

## 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 Streptozotocin으로 유도한 흰쥐의 혈당과 혈액 성분에 미치는 영향

양경미<sup>1\*</sup> · 신승렬<sup>1</sup> · 장정현<sup>2</sup>

<sup>1</sup>대구한의대학교 한방식품조리영양학부 식품영양학전공

<sup>2</sup>창신대학 피부미용과

### Effect of Combined Extract of Safflower Seed with Herbs on Blood Glucose Level and Biochemical Parameters in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Kyung-Mi Yang<sup>1\*</sup>, Seung-Ryeul Shin<sup>1</sup> and Joung-Hyeon Jang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Herbal Food Cooking & Nutrition, Daegu Haany University, Gyeongsan 712-715, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Cosmetology, Chang-Shin College, Masan 630-749, Korea

#### Abstract

The aim of the present study was to investigate the effect of combined extract of safflower seed with herbs on the improvement of blood glucose, lipid peroxides, lipids in the plasma and liver of streptozotocin-induced diabetic rats. Rats in the experimental group were orally administered with combined extract of safflower seed (100 mg, 200 mg/kg B.W.) with herbs (*Ophiopogon japonicus* Ker-Gaer, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Mori Folium*, *Poria cocos*, *Rehmannia glutinosa*, *Eriobrya japonica*, *Aralia continentalis* Kitagawa, *Zizyphus jujuba* var, *Cornus officinalis*, *Paeonia suffruticosa*, *Trichosanthes kirilowii* Maxim and *Schizandra chinensis* Baill) for 4 weeks. Body weight gain and food efficiency ratio were significantly lower in diabetic groups than those of control group. There was no protective effect of the supplementation of combined extract of safflower seed with herbs. Concentration of blood glucose was significantly higher in the diabetic groups than those in the control group. Blood glucose concentration was remarkably lower supplementation of combined extract of safflower seed (200 mg/kg B.W.) with herbs. There was no significant difference of plasma lipid peroxides among experimental groups, while liver lipid peroxides of diabetic group was significantly higher in control group. But supplementation of combined extract of safflower seed with herbs was induced markedly lower in liver lipid peroxides in diabetic rats. Diabetic groups had markedly higher levels in triglycerides, LDL-cholesterol and atherogenic index, while had lower HDL-cholesterol level. Triglyceride levels of plasma and liver were significantly lower with combined extract of safflower seed with herbs. But total cholesterol, phospholipid and free fatty acid were no differing significantly among experimental groups.

**Key words:** streptozotocin, safflower seed, herbs, blood glucose, lipid peroxide, lipids

#### 서 론

최근 경제성장으로 인해 국민소득이 높아짐에 따라 사람들의 식생활 양상이 서구화되면서 질병발생의 유형과 사망 원인이 크게 변화되고 있다. 식생활 패턴 변화를 살펴보면 동물성 식품 소비량의 현저한 증가와 외식의 기회가 많아짐에 따라 열량과 지방의 섭취량이 높아지고 식이섬유나 phytochemicals의 섭취는 감소하고 있다. 이러한 현상은 비만, 당뇨병, 심순환계 질환, 대장암 등 만성 퇴행성질환의 발병을 증가와 밀접한 관계가 있다(1).

이 중에서 당뇨병의 유병율은 총 인구의 약 2%에 달하며, 65세 이상에서는 6.2%나 되어 국민건강에 큰 위협이 되고

있다(2). 당뇨병은 생체가당을 이용하는 능력이 감퇴되어 일어나는 만성 대사성 질환으로서 여러 가지 합병증이 유발되는 전신 질환이다. 당뇨병의 대표적인 임상증상인 고혈당은 조직성분을 당화(glycation)시키고 지질대사 이상과 망막 및 신장에 병리증상을 유발하며 말초신경증과 관상동맥 질환의 발생을 촉진한다. 이와 같이 혈액에 존재하는 과잉의 당이 생체 내 다른 성분과 조직에 반응하여 특이한 병태 생화학적인 반응이 일어나게 된다(3,4).

당뇨병의 발병과 진행 상태에서는 산화적 스트레스에 의한 감수성 증가로 지질과산화는 쉽게 일어나며 비정상적인 지질대사 이상을 지적하고 있다. 지질과산화와 지질대사 이상의 발생빈도나 정도는 당뇨병의 형태, 당뇨조절 정도, 영

\*Corresponding author. E-mail: jiboosin@dhu.ac.kr  
Phone: 82-53-819-1490. Fax: 82-53-819-1271

양상태, 연령에 따라 다양하나 당뇨 환자의 20~70%정도가 고지혈증이 관찰되므로 당뇨병 환자들은 정상인에 비해 관상동맥질환의 발병 위험이 높았다(5). 인슐린 의존형 당뇨병에서는 인슐린 결핍에 따른 lipoprotein lipase(LPL)의 활성 감소로 인하여 중성지방의 가수분해가 저하되어, 중성지방을 주로 포함하고 있는 very low density lipoprotein (VLDL) 및 chylomicrone이 혈중에 축적된다. 또한 VLDL의 합성 증가는 유리지방산의 증가에 의하여 일어나며 이러한 양상은 비만이나 인슐린저항성이 동반된 경우에 현저하게 나타난다(6). 그리고 당뇨병에서 주로 콜레스테롤의 합성증가로 인하여 고콜레스테롤혈증이 나타나게 되며 이러한 결과 당뇨병에서 주요한 합병증과 사망원인중의 하나인 동맥경화증 및 심혈관계 질환의 발생율을 높이는 것으로 조사되었다(7).

당뇨 환자들은 고지혈증뿐만 아니라 혈장에서 지질과산화물이 증가한다고 발표한 이래 당뇨병과 지질과산화와 관련성에 대한 연구가 활발히 일어나고 있다(5). 당뇨병에서 지질과산화물의 증가 정도는 당화 혈색소 및 혈당조절정도, 유병기간, 연령, 혈관 합병증의 유무 등과 상관관계가 있다고 보고되고 있다(5,8). 지질과산화의 증가는 생체막의 구조 및 기능의 변형을 통하여 합병증인 당뇨병성 혈관병변의 병인과도 관련 있는 것으로 여겨진다. 이러한 당뇨병 치료에 있어서 최근에는 약물요법, 식사요법, 운동요법 외에 민간요법에서 사용되어 왔던 지구자 나무나 동충하초, 솔잎 증류액, 인삼 추출액, 쌀겨, 두류, 참마, 맥문동과 같은 한약재 등이 streptozotocin(STZ)이나 alloxan 유발 당뇨 흰쥐의 혈중 포도당과 콜레스테롤 함량을 감소시킨다는 보고가 있다(9-14).

민간요법에 널리 이용되는 있는 우리나라 자생의 홍화(safflower, *Carthamus tinctorius* L.)는 국화과(Compositae)에 속하는 일년생 초본으로서 우리나라 말로는 잇꽃이라 불린다. 홍화의 약리작용을 살펴보면 혈소판 응고를 억제하고 출혈시간을 지연시키는 효과가 있을 뿐만 아니라 혈청 콜레스테롤과 중성지방 저하기능과 더불어 여성들의 통경약이나 조직 내 응고된 혈액을 풀어주는 약제로 한방에서 널리 사용해왔다(15-17). 또한 홍화씨(종실, 홍화자)에는 essential oil, linoleic acid, glyceride, oleic acid가 함유되어 있으며 특히 linoleic acid가 특히 많이 함유되어 있어 콜레스테롤을 저하시키므로 고혈압, 동맥경화 치료 및 예방에 쓰인다고 보고되고 있으며(18,19), 홍화씨에는 항산화 효과가 뛰어난 serotonin 화합물, 플라보노이드 성분인 ascetin 등을 함유한 것으로 밝혀졌다(20,21). 따라서 본 연구는 생체내 당 이용능력의 이상으로 일어나는 만성 대사성 질환으로서 고혈당과 여러 가지 합병증을 일으키는 당뇨병의 대표 증상인 지질 대사 이상에 대하여 홍화씨와 당뇨에 전통적으로 이용되어 온 한약재 혼합 추출물이 미치는 영향에 대하여 조사하고자 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 재료

토종 홍화씨는 의성에 주재해 있는 우리 홍화인 영농조합에서 제공 받아 주원료로 이용하였으며 부재료로는 당뇨병에 보편적으로 이용되고 있는 맥문동, 감초, 백복령, 숙지황, 비파엽, 독활, 대추, 산수유, 목단피, 오미자를 대구 약령시장에서 구입하여 사용하였다. 실험식이에 이용된 casein과 cellulose는 Sigma사(USA), 비타민과 무기질은 Teklad사(USA)로부터 구입하여 사용하였다. 당뇨를 유도하기 위한 STZ 이외에 1,1,3,3-tetraethoxypropane 그리고 thiobarbituric acid(TBA)는 Sigma사(USA), 포도당 측정용 시약(Glucose-E kit)은 영동제약(한국), 중성지질, 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 인지질 그리고 유리지방산 측정용 시약(kit)은 Embiel Co.(한국), 중성지방 표준액인 triolein은 Sigma사(USA), 인지질 표준액인 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>은 Wako사(Japan) 그리고 그 외 일반 시약과 유기용매는 일급 또는 특급품을 사용하였다.

### 홍화씨와 한약재 혼합추출물 제조

홍화씨는 정선, 선별, 건조한 후 160~180°C 온도에서 15~20분정도 약간 색이 나게 볶음 처리한 후 분쇄시켜 분말 상태로 만들었다. 그런 다음 여러 연구자들의 연구결과(22-26)와 한의원에서 당뇨와 혈중 지질성분을 저하시키는데 보편적으로 이용되고 있는 12가지 한약재(맥문동, 감초, 상엽, 백복령, 숙지황, 비파엽, 독활, 대추, 산수유, 천화분, 목단피, 오미자)를 선정하여 음건한 후 작은 절편으로 파쇄하여 혼합하였다. 그런 다음 진탕기에 넣은 후 물 2000 mL와 혼합하여 4시간 동안 가열 추출하여 여과시킨 후 500 mL로 농축시켜서 홍화씨와 한약재 혼합추출액을 얻었다(Table 1).

### 실험동물의 사육

Sprague-Dawley종의 이유한지 일주일 된 숫쥐 48마리를 바이오제노믹스에서 구입하여 고휘사료로 4주 동안 적응시

Table 1. Composition of safflower seed with herbs extracts (g/2 L)

Composition	Extract 1	Extract 2
<i>Carthamus tinctorius</i>	50	100
<i>Ophiopogon japonicus</i> Ker-Gaqler	10	10
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch	20	20
<i>Mori Folium</i>	20	20
<i>Poria cocos</i>	10	10
<i>Rehmannia glutinosa</i>	10	10
<i>Eriobrya japonica</i>	20	20
<i>Aralia continentalis</i> Kitagawa	10	10
<i>Zizyphus jujuba</i> var	20	20
<i>Cornus officinalis</i>	10	10
<i>Paeonia suffruticosa</i>	10	10
<i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim	10	10
<i>Schizandra chinensis</i> Baill	10	10

Table 2. Composition of experimental basal diet

Ingredient	Content (%)
Casein	14.00
Corn starch	46.57
Dextrinized cornstarch	15.50
Sucrose	10.00
$\alpha$ -Cellulose	5.00
Soybean oil	4.00
AIN-mineral mixture <sup>1)</sup>	3.50
AIN-vitamin mixture <sup>2)</sup>	1.00
L-Cysteine	0.18
Choline bitartrate	0.25

<sup>1)</sup>Mineral mixture (g/kg Mix.) according to AIN-76 (Teklad, USA).

<sup>2)</sup>Vitamin mixture (g/kg Mix.) according to AIN-76 (Teklad, USA).

킨 후 12마리씩 4군으로 나누어 stainless steel-bottomed cage에 한 마리씩 분리·사육하였다. 사육실의 온도와 습도는 각각  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $55 \pm 5\%$ 와 채광은 8:00~20:00로 명암주기를 조절하였다. 실험식은 Table 2처럼 AIN-76(27)을 기본식으로 만들어 4주 동안 적응시킨 후 당뇨를 유도한 다음 4주 동안 홍화씨와 한약재 혼합추출물을 투여하였다. STZ에 의한 실험동물의 당뇨 유발은 STZ를 신선한 0.1 M citrate buffer(pH 4.3)에 용해시켜서 대퇴부에 Quan(28)의 방법에 따라 체중 kg당 45 mg의 근육 주사로 유도하였다. STZ 주사 48시간 후 요당 시험용 strip을 이용하여 요당이 300 mg/dL 이상인 쥐의 경우 당뇨로 간주하여 사용하였다. 당뇨 확인 후 4주 동안 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여량을 70 kg인 사람이 하루 먹는 양 200 mL를 기준으로 하여 체중 kg당 환산된 기준량의 2배로 하여서 매일 일정시간에 한 번씩 경구 투여하였으며 정상군은 0.9%의 생리적 식염수를 투여하였다. 실험기간 동안 식이와 물은 자유로이 섭취시켰다.

#### 시료 준비

홍화씨 및 한약재 혼합추출물을 4주간 투여한 흰쥐를 12시간 절식시킨 후 에테르로 마취하여 복부 개복 즉시 대동맥에서 헤파린으로 처리된 주사기로 채혈하였다. 그런 다음 채혈한 혈액을 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후 분석 시까지  $-70^\circ\text{C}$ 에 보관하였다. 간 조직은 1.15% KCl 완충용액으로 관류시켜 적출하여 여러 번 세척한 다음 여과지로 수분을 완전히 제거시켜 간 조직의 무게를 측정하였다. 이 중 일부를 취해서 지질 성분 분석에 이용하였고, 나머지 일부는 초원심분리로 마이크로솜 분획을 수집하여 지질과산화물 함량 측정에 사용하였다.

#### 혈당 농도 측정

혈당 측정은 glucose oxidase의 법으로 제조된 포도당 측정용 시약(Glucose-E kit, 영동제약)을 사용하여 505 nm에서 비색 정량하였다.

#### 지질과산화물 및 지질함량 측정

혈장과 간 마이크로솜 내 지질과산화물 함량은 tiobarbituric acid(TBA)와 반응하여 생성된 malondialdehyde(MDA) 양으로 측정하였다(29). 혈장 내 중성지질함량은 중성지질 측정용 kit(Embiel Co. 한국)를 사용하여 측정하였으며 혈장 내 총 콜레스테롤 함량은 총 콜레스테롤 측정용 kit(Embiel Co., 한국)를 사용하였다. 혈장 내 인지질과 유리지방산 함량은 효소법을 이용한 kit(Embiel Co., 한국)로 분석하였다. 혈청 내 HDL-콜레스테롤함량은 HDL-콜레스테롤 측정용 kit(Embiel Co.)를 사용하여 측정하였으며 LDL-콜레스테롤은 Friedewald법(30)에 의하여 LDL-콜레스테롤 = 총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤 - (중성지방/5) 식으로 계산하였다. 동맥경화지수(atherogenic index: AI)는 Haglund(31)법에 준하여  $\text{AI} = (\text{total cholesterol} - \text{HDL-cholesterol}) / \text{HDL-cholesterol}$  식으로 계산하였다.

간의 총 지질함량은 chloroform:methanol(2:1, v/v)을 이용하여 Folch 등(32)의 방법으로 추출하여 측정하였고, 간 조직 중의 중성지질은 Mendez 등(33)의 방법을 이용하여 총 지질 추출물 중 일부를 취해서 isopropanol 용액 2.0 mL과 잘 섞은 혼합액을 시료로 사용하여 측정하였고, 이때 표준용액으로는 triolein을 사용하였다. 간 조직 내 콜레스테롤 함량은 Zlatkis와 Zak(34)의 방법으로 측정하였으며, 간 조직 내 인지질함량은 총 지질 성분 중 일부를 취해서 glacial acetic acid 3.0 mL와 잘 섞은 혼합액을 시료로 사용하여 측정한다. 이때 표준시약은  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 를 사용하여 조제하였다. 단백질 정량은 bovine serum albumin 표준 단백질 용액을 사용하여 Lowry 등(35)의 방법으로 실시하였다.

#### 통계처리

실험 결과들은 SPSS 통계 package를 이용하여 실험군당 평균±표준편차로 표시하였다. 실험군 간의 평균치 통계적 유의성은  $p < 0.05$  수준에서 Duncan's multiple test로 검정하였다.

## 결과 및 고찰

#### 실험동물의 성장상태 및 간 중량

당뇨유도 후 실험기간 동안 체중변화와 체중증가량, 식이 섭취량, 식이효율과 간 중량은 Fig. 1 및 Table 3과 같다. 체중변화는 Fig. 1에서 제시한 바와 같이 정상군에서는 4주 동안 꾸준한 증가를 보인 반면에 당뇨군은 현저한 체중 감소를 보였다. 이때 체중은 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여로 정상군 수준에는 미치지 못했지만 당뇨군보다는 다소 체중증가를 보였다. 하루 평균 체중증가량은 Table 3에서 제시한 바와 같이 정상군은  $3.63 \pm 1.01$  g이었으나 당뇨군들은 체중감량 현상이 나타났다. 이러한 결과는 당뇨병 환자 대부분 유병기간이나 병증이 심할 경우 체중이 감소되며 STZ로 유

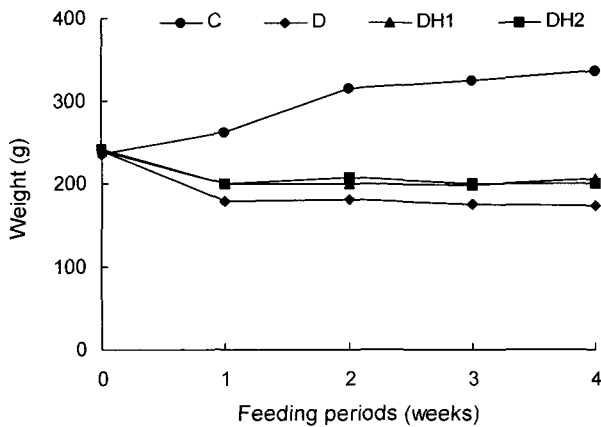


Fig. 1. Effect of safflower seeds extract with herbs on the body weight gains in diabetic rats.  
 C: Control group.  
 D: Streptozotocin-induced diabetic group.  
 DH I: Streptozotocin-induced diabetic group+Extract 1.  
 DHII: Streptozotocin-induced diabetic group+Extract 2.

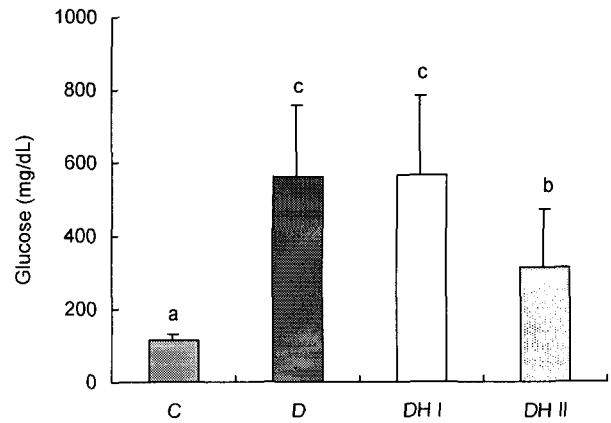


Fig. 2. Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on plasma levels of glucose in diabetic rats. Values are means±SD. Those different superscript letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

Table 3. Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on body weight gain, food intake, FER and liver weight in diabetic rats

Group <sup>1)</sup>	Weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	FER <sup>4)</sup>	Liver weight (g/100 g B.W.)
C	3.63±1.01 <sup>2b)</sup>	14.39±2.69 <sup>a)</sup>	1.08±0.66 <sup>b)</sup>	3.09±0.27 <sup>a)</sup>
D	-3.15±0.99 <sup>3b)</sup>	18.79±0.82 <sup>b)</sup>	-0.32±0.09 <sup>a)</sup>	4.25±0.69 <sup>b)</sup>
DH I	-2.01±3.02 <sup>a)</sup>	19.96±0.44 <sup>b)</sup>	-0.21±0.37 <sup>a)</sup>	4.74±0.70 <sup>b)</sup>
DHII	-0.21±2.68 <sup>a)</sup>	18.56±1.58 <sup>b)</sup>	-0.24±0.36 <sup>a)</sup>	4.15±0.53 <sup>b)</sup>

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Fig. 1.  
<sup>2)</sup>Values are means±SD (n=12).  
<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different (p<0.05).  
<sup>4)</sup>FER: Food Efficiency Ratio.

발된 당뇨쥐 역시 당뇨기간이 길어질수록 체중이 감소된다는 Daniel 등(36)과 Ahmed 등(37)의 보고와 일치하였다. 하루 평균 식이섭취량은 정상군은 14.4 g을 섭취하였으며 당뇨군들은 정상군에 비해서 4~5 g 정도 많았다(p<0.05). 그러나 식이효율은 p<0.05 수준에서 정상군에 비하여 당뇨군들이 낮았으며 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여가 당뇨로 인해 저하된 식이효율 개선에 도움이 되지 못했다.

간 중량은 Table 3에서처럼 정상군의 간 무게는 체중 100 g 당 3.09±0.27 g이었고 당뇨군들은 4 g 이상으로 간 중량이 높았으며 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여가 증가된 간 중량에는 영향을 미치지 못하였다.

혈당치의 변화

홍화씨와 한약재 혼합추출물 투여에 의한 혈당변화를 관찰하고자 실험동물을 희생시키기 전 12시간을 절식시킨 후 혈당을 측정된 결과는 Fig. 2와 같다. 정상군의 혈당치는 116.3±13.8 mg/dL였으나 당뇨군은 560.4±198.7 mg/dL로 당뇨 유도시 4배 이상의 혈당 증가를 보였다. 그러나 홍화씨

와 한약재 혼합추출물 투여에 의한 혈당저하 효과는 50 g의 홍화씨 첨가군(565.4±217.4 mg/dL)보다는 100 g의 홍화씨 첨가한 군(313.3±159.4 mg/dL)이 정상군 수준에는 미치는 못하였지만 당뇨군에 비하여 p<0.05 수준에서 나타났다. 본 연구의 당뇨 유도물질인 STZ는 췌장의 랑게르한스섬 암세포를 치료하는 치료제로 사용되지만 과잉 투여 시 췌장의 β-세포를 선택적으로 파괴시켜 인슐린 분비는 감소하고 혈중 포도당 농도는 상승시킨다고 하였다(38). 또 다른 보고를 보면 STZ는 췌장의 β-세포에서 절대적인 인슐린 부족을 유발하기보다는 초기의 포도당에 대한 신속한 인슐린 분비반응을 손상시켜 고혈당을 유발하는 것으로 알려져 있다(39). 민간요법에서는 혈당을 강하시키는 방법으로 지구자 나무나 동충하초, 솔잎 증류액, 인삼 추출액, 쌀겨, 두류, 참마, 맥문동과 같은 한약재 등을 이용하여 왔다. 혈당강하기전은 명확하게 밝혀지지는 않았지만 포도당에 대한 인슐린의 감수성을 증진, β-세포의 손상 완화, 손상된 랑게르한스섬 β-세포의 회복 또는 재생 등으로 설명하고 있다(9,14). 이외에 인슐린 분비량보다 소장이나 간 조직 내에서 혈액으로 흡수되는 혈당을 조절하는 α-glycosidase, 간 세포내 glucokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, fatty acid synthetase 및 acetyl Co A carboxylase의 효소조절을 통하여 혈당강하 작용이 있는 것으로 보고되고 있다(40-42). 본 실험에서 혈당강하기전은 밝혀질 수는 없지만 100 g의 홍화씨를 첨가시켜 만든 한약재 혼합추출액 투여군에서 혈당강하 효과가 나타났으며 이러한 결과는 홍화씨가 항당뇨 효과가 있는 것으로 여겨진다(43).

혈장과 간 조직내 지질과산화물 함량

혈장과 간 마이크로솜의 지질과산화 분해물인 TBA-reacting substances(TBARS) 함량은 Table 4에 제시하였다. 혈장내 지질과산화물 함량은 정상군과 당뇨군들 사이에 유의적인 차이는 없었으며 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투

**Table 4.** Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on plasma and hepatic lipid peroxide value in diabetic rats

Group <sup>1)</sup>	Plasma (nmole/mL plasma)	Liver (nmole/mg protein)
C	1.64 ± 1.05 <sup>2)NS3)</sup>	6.20 ± 2.25 <sup>b4)</sup>
D	3.13 ± 2.12	7.74 ± 1.49 <sup>a)</sup>
DH I	2.92 ± 2.95	6.20 ± 0.86 <sup>b)</sup>
DH II	3.02 ± 1.79	5.85 ± 1.33 <sup>b)</sup>

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Fig. 1.

<sup>2)</sup>Values are means ± SD (n=12).

<sup>3)</sup>Not significant.

<sup>4)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different (p<0.05).

여로 지질과산화물 함량 저하에 도움이 되지 못하였다. 그러나 간 마이크로솜의 지질과산화물 함량은 정상군은 6.20 ± 2.25 nmol/mg protein, 당뇨군은 7.74 ± 1.49 nmol/mg protein으로 당뇨군이 p<0.05 수준에서 더 높았으며 100 g의 홍화씨를 첨가시켜 만든 한약재 혼합추출물 투여군에서 5.85 ± 1.33 nmol/mg protein으로 가장 낮은 함량을 보였다.

Streptozotocin 유도에 의한 당뇨쥐의 혈장과 간 조직의 지질과산화물 함량이 증가되었다는 결과(44)와 당뇨환자의 혈장에서 항산화 영양소 함량이 감소되고 지질과산화물 함량이 증가된다고 밝힌 Santini 등(45)의 보고는 자유라디칼 (free radicals)에 의한 지질과산화 반응이 당뇨병 유발이나 합병증 발생에 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다. 또한 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게서 증가된 혈장 내 지질과산화물의 주된 원인은 생체막 지질의 산화와 혈액 내 LDL-콜레스테롤 등 지단백질의 산화적 변형이 관련된다고 Freitas 등(46)은 보고하였다. 위의 연구내용과 본 연구결과를 연결시켜 볼 때 본 연구결과는 당뇨 유도 초기의 결과이므로 당뇨군의 지질과산화물 증가는 지질과산화 반응이 당뇨초기에 일어나는 것으로 여겨진다. 또한 지질과산화물에 의한 혈관 내 LDL-콜레스테롤 산화로 당뇨병 혈관 합병증이 유발될 수 있으므로 당뇨 유발 및 합병증 발병에 지질과산화 반응이 미치는 영향을 클 것으로 여겨진다. 그러나 본 실험에서 당뇨로 인한 혈장과 간 마이크로솜 내 지질과산화물 증가에 대하여 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 보호효과를 보였다. 홍화씨의 뛰어난 항산화 효과는 serotonin 유도체, flavonoid 성분인 acacetin 그리고 phenol 화합물이 존재한다고 Kim 등(47)과 Kim 등(48)이 밝혔다.

#### 혈장과 간조직의 지질함량

혈장의 지질함량은 Table 5, 6과 같다. Table 5에서 제시한 바와 같이 중성지질함량은 정상군(75.7 ± 16.1 mg/dL)에 비해 당뇨군(84.7 ± 3.20 mg/dL)에서 다소 높았으나 홍화씨와 한약재 혼합추출물을 투여로 감소경향을 보였다. 특히 100 g의 홍화씨를 첨가시켜 만든 한약재 혼합추출물 투여군에서 당뇨군보다 31.6%정도 낮게 나타났다(p<0.05). 총 콜레스테롤과 인지질함량은 모든 실험군에서 유의적인 차이

**Table 5.** Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on plasma levels of triglyceride, cholesterol, phospholipid in diabetic rats (mg/dL)

Group <sup>1)</sup>	Triglyceride	Total cholesterol	Phospholipid
C	75.7 ± 16.1 <sup>2)a3)</sup>	108.9 ± 10.6 <sup>NS4)</sup>	13.98 ± 1.48 <sup>NS)</sup>
D	84.7 ± 32.0 <sup>a)</sup>	111.4 ± 13.1	12.74 ± 1.92
DH I	72.0 ± 9.6 <sup>a)</sup>	111.2 ± 14.3	12.87 ± 2.56
DH II	57.9 ± 6.1 <sup>b)</sup>	117.8 ± 13.4	12.14 ± 8.03

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Fig. 1.

<sup>2)</sup>Values are means ± SD (n=12).

<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different (p<0.05).

<sup>4)</sup>Not significant.

**Table 6.** Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on plasma levels of HDL and LDL cholesterol in diabetic rats (mg/dL)

Group <sup>1)</sup>	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	HDL-cholesterol/ Total cholesterol
C	63.2 ± 7.8 <sup>2)a3)</sup>	30.7 ± 16.2 <sup>a)</sup>	0.60 ± 0.81 <sup>b)</sup>
D	40.6 ± 11.3 <sup>b)</sup>	58.1 ± 17.5 <sup>b)</sup>	0.36 ± 0.07 <sup>a)</sup>
DH I	36.5 ± 21.9 <sup>b)</sup>	60.4 ± 17.7 <sup>b)</sup>	0.34 ± 0.16 <sup>a)</sup>
DH II	42.4 ± 21.8 <sup>b)</sup>	64.8 ± 25.2 <sup>b)</sup>	0.35 ± 0.15 <sup>a)</sup>

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Fig. 1.

<sup>2)</sup>Values are means ± SD (n=12).

<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different (p<0.05).

는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 Cho 등(17)이 난소를 제거시켜 체내 estrogen이 저하된 실험군에게 홍화박을 공급시킨 결과 공급시키지 않은 군에 비하여 혈장 중성지방과 콜레스테롤이 낮았으며 분변으로 배설되는 담즙산이나 콜레스테롤의 현저한 배설 증가로 체내 콜레스테롤의 pool이 감소되었다는 보고와는 차이를 보였다.

혈장내 HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 그리고 HDL-콜레스테롤과 총 콜레스테롤 비는 Table 6에서처럼 HDL-콜레스테롤은 정상군은 63.2 ± 7.8 mg/dL로 가장 높았다. 그러나 당뇨 유도로 유의적인 감소를 보였으며 홍화씨와 한약재 혼합추출물 투여로 별다른 효과가 없었다. 이와는 상반되게 LDL-콜레스테롤 함량은 정상군에서 가장 낮은 함량을 보인데 비하여 당뇨군들은 정상군의 2배 가까운 함량을 보였다. HDL-콜레스테롤과 총 콜레스테롤비에 있어서는 정상군이 당뇨군 모두 p<0.05 수준에서 유의적인 증가를 보임에 따라서 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 콜레스테롤 저하에는 도움을 주지 못한 것으로 나타났다.

혈중 콜레스테롤은 대부분 lipoprotein이라는 거대분자의 형태로 움직이고 혈장 콜레스테롤의 약 3/4는 low-density lipoprotein(LDL)을 형성하며, 혈중 LDL 농도와 동맥경화증 발병빈도가 비례관계에 있다(49). 그 반면에 혈중 HDL의 콜레스테롤의 분포율이 높을수록 동맥경화증 발생빈도와 반비례 관계가 있다. 최근 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 지질과산화가 증가되고 혈관 내 증가된 LDL-콜레스테롤

의 산화로 그 형태가 변화하여 세포에 운반될 수 없게 되면서 macrophage의 작용으로 포말세포로 변형되고 동맥벽에 부착이 일어나면서 혈관계 질환을 일으키게 된다(3). 이러한 이유로 정상인의 경우보다 당뇨병 환자에게서 동맥경화증, 심근경색 등과 같은 심혈관계 질환의 발병률이 높은 것으로 여겨진다. 특히 고콜레스테롤혈증은 허혈성심질환 및 동맥경화증의 원인이 되며 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게서 많이 나타난다(18). 그러나 홍화씨 속에는 고도불포화지방산(PUFA)인 linoleic acid가 약 70~80% 정도 함유되어 있어서 혈중 콜레스테롤 농도 저하로 동맥경화, 고지혈증, 고혈압 등 순환기 질환의 예방과 치료에 효과가 있다는 Cox 등(49)의 보고와는 달리 본 실험에서는 당뇨유도로 변화된 콜레스테롤 함량에 대하여 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 보호효과를 보이지 못하였다.

간 조직 내 지질함량은 Table 7과 같다. 총 지질함량은 정상군에 비하여 당뇨 유도로 34%정도 증가되었으며, 이때 첨가된 홍화씨량의 수준별 차이 없이 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 정상군 수준까지 크게 저하시켰다( $p < 0.05$ ). 또한 정상군( $105.5 \pm 35.2$  mg/g liver)에 비하여 당뇨군( $136.3 \pm 78.5$  mg/g liver)에서 중성지방 함량이 크게 증가되었으나 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여로 감소되었다. 그러나 총 콜레스테롤과 인지질함량은 정상군과 당뇨군들 사이에 차이가 없었다. 간 조직은 콜레스테롤의 분배작용 및 합성과 혈장 지단백의 재조정과 관련된 기관이므로 간 조직의 지질 성분 변화는 중요한 의미를 갖는다. 혈장 콜레스테롤과 더불어 중성지방 수준의 증가는 고지혈증을 일으키는데, 그 원인은 콜레스테롤과 중성지방의 과잉섭취 및 지단백의 생합성 증가 또는 분해 감소, 혈장에서의 지단백 제거 속도의 지연과 같은 지단백 대사의 이상에 의해 발생한다. 본 실험에서 있어서 혈장과 간 조직에서 당뇨 유도로 증가된 중성지방은 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여로 저하시켰으나 콜레스테롤 함량에는 별다른 영향을 미치지 못한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 홍화씨에는 중성지방의 저하를 유도하는 기능성 성분들이 존재할 것으로 생각되며 이것은 향후에 보

다 자세한 연구들이 수행되어야 하겠다.

**유리지방산 함량 및 동맥경화지수**

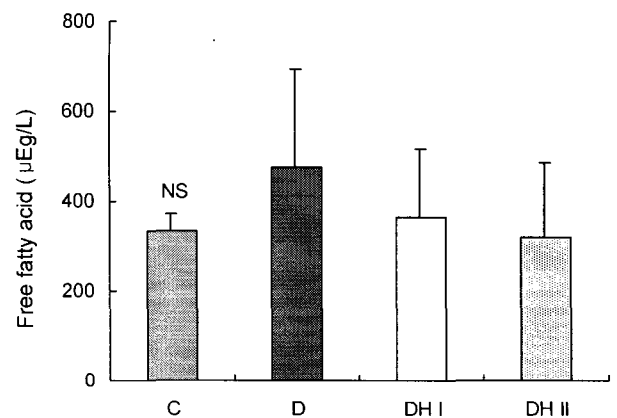
혈장내 유리지방산 함량 변화는 Fig. 3과 같다. 당뇨로 인하여 지방분해로 생겨난 유리지방산의 농도는 정상군  $355.5 \pm 38.3$  UEq/L보다 당뇨군에서  $475.3 \pm 218.8$  UEq/L로 가장 높은 농도를 보였다. 그러나 홍화씨와 한약재 혼합추출물 투여군은 정상군과 비슷한 함량을 보였다. 당뇨 상태에서 유리지방산의 함량이 높은 것으로 보고되고 있는데, Maugh (50)의 보고에 의하면 상체비만 성인 여성은 정상 여성보다 당뇨병 이환율이 8배가 높았고 합병증의 발생 빈도도 높았다. 그 원인은 장간막 지방세포가 피하지방 세포에 비해 카테콜라민 등의 자극에 대한 감수성 증가로 쉽게 지방분해를 일으켜 증가된 유리지방산이 간 문맥을 통해 유입되어서 인슐린 저항성 증가, 지방 합성의 촉진 등을 일으키는 원인으로 추정하고 있다.

총 콜레스테롤에 대한 HDL-콜레스테롤 농도의 비율을 나타내는 동맥경화지수(atherogenic index, AI)는 Fig. 4와 같다. 정상군 0.32에 비하여 당뇨군은 1.25로 4배 이상 높은 값을 나타냈으며 이때 홍화씨와 한약재 혼합추출물 투여가 동맥경화에 미치는 영향은 없는 것으로 조사되었다. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 85%정도가 죽상동맥경화와 같은 심혈관계 질환 때문에 사망하게 되는데(7) 홍화종실분말을 6주 동안 급여한 흰쥐의 혈장 내 중성지방,  $\beta$ -lipoprotein, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 동맥경화지수를 분석한 Kim 등(51)은 홍화종실군이 대조군에 비하여 혈장내 중성지방,  $\beta$ -lipoprotein, 총 콜레스테롤 함량은 낮은 반면에 HDL-콜레스테롤은 높아서 동맥경화지수가 대조군에 비하여 낮은 값을 보여 홍화종실분말 보충급여가 고지방-고콜레스테롤 식이에 의한 고지혈증 및 동맥경화 예방효과가 있음을 확인하였다. 그러나 본 실험결과에서는 홍화씨의 항동맥경화 효과는 관찰되지 않았다.

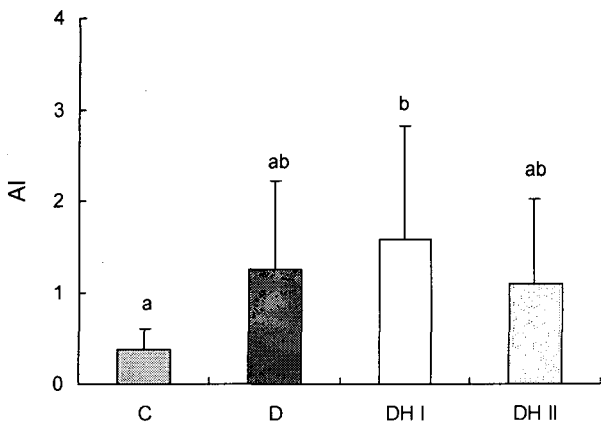
**Table 7. Effect of safflower seeds extract with herbs on hepatic tissue total lipid, triglyceride, total cholesterol, and phospholipid in diabetic rats (mg/g liver tissue)**

Group <sup>1)</sup>	Total lipid	Triglyceride	Total cholesterol	Phospholipid
C	$383.3 \pm 167.2^{2a}$	$105.5 \pm 35.2^b$	$66.4 \pm 4.17^{NS4)}$	$28.1 \pm 2.81^{NS}$
D	$512.5 \pm 83.5^{b3)}$	$136.3 \pm 78.5^a$	$69.4 \pm 8.1$	$29.9 \pm 1.85$
DH I	$350.0 \pm 212.1^a$	$94.1 \pm 38.7^b$	$64.4 \pm 2.4$	$30.0 \pm 2.07$
DH II	$320.0 \pm 123.6^a$	$89.5 \pm 45.7^b$	$72.2 \pm 18.2$	$30.8 \pm 1.51$

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Fig. 1.  
<sup>2)</sup>Values are means  $\pm$  SD (n=12).  
<sup>3)</sup>Values with the same superscript letter within the column are not significantly different ( $p < 0.05$ ).  
<sup>4)</sup>Not significant.



**Fig. 3. Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on plasma free fatty acid in diabetic rats. Values are means  $\pm$  SD. NS: Not significant.**



**Fig. 4. Effect of combined extract of safflower seeds with herbs on atherogenic index in diabetic rats.**  
 Values are means ± SD. Those different superscript letters are significantly different at  $p < 0.05$  by Duncan's multiple range test.

요 약

당뇨병은 생체내 당 이용 능력의 이상으로 일어나는 만성 대사성 질환으로서 심혈관계 합병증이 일으키는 대표 증상인 고혈당과 지질대사를 치료하기 위하여 많은 환자들이 민간요법에 의존하고 있다. 이에 본 연구는 홍화씨와 한약재 혼합 추출물이 혈당강하와 지질상태 개선에 대한 효능을 검증하고자 실시하였다. 당뇨는 streptozotocin(45 mg/kg B.W.)으로 S.D.계 흰쥐에게 근육주사로 유도시킨 다음 주재료로 볶은 홍화씨 50 g, 100 g 각각에 부재료로 맥문동, 감초, 상엽, 백복령, 숙지황, 비파엽, 독활, 대추, 산수유, 목단피, 천화분, 오미자를 섞어서 만든 한방 혼합 추출물을 당뇨 유도 쥐에게 체중 kg 당 100 mg, 200 mg의 홍화씨를 섭취할 수 있도록 각각 경구 투여하였다. 당뇨쥐의 고혈당 증상은 100 g의 홍화씨를 넣고 추출한 한약재 혼합추출물의 투여로 정상수준은 아니었지만 34% 낮아졌다( $p < 0.05$ ). 혈장 내 지질과산화물 함량은 정상군과 당뇨 유도군 간에 유의한 차이는 없었으나, 간 마이크로솜의 지질과산화물 함량은 정상군은  $6.20 \pm 2.25$  nmol/mg protein에 비하여 당뇨군은  $7.74$  nmol/mg protein로  $p < 0.05$  수준에서 높았다. 그러나 100 g의 홍화씨를 첨가하여 만든 한약재 혼합추출물 투여했을 때  $5.85$  nmol/mg protein 수준까지 낮추어 주었다. 혈액과 간 조직 내 중성지방 함량은 역시 100 g의 홍화씨를 첨가하여 만든 한약재 혼합추출물 투여로  $p < 0.05$  수준에서 저하효과가 현저하였다( $p < 0.05$ ). 그러나 혈액과 간 조직 내 유리지방산, 총콜레스테롤과 인지질함량은 실험 전 군에서 유의적인 차이를 볼 수 없었고, 정상군에 비하여 당뇨군에서 혈장내 LDL-콜레스테롤과 동맥경화지수가 유의적으로 높은 반면에 HDL-콜레스테롤은 낮았으며 홍화씨와 한약재 혼합추출물이 이들 함량 변화에 미치는 효과는 관찰되지 않았다. 이상의 본 실험결과는 당뇨에 의한 혈당, 지질과산화물 그리고 중성지방 증가는 홍화씨와 한약재 혼합추출물의 투여로 다소 완화되

었다. 이러한 결과를 바탕으로 체내 혈당조절에 의한 당뇨병의 예방 및 치유효과가 있는 홍화씨와 같은 천연물질의 기능성 성분에 대하여 향후에 보다 심층 있는 연구를 통하여 건강 기능성 식품 소재로 활용하는 것이 매우 중요할 것으로 여겨진다.

문 헌

- Dennis BH, Haynes SG, Anderson J, Liu-Chi S, Hosking JD, Rifkind BM. 1985. Nutrient intakes among selected north American populations in the lipid research clinics prevalence study: Composition of energy intake. *Am J Clin Nutr* 41: 312-329.
- Choi MS, Lee JH, Lee HC, Huh KB. 1992. Influence of duration of diabetes on nutritional status in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes (Korea)* 16: 35-44.
- Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. 1995. Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 18: 807-816.
- Diraison F, Large V, Brunengraber H, Beylot M. 1998. Non invasive tracing of liver intermediary metabolism in normal subjects and moderately hyperglycemic NIDDM subjects. Evidence against increased gluconeogenesis and hepatic fatty oxidation in NIDDM. *Diabetologia* 41: 212-220.
- Nourooz-Zaddeh J, Rahimi A, Tajsddini-Sarmadi J, Tritschler H, Halliwell B, Betteridge DJ. 1997. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 40: 647-653.
- Makita Z, Fuh H, Vlassra H. 1993. Circulating advanced glycosylation endproducts (AGES) react and promote oxidation of plasma LDL more efficiently than glucose. *Diabetes* 42: 84-95.
- Calles-Escandon J, Garcia-rubi E, Mirza S, Mortensen A. 1999. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 10: 23-30.
- Baynes JW. 1991. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes* 40: 405-412.
- Kim JS, Na CS, Eun JB. 2005. Effect of *Hovenia dulcis* Thumb extract on the hyperglycemic mice induced with streptozotocin. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 632-637.
- Kim SH, Hwang SY, Park OS, Kim MK, Chung YJ. 2005. Effect of *Pinus densiflora* extract on blood glucose level, OGTT and biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 973-979.
- Hiikino H, Takahshi M, Oshima Y, Konno C. 1998. Isolation and hypoglycemic activity of oryzabrans A, B, A and D, glycans of *Oriza sativa* bran. *Planta Medica* 54: 1-3.
- Lee MY, Lee JS, Sheo HJ. 1988. Effects of *Lycii elata* extract on experimentally alloxan induced diabetes in rabbits. *J Korean Soc Food Nutr* 17: 57-61.
- Kim MH. 1995. Hypoglycemic effect of *Dioscorea japonica* Thunb in streptozotocin-induced diabetic rats. *PhD Dissertation*. Duksung Women's University.
- Kim HS, Choe M. 2005. Hypoglycemic effect of *Pae-cilmyces japonica* in NIDDM patients. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 821-824.
- Seung KR, Jung KH. 2001. Effect of *Carthamus tinctorius* L. semen on endotoxin-induced thrombosis in rats. *J Appli Pharma* 9: 258-262.
- Kim MN, Kim KH. 1992. Research for analgesic and

- hepatoprotective action of Carthami Flos. *Pusan Bull Pharma Sci* 26: 32-36.
17. Cho SH, Choi SW, Choi YS, Lee WJ. 2001. Effects of defatted safflower and perilla seed powers on lipid metabolism in ovariectomized female rats fed high cholesterol diets. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30: 112-118.
  18. Levy RI. 1991. Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease: present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 653-662.
  19. Johan F, Jan N, Anders H, Hans W, Gidlund M. 1990. Oxidized low-density lipoprotein induces differentiation and adhesion human monocytes and the monocyte cell line U937. *Proc Natl Acad* 87: 904-908.
  20. Zhang HL, Nagatsu A, Watanabe T, Sakakbara J, Okuyama H. 1997. Antioxidative compounds isolated from safflower (*Carthamus tinctorious* L.) oil cake. *Chem Pharma Bull* 45: 1910-1914.
  21. Kim HJ, Jun BS, Kim SK, Cha JY, Cho YS. 2000. Polyphenolic compound content and antioxidative activities by extracts from seed, sprout and flower of safflower (*Carthamus tinctorious* L.). *J Korean Soc Food Sci Nutr* 29: 1127-1132.
  22. Koo SJ, Yoon KJ, Kim GP. 2002. Development an anti-diabetic functional drink (I) -Screening of the manufacturing of mulberry leaf extract-. *J East Asian Soc Dietary Life* 12: 364-369.
  23. Im JG, Kang MS, Park IK, Kim SD. 2005. Dietary effect of *Liriodopsis* tuber water extracts on the level of blood glucose and serum cholesterol in streptozotocin-induced diabetic rat. *J East Asian Soc Dietary Life* 15: 20-28.
  24. Lee KT, Park DY, Park HJ, Jung HJ, Park KY, Choi JW. 2002. *In vivo* and *in vitro* anti-lipid peroxidative effect of the extract complex of Korean anti-thirst drugs. *Yakhak Hoeji* 46: 358-363.
  25. Lim HJ, Cho KH, Choue RW. 2005. The effect of functional tea (*Mori Folium, Lycii Fructus, Chrysanthemi Flos, Zizyphi Fructus, Sesamum Semen, Raphani Semen*) supplement with medical nutrition therapy on the blood lipid levels and antioxidant status in subjects with hyperlipidemia. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 42-56.
  26. Kim HS, Seong YH, Yang JW, Jeon BS, Park UY, Park WK, Oh KW, Choi KJ. 1997. Hypoglycemic effects of extract mixture of red ginseng and steamed rehmaniae radix on streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Ginseng Sci* 21: 169-173.
  27. The American Institute of Nutrition. 1977. Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107: 1340-1348.
  28. Quan ZT. 2004. Effect of Oolong tea extracts on lipid metabolism and antioxidant system in diabetic rats. *MS Thesis*. Yeungnam University.
  29. Ohkawwa H, Ohishi N, Yagi K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-361.
  30. Friedewald WT, Levy RI, Fedreicson DS. 1972. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 449-502.
  31. Haglund O, Loustarinen R, Wallin R, Wibell I, Salden T. 1991. The effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in human supplemented with vitamin E. *Eur J Nutr* 121: 165-172.
  32. Folch J, Lees M, Stanley GHS. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 226: 497-509.
  33. Mendez J, Franklin B, Gahagan H. 1975. Simple manual procedure for determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 21: 768-770.
  34. Zlatkis A, Zak B. 1969. Study of a new cholesterol reagent. *Anal Biochem* 29: 143-148.
  35. Lowry OH, Roebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
  36. Daniel P, Robert SS, Alain B. 2003. *Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. McGraw-Hill press, New York. p 437-439.
  37. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. 2004. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Mol Cell Biochem* 261: 63-70.
  38. Like AA, Apple MC, Williams M, Rosini AA. 1978. STZ-induced pancreatic insulinitis in mice. *Lab Invest* 38: 470-486.
  39. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kragen EW. 1988. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37: 736-744.
  40. Kim HS, Roh YJ, Choe M. 2005. *Cordyceps militaris* increase hepatic glucokinase activities. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 158-161.
  41. Roman-Ropez CR, Allred JB. 1987. Acute alloxan diabetes alters the activity but not the total quantity of acetyl Co A carboxylase in rat liver. *J Nutr* 117: 1976-1981.
  42. Lee JS, Choi MH, Chung SH. 1995. Blood-lowering effects of murry berry leaves. *Yakhak Hoeji* 39: 367-372.
  43. Lee KS, Seo JS, Choi YS. 1998. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on lipid metabolism in diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 960-967.
  44. Karasu C, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdogan D, Omeroglu S. 1997. Antioxidant and triglycerides-lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 46: 872-879.
  45. Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G. 1997. Defective plasma antioxidant defense and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 46: 1853-1858.
  46. Freitas JP, Filipe PM, Rodrigo FG. 1997. Lipid peroxidation in type 2 normolipidemic diabetic patients. *Diabetes Res Clin Prac* 36: 71-76.
  47. Kim JH, Kim JK, Kang WW, Kim GY, Choi MS, Moon KD. 2003. Preparation of functional healthy drinks by ethanol extracts from defatted safflower seed cake. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 1039-1045.
  48. Kim JH, Kim JK, Kang WW, Ha YS, Choi SW, Moon KD. 2003. Chemical compositions and DPPH radical scavenger activity in different sections of safflower. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 733-738.
  49. Cox C, Sutherland W, Mann J, de Jong S, Chisholm A, Skeaff M. 1998. Effects of dietary coconut oil, butter and safflower oil on plasma lipids, lipoproteins and lathosterol levels. *Eur J Clin Nutr* 52: 650-654.
  50. Maugh TH. 1982. A new marker for diabetes. *Science* 215: 651-656.
  51. Kim JH, Jeon SM, Park YA, Choi MS, Moon KD. 1999. Effects of safflower seed (*Carthamus tinctorious* L.) power on lipid metabolism in high fat and high cholesterol-fed rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 625-631.