

## Streptozotocin으로 유발한 당뇨 흰쥐의 혈당 및 혈청 지질함량에 미치는 가시오가피 추출물의 영향

김순동<sup>1\*</sup> · 이상일<sup>2</sup> · 신경옥<sup>1</sup>

<sup>1</sup>대구가톨릭대학교 식품산업학부 식품공학전공, <sup>2</sup>계명문화대학 식품영양조리과

### Effect of *Acanthopanax senticosus* Extracts on Blood Sugar and Serum Lipid Profiles of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Soon-Dong Kim<sup>1\*</sup>, Sang-Il Lee<sup>2</sup> and Kyung-Ok Shin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Food Science and Technology, Food Industrial Technology, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea  
<sup>2</sup>Dept. of Food Nutrition & Cookery, Keimyung College, Daegu 704-703, Korea

#### Abstracts

Effects of *Acanthopanax senticosus* extract (AS) on blood sugar content and serum lipid profiles of streptozotocin-induced diabetic rats were investigated. Experimental groups were classified into four groups, that is, normal control (NC) group, diabetic mellitus (DM) group, AS-fed group and DMAS-fed group. The AS group showed lower feed efficiency than the NC group, but the efficiency of DMAS group was higher than DM group. DMAS group showed the decreased water intake and urine by 45.5% and 23.7%, respectively, compared with DM group. Compared with DM group, DMAS group decreased blood sugar by 46.9%, and triglyceride by 17.8%, total cholesterol by 10.0% and LDL cholesterol by 22.0% in serum, but increased serum HDL cholesterol by 14.4%. The relative percentage of liver or kidney per body weight, and the serum ALT activity in DMAS group were lower than those of DM group. There were no significant differences in hepatic glutathione(GSH) contents and total xanthine oxidase(XOD) activities among experimental groups. The hepatic lipid peroxide(LPO) content in DMAS group decreased by 54.6% compared with that in DM group. The XOD (O type) and the ratio of O type to total type of both STZ-treated groups (DM and DMAS) were higher than those of NC group, but less conversion of D to O type was observed in DMAS group than in DM group. There was no significant difference in GST activity between NC and AS, but STZ-treated groups showed lower glutathione S-transferase(GST) activity than NC. In conclusion, it seems that AS reduces blood sugar by inhibiting the activity of xanthine oxidase type O as an oxygen-free radical generating system which induces the tissue damage. Antidiabetic effect of AS may regulate diabetes-induced high lipid profiles in blood.

**Key words :** *Acanthopanax senticosus* extracts, anti-diabetes, blood sugar, serum lipid profiles.

#### 서 론

한국인의 당뇨병 발병률은 최근 10년 사이에 급증하여 사망요인 제 4위를 차지하고 있다(Annual report on the cause of death statistics 1999, 2002). 당뇨병환자는 인슐린 부족 또는 결핍으로 인해 탄수화물을 비롯한 영양소의 대사가 비정상적으로 진행되어 고혈당과 더불어 혈중의 중성지방 및 콜레스테롤 농도가 증가하고 HDL-콜레스테롤이 감소하는 등 지질 대사에 이상이 일어나 심혈관 질환과 신경 장애를 비롯한 합병증을 초래(Gonuth SM 1973, Kannel & Mcgee 1979)하며 당뇨병환자의 주요 사망 요인이 된다(Goldberg RB 1981, Rea-

ven JW 1987). 당뇨병에는 인슐린의 분비가 저하되어 나타나는 1형 당뇨와 인슐린의 저항성에 의해 나타나는 2형 당뇨가 있는데 우리나라의 경우 전체 당뇨병환자의 90~95%가 제 2형 당뇨로 알려져 있다(Ko *et al* 2002). 당뇨병의 치료는 일반적으로 식이요법과 운동요법 및 약물요법을 병행하는데, 치료 목표는 지속적으로 정상적인 혈당을 유지시킴으로서 당뇨병성 합병증을 예방하고 지연하는 것이다(Yu & Song 1985, Heo GB 1985, Koivisto VA 1993). 그러나 현재까지 당뇨병에 대해 수많은 연구들이 진행되어 왔으나 아직도 그 완치법은 확립되어 있지 않은 실정에 있어, 고혈당과 고지혈증을 개선 혹은 완화시킬 수 있는 식품이나 의약품에 대한 지속적인 연구가 요망되고 있다.

가시오가피는 두릅나무과의 식물로 고래로부터 간과 신장 질환의 치료에 이용되어져온 우리나라의 자원생약이다(Ko

\* Corresponding author : Soon-Dong Kim, Tel : +82-53-850-3216, Fax : +82-53-850-3216, E-mail : kimsd@cu.ac.kr

*et al* 2002). 1969년 Brekhmann에 의해 adaptogen으로서의 효능(Brekhmann & Dardymov 1969)을 지니고 있는 것이 밝혀짐으로서 외부 환경으로부터 적응력을 증가시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다(Ha *et al* 2003). 또한, 한방에서는 양위, 류머티즘 관절염, 요통, 퇴행성 관절증후군, 수종, 각기, 타박상 등의 처방제로 사용되어 왔으며(Yang *et al* 2003), 항알러지(Yi *et al* 2002, Yi *et al* 2001), 항염증(Jung *et al* 2003), 항균(Lee *et al* 2003), 항암(Ha *et al* 2004), 항산화(Kim & Kim 2003, Lee *et al* 2004), 항당뇨(Ko *et al* 2002, Lee *et al* 2002, Chung *et al* 2003), 지질 저하(Lee *et al* 2001) 및 비만 억제작용(Cha *et al* 2004)과 더불어 허혈성 질환에 대한 효과가 보고되고 있다(Bu *et al* 2005).

그러나 가시오가피의 효능에 대한 여러 연구에도 불구하고 항당뇨 효과에 대한 연구는 약침을 이용한 투여방법 혹은 여러 종류의 생약들과 혼합한 상태로 수행되었으며, 가시오가피 추출물 단독 식이에 의한 항당뇨 효과를 검토한 보고는 미흡한 실정이다. 이에 본 연구에서는 가시오가피 열수 추출물의 단독 경구 투여에 의한 항당뇨 효과를 검토할 목적으로 streptozotocin으로 유발한 당뇨 흰쥐에 가시오가피 추출물 첨가 식이로 3주간 성장시킨 다음 혈당과 혈청 지질의 함량 및 간 조직 효소 활성의 변동에 미치는 영향을 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

실험용 가시오가피는 2004년도 생산한 국내산 가시오가피(*Acanthopanax senticosus*)를 대구 약령시 한약재 료상에서 구입하여 사용하였다.

### 2. 가시오가피 추출물의 제조

길이 5 cm 내외로 세절한 건조 가시오가피 줄기 1 kg에 20 L의 증류수를 가하여 120°C에서 2시간동안 가압 추출한 후 3겹의 면포로 여과하여 여액을 얻었다. 여액은 rotary evaporator(N-1000, Eyela, Japan)를 이용하여 40°C에서 1 L(g/mL)로 감압 농축하여 식이용 시료로 이용하였다.

### 3. 실험군 및 실험식이의 조제

실험군은 정상 식이군(NC), 당뇨대 조군(DM), 가시오가피 식이군(AS) 및 당뇨 유발 가시오가피 식이군(DMAS)의 4개 군으로 구분, 가시오가피 추출물 식이군은 20 g/kg diet, 사람의 경우 하루 100 g/60 kg으로 조정하여 3주간 급여하였다. 기본식은 AIN-76A diet(Teklad, USA)를 기준으로 조제하였으며 choline bitartrate(ICN Biomedicals Inc, Germany), chromium potassium sulfate 및 ferric citrate(Kanto Chemical

**Table 1. Compositions of basal diets** (g/kg diet)

Ingredients	NC	AS <sup>3)</sup>
Casein	200	190
Corn starch	150	142.5
Sucrose	500	500
Cellulose	50	50
Corn oil	50	48
AIN mineral mixture <sup>1)</sup>	35	34.5
AIN vitamin mixture <sup>2)</sup>	10	10
DL-Methionine	3	3
Choline bitartrate	2	2
Red ginseng-chungkukjang	-	-
<i>Acanthopanax senticosus</i> extracts(g/mL)	-	20
Total	1,000	1,000

<sup>1)</sup> AIN mineral mixture(g/kg) : calcium lactate 620.0, sodium chloride 74.0, potassium phosphate di-basic 220.0, potassium sulfate 52.0, magnesium oxide 23.0, manganous carbonate 3.3, ferric citrate 6.0, zinc carbonate 1.0, cupric carbonate 0.2, potassium iodate 0.01, sodium selenite 0.01, chromium potassium sulfate 0.5, finely powdered to make 1,000 g.

<sup>2)</sup> AIN vitamin mixture(mg/kg) : thiamin-HCl 600, riboflavin 600, pyridoxine-HCl 700, nicotinic acid 3,000, D-calcium pantothenate 1,600, folic acid 200, D-biotin 20, vitamin B<sub>12</sub> 2.5, vitamin A 400,000 IU, vitamin D<sub>3</sub> 100,000 IU, vitamin E 7,500 IU, vitamin K 75, finely powdered to make 1,000 g.

<sup>3)</sup> Abbreviations : NC; normal control, AS; diet of *Acanthopanax senticosus* water extracts.

Co Inc, Japan), zinc carbonate(Yakuri Pure Chemicals Co Ltd, Japan), cellulose(Aldrich Chemical Company Inc, USA) casein(Dae Jung Chemicals & Metals Co Ltd, Korea), DL-methionine(Research Chemicals Ltd, Korea), corn starch(Dusan Corn Products Co Ltd, Korea), sucrose(Sam Yang Co Ltd, Korea), corn oil(Jeiljedang, Co Ltd, Korea)을, mineral 및 vitamin mixture는 AIN-76A(Teklad, USA)에 따라 조합하였다(Table 1).

### 4. 실험동물 및 사육방법

실험동물은 평균 체중이 215±5.2 g의 6주령이 되는 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 각 실험군마다 10마리씩 총 40마리를 구입하여 실험에 사용하였다. 환경에 적응시키기 위해 일반 배합사료(Purina Co Seoul, Korea)로 1주간 예비 사육한 후 실험 식이를 행하였다. 실험 식이와 물은 자유 공급하였으며, 실험식이로 1주간 사육한 후 당뇨를 유발하고 계속해

서 3주간 동일 식이로 사육하였다. 모든 실험군의 식이는 1 주일에 한번씩 제조하여 4°C에 냉장보관하면서 매일 신선한 식이를 공급하였다. 사육장은 stainless steel 장을 사용하였고, 온도 및 습도는  $23\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $60\pm 5\%$ 로 조정하였고, 명암은 6:00 AM~6:00 PM으로 명암 사이클을 유지하였다.

### 5. 당뇨 유발

Streptozotocin(STZ, Sigma-Aldrich Chemie GmbH PO Steinhelm, Germany)을 0.1M citrate buffer(pH 4.3)에 녹여 체중 kg 당 40 mg을 실험동물의 대퇴부 근육에 주사하여 당뇨를 유발시켰으며, STZ 투여 1~2일후, 공복 시 꼬리정맥으로부터 채취한 혈액의 혈당 농도가 300 mg/dL 이상일 경우에 당뇨 실험 모델 동물로 간주하였다.

### 6. 체중 증가량, 식이 섭취량, 음용수 섭취량 및 식이 효율

체중, 식이 및 음용수 섭취량은 전 실험 기간을 통하여 매일 일정한 시간에 측정하였다. 식이 효율(food efficiency ratio, FER)은 같은 기간동안의 체중 증가량을 동일 기간의 식이 섭취량으로 나눈 값으로 하였다.

### 7. 혈당의 분석

매일 오전 10~12시에 꼬리 부위 혈관에서 란셋으로 채혈하여 Gluco-Tester(Life Scan Inc, USA)로 혈당을 측정하였다.

### 8. 분석시료의 채취 및 조제

물만 주고 금식시킨 실험동물을 ether 마취 하에서 복부 대동맥으로부터 채혈한 다음, 빙냉의 생리식염수로 간장을 관류하고 장기를 적출한 후 무게를 측정하였다. 적출한 간 조직 일정량에 4배량의 빙냉의 0.25 M sucrose 용액을 가해 마쇄한 다음 마쇄 균질액을 10,000×g에서 30분간 원심분리하여 나온 postmitochondria 분획(PMF)을 효소활성 측정에 이용하였다. 한편, 채취한 혈액은 실온에서 응고시킨 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 얻고  $-70^\circ\text{C}$ 에 두면서 분석용 시료로 사용하였다. 분노는 매일 24시간 동안 수집하여 변의 색상, 무게, 무게를 측정하였으며, 뇨의 경우는 원심분리하여 이물질을 제거한 후 중량과 부피를 측정하였다.

### 9. 혈청 및 지질의 분석

혈청중성지질, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 함량의 함량은 kit 시약(AM 157S-K, AM 202-K, AM 203-K, Asanpharm Co, Korea)으로 측정하였으며, LDL-콜레스테롤 함량은 Fridwald *et al*(1972)의 방법에 따라 LDL-콜레스테롤함량

= 총콜레스테롤-HDL-콜레스테롤량-(중성지질/5)으로 계산하였다.

### 10. 간 조직 Glutathione S-transferase, Anthine Oxidase 및 혈청 Alanine Aminotransferase의 활성도 측정

Glutathione S-transferase(GST)의 활성은 Habig *et al*(1974)의 방법에 준해 0.1M phosphate 완충액(pH 6.5) 일정량에 간 조직 효소액과 기질인 1-chloro-2,4-dinitrobenzene 및 glutathione을 혼합하여  $25^\circ\text{C}$ 에서 반응시킨 다음 파장 340 nm에서 흡광도의 변화를 측정하고 분자흡광계수( $\epsilon=9.5\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )를 이용하여 conjugate의 생성량을 산출하였다. 효소 활성 단위는 분당 단백질 1 mg이 생성시킨 thioether의 nmole로 나타내었다. Xanthine oxidase(XOD) 활성은 Stirpe *et al*(1969)의 방법에 준하여 상기와 동일한 효소용액과 기질 xanthine을 사용하여  $30^\circ\text{C}$ 에서 10분간 반응시키는 동안 생성된 uric acid를 파장 292 nm에서 흡광도를 측정하였다. 효소의 활성도는 간 조직 중의 단백질 1 mg이 1분 동안 반응하여 기질로부터 생성된 uric acid의 nmole로 나타내었다. 혈청 alanine aminotransferase(ALT)의 활성 측정은 시중에서 구입한 kit 시약(Asan Pharm, Korea)을 이용하여 측정하였으며, 효소의 활성도는 혈청 1 mL 당 karmen unit로 나타내었다. 한편 단백질의 함량은 Lowry *et al*(1951)의 방법에 준해 bovine serum albumin을 표준품으로 하여 정량하였다.

### 11. Glutathione 함량 측정

Glutathione(GSH) 함량은 Ellman GL(1959)의 방법에 준해 간조직 마쇄 균질액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백한 다음 원심분리하여 나온 상정액 일정량에 발색제인 5,5'-dithio(2-nitrobenzoic acid)를 가해 생성되는 thiophenol을 파장 412 nm에서 흡광도를 읽고 표준 검량선에 준해 그 함량을 산출하였다. 환원형 glutathione의 함량은 간 조직 g당  $\mu\text{mole}$ 로 나타내었다.

### 12. 과산화 지질의 함량

과산화 지질(lipid peroxide, LPO)의 함량은 Satho *et al*(1978)의 방법에 준해 간조직 마쇄액 일정량에 thiobarbituric acid(TBA) 용액을 가해 boiling water bath 내에서 15분 동안 반응시킨 다음 냉각시켜 n-butanol을 혼합하여 n-butanol층으로 이행되는 홍색의 TBA-reactive substance를 532 nm에서 흡광도를 읽고 분자흡광계수( $\epsilon=1.5\times 10^5\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )를 이용하여 그 함량을 산출하였다. 과산화지질의 함량은 간조직 g당 nmole로 나타내었다.

### 13. 통계처리

모든 실험결과는 실험동물 10마리의 평균치와 표준편차로 나타내었으며, 유의성 검증은 SPSS(Statistical Package for Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) software package program을 이용하여 Duncan's multiple range test를 행하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 체중 변화, 체중 증가량, 식이 섭취량 및 식이 효율

당뇨유발 후 3주간 각 실험군의 체중, 증체량, 식이 섭취량 및 식이 효율을 측정된 결과는 Table 2와 같다. 실험기간 동안 증체량은 당뇨 대조군인 DM군의 경우 5.0 g/week인데 비하여, 당뇨 유발 가시오가피 식이군인 DMAS군은 15.7 g/week, AS군은 19.3 g/week로 정상 식이군인 NC군 27.2 g/week에 비하여 각각 약 81.6, 42.3 및 29.0% 감소하였다. 식이 섭취량은 195.9~198.8 g/week로 대조군과 당뇨 유발군 간의 유의적 차이는 보이지 않았다. 그러나 식이효율은 NC군에 비해 AS군에서 28.6% 정도 감소하는 경향을 보였고, DM군은 0.03으로 현저히 감소하였으나, 가시오가피 추출물을 식이한 당뇨군인 DMAS군에서는 0.08로 당뇨에 의한 식이효율 저하현상이 현저히 개선되었다.

Chung *et al*(2003)이 가시오가피 물 분획물을 약침으로 STZ를 투여한 당뇨 흰쥐에게 주입한 결과 21일째 대조군의 체중보다 25.5%가 증가하였다는 보고와 Whang *et al*(1996)이 가시오가피 추출물을 흰쥐에게 3일 동안 1일 3회 경구 투여한 결과 투여량에 반비례하여 7.3~11.5%의 체중이 감소하였다는 결과를 고려해 볼 때, 본 실험의 결과는 정도의 차이는 있으나 가시오가피 추출물의 식이가 당뇨에 의하여 나타나는 체중 감소 현상(Odaka & Masuo 1992)을 개선하는 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

### 2. 음용수 섭취량, 배뇨량 및 배변량

각 실험군의 음용수 섭취량, 배뇨량 및 배변량을 조사한 결과는 Table 3과 같다. NC군과 AS군의 음용수섭취량은 35.3~36.6 mL/day로 유의차는 없었으나, DM군은 187.4 mL/day로 NC군에 비해 약 5.3배 증가하여 당뇨 유발에 의한 다음 현상이 뚜렷하게 나타났다. 그러나 DMAS군은 102.0 mL/day로 DM군에 비해 약 45.6% 현저하게 감소하여 가시오가피 추출물의 식이로 다음 현상이 완화되었다. 배뇨량도 DM군에서는 42.6 mL/day이었으나 DMAS군에서는 32.5 mL/day로 23.7% 정도 감소하여 당뇨 현상이 어느 정도 완화되었으나 당뇨 실험군 모두에서 정상군인 NC군(8.2 mL/day)에 비하여는 4~5배 정도 높았다. 그리고 배변량은 각 대조군간에는 유의적 차이를 보이지 않았고 당뇨 대조군인 DM군에서는 다른 실험군에 비하여 유의적으로 낮았다.

Lee & Kim(2000)은 당뇨가 유발되면 심장과 폐의 기능이 약화되어 입이 마르고, 다음과 당뇨현상이 나타나며 다식을 하여도 공복감을 느끼고 다한(多汗)과 변비가 발생하는데 이는 신장의 수분 부족에 기인되어 나타나는 현상이라고 하여 본 실험에서 당뇨 실험군의 음용수 섭취량, 배뇨량 및 배변

**Table 3. Dietary effect of *Acanthopanax senticosus* water extracts on the water intakes, excretion amounts of urine and feces of the streptozotocin-induced diabetic rats fed for 3 weeks**

Groups <sup>1)</sup>	Water intakes (mL/day)	Urine (mL/day)	Feces (g/day)
NC	35.3± 4.8 <sup>c</sup>	8.2±1.82 <sup>b</sup>	7.86±0.18 <sup>a</sup>
DM	187.4±10.2 <sup>a</sup>	42.6±6.80 <sup>a</sup>	7.20±0.10 <sup>b</sup>
AS	36.6± 4.5 <sup>c</sup>	8.2±3.08 <sup>b</sup>	7.82±0.12 <sup>a</sup>
DMAS	102.0±11.8 <sup>b</sup>	32.5±6.52 <sup>a</sup>	7.65±0.06 <sup>a</sup>

<sup>1)</sup> Abbreviations : See Table 1 and 2.

<sup>2)</sup> Values are means±SD of 10 rats, different superscripts within a column(a-d) indicate significant difference( $p<0.05$ ).

**Table 2. Body weight, weight gain, feed intakes and FER of rats fed for 3 weeks with *Acanthopanax senticosus* water extracts**

Groups <sup>1)</sup>	Initial body weight(g)	Final body weight(g)	Weight gain (g/week)	Feed intakes (g/week)	FER <sup>2)</sup>
NC	246.0± 5.3 <sup>NS,3)</sup>	354.8± 6.3 <sup>a,4)</sup>	27.2±7.3 <sup>a</sup>	195.9±3.3 <sup>NS</sup>	0.14±0.02 <sup>a</sup>
DM	249.2±10.8	302.4± 8.9 <sup>b</sup>	5.0±0.9 <sup>b</sup>	198.8±2.2	0.03±0.01 <sup>c</sup>
AS	240.8±11.3	317.9±13.0 <sup>b</sup>	19.3±5.1 <sup>a</sup>	197.9±6.0	0.10±0.01 <sup>b</sup>
DMAS	245.0±11.2	307.6±11.1 <sup>b</sup>	15.7±6.2 <sup>a</sup>	198.5±4.8	0.08±0.02 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup> See Table 1, DM; diabetic mellitus, <sup>2)</sup> FER(feed efficiency ratio) : weight gain/feed intakes, <sup>3)</sup> NS : no significant, <sup>4)</sup> Values are mean±SD of 10 rats, different superscripts within a column(a~d) indicate significant difference( $p<0.05$ ).

량이 높게 나타난 것으로 사료되며, 가시오가피 추출물의 성분이 이를 완화시켜 줄 수 있을 것으로 생각된다.

### 3. 혈당 및 혈청 지질 함량

당뇨유발 후 각 실험군의 식이를 3주간 급여한 다음 혈당 및 혈청 지질의 함량변동을 측정된 결과는 Table 4와 같다. 혈당의 경우 NC, AS, DMAS군은 137.2~160.4 mg/dL로 유의적 차이는 나타나지 않았으나, 당뇨대조군인 DM군의 경우 302.0 mg/dL로 유의적으로 높게 나타났다.

Chung *et al*(2003)이 가시오가피 물 분획물을 약침을 이용하여 STZ를 투여한 당뇨 흰쥐에게 주입한 결과 1주 후에는 당뇨 대조군의 혈당보다 약 58.4%, 2주 후에는 약 39.8%, 3주 후에는 약 45.3% 감소하였다는 보고와 Ko *et al*(2002)이 고혈당 마우스에 가시오가피 추출물을 투여한 결과 당뇨 대조군보다 약 30% 낮게 나타나 혈당 강하 효과를 나타내었다는 보고와 본 실험의 결과가 유사하였다.

한편, 혈청 중성 지질의 함량은 NC군과 AS군 사이에는 유의적인 차이가 없었으나, DM군은 NC군보다 약 110%가 증가하였으며, DMAS군은 DM군에 비해 약 17.8% 감소하였다. 총 콜레스테롤의 함량은 DM군이 158.4 mg/dL로 NC, AS 및 DMAS군 121.6~142.8 mg/dL에 비해서 유의적으로 높게 나타났다. HDL-콜레스테롤 함량은 NC 및 AS군에서는 유사

하게 나타났으나, STZ를 투여한 당뇨군에서는 NC군에 비해 유의적으로 낮게 나타났다. 그리고, LDL-콜레스테롤의 함량은 NC 및 AS군이 각각 32.2 및 28.9 mg/dL로 유의적 변동이 없었으나, STZ를 투여한 당뇨 실험군은 각각의 대조군에 비해 모두 높게 나타났으며, 특히 DM군은 DMAS군에 비해 약 28% 높게 나타났다.

본 실험의 결과는 Lee *et al*(2002)이 가시오가피 물 분획물을 약침을 이용해 실험동물에 투여한 결과, 대조군에 비해 총 콜레스테롤의 함량이 약 20% 감소하였으며, 혈중 중성지질의 함량 역시 대조군에 비해 약 50.1% 감소하였다는 보고와 Whang *et al*(1996)이 총 콜레스테롤의 함량과 중성지질의 함량이 가시오가피 물 추출물의 투여량에 반비례하여 대조군에 비해 각각 약 50.6~65.9% 및 65.4~69.3% 감소하였다는 보고와 유사하였다.

이러한 결과로 미루어 보아 가시오가피 추출물에 함유된 성분이 항당뇨 작용을 가지는 것으로 생각되며, 당뇨에서 나타나는 지질의 대사에도 영향을 미치는 것으로 생각된다.

### 4. 장기중량

당뇨 유발 후 3주간 실험식으로 사육한 흰쥐의 체중당 간과 신장의 중량은 Table 5와 같다. NC군 및 AS군의 체중당

**Table 4. Dietary effect of *Acanthopanax senticosus* water extracts on the content of triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in serum of the streptozotocin-induced diabetic rats fed for 3 weeks (mg/dL)**

Groups <sup>1)</sup>	Blood glucose (mg/dL)	Triglyceride	Total cholesterol	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol <sup>2)</sup>
NC	137.2±10.5 <sup>b</sup>	73.7±10.4 <sup>c</sup>	121.6±12.4 <sup>b</sup>	74.7±8.2 <sup>a</sup>	32.2±4.7 <sup>c</sup>
DM	302.0±14.2 <sup>a</sup>	155.0±11.8 <sup>a</sup>	158.4±10.6 <sup>a</sup>	49.3±6.4 <sup>b</sup>	78.1±6.3 <sup>a</sup>
AS	141.5±13.7 <sup>b</sup>	77.4±11.9 <sup>c</sup>	123.9±14.1 <sup>b</sup>	79.5±6.1 <sup>a</sup>	28.9±6.5 <sup>c</sup>
DMAS	160.4±13.5 <sup>b</sup>	127.4± 7.0 <sup>b</sup>	142.8±14.4 <sup>ab</sup>	56.4±8.8 <sup>b</sup>	60.9±9.2 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup> Abbreviations : See Table 1 and 2, <sup>2)</sup> LDL-cholesterol = Total cholesterol - HDL-cholesterol - (TG/5), <sup>3)</sup> Values are means±SD of 10 rats, different superscripts within a column(a~d) indicate significant difference( $p<0.05$ ).

**Table 5. Dietary effect of *Acanthopanax senticosus* water extracts on the liver and kidney weight, serum ALT activity of the streptozotocin-induced diabetic rats fed for 3 weeks**

Groups <sup>1)</sup>	Body weight(g)	Liver weight(%)	Kidney weight(%)	ALT activity (karmen units)
NC	354.8± 6.3 <sup>a</sup>	2.78±0.24 <sup>b</sup>	0.69±0.08 <sup>c</sup>	20.07±3.01 <sup>c</sup>
DM	302.4± 8.9 <sup>b</sup>	3.67±0.28 <sup>a</sup>	1.06±0.12 <sup>a</sup>	68.03±6.45 <sup>a</sup>
AS	317.9±13.0 <sup>b</sup>	2.80±0.26 <sup>b</sup>	0.73±0.09 <sup>bc</sup>	21.23±4.27 <sup>c</sup>
DMAS	307.6±11.1 <sup>b</sup>	3.41±0.25 <sup>a</sup>	0.93±0.11 <sup>ab</sup>	45.36±5.60 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup> Abbreviations: See Table 1, <sup>2)</sup> Values are means±SD of 10 rats, different superscripts within a column(a~c) indicate significant difference( $p<0.05$ ).

간의 무게가 각각 2.78 및 2.80%로 별다른 변동이 없었으나 STZ를 투여한 당뇨 유발군인 DM군 및 DMAS군은 NC군에 비해 각각 약 32% 및 22.7% 유의하게 증가하였다. 한편, 체중 당 신장의 무게는 DM군 및 DMAS군이 각각 1.06%, 0.93%로 NC군과 AS군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며, 그 증가율은 DM군에 비해 DMAS군이 낮게 나타났다. 그리고 혈청 ALT의 활성은 NC군 및 AS군에서는 정상범위에 속하였으며 두 군간의 유의적인 차이는 없었다. 그러나 당뇨 실험군들은 모두 혈청 ALT의 활성이 NC군에 비해 유의하게 증가하였으며, 그 증가율은 DM군이 DMAS군에 비해 약 50% 높게 나타났다.

일반적으로 STZ 투여로 당뇨가 유발된 흰쥐에서는 체중 당 간과 신장의 무게가 정상 대조군에 비하여 증가(Dai *et al* 1994)하는 것으로 알려져 있으며, 이는 당뇨로 인한 면역기능의 저하와 인슐린의 분비 감소에 따른 당 대사의 이상으로 지질이 장기 조직에 축적되어 나타난다(Grey *et al* 1975). Ko *et al*(2002)은 홍삼, 가시오가피, 동충하초 혼합 엑기스를 투여한 고혈당 흰쥐의 체중 당 신장의 중량이 당뇨 대조군에 비해 약 28.3% 감소하였다고 보고하였으며, Lee *et al*(2002)은 가시오가피 물 분획물을 당뇨 흰쥐에게 약침을 이용하여 주입한 결과 약 32.2%의 신장 비대 억제 효과를 나타내었다 보고하고 있어 본 실험의 결과와는 정도의 차이는 있으나 유사하였다.

이러한 사실을 종합해 볼 때, 가시오가피 열수 추출물 식이군에서 STZ 투여에 의한 체중 당 간 및 신장의 무게 증가율과 간 조직 손상의 지표로 이용되는 혈청 ALT의 활성이 당뇨 대조군에 비해 감소하는 것은 가시오가피 열수 추출물 성분이 대조군 수준 가까이 혈당을 회복시킴으로서 고혈당에 의한 비정상적인 대사과정이 저하되어 조직의 손상을 경

감시킨 것으로 생각된다.

### 5. 간조직 GSH 및 LPO 함량과 효소활성 변화

당뇨 유발 후 3주간 사육한 흰쥐 간조직의 GSH 및 LPO의 함량과 XOD 및 GST 활성을 측정된 결과는 Table 6과 같다. 간조직의 GSH 함량은 정상군에 비해 당뇨 유발군에서 높은 경향을 보였으나 유의적인 차이는 나타나지 않았고, LPO의 함량은 각 대조군 사이에는 유의성이 없었으나 STZ를 투여함으로써 NC군에 비해 DM군의 경우에는 약 94.8%, DMAS군은 약 26% 증가하였다. XOD의 총 활성도 역시 대조군과 당뇨군 모두 4.23~4.50 nmole/mg protein/min 범위로 유의적 차이가 없었다. O type의 활성은 대조군 및 당뇨군 간에는 유의한 변동이 없었으나, STZ 투여 당뇨 대조군인 DM군에서 2.54 nmoles/mg protein/min으로 현저하게 증가하였다. XOD의 총 활성도에 대한 O type의 활성비는 DM군 60.05%로 당뇨유발 가시오가피 식이군 46.06%에 비해 유의적으로 높게 나타났다. GST의 활성도는 NC군에서 367.18 nmole/mg protein/min으로 나타났으며, AS군은 329.56 nmole/mg/min로 NC 군과 유의적 차이는 없었다. STZ를 투여한 DM 및 DMAS군은 각각 246.54 및 268.49 nmole/mg/min로 나타나고 있어 모두 NC군에 비해 현저히 감소하였다.

일반적으로 XOD는 purine, pyrimidine, aldehyde류 및 heterocyclic 화합물의 대사에 관여하는 비특이적 효소로서 생체 내에는 주로 NAD<sup>+</sup>를 전자 수용체로 하는 xanthine dehydrogenase (D type)의 형태로 존재하나, 병태 생리적인 조건 하에서는 O<sub>2</sub>를 전자 수용체로 사용하는 xanthine oxidase(O type)의 형태로 전환되어 oxygen free radical을 생성하는 것으로 알려져 있다. XOD 등과 같은 oxygen free radical 생성

**Table 6.** Dietary effect of *Acanthopanax senticosus* water extracts on the content of glutathione, lipid peroxide, and activities of xanthine oxidase and glutathione S-transferase in hepatic tissue of the streptozotocin-induced diabetic rats fed for 3 weeks

Groups <sup>1)</sup>	GSH <sup>2)</sup> ( $\mu$ mole/g)	LPO <sup>3)</sup> ( $\mu$ mole/g)	XOD <sup>4)</sup> (uric acid nmole/mg-protein/min)			GST <sup>5)</sup> (thioether nmole/ mg-protein/min)
			Total	O type	O/T (%)	
NC	4.12 $\pm$ 0.35 <sup>NS,6)</sup>	10.76 $\pm$ 1.32 <sup>b,7)</sup>	4.48 $\pm$ 0.78 <sup>NS.</sup>	1.41 $\pm$ 0.61 <sup>NS.</sup>	31.47 $\pm$ 6.43 <sup>c</sup>	367.18 $\pm$ 45.04 <sup>a</sup>
DM	4.71 $\pm$ 0.75	20.96 $\pm$ 5.22 <sup>a</sup>	4.23 $\pm$ 1.32	2.54 $\pm$ 0.57	60.05 $\pm$ 8.08 <sup>a</sup>	246.54 $\pm$ 57.93 <sup>b</sup>
AS	4.24 $\pm$ 0.42	10.68 $\pm$ 1.17 <sup>b</sup>	4.50 $\pm$ 0.82	1.79 $\pm$ 0.96	39.78 $\pm$ 4.32 <sup>bc</sup>	329.56 $\pm$ 60.42 <sup>ab</sup>
DMAS	4.55 $\pm$ 0.58	13.56 $\pm$ 4.89 <sup>ab</sup>	4.32 $\pm$ 0.73	1.99 $\pm$ 0.72	46.06 $\pm$ 5.21 <sup>bc</sup>	268.49 $\pm$ 51.95 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup> See Table 1 and 2, <sup>2-5)</sup> GSH : glutathione, LPO : lipid peroxidase, XOD : xanthine oxidase, GST : glutathione S-transferase, <sup>6)</sup> NS. : no significant, <sup>7)</sup> Values are means $\pm$ SD of 10 rats, different superscripts within a column(a~e) indicate significant difference( $p$ <0.05).

계에 의해 생성된 oxygen free radical들은 oxygen free radical 해독계로 알려져 있는 superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase 및 GST (Hashim *et al* 2004) 등과 같은 단백질 항산화제와 glutathione, vitamin A, C, E 등 비단백성 항산화성 물질에 의해 무독화(Chasseud LF 1973, Aebi H 1974, Fried R 1975, Lawrence & Burk 1976, Halliwell & Foyer 1976, Hafeman & Hoekstra 1977, Reddy *et al* 1981) 된다.

그러나, 이들 oxygen free radical 생성계와 해독계 사이의 불균형에 의해 과잉으로 생성된 oxygen free radical에 의해 조직의 손상뿐만 아니라 암이나 대사성 질환, 염증 및 노화를 야기시키는 것으로 보고(Freeman & Crapo 1982, Chow & Tappel 1974, Leibovitz & Siegel 1980, Lee F 1991)되고 있다.

이러한 보고들을 종합해 볼 때, 가시오가피 열수 추출물의 경우, oxygen free radical 생성계의 일종인 xanthine oxidase의 type 전환을 억제시켜줌으로써 조직의 손상을 유도하는 것으로 알려져 있는 oxygen free radical의 생성량을 감소시켜 줄 것으로 생각되며, oxygen free radical의 생성에 의해 체장 조직을 손상시키는 것으로 알려져 있는 STZ에 의한 체장 조직의 손상을 경감시켜, 혈당의 상승을 조절함으로써 당뇨에 의해 발생할 수 있는 여러 가지 증상과 생화학적 변동을 회복시켜 줄 것으로 사료된다.

### 요약 및 결론

가시오가피 추출물의 항당뇨 효과를 확인할 목적으로 정상 대조군(NC), 당뇨대조군(DM), 가시오가피 열수 추출물군(AS) 및 그 당뇨군(DMAS)의 4군으로 나누어 3주간 급여한 후, 증체량과 식이 효율, 음용수 섭취량과 배뇨량, 배변량 및 체중당 장기 무게와 혈청 ALT 활성, 간조직의 glutathione (GSH) 및 lipid peroxide(LPO) 함량, xanthine oxidase(XOD)와 glutathione S-transferase(GST)의 활성 변동을 조사하였다. 각 당뇨군의 증체량은 각각의 대조군에 비해 감소하였으나 그 감소율은 DM군에 비해 DMAS군에서 낮게 나타났다. 가시오가피 추출물 첨가 식이로 성장시킨 AS군은 NC군에 비해 식이 효율이 감소하였으며, STZ 투여(DM군)에 의해 현저히 감소하였던 식이 효율이 가시오가피 추출물 식이(DMAS군)로 유의하게 증가하였다. 음용수 섭취량 및 배변량은 DM군에 비해 가시오가피 추출물을 급여한 DMAS군에서 각각 약 45.6% 및 23.7% 감소하였으며, 배변량은 6.3% 정도 증가하였다. 한편, 혈당은 DM군에 비해 DMAS군에서 46.9% 정도 감소하였고, 혈중 중성지질, 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 함량은 각각 17.8%, 10.0% 및 22.0%정도 감소하였고, HDL-콜레스테롤 함량은 14.4% 정도 증가하였다. DMAS군은 DM군에 비하여 체중당 간 및 신장의 중량비가 감소하

였으며, 혈청의 ALT 활성 또한 33% 정도 감소하였다. 간조직의 GSH의 함량은 모든 실험군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, LPO의 함량은 DMAS군이 DM군에 비해 54.6% 정도 감소하였다. 그리고 XOD의 총활성도는 모든 실험군에서 유의적 차이를 보이지 않았으나, O type의 활성 및 총 활성에 대한 O type의 활성비는 NC군에 비해 DM 및 DMAS군에서 증가하였으나 그 증가율은 DMAS군에서 DM군에 비해 감소하였다. GST의 활성은 각 대조군 사이에는 유의성이 없었으나 STZ 투여에 의한 당뇨실험군은 모두 대조군에 비해 감소하였다. 이상의 실험 결과와 문헌상의 결과들을 종합해 볼 때, 가시오가피 추출물을 섭취할 경우 oxygen free radical 생성계 효소인 xanthine oxidase O type의 활성을 억제시켜 조직의 손상을 방어해 줌으로서 항당뇨 효과를 나타내는 것으로 생각되며, 이러한 작용에 기인되어 고혈당 상태에서 나타나는 혈중 중성 지질 및 총 콜레스테롤의 상승을 억제하는 효과를 나타냄과 동시에 정상동물에서는 식이 효율을 감소시켜 비만 예방 효과를 나타낼 수 있을 것으로 사료된다.

### 문헌

- Aebi H (1974) Catalase in "Methods of Enzymatic Analysis" (HU Vergmeyer, eds), Vol 2, pp 673-684, Academic Press, NY.
- Annual Report on the Cause of Death Statistics (1999) Korea National Statistical Office 19.
- Annual report on the cause of death statistics (2002) Korea National Statistical Office 21.
- Brekhrmann II, Dardymov IV (1969) New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol* 9: 419-430.
- Bu Y, Jin ZH, Park SY, Naek S, Rho S, Ha N, Park SK, Kim H, Kim SY (2005) Siberian ginseng reduced infarct volume in transient focal cerebral ischaemia in Sprague-Dawley rats. *Phytother Res* 19: 167-169.
- Cha YS, Rhee SJ, Heo YR (2004) *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *J Med Food* 7: 422-429.
- Chasseud LF (1973) Distribution of enzymes that catalyze reactions of glutathione with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated compounds. *Biochem J* 131: 756-769.
- Chow CK, Tappel AL (1974) Response of glutathione peroxidase to dietary selenium in rats. *J Nutr* 104: 444-4511.
- Chung CU, Lee YH, Kang SK (2003) Preventive effect on

- development of diabetes and renoprotective effect of *Acanthopanax senticosus aqua-acupuncture* in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Acupuncture & Moxibustion Soc* 20: 1-13.
- Dai S, Thompson K, Mcneill JH (1994) One-year treatment of streptozotocin-induced diabetic rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Toxicol* 74: 99-107.
- Ellman GL (1959) Tissue sulfhydryl group. *ABB* 82: 70-77.
- Freeman BA, Crapo JD (1982) Biology of disease : Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47: 412-426.
- Fridwald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of the low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18: 499-502.
- Fried R (1975) Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochemie* 57: 657-660.
- Goldberg RB (1981) Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572.
- Gonuth SM (1973) Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese and diabetic persons. *Ann Intern Med* 79: 812-822.
- Grey NJ, Karls I, Kipnis DM (1975) Physiological mechanism in the development of starvation ketosis in man. *Diabetes* 24: 10-14.
- Ha ES, Hwang SH, Shin KS, Yu KW, Lee KH, Choi JS, Park WM, Yoon TJ (2003) Competitive Elisa for the measurement of glycoprotein purified from *Acanthopanax senticosus*. *Korean J Food Sci Technol* 35: 1209-1215.
- Ha ES, Hwang SH, Shin KS, Yu KW, Lee KH, Choi JS, Park WM, Yoon TJ (2004) Anti-metastatic activity of glycoprotein fractionated from *Acanthopanax senticosus*, involvement of NK-cell and macrophage activation. *Arch Pharm Res* 27: 217-224.
- Habig WH, Pabist MJ, Jakoby WB (1974) Glutathione S-transferase: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 249: 7130-7139.
- Hafeman DG, Hoekstra WG (1977) Protection against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in the rat by dietary vitamin E, selenium, and methionine as measured by ethane evolution. *J Nutr* 107: 656-665.
- Halliwell B, Foyer CH (1976) Ascorbic acid, metal ions and the superoxide radical. *Biochem J* 155: 697-700.
- Hashim MS, Lincy S, Remya V, Teena M, Anila L (2005) Effect of polyphenolic compounds from *Coriandrum sativum* on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in human lymphocytes. *Food Chem* 92: 653-660.
- Hausburg MA, Dekrey GK, Salmen JJ, Palic MR, Gardiner CS (2005) Effects of paraquat on development of preimplantation embryos *in vivo* and *in vitro*. *Reproductive Toxicology* 20: 239-246.
- Heo GB (1985). Exercise therapy for diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 9: 5-10.
- Jung HJ, Park HJ, Kim RG, Shin KM, Ha J, Choi JW, Kim HJ, Lee YS, Lee KT (2003) *In vivo* anti-inflammatory and antinoceptive effects of liriiodendrin isolated from the stem bark of *Acanthopanax senticosus*. *Planta Med* 69: 610-616.
- Kannel WB, Mcgee DL (1979) Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study *JAMA* 241: 2035-2038.
- Kim HY, Kim K (2003) Protein glycation inhibitory and antioxidative activities of some plant extracts *in vitro*. *J Agric Food Chem* 51: 1586-1591.
- Ko SK, Kim JS, Choi YE, Lee SJ, Park KS, Chung SH (2002) Anti-diabetic effects of mixed water extract from Ginseng radix rubra, *Acanthopanax cortex*, and *Cordyceps*. *Korean J Pharmacogn* 33: 337-342.
- Koivisto VA (1993) Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* 16: 29-39.
- Lawrence RA, Burk RF (1976) Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 71: 952-958.
- Lebovitz BE, Siegel BV (1980) Aspects of free radical reactions in biological systems: *Aging J Gerontol* 35: 45-56.
- Lee F (1991) Developmental aspects of experimental pulmonary oxygen toxicity. *Free Rad Biol* 11: 463-494.
- Lee KK, Choi DY, Kang SK (2002) The effect of AS aqua-acupuncture on the diabetic rats induced by streptozotocin. *J Korean Acupuncture & Moxibustion Soc* 19: 1-13.
- Lee S, Shin DS, Oh KB, Shin KH (2003) Antibacterial compounds from the leaves of *Acanthopanax senticosus*. *Arch Pharm Res* 26: 40-42.
- Lee S, Son D, Ryu J, Lee YS, Jung SH, Kang J, Lee SY, Kim HS, Shin KH (2004) Anti-oxidant activities of *Acanthopanax senticosus* stems and their lignan components. *Arch Pharm Res* 27: 106-110.
- Lee YG, Kim SD (2000) Effect of palmiwon on diabetesprone BB rats. *Food Sci Biotechnol* 9: 157-162.
- Lee YS, Jung SH, Lim SS, Ji J, Lee SH, Shin KH (2001) Effects of the water extract from the stem bark of *Acan-*



- thopanax senticosus* on hyperlipidemia in rats. *Korean J Pharmacogn* 32: 103-107.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
- Odaka H, Matsuo T (1992) Ameliorating effects of an intestinal disaccharidase inhibitor, AO-128, in streptozotocin-diabetic rats. *Japanese Food Sci Nutr* 45: 33-38.
- Reaven JW (1987) Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. the Finmonica myocardial infarction register study group. *Am J Med* 83: 31-40.
- Reddy CC, Tu CPD, Burgess JR, Ho CY, Scholz RW, Massaro EJ (1981) Evidence for the occurrence of selenium-independent glutathione peroxidase activity in rat liver microsome. *Biochem Biophys Res Commun* 101: 970-978.
- Sara CG, Terezinha D (2005) Oxidative stress in alcohol-induced rat parotid sialadenosis. *Archives Oral Biology* 50: 661-668.
- Satho K (1978) Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 90: 37-43.
- Stirpe F, Della Corte E (1969) The regulation of rat liver xanthine oxidase. *J Biol Chem* 244: 3855-3860.
- Tang W, Eisenbrand G (1992) Chinese drugs of plant origin. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p 1-12.
- Vladislav E, Dana K, Monika B (2004) The effect of curcumin on cadmium-induced oxidative damage and trace elements level in the liver of rats and mice. *Toxicology Letters* 151: 79-85.
- Whang WK, Choi SB, Kim IH (1996) Physiological activities of mixed extracts of *Acanthopanax senticosi radice* cortex and *Eucommiae cortex*. *Korean J Pharmacogn* 27: 65-74.
- Yang DS, Cha MH, Kang BJ, Oh SW, Kim YE, Yoon YS (2003) A study on the longitudinal bone growth of growth-stimulating material with *Eleutherococcus senticosus*. *Korean J Food Sci Technol* 35: 702-707.
- Yi JM, Hong SH, Kim JH, Kim HK, Song HJ, Kim HM (2002) Effect of *Acanthopanax senticosus* stem on mast cell-dependent anaphylaxis. *J Ethnopharm* 79: 347-352.
- Yi JM, Kim MS, Seo SW, Lee KN, Yook CS, Kim HM (2001) *Acanthopanax senticosus* root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis. *Clin Chim Acta* 312: 163-168.
- Yu HJ, Song OG (1985) Dietary therapy for diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 9: 21-25.

(2005년 8월 19일 접수, 2005년 9월 11일 채택)