

## 뽕잎 함유 대두발효물이 신생 당뇨유도쥐에 미치는 혈당강하효과

황교열<sup>1</sup> · 김영훈<sup>2</sup> · 조용석<sup>1</sup> · 박영식<sup>1</sup> · 이재연<sup>1</sup> · 강경돈<sup>1</sup> · 김 근<sup>2</sup> · 주동관<sup>3</sup> · 안덕균<sup>1</sup> · 성수일<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>(주)바이오토피아, <sup>2</sup>수원대학교 생명공학과  
<sup>3</sup>엠에스바이오텍주식회사, <sup>4</sup>수원대학교 생명과학과

### Hypoglycemic Effect of Fermented Soybean Culture Mixed with Mulberry Leaves on Neonatal Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Kyo-Yeol Hwang<sup>1</sup>, Young-Hoon Kim<sup>2</sup>, Yong-Seok Cho<sup>1</sup>, Young-Shik Park<sup>1</sup>, Jae-Yeon Lee<sup>1</sup>,  
Kyung-Don Kang<sup>1</sup>, Keun Kim<sup>2</sup>, Dong-Kwan Joo<sup>3</sup>, Duk-Kyun Ahn<sup>1</sup>, and Su-Il Seong<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>R&D Center, Biotope Co., Ltd., Anseong 456-853, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Bioscience and Biotechnology, The University of Suwon, Gyeonggi-do 445-743, Korea

<sup>3</sup>MS Biotech Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

<sup>4</sup>Dept. of Life Science, The University of Suwon, Gyeonggi-do 445-743, Korea

#### Abstract

The effect of fermented soybean culture of *Bacillus subtilis* MORI mixed with mulberry leaves on the lowering the levels of blood glucose and cholesterol was examined using neonatal streptozotocin-induced diabetic (n-STZ) rats. *B. subtilis* MORI produces 1-deoxynojirimycin (DNJ), an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor. The content of DNJ of soybean fermented culture mixed with mulberry was higher ( $4.1 \pm 0.0$  mg/g dry base) than that ( $1.5 \pm 0.0$  mg/g) of mulberry. The concentration of 50% inhibition ( $IC_{50}$ ) against rat intestinal  $\alpha$ -glucosidase of soybean fermented culture mixed with mulberry was  $5.6 \pm 0.1$   $\mu$ g/mL and that of mulberry was  $17.0 \pm 0.5$   $\mu$ g/mL. Experimental groups of diabetic rats were randomly assigned to normal control group (NC group), diabetic control group (DC group) and three diabetic groups fed with DNJ food product. One of the three diabetic groups was M group (60 mg DNJ food product/kg) (DNJ food product containing 30% mulberry) and the other two were MM-60 group (60 mg/kg) and MM-120 group (120 mg/kg) (DNJ-fortified food product containing 30% fermented soybean culture mixed with mulberry leaves). The glucose in serum was significantly decreased in the MM-60 and MM-120 groups fed with DNJ-fortified food product for 4 weeks, compared with DC group. Total cholesterol and triglyceride in serum were also lower in MM-60 and MM-120 groups than the DC group. These results support that the fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves improved the metabolism of blood glucose and lipid in the n-STZ rat model.

**Key words:** *Bacillus subtilis* MORI, mulberry leaves, blood glucose, cholesterol, neonatal streptozotocin induced diabetic rat

#### 서 론

최근 경제성장과 더불어 국민소득이 증대됨에 따라 사람들의 식생활 패턴이 서구화되면서 당뇨병의 유병율이 증가되고 있다. 당뇨병은 인슐린의 절대적 및 상대적 결핍으로 인하여 야기되며 여러 조직에서 인슐린 작용저하에 의한 탄수화물, 지방, 단백질 등의 대사 장애를 비롯하여 각종 병리학적 증세를 초래한다(1,2). 일반적으로 당뇨병에 의한 질병 및 대사증후군으로는 실명, 뇌졸중, 심근경색증, 만성신부전증 및 혈중 triglyceride의 증가, HDL-cholesterol의 감소, LDL-cholesterol의 증가 등의 지질대사 이상을 들 수 있다(3-5).

당뇨병의 증세를 개선하기 위한 약물요법 가운데 현재 경구용 혈당강하제로는 설폰닐요소제, 메트포르민,  $\alpha$ -glucosidase 저해제 등이 사용되고 있다. 그러나 이러한 약물들은 저혈당, 간독성, 체중증가, 복부팽만감, 젖산증 등의 부작용을 유발하므로 이들 약해를 최소화한 새로운 타입의 혈당강하소제의 발굴이 필요하다. 최근 천연물질로서 혈당저하나 지질대사에 효과를 나타내는 소재로는 대두, 인삼과 홍삼, 뽕잎, 상백피, 보리 및 보리  $\beta$ -glucan 등이 알려져 있다. 특히 대두는 혈당지수가 낮아 당뇨에 효과가 있으며(6), 그 밖에 식이섬유, 비타민 E, 이소플라본, 페놀, 사포닌, 트립신저해제, 피탄산 등의 생리활성 성분이 함유되어 있어, 동맥경화, 심장병, 암 등 만성퇴행성 질환예방에 효과가 높은 것으로

\*Corresponding author. E-mail: sseong@mail.suwon.ac.kr  
Phone: 82-31-220-2483, Fax: 82-31-220-2483

로 알려지고 있다(7). 또한 대두의 발효과정 중 생성되는 polyglutamate 등의 생리활성 물질은 당뇨병세 개선, 지질대사 개선, 혈압강하 및 항균작용 등에 효과가 있으며(8,9), 국내의 전통 발효미생물인 *Bacillus*, *Aspergillus* 등에 의한 청국장, 발효 콩 등도 당뇨에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(10,11).

한편, 빵잎은 1998년도 이후부터 식품의 사용 가능한 원료로 식품공전에 등재된 후 각종 가공식품 및 건강보조식품의 원료로 꾸준히 이용되고 있다. 빵잎의 유용성분으로 알려진 flavonoid계의 rutin은 모세혈관 강화작용과 수축작용을 나타내며, 혈압강하물질로 알려져 있는 GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) 성분은 녹차 잎에 비해 약 10배 이상 빵잎에 많이 함유되어 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 빵잎에는  $\beta$ -sitosterol, campesterol,  $\beta$ -sitosterol glycoside,  $\beta$ -ecdysone 및 in-osterol 등 식물성 스테롤이 다량으로 존재하여 혈중 콜레스테롤과 중성지질의 저하작용, HDL-cholesterol의 증가 및 항산화작용 등의 기능을 나타내는 것으로 알려지고 있다(12-14).

당뇨에 대한 빵잎이나 상백피의 효용성에 대해서는 이미 오래 전부터 잘 알려져 왔으나 근래 빵잎에  $\alpha$ -glucosidase에 대해 저해활성을 갖는 1-deoxynojirimycin(DNJ) 및 그 밖에 여러 종류의 알칼로이드가 함유되어 있어 이들 성분에 의해 혈당강하 효과가 나타나는 것으로 밝혀졌다(15-17). 이에 따라 빵잎과 빵으로 사육한 DNJ 함유 누에가루의 혼합물을 당뇨쥐에게 처리하여 혈당강하의 유의적인 증가를 보고한 사례가 있으며(17), 또한 오디, 빵잎 및 누에가루의 혼합물을 급여한 당뇨쥐에서 항산화작용을 비롯한 당뇨합병증의 뚜렷한 개선 효과가 인정된바 있다(18).

현재 당 연구실에서는 빵잎이나 누에가루에 함유되어 있는 DNJ 성분을 미생물 배양에 의해 다량으로 생산하는 기법을 확립하였으며 이를 토대로 DNJ 함유 미생물 배양물을 사료첨가제나 건강식품 등 산업화에 응용하고 있다(19). 따라서 본 연구에서는 DNJ를 다량으로 생산하는 *B. subtilis* MORI균을 이용한 대두발효물과 빵잎의 혼합물을 신생 당뇨병도쥐에 처리하여 쥐의 생육 및 체내 당, 지질대사 등을 관찰함으로써 당뇨용 건강식품 개발을 위한 기초자료를 제시하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 시료의 조제

대두발효용 미생물로는 DNJ 생산 균주인 *Bacillus subtilis* MORI(KCCM-10450)를 1 L의 YM(Becton Dickinson and Company, MD 21152, USA) 액체배지를 사용하여 37°C에서 1일간 200 rpm으로 진탕배양하였다. 이렇게 배양된 100 mL 배양액을 50 L 발효조에서 0.8% corn starch, 0.4% soybean meal, 0.8% yeast extract, 0.05%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.01%

$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0.01%  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  등이 함유된 30 L DNJ 생산배지에 접종하여 37°C에서 2일간 200 rpm으로 진탕배양하였다. 배양 완료 후 진공농축기(Rotavapor R-114, Büchi, Switzerland)를 이용하여 최종 5 L로 농축하고 다시 이 배양 농축액과 빵잎분말을 1:3(V/W)의 비율로 혼합 후 동결건조하여 대두발효물+빵잎함유물을 제조하였다. 경구투여를 위한 빵잎함유 시험군(M군)은 빵잎건조분말(증류수와 빵잎분말의 1:3 동결건조물) 30%, 탄산칼슘 55%, 비타민 C 5%, 폐각칼슘 8%, 비타믹스 0.2%[(주)엠에스바이오텍], 아미노산믹스 1.8%[(주)엠에스바이오텍]를 혼합하여 제조하였으며, 빵잎함유 대두발효 시험군(MM-60군, MM-120군)은 빵잎건조분말 30% 대신 대두발효물+빵잎함유물을 30% 첨가한 것 외에는 빵잎함유 시험군과 조성이 같았다.

### $\alpha$ -Glucosidase 저해능과 DNJ 정량분석

빵잎분말동결건조물, 대두발효물+빵잎함유물의  $\alpha$ -glucosidase 저해활성과 DNJ의 정량분석을 위하여 Chae 등(14)의 방법에 따라 각 시료를 추출하였다.

DNJ 정량분석을 위하여 1.5 mL eppendorf tube에 추출된 시료 10  $\mu\text{L}$ , 0.4 M borate buffer(pH 8.5) 10  $\mu\text{L}$ , 5 mM 9-fluorenylmethyl chloroformate(Sigma, St. Louis, MO, USA)(in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 20  $\mu\text{L}$ 를 첨가한 후 20°C water bath에서 20분간 반응시킨 후 20°C로 유지된 0.1 M glycine 10  $\mu\text{L}$ 를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 반응액에 0.1% acetic acid 950  $\mu\text{L}$ 를 첨가한 후 0.2  $\mu\text{m}$  syringe filter(Nalgene, Japan)에 통과시킨 후 미리 24°C로 유지하고 있는 HPLC의 autosampler(3023, Shiseido, Japan)를 이용하여 10  $\mu\text{L}$ 씩 HPLC에 주입하여 분석하였다. 표준용액은 1 mg을 취하여 증류수 1 mL에 용해시켜 사용하였다. 이때 HPLC(Nanospace SI-2, Shiseido, Japan)의 분석조건은 다음과 같다. 사용한 칼럼은 Capcell Pak  $\text{C}_{18}$  MG(460 $\times$ 250 mm I.D., 5- $\mu\text{m}$ )이었다. 이동상으로는  $\text{CH}_3\text{CN}$ -0.1% AcOH(50:50, v/v)를 사용해서 isocratic elution 시켰다. 유속은 1.0 mL/min, 형광검출기는 FL3013 fluorescence detector(Shiseido, Japan)를 사용하였으며, 여기파장은 254 nm 및 방사파장은 322 nm이었다.

$\alpha$ -Glucosidase 저해능 분석을 위하여 rat intestinal acetone powder(Sigma, USA) 0.8 g을 칭량하여 100 mL 0.1 M potassium phosphate buffer(pH 6.8)에 넣어 상온에서 1 시간 동안 vortex mixer로 추출하고 1,200 $\times$ g로 10분간 원심분리한 후 얻은 상등액을 조효소액으로 사용하였다. 96 well plate(SPL, Korea)에 조효소액 10  $\mu\text{L}$ , 시료 10  $\mu\text{L}$ , 0.1 M potassium phosphate buffer(pH 6.8) 80  $\mu\text{L}$ 를 첨가한 후 37°C 배양기에서 5분간 예열하였다. 예열된 시험액에 기질로써 12 mM *p*-nitrophenyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside(Sigma, USA) 100  $\mu\text{L}$ 를 첨가하여 37°C에서 30분간 반응시킨 후, 200 mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  100  $\mu\text{L}$ 를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 반응종결된 시험액을 Microplate reader(model 680, BIO-RAD,

Japan)를 사용하여 405 nm에서 흡수치를 측정하였다. 다양한 농도로 희석된 시료의 상대 저해 활성을 다음 식에 의하여 계산하였고 그 값들을 근거로 한 회귀방정식에 의해  $IC_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )값을 구하였다.

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{[A_{405} (\text{inhibition}) - A_{405} (\text{control})]}{[A_{405} (\text{enzyme}) - A_{405} (\text{blank})]} \times 100$$

### 실험동물

실험에 사용된 동물은 12주령의 임신 16~18일 암컷 Sprague-Dawley (SD) rat 10두를 (주)샘타코로부터 분양받아 실험동물실에서 환경에 적응시키며 자연분만 시까지 관리하였다. 실험동물실의 환경은 온도  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 5\%$ , 명암주기 12시간으로 유지하였으며, 사료는 SAM #31 쥐사료(주)에스씨에프, 한국)를 사용하였고, 물은 멸균 증류수를 공급하였으며, 사료와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

### 제2형 streptozotocin 당뇨쥐 유발

제2형 당뇨를 유발하기 위하여 생후 2일째와 4일째의 신생쥐에게 streptozotocin (Sigma, USA)을 0.1 M citrate buffer (pH 4.5)에 용해하여 40 mg/kg의 농도로 복강에 주사하였다. 이후 흰쥐가 7주령 되었을 때, 12시간 공복상태에서 꼬리정맥으로부터 채혈하여 측정된 혈당이 150 mg/dL 이상인 쥐를 당뇨병 유발 쥐 [neonatal streptozotocin induced diabetic (n-STZ) rat]로 간주하여 실험에 사용하였다.

### 시험군 설정

본 실험에서는 streptozotocin 주사에 의한 당뇨 유발 쥐들에 0.85% NaCl 1 mL를 경구투여 한 당뇨대조군 (DC군), 빵잎함유물 1 mL를 60 mg/kg 용량으로 경구투여 한 빵잎함유 시험군 (M군), 빵잎함유대두발효물 1 mL를 각각 60 mg/kg 및 120 mg/kg 용량으로 경구투여 한 MM-60군, MM-120군의 빵잎함유대두발효 시험군 등으로 시험군을 설정하였으며 각 시험구당 공시두수는 6마리로 하였다. 이에 대해 streptozotocin 대신 0.1 M citrate buffer (pH 4.5)만을 주사하여 사육한 쥐에 0.85% NaCl 1 mL를 경구투여한 시험구를 정상대조군 (NC군)으로 하였으며 이때의 공시두수는 8마리이었다. NaCl을 비롯한 각 시료의 경구투여는 매일 1회 4주 동안 수행하였다.

### 경구 당 부하검사

정상쥐와 당뇨유도쥐에 있어서 각 시험구 별 시료의 섭취가 쥐의 내당능에 미치는 영향을 조사하기 위하여 4주간의 사육이 끝난 실험동물을 24시간 절식시킨 후, 포도당용액 (1 g/kg)을 경구투여하고 이후, 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 꼬리정맥으로부터 채혈하여 각각의 혈당을 측정하였다.

### 혈액성분 및 장기무게 분석

실험기간 중 매주 1회 실험동물을 12시간 절식시킨 후 꼬

리정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 또한 4주간의 실험이 끝난 동물을 12시간 절식시킨 후 에테르로 마취시켜 안와정맥총에서 채혈하고 실온에서 30분간 방치한 후  $1,200 \times g$ 로 20분간 원심분리하여 얻은 혈청을 지질분석의 검액으로 사용하였다. 혈액 중의 총콜레스테롤량과 중성지질량은 시판 kit (아산제약)를 이용한 효소법으로 측정하였다. 최종 실험동물을 희생시킨 후, 간장, 심장, 비장 및 신장을 적출하여 각각의 무게를 측정하였다.

### 통계분석

모든 실험결과의 통계처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 그 결과는 평균값과 표준오차로 표시하였다. 빵잎함유대두발효물의 당뇨에 대한 제반 효과를 검증하기 위하여 Duncan's multiple test를 이용하여  $p < 0.05$ 에서 유의성을 검증하였다.

## 결과 및 고찰

### $\alpha$ -Glucosidase 저해활성 및 DNJ의 함량

$\alpha$ -Glucosidase에는 maltase, sucrase, isomaltase 등이 있으며, 소장 용모 내에 존재하며 음식물의 소화와 관여한다. 대개 경구당부하시험 (oral glucose tolerance test)에서 75 g 포도당을 경구투여하였을 때 식후 2시간 경과 후 혈당이 200 mg/dL 이상으로 높게 나타나는 경우를 당뇨로 구분한다. 빵잎, 상백피 등을 섭취할 경우 식후혈당이 어느 정도 억제되는데 이는 DNJ와 같은 알칼로이드 성분들이 소장내  $\alpha$ -glucosidase를 저해하여 당흡수를 억제하는 기능을 보유하고 있기 때문이다. 본 연구에서는 DNJ를 대량생산하는 *B. subtilis* MORI 균의 대두발효물을 빵잎에 첨가함으로써 빵잎의 혈당억제기능을 높이고 이에 따른 당뇨 및 지질대사의 개선에 관하여 조사하고자 하였다. 빵잎분말동결건조물의 DNJ 함량은  $1.5 \pm 0.0$  mg/g이었는데, 대두발효물 + 빵잎함유물의 DNJ 함량은  $4.1 \pm 0.0$  mg/g으로써 DNJ 함량이 2.7배 이상 증가되었다 (Table 1).  $\alpha$ -Glucosidase에 대한 저해활성 시험에서 빵잎분말동결건조물의 경우 쥐유래  $\alpha$ -glucosi-

**Table 1. Contents of 1-deoxynojirimycin (DNJ) in mulberry leaves and fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves and their inhibitory activities against  $\alpha$ -glucosidase**

Sample	DNJ	Inhibitory activity against $\alpha$ -glucosidase
	mg/g dry base	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>1)</sup>
Mulberry leaves	$1.5 \pm 0.0$ <sup>2)</sup>	$17.0 \pm 0.5$
Fermented soybean culture mixed with mulberry leaves	$4.1 \pm 0.0$	$5.6 \pm 0.1$

<sup>1)</sup>The concentration which caused 50% inhibition of rat intestinal  $\alpha$ -glucosidase activity was calculated from regression equation.

<sup>2)</sup>Values are means  $\pm$  SE.

dase에 대한 50% 저해농도(IC<sub>50</sub>)가 17.0±0.5 µg/mL인데 비하여, 대두발효물+콩잎함유물의 IC<sub>50</sub>은 5.6±0.1 µg/mL로 IC<sub>50</sub>값이 3배 이상 크게 감소되었다. 이러한 DNJ의 함량 및 α-glucosidase 저해활성의 증진에 의하여 혈당 및 지질대사 등의 당뇨병세의 개선에 우수한 효능이 있으리라 생각되어 n-STZ 당뇨병모델을 사용한 동물시험을 통해 당뇨에 대한 생체내 효능을 조사하였다.

**대두발효물이 식이섭취량 및 체중변화에 미치는 영향**

4주간 각각의 시료를 경구투여한 후 일일증체량과 사료섭취량 및 사료효율을 조사하였다(Table 2). 정상대조군(NC)의 일일섭취량은 21.4±0.4 g으로 가장 적었으며, 일일증체량은 4.7±0.2 g으로 가장 많아 사료효율이 21.8±1.0%로 가장 우수하였다. 반면 당뇨대조군(DC), 콩잎함유군(M), 콩잎함유대두발효군인 MM-60군, MM-120군 등 모든 당뇨병군에서 사료섭취량은 NC군보다 많았으나 증체량이 적어 사료효율은 현격하게 떨어졌다. 이와 같이 정상 쥐에 비하여 당뇨군 쥐의 사료섭취량이 많음에도 불구하고 현저한 체중감소를 보인 것은 당뇨에 의한 퇴행적 변화 때문인 것으로 생각된다(20). 당뇨의 유발은 세포내 포도당 이용율을 감소시키며 또한 간, 근육, 지방조직의 지방 및 체내 단백질로부터 에너지 생산을 감소시켜 체중감소가 일어나는 것으로 알려져 있다(21). 그러나 당뇨병도 시험군 중에서는 MM-60군이 가장 높은 사료효율(10.56±0.99 g)을 나타냈으며 같은 콩잎대두발효군이라도 많은 양의 시료투여(MM-120)는 오히려 사료효율의 감소 결과로 나타났다. 즉 당뇨병발에 의한 체중감소 및 사료효율의 저하 등 퇴행적 변화는 콩잎과 대두발효물 투여에 의해 어느 정도 회복되고 있음을 알 수 있었다.

**콩잎함유대두발효물이 혈당에 미치는 영향**

n-STZ 모델은 잘 알려진 제2형 당뇨병동물 모델로, 신생쥐

에게 streptozotocin의 용량과 처리시기를 다양하게 변화시킴으로써 여러 단계의 내당능장애 및 고혈당증을 나타내는 제2형 당뇨병을 유발시킬 수 있다(22). 이렇게 유발된 n-STZ 모델은 낮은 췌장 및 혈장 인슐린농도, 증진된 혈당농도 등 전형적인 당뇨병세를 나타내며, 유전적 비비만형 당뇨병모델인 Goto-Kakizaki(GK) rats와 같이 비비만하면서 인슐린 분비 양상이 한국인의 제2형 당뇨와 유사하고 중증도의 혈당 유도가 조절 가능한 점 등으로 해서 당뇨병연구를 위한 이상적인 시험모델로 사용되고 있다(22).

Table 3에서와 같이 시료투여 7일째 NC군의 공복혈당은 정상적인 98.5±3.4 mg/dL이었으나 모든 당뇨병시험군에서의 공복혈당은 223.7±28.4~272±32.9 mg/dL로 높은 혈당치를 보였다(p<0.05). 경구투여 14일째 DC군의 공복혈당은 228.0±41.6 mg/dL로 가장 높았고, 이어서 M군 194.5±26.2 mg/dL, MM-120군 146.5±19.4 mg/dL, MM-60군 143.2±17.2 mg/dL의 순으로 낮은 혈당치를 보였다(p<0.05). 이러한 경향은 21일째와 28일째에도 유사하게 나타났다. 이러한 결과는 콩잎에 누에가루를 50%이상 첨가하였을 때 당뇨병쥐의 공복혈당이 유의적으로 감소했다는 Jang과 Rhee(17)의 연구보고와 일치하고 있으며, Jang과 Rhee는 이것을 DNJ 함량의 증가에 의한 것으로 해석하고 있다. 따라서 본 연구에서의 공복혈당감소 역시 콩잎에 대두발효배양물이 보강되어 DNJ 함량이 증가함으로써 나타난 시너지효과로 사료된다.

현재 인슐린, 약제 및 식품 등의 투여에 의한 당뇨병환자에서의 혈당강화 기작은 명확하게 밝혀지지 않았지만 포도당에 대한 인슐린 감수성증진, 베타세포 손상완화, 베타세포의 회복 또는 재생 등으로 알려져 있으며(23,24), 이외에도 간세포 내 glucokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, fatty acid synthetase 및 acetyl CoA carboxylase 등의 효소 조절을 통한 혈당강화 기작이 보고되고 있다(24,25). α-Glucosidase 저해제인 acarbose를 당뇨병동물과 당뇨병환자에게 투여하였을 때 공복 혈당 및 당화헤모글로빈이 감소하였으며(26,27), 또한 제2형 당뇨병동물 및 당뇨병환자에게 α-glucosidase에 높은 저해활성을 보이는 Touchi 추출물을 장기간

**Table 2. The effect of fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves on the body weight gain, food intake and food efficiency ratio in n-STZ rats**

Group <sup>1)</sup>	Body weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	FER (%) <sup>2)</sup>
NC	4.7±0.2 <sup>3)ad4)</sup>	21.4±0.4 <sup>b)</sup>	21.8±0.9 <sup>a)</sup>
DC	2.2±0.4 <sup>b)</sup>	25.7±0.3 <sup>a)</sup>	8.4±1.4 <sup>b)</sup>
M	2.4±0.2 <sup>b)</sup>	25.0±0.6 <sup>a)</sup>	9.6±1.0 <sup>b)</sup>
MM-60	2.6±0.2 <sup>b)</sup>	24.4±0.2 <sup>a)</sup>	10.6±1.0 <sup>b)</sup>
MM-120	2.1±0.2 <sup>b)</sup>	25.2±0.8 <sup>a)</sup>	8.2±0.7 <sup>b)</sup>

<sup>1)</sup>NC: normal control, DC: diabetic control, M: DNJ food product with mulberry leaves (60 mg/kg), MM-60: DNJ-fortified food product containing both mulberry leaves and fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI (60 mg/kg), MM-120: DNJ-fortified food product containing both mulberry leaves and fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI (120 mg/kg).

<sup>2)</sup>FER (food efficiency ratio)=[body weight gain (g) for 4 weeks / food intake (g) for 4 weeks]×100.

<sup>3)</sup>Values are means±SE in each group.

<sup>4)</sup>Means with the different letters in each column are significantly different (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

**Table 3. Effect of fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves on the serum glucose level of n-STZ rats**

Group <sup>1)</sup>	Blood glucose (mg/dL)			
	7 days	14	21	28
NC	98.5±3.4 <sup>2)bc3)</sup>	95.5±2.2 <sup>c)</sup>	93.1±2.3 <sup>c)</sup>	92.1±2.9 <sup>c)</sup>
DC	272.2±32.9 <sup>a)</sup>	228.0±41.6 <sup>a)</sup>	215.2±44.6 <sup>a)</sup>	250.5±51.8 <sup>a)</sup>
M	223.7±28.4 <sup>a)</sup>	194.5±26.2 <sup>ab)</sup>	186.8±21.4 <sup>ab)</sup>	176.5±22.7 <sup>ab)</sup>
MM-60	224.7±55.0 <sup>a)</sup>	143.2±17.2 <sup>bc)</sup>	138.8±19.4 <sup>bc)</sup>	148.7±21.0 <sup>bc)</sup>
MM-120	226.2±35.2 <sup>a)</sup>	146.5±19.4 <sup>bc)</sup>	154.8±21.5 <sup>abc)</sup>	139.8±20.9 <sup>bc)</sup>

<sup>1)</sup>See Table 2.

<sup>2)</sup>Values are means±SE in each group.

<sup>3)</sup>Means with the different letters in each column are significantly different (p<0.05) by Duncan's multiple range test.

투여시켰을 때, 당화헤모글로빈과 공복 혈당 농도가 감소한다는 보고가 있다(28,29). 본 연구에서의 혈당강하는 빵잎과 *B. subtilis* MORI 배양물에 존재하는 DNJ를 포함한 다양한 알칼로이드성분들에 의하여 소장이나 간 조직 내에서 혈액으로 이행하는 혈당조절효소  $\alpha$ -glucosidase의 억제작용에 의한 것으로 보고 있다.

#### 경구 당 부하 검사

4주간의 시료투여가 종료되고 경구 당 부하를 위해 24시간 절식 후 조사한 모든 시험군에서 혈당은  $88.6 \pm 9.0 \sim 109.0 \pm 35.6$  mg/dL로 유사하였다( $p > 0.05$ )(Fig. 1). 포도당 투여 후 정상대조군(NC)의 경우 30분, 60분 후에 각각  $128.4 \pm 11.0$  mg/dL,  $129.1 \pm 8.63$  mg/dL의 완만한 상승폭을 보인 반면 모든 당뇨유도군에서는 급격하게 혈당이 증가하였다. 그러나 이 경우에도 빵잎함유군과 빵잎함유대두발효군은 당뇨대조군에 비해 유의적으로 혈당이 감소하였다. 즉, 포도당 투여 30분 후 DC군의 혈당  $344.8 \pm 68.8$  mg/dL에 비해 M군, MM-60군, MM-120군은 각각  $277.7 \pm 12.5$ ,  $263.3 \pm 27.7$ ,  $285.8 \pm 50.9$  mg/dL로써 유의적으로 혈당상승이 억제되었으며( $p < 0.05$ ), 포도당 투여 후 60분에서는 M군의 혈당  $309.5 \pm 44.3$  mg/dL이 DC군의  $362.0 \pm 71.3$  mg/dL와 유의적인 차이가 없었으나 MM-60군, MM-120군은 각각  $273.3 \pm 27.5$  mg/dL,  $282.5 \pm 67.1$  mg/dL로써 M군보다 낮은 혈당을 나타내었다. 포도당 투여 후 90분에서는 모든 시료처리군에서 DC군보다 유의적으로 낮은 혈당을 보였고( $p < 0.05$ ), 포도당 투여 120분 역시 모든 시료처리군에서 낮은 혈당을 나타냈으나 특히 MM-120군( $175.5 \pm 82.6$  mg/dL)과 MM-60군( $185.7 \pm 45.5$  mg/dL)에서 유의적으로 낮게 나타났다. 경구

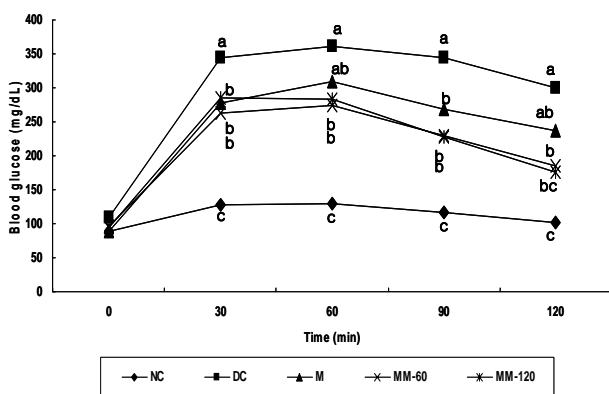


Fig. 1. Change of blood glucose content after oral glucose tolerance test in n-STZ rats.

<sup>a-c</sup>Means with the different letters near each line in the same time are significantly different ( $p < 0.05$ ) by Duncan's multiple range test. NC, normal control; DC, diabetic control; M, DNJ food product with mulberry leaves (60 mg/kg); MM-60, DNJ-fortified food product containing both mulberry leaves and fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI (60 mg/kg); MM-120, DNJ-fortified food product containing both mulberry leaves and fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI (120 mg/kg).

당 부하검사 결과는 4주간의 시료투여가 얼마나 체내에 내당능이 조성되었는가를 알아볼 수 있는 지표로써 이상의 결과 지속적인 빵잎함유대두발효물의 투여는 당뇨유도쥐에 상당한 정도의 내당능 조성에 기여한 것으로 확인되었다.

#### 빵잎함유대두발효물이 총콜레스테롤 양 및 중성지질 양에 미치는 영향

빵잎함유대두발효물이 총콜레스테롤 양과 중성지질 양에 미치는 영향을 조사하였다(Table 4). 혈중 총콜레스테롤 함량은 NC군에서  $68.21 \pm 1.55$  mg/dL로 가장 적었고, DC군이  $84.96 \pm 3.06$  mg/dL로 가장 많았다. M군의 혈중 총콜레스테롤 함량은  $77.84 \pm 3.76$  mg/dL로 DC군보다 낮았으나 통계상의 유의적 차이는 발견할 수 없었다. 반면, MM-60군과 MM-120군은 각각  $73.48 \pm 3.60$  mg/dL와  $72.96 \pm 2.41$  mg/dL로 DC군과 유의적인 차이를 나타내었다. 혈중 중성지질 함량 역시 NC군이  $70.18 \pm 6.50$  mg/dL로 가장 적었으며, DC군이  $116.89 \pm 11.85$  mg/dL로 가장 많았다. 이에 비해 M군, MM-60군, MM-120군은 각각  $87.86 \pm 12.31$ ,  $85.62 \pm 7.24$ ,  $80.21 \pm 5.62$  mg/dL로써 DC군과 비해 유의적으로 적은 값을 나타내었다( $p < 0.05$ ).

높은 농도의 혈중 콜레스테롤과 중성지질 함량에 의한 고지혈증은 당뇨병에 수반되는 합병증으로 이로 인한 동맥경화증은 당뇨병환자 사망의 제일 큰 원인이 되고 있다. 특히 고콜레스테롤혈증은 허혈성심질환 및 동맥경화증의 주원인으로 특히 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게 많이 나타나는 것으로 알려지고 있다(30). 간은 콜레스테롤의 합성과 분배 작용 및 혈장 지단백의 조절에 관여하는 기관이므로 간 조직에서의 지질 성분변화는 체내대사 지표로서 중요한 생리적 의미를 갖는다. 혈장의 콜레스테롤과 함께 고함량의 중성지질 역시 고지혈증을 일으키는데, 그 원인으로는 콜레스테롤이나 중성지방의 과잉섭취, 지단백의 생합성 증가 또는 분해 감소 및 혈장에서 지단백 제거속도의 지연 등과 같은 지단백 대사 이상에 의한 것으로 알려지고 있다(31).

이러한 고지혈증 환자에게 대두 단백질의 섭취는 혈중 지질 농도조절에 효과가 좋은 것으로 보고되고 있다(32). 또한  $\alpha$ -glucosidase 저해제로 시판되고 있는 acarbose는 제2형

Table 4. Serum lipid levels of n-STZ diabetic rats fed with fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves (mg/dL)

Group <sup>1)</sup>	Total cholesterol	Triglyceride
NC	$68.21 \pm 1.55^{2)c3}$	$70.18 \pm 6.50^b$
DC	$84.96 \pm 3.06^a$	$116.89 \pm 11.85^a$
M	$77.84 \pm 3.76^{ab}$	$87.86 \pm 12.31^b$
MM-60	$73.48 \pm 3.60^{bc}$	$85.62 \pm 7.24^b$
MM-120	$72.96 \pm 2.41^{bc}$	$80.21 \pm 5.62^b$

<sup>1)</sup>See Table 2.

<sup>2)</sup>Values are means  $\pm$  SE in each group.

<sup>3)</sup>Means with the different letters in each column are significantly different ( $p < 0.05$ ) by Duncan's multiple range test.

당뇨환자의 탄수화물 대사를 개선시켜 혈당증가를 완만하게 함으로써 식후 혈당 및 고인슐린혈증을 감소시키며, 간에서의 중성지방 생합성 감소, 인슐린 저항성의 개선 등을 통해 공복혈당의 감소를 유도하는 것으로 알려지고 있다(33). 이밖에 중국 전통 콩발효식품인 Touchi 추출물을 당뇨병동물에게 장기간 섭취시켰을 때 콜레스테롤과 중성지방의 농도가 감소하였으며, 당뇨병자에게 있어서는 중성지방의 농도가 유의적으로 감소하였다는 보고가 있다(28,29). 이와 같은 연구 문헌을 종합하여 볼 때 본 연구에서 사용된 콩잎 첨가 대두발효물 역시 다량 함유된 DNJ 성분에 의한 탄수화물 및 지질대사의 개선을 통해 고지혈증에 의한 당뇨합병증에 효과가 있을 것으로 기대된다.

**간장 및 비장 무게**

콩잎함유대두발효물이 간을 비롯한 신장, 비장, 심장 등의 무게에 미치는 영향을 조사하였다(Table 5). 당뇨 유발로 인하여 DC군의 간 무게  $6.48 \pm 0.42$  g가 NC군의  $4.04 \pm 0.14$  g에 비해 크게 증가하였는데( $p < 0.05$ ), 이는 인슐린 분비의 감소와 이에 따른 비정상적인 당대사의 결과 acetyl-CoA에서의 지질 생합성 체계가 형성되어 간에 지질이 축적되기 때문인 것으로 알려져 있다(34-36). 한편 M군, MM-60군, MM-120군의 간 무게는 각각  $5.54 \pm 0.28$  g,  $5.07 \pm 0.13$  g,  $5.48 \pm 0.06$  g로 DC군에 비하여 크게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 이는 콩잎이나 대두발효물의 투여에 의한 간 기능의 회복, 당대사의 호전에 기인한 것으로 생각된다.

신장 무게에 있어서도 NC군이  $0.84 \pm 0.03$  g인데 비하여 DC군은  $1.48 \pm 0.03$  g로 크게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 당뇨병도쥐에서의 신장의 비대는 포도당이 UDP-glucose 또는 glycogen으로 대사되어 사구체 내의 mesangial cells에 축적되거나(37), pentose phosphate 경로로부터 포도당의 유출과 RNA 및 DNA의 합성을 증가에 따른 신장의 세포분열 촉진 결과로 알려지고 있다(34). M군의 신장 무게는  $1.41 \pm 0.03$  g로 DC군에 비해 다소 감소하였으나 유의성은 없었던 반면 MM-60군, MM-120군의 경우에는 각각  $1.28 \pm 0.04$  g,  $1.25 \pm 0.03$  g로 유의적인 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ ). 이와 같은 신장의 무게 변화 역시 콩잎이나 대두발효물의 투여에

따른 당대사의 개선과 이로 인한 신장부담의 감소에 의해 나타난 결과로 생각된다.

비장 및 심장 역시 당뇨병도쥐에 의해 무게가 증가하였으나 콩잎함유대두발효물의 투여에 의해 감소하는 경향을 보였다. 그러나 두 기관 모두 콩잎함유군(M)에서 오히려 무게의 증가를 나타내 간이나 신장과는 다른 결과를 보인 것이 특이하였다. 이들 기관의 비대현상이 콩잎의 특정 성분과 관련이 있는 것인지, 콩잎 투여에 의한 비대증상이 대두발효물 투여에 의해 완화되는 것인지 등에 대해서는 앞으로 확인할 문제로 남긴다.

**요 약**

당뇨 환자를 위한 기존의 콩잎 건강식품의 기능을 보완할 목적으로 콩잎분말과 DNJ 생산균주인 *Bacillus subtilis* MORI균의 대두발효 혼합물을 신생 당뇨병도쥐에 4주간 경구투여 하여 먹이섭취량, 체중변화, 혈당량, 내당능, 혈중 지질함량, 장기무게 등을 조사하였다. 전체적으로 당뇨병도 시험군은 정상시험군(NC군)과 비교하여 사료섭취량은 많았으나 체중량이 적어 낮은 사료효율을 보였다. 그러나 콩잎(M군) 및 콩잎함유대두발효물(MM군)의 투여에 의해 사료효율이 개선되었으며 특히 MM-60군에서 가장 높은 사료효율을 나타내었다. 1주일 간격으로 4주간에 걸쳐 시행한 혈당량 측정 결과 콩잎이나 콩잎함유대두발효물의 투여는 공복혈당을 크게 감소시켰으며 특히 MM-60군과 MM-120군은 당뇨병도조군(DC군)에 비해 유의적으로 낮게 나타났다. 4주간의 시료투여 후 경구당부하시험에 의한 내당능 조사 결과 콩잎투여나 콩잎함유대두발효물의 투여는 혈당량을 꾸준히 감소시켰으며 특히 포도당 투여 후 120분에서의 MM-60군과 MM-120군은 DC군에 비해 유의적으로 낮은 혈당량을 보여 콩잎 단독보다는 대두발효배양물 첨가에 의해 내당능이 크게 개선된 것으로 나타났다. 혈중 총콜레스테롤 및 중성지질 역시 DC군에서 높은 함량을 나타냈으나 콩잎이나 콩잎함유대두발효물 투여에 의해 지질함량이 감소하였으며 그 감량 정도는 총콜레스테롤에서는 MM-60군과 MM-120군에서 그리고 중성지질의 경우에는 M군, MM-60군, MM-120군에서 DC군에 비해 유의적인 감소를 나타내었다. 당뇨병 유발에 의해 쥐의 간, 신장, 비장, 심장 등 체내 주요 장기의 무게는 크게 증가하였으나 콩잎 또는 콩잎함유대두발효물 투여에 의해 이들 장기의 무게는 대부분 감소하였으며 특히 MM-60군, MM-120군은 DC군에 비해 유의적인 감소를 나타내었다. 이상의 실험결과 콩잎분말과 DNJ 생산균주인 *B. subtilis* MORI균의 대두발효물의 혼합물은 신생 당뇨병도쥐의 제반 당뇨증세 완화에 긍정적으로 작용하는 것이 확인되었으며 따라서 콩잎함유대두발효물은 앞으로 당뇨병환자들에 대한 건강식품 소재로 그 활용이 크게 기대된다 하겠다.

**Table 5. Weights of various organs in n-STZ diabetic rats fed with fermented soybean culture of *B. subtilis* MORI mixed with mulberry leaves**

Group <sup>1)</sup>	Viscera (g/100 g BW)			
	Liver	Kidney	Spleen	Heart
NC	$4.04 \pm 0.14^{2)c3)}$	$0.84 \pm 0.03^c$	$0.19 \pm 0.01^b$	$0.37 \pm 0.02^c$
DC	$6.48 \pm 0.42^a$	$1.48 \pm 0.03^a$	$0.26 \pm 0.01^b$	$0.56 \pm 0.03^a$
M	$5.54 \pm 0.28^b$	$1.41 \pm 0.03^a$	$0.33 \pm 0.04^a$	$0.58 \pm 0.04^a$
MM-60	$5.07 \pm 0.13^b$	$1.28 \pm 0.04^b$	$0.23 \pm 0.01^b$	$0.47 \pm 0.01^b$
MM-120	$5.48 \pm 0.06^b$	$1.25 \pm 0.03^b$	$0.22 \pm 0.02^b$	$0.43 \pm 0.01^{bc}$

<sup>1)</sup>See Table 2.

<sup>2)</sup>Values are means  $\pm$  SE.

<sup>3)</sup>Means with the different letters in each column are significantly different ( $p < 0.05$ ) by Duncan's multiple range test.

## 문헌

- Kannel WB, Megee DL. 1979. Diabetes and cardiovascular disease. *JAHA* 241: 2035-2038.
- Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. 1982. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in non-ketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 903-910.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. 1996. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601-2610.
- Hayden JM, Reaven PD. 2000. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 11: 519-528.
- Treadway JL, Mendys P, Hoover DJ. 2001. Glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 439-454.
- Fredbwald J, Ruhrah J. 1990. The use of the soybean as a food in diabetes. *Am J Med Sci* 140: 793-799.
- Potter SM. 1995. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 125: 606S-611S.
- Kim YT, Kim WK, Oh HI. 1995. Screening and identification of the fibrinolytic bacterial strain from Chungkukjang. *Kor J Appl Microbiol Biotechnol* 23: 1-5.
- Kil JO, Kim GN, Park IS. 1998. Production and characterization of fibrinolytic enzyme: Optimal condition for the production of the enzyme produced from *Bacillus* sp. KP-6408 isolated from Chungkukjang. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 51-56.
- Kim JI, Kang MJ, Kwon TW. 2003. Antidiabetic effect of soybean and chongkukjang. *Korea Soybean Digest* 20: 44-52.
- Cui CB, Choi HT, Lee HJ, Moon SY, Kim SH, Lee BG, Lee DS, Ham SS. 2004. Hypoglycemic effect of the functional food manufactured by fermented soybean as main materials in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33: 1126-1132.
- Kodama T, Ishida H, Kokubo T, Yamakawa T, Noguchi H. 1990. Glucosylation of quercetin by a cell suspension culture of vitis species. *Agric Biol Chem* 54: 3238-3288.
- Shin DH. 1998. Antioxidation substances in mulberry leaf. *J Korean Oil Chemists Soc* 16: 27-31.
- Chae JY, Lee JY, Hoang IS, Whangbo D, Choi PW, Lee WC, Kim JW, Kim SY, Choi SW, Rhee SJ. 2003. Analysis of functional components of leaf of different mulberry cultivars. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 32: 15-21.
- Asano N, Oseki K, Tomioka E, Kizu H, Matsui K. 1994. N-containing sugars from *Morus alba* and their glycosidase inhibitory activities. *Carbohydr Res* 259: 243-255.
- Yoshikumi Y. 1994. Inhibition of intestinal  $\alpha$ -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia by moranoline and its N-alkyl derivatives. *Agric Biol Chem* 52: 121-126.
- Jang MJ, Rhee SJ. 2004. Hypoglycemic effects of pills made of mulberry leaves and silkworm powder in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33: 1611-1617.
- Kwon EH, Jung MA, Rhee SJ, Choi SW, Cho SH. 2006. Antioxidant effects of improvement of lipid metabolism of mulberry fruit, mulberry leaves and silkworm powder with different mixing ratios in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 39: 91-99.
- Sung SI, Kim K, Hwang KY, Kim HS, Lee JS. Novel microorganism producing 1-deoxynojirimycin and its composition containing the same. *Korean Patent* 0477039.
- Niall MG, Rosaleen AM, Daphne O, Patrick BC, Alan HJ, Gerald HT. 1990. Cholesterol metabolism in alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 39: 626-636.
- Kim MH, Kim HY, Kim WK, Kim JY, Kim SH. 2001. Effects of soy oligosaccharides on blood glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Nutr* 34: 3-13.
- Arumozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhanker SL. 2004. Neonatal streptozotocin-induced rat model of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Pharmacol Educational Forum* 36: 217-221.
- 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 HS, Choe M. 2005. Hypoglycemic effect of *Paecilmyces japonica* in NIDDM patients. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 821-824.
- Roman-Ropez CR, Allred JB. 1987. Acute alloxan diabetes alters the activity but not the total quantity of acetyl CoA carboxylase in rat liver. *J Nutr* 117: 1976-1981.
- Wright BE, Vasselli JR, Katovich MJ. 1998. Positive effects of acarbose in the diabetic rat are not altered by feeding schedule. *Phys Behavior* 63: 867-874.
- Mertes G. 2001. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Prac* 52: 193-204.
- Fujita H, Yamagami T. 2001. Fermented soybean-derived Touchi-extract with antidiabetic effect via  $\alpha$ -glucosidase inhibitory action in a long-term administration study with KKAY mice. *Life Sci* 70: 219-227.
- Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. 2003. Long-term ingestion of Touchi-extract,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, by borderline and mild type-2 diabetic subjects is safe and significantly reduces blood glucose levels. *Nutr Res* 23: 713-722.
- Levy RI. 1991. Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease; present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 653-662.
- Yang KM, Shin SR, Jang JH. 2006. Effect of combined extract of safflower seed with herbs on blood glucose level and biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 35: 150-157.
- Costa RL, Summa MA. 2000. Soy protein in the management of hyperlipidemia. *Ann Pharmacother* 34: 931-935.
- Hanefeld M. 1995. Acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus, in Babl S, Goto Yo, Goto Yu, New aspects of DM treatment. Alpha-glucosidase inhibition (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 30: 892-896.
- Dai S, Thomson K, McNeill JH. 1994. One-year treatment of streptozotocin-induced diabetic rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Toxicol* 74: 99-107.
- Grey NJ, Karls I, Kipnis DM. 1975. Physiological mechanism in the development of starvation ketosis in man. *Diabetes* 24: 10-14.
- Lim SJ, Kim SY, Lee JW. 1995. The effects of Korean wild vegetables on blood glucose levels and liver-muscle metabolism of streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 28: 585-594.
- Steer HA, Socher M, McLean P. 1985. Renal hypertrophy in experimental diabetes changes in pentose phosphate pathway activity. *Diabetes* 34: 485-490.