FEBS Lett* 31: 157-169.

16. Bruce DG, Chishoim DJ, Storlien LH, Kraegen EW. 1988. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37: 736-744.

17. Oshida Y, Li L, Kusunoki M, Yamanouchi K, Johansson BL, Wahren J, Sato Y. 1999. Rat C-peptide I and II stimulate glucose utilization in STZ-induced diabetic rats. *Diabetologia* 42: 958-964.

18. Halbam PA. 1994. Proinsulin processing in the regulated and the constitutive secretory pathway. *Diabetologia* 37: S65-72.

19. Johansson BL, Sjöberg S, Wahren J. 1992. The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetes patients. *Diabetologia* 35: 121-128.

20. Sjöberg M, Huang W, Johansson BL. 1993. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetic type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 976-981.

21. Wu W, Oshida Y, Yang WP, Ohsawa I, Sato J, Iwao S, Johansson BL, Wahren J, Sato Y. 1996. Effect of C-peptide administration on whole body glucose utilization in STZ-

- induced diabetic rats. *Acta Physiol Scand* 157: 253-258.
22. Ohtomo Y, Aperia A, Sahlgren B, Johansson BL, Wahren J. 1996. C-peptide stimulates rat renal tubular Na⁺K⁺-ATPase activity in synergism with neuropeptide Y. *Diabetologia* 39: 199-205.
 23. Wallerath T, Kunt T, Forst T, Closs E. 2003. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide* 9: 95-102.
 24. Mansour HA, Newairy AA, Yousef MI, Sheweita SA. 2002. Biochemical study on the effects of some Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats. *Toxicol* 170: 221-228.
 25. Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM, Keen CL. 1995. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Mol Cell Biochem* 153: 233-240.
 26. Felig P, Wahren J, Hendler R, Brundin T. 1974. Splanchnic glucose and amino acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 53: 582-590.
 27. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SJ. 1984. *The laboratory rat*. Academic Press, Inc., New York. Vol II, p 123-124.
 28. Sorva R, Kuusi T, Dunkel L, Taskmen MR. 1988. Effects of endogenous sex steroids on serum hypoproteins and posthepatic plasma hypolytic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 408-413.
 29. Albert B, Joan E, Rodriguez-G, Joan J, Guinovart A. 1994. Insulin-like action of Tungstate in diabetic rats. *J Biological Chemistry* 269: 20047-20053.
 30. Lazarow A. 1952. The relation of glutathione to the diabetogenic effect of adrenal steroids. *Diabetes* 1: 171-182.
 31. Rho MH, Choi MA, Koh JB. 1998. Effects of raw soy flour (yellow black) on serum protein concentrations and enzyme activity in streptozotocin-diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 724-730.

(2004년 7월 12일 접수; 2004년 10월 27일 채택)