

한약자원 복합추출물이 당뇨쥐의 혈당, 인슐린 농도 및 생화학적 성상에 미치는 영향

박 성 혜 · 김 규 열

군장대학 웰빙외식조리계열 약선조리가공 전공, *원광디지털대학교 한방건강학과

Blood Glucose Level, Insulin Content and Biochemical Variables of Complexity Extract from Oriental Medicinal Plants on Diabetes Rats

Sung-Hye Park and Gyu-Yeol Kim

Dept. of Well-being Cuisine, Kunjang College, Jeonbuk 573-709, Korea

**Dept. of Oriental Medicine & Healthcare, Wonkwang Digital University, Jeonbuk 573-709, Korea*

Abstract

This study was conducted to examine the hypoglycemic effects of complexity extract(DB 55) from five oriental medicinal plants on the intake of food, body weight, blood glucose level, insulin content, serum GOP, GPT, BUN and hematocrit value in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. General nutritional composition was also assessed. Thirty- five male Sprague-Dawley rats were assigned to five groups : normal control group(NC), STZ-diabetic control group (STZ-control), STZ-diabetic DB-1 group(DB 55-1), STZ-diabetic DB-2 group(DB 55-2) and STZ-diabetic DB-3 group(DB 55-3). The animals were fed an experimental diet for 12 weeks. Body weight gain of the STZ-diabetic group was significantly lower but diet intake was significantly higher than the NC group. Blood glucose levels of the DB-1, DB-2 and DB-3 rats were significantly lower than the STZ-control animals. Insulin level of STZ-control rats was lower than the NC serum GOT, GPT and BUN levels were significantly higher in the NC group, but hematocrit value was not significant as compare to the STZ-diabetic group. Blood glucose level was lower observed for the DB 55-1, DB 55-2 and DB 55-3 group. The results will be useful in oriental diet therapy and in the developing functional food resources.

Key words: STZ-diabetic rat, hypoglycemic effect, oriental medicinal plant.

서 론

식생활을 포함한 생활환경의 변화, 각종 스트레스 증가 및 인구의 고령화 등과 연관되어 생활습관병의 발생율을 점점 증가하고 있고, 특히 당뇨병은 “당뇨 대란”이라 할 만큼 그 질환을 가지고 있는 환자 및 가족들의 숫자가 급속히 늘고 있는 실정이다. 따라서 그 예방과 치료에 대한 관심이 여러 방면에서 집중되고 있다(Lee JC 1995; 보건복지부 2001; 김 & 김 2008).

당뇨병은 유전적 요인과 더불어 후천적 환경요인, 즉 비

만, 부적절한 식생활, 운동 부족 및 스트레스 등에 의해 영향을 받으며(Morris 1989; 김 & 김 2008), 식이요법, 약물요법 및 운동요법의 조화를 통해 잘 극복해 나가야 하는 질병이다.

현재 임상에서 사용하는 혈당 강하 약물로는 주로 sulfonylurea 제제와 biguanide 제제가 있으나 (Dillman 1980; 김 & 김 2008), insulin이나 기존의 경구용 혈당 강하제의 투여로는 근원적 치료에 한계가 있고, 오랫동안 약물 복용에 의한 합병증 및 식사요법의 중요성으로 보아 최근에는 다양한 생리 활성을 갖고 있는 기능성 소재를 이용한 당뇨 예방 및 치료

*Corresponding author: Sung-Hye Park, Dept. of Well-being Cuisine, Kungjang College, # 608-8, Doam-ri, Sungsan-myun, Gunsan-si, Jeonbuk 573-709, Korea. Tel: +82-63-450-8359, Fax: +82-63-450-8357, E-mail: psh0528kr@hanmail.net

를 위한 건강식품의 개발 가능성에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다(Koh & Choi 1999; Lim & Park 2000; 김 & 김 2008).

상엽(桑葉, *Mori folium*)은 뽕나무 및 동속 근연 식물의 잎으로 기미(氣味)론적으로 맛(味)은 쓰고 달며(苦甘), 성(性)은 차다(寒)(안석주 등 1982). 상엽의 생리활성에 대한 연구로는 혈중 중성지방과 콜레스테롤 저하작용, 동맥경화증 및 고지혈증 등의 치료에 효과가 있다는 것이 확인되어 보고되고 있다(문관심 1999; Massayasu Kimura 등 1995; Yang 등 2002; Kim 등 2005, Park & Cho 2007). Massayasu Kimura 등(1995)은 스트렙토토신(streptozotocin, STZ)으로 당뇨병이 유도된 마우스에서 상엽이 강력한 혈당 강하 작용을 나타냄을 밝혔으며, 그 작용 기전은 장내 탄수화물분해 효소를 억제하는 것에 의해 나타난 결과라고 보고하였다.

지황(地黃, *Rehmannia glutinosa*)은 현삼과에 속하는 다년생 초목으로 성(性)은 시원(涼)하고, 맛(味)은 쓰다(苦)(윤석희 등 2005). 지황의 뿌리를 건조한 것을 건지황(*Rehmannia radix*), 그리고 건지황을 주증(酒蒸, 술에 담구었다가 찌는 과정)한 것을 숙지황(*Rehmannia radix*)이라고 하는데, 한의학에서 소갈(消渴)을 치료하는데 효과가 있다고 보고되어 있다(Kim 등 2000; Wllli 등 2004; Sook 등 2005). 산약(山藥, *Dioscorea japonica*)은 마과에 속하는 덩굴성 다년생 식물로서 성(性)은 평(平)하고, 맛(味)은 달다(甘)(신민교 1986; 윤석희 등 2005; Sook 2005). 산약의 약리작용으로는 자양(滋養), 건비(健脾), 강장(強將), 보폐(補肺), 지사(止瀉), 거담(祛痰)작용 등이 알려져 있는 상약(上藥)으로서 한약재로 널리 쓰이지만 최근 식생활 패턴의 변화와 건강지향적인 소비구조의 변화로 생으로 갈아서 먹거나 구워먹기도 한다(Kim MH 1997). 구기자(枸杞子, *Lycii fructus*)는 가지과에 속하는 낙엽성 소관목인 구기자나무의 성숙한 과실로서 한방에서 약용으로 사용하며, 건강증진의 목적으로 차로도 다량 음용되고 있다. 구기자의 맛은 달며(甘), 성질은 평(平)하고, 간과 신장에 작용하여 시력을 개선하고 몸이 허약하여 생기는 병을 다스리며, 근육과 뼈를 강하게 한다(신민교 1986; Lee & Shin 1996; Shin 등 1997). 구기자의 주요 유효성분으로는 betaine, zeaxanthin, β -sitosterol, physaligen, cholin 등이 있으며, lysine, threonine, methionine과 같은 필수아미노산과 탄닌 성분이 풍부하게 함유되어 있다(Oh 등 2000; Kim 등 2002). 황기(黃耆, *Astragalus radix*)는 콩과에 속하는 다년생의 초본식물의 뿌리로서 성(性)은 평(平)하고, 맛(味)은 달다(甘)(윤석희 등 2005). 황기의 주요성분은 flavonoid 화합물인 astraisoflavans, formononetin, 2'3'-dihydroxy-7', 4'-dimethoxyisoflavone 등과 saponin으로 astragaloside, soyasaponin 등이 그 외 γ -aminobutyric acid, β -sitosterol, polysaccharides 등이 보고되어 있다(Song 등 1998; 김태희 등 2000).

이에 본 연구에서는 여러 문헌의 보고나 한의학 영역에서 소갈과 관계되어 사용되어져왔던 한약자원 중 식품의약품안전청에서 식품의 주재료 및 부재료로 사용이 허가된 상엽, 지황, 산약, 구기자 및 황기 등 5가지 복합추출물을 이용하여 streptozotocin으로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에 12주간 경구 투여하여 복합추출물이 혈당, 인슐린 농도, 혈액학적 지표 등의 농도에 미치는 영향을 조사하여 향후 약선(藥膳) 또는 한방 기능성식품을 개발하기 위한 기초 자료를 구축하고자 한다.

재료 및 방법

1. 한약 복합추출물의 조제

본 연구에서 사용된 복합추출물은 2008년 4월 익산시 소재 한약방에서 선별하여 구입하였다. 상엽 3 kg, 지황 1 kg, 산약 1 kg, 구기자 1 kg 및 황기 1 kg의 비율로 잘게 잘라서 혼합한 후 80°C의 열탕으로 가열·추출하였고, 총 8 l의 증류수로 3회 반복 추출하였다. 다시 실온에서 증류수 2 l를 붓고 자석교반기(DMS, DH 201-HS, Korea)를 이용하여 혼합하면서 추출해서 여과한 후(Whatman filter No.4) 여액을 60°C 이하에서 감압농축하고 진공 농축기(Rotary vacuum evaporator, Heidolph VV2011, Germany)로 약 70 Brix가 되도록 농축시킨 후 이를 다시 건조기에 넣어 열건조시켜 건조 extracts를 제조하였다. 이를 2°C에서 냉장 보관하면서 실험에 사용하였다. 이렇게 조제된 복합추출물의 명칭은 편의상 DB 55로 칭하였다.

2. 복합추출물의 일반성분 분석

본 실험에 사용된 복합추출물 DB 55의 일반성분의 분석은 AOAC법(AOAC 1990)에 따라 3회 반복 분석하였다. 즉, 수분 함량은 상압가열건조법을 사용하였고, 조단백은 Kjeldahl 정량법, 조지방은 Soxhlet 추출법, 조회분은 직접회화법으로 분석하였다. 당질의 함량은 100에서 조단백, 조지방, 조회분을 뺀 것으로 계산하였다. 열량은 직접법으로 측정하였으며(농촌진흥청 농촌자원개발연구소 2007), 무기질의 함량은 ICP (Inductively Coupled Plasma Emission Spectrophotometer 7530, Labtest, Australia)로 분석하였다.

3. 실험군의 구성 및 식이 조성

실험동물은 약 4주령이 된 Sprague-Dawley 흰쥐 수컷을 (주)오리엔트부터 분양 받아 7일간 고형사료로 사육하면서 환경에 적응시켰다. 1주일간 안정시킨 후 6주령(체중: 150~170 g)이 되었을 때 난괴법(randomized complete block design)에 의하여 각 군 당 일곱 마리씩 1군의 정상군과 4군의 당뇨 유발군으로 분리하였다. 즉, 당뇨를 유발하지 않고 증류수를 자유롭게 섭취하게 한 정상군(normal control group, NC), streptozotocin

Table 1. The composition of experimental diets

(%)

Ingredients	Basal diet	Groups ¹⁾				
		NC	STZ-control	DB 55-1	DB 55-2	DB 55-3
Sucrose	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00
Casein	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Corn starch	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Corn oil	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Cellulose	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Mineral(AIN-76) ²⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Vitamin(AIN-76) ³⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
DL-methionine	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Choline bitartrate	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Streptozotocin	·	·	45 mg/kg	45 mg/kg	45 mg/kg	45 mg/kg
DB 55 ⁴⁾	·	·	·	150 mg/kg/day	300 mg/kg/day	600 mg/kg/day

¹⁾ NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+BG 515-150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+BG 515-300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+BG 515-600 mg/kg/day.

²⁾ AIN 76 Vitamin mixture(Modified without vitamin E and vitamin A); g/kg of mix: Thiamin hydrochloride 0.6; Riboflavin 0.6; Pyridoxine hydrochloride 0.7; Nicotinic acid 3.0; D-calcium pantothenate 1.6; Folic acid 0.2; D-biotin 0.02; Cyanocobalamin 0.001; Cholecalciferol (400,000 IU/g) 0.25; Manaquinone 0.005; Ascorbic acid 0.2; Sucrose, finely powdered 992.824.

³⁾ AIN 76 Salt mixture; g/kg of mix: Calcium phosphate, dibasic 500; Sodium chloride 74; Potassium citrate(tripotassium monohydrate) 220; Potassium sulfate 52; Magnesium oxide 24; Manganous carbonate 0.63; Ferric citrate(16~17% Fe) 6; Zinc carbonate(70% Zn) 1.6; Cupric carbonate(53~55% Cu) 0.3; Potassium iodate 0.01; Sodium selenate 0.01; Chromium potassium sulfate 0.55; Sucrose, finely powdered 118.03.

⁴⁾ DB 55: Complexity extract from oriental medicinal plants.

으로 당뇨를 유발한 후 증류수를 자유롭게 섭취시킨 STZ 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 흰쥐에 복합추출물 DB 55를 각각 150 mg/kg/day, 300 mg/kg/day 및 600 mg/kg/day씩 농도별로 증류수에 용해하여 섭취시킨 DB 55-1군, DB 55-2군, DB 55-3군으로 구분하였고, 총 실험기간은 12주였다. 기본적인 실험 식이는 Chishoim과 Heldt(1970)이 제안한 자료를 기초로 하여 제조하였으며, 그 조성을 Table 1에 정리하였다. 실험동물은 stainless wire cage에서 한 마리씩 분리 사육하였으며, 사육실의 조건은 온도 20~25℃, 습도는 약 60~70%를 유지시켰으며, 광주기는 매일 12시간 간격으로 조절하였다. 식이섭취량은 매일 일정한 시간에 평량하여 1일 섭취한 식이의 양을 측정하고, 1주일 단위로 주당 1일 평균 식이섭취량을 구하였으며, 체중은 1주일에 한번 씩 일정한 시간에 동물용 체중계(animal balance)로 측정한다.

4. Streptozotocin을 이용한 당뇨 유발

당뇨를 유발시키기 위하여 16시간 실험동물을 절식시킨 후, 췌장의 β -세포에만 특이적으로 작용하여 다른 기관에 영향을 미치지 않는다고 알려진 streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co.)을 pH 4.5의 0.01 M citrate buffer에 45 mg/kg · B.W. 농도로 녹여 꼬리정맥에 주사하였다. 정상대조군은 동량의 0.01 M citrate

buffer 용액을 주사하였다(Gold 등 1981; Wright & Lacy 1988).

STZ를 주사한 후 약 7시간이 지나면 혈당량이 급격히 감소하고 인슐린 농도가 상승하다가 서서히 혈당이 상승되고 β -세포의 파괴로 인하여 인슐린 농도가 감소되며, 24시간이 경과된 후에는 고혈당 상태가 지속되므로, 주사 후 24시간 후에 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당측정기로 혈당농도를 측정하여 혈당농도가 300 mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 확인하여 실험에 사용하였다(Junod 등 1996).

5. 당내성 반응 검사

12주간의 사육이 끝난 실험동물을 12시간 절식시킨 후 당내성 반응(glucose tolerance test)을 위해 공복 시 미정맥에서 혈액을 채취하여 혈당계(Medisense Inc. USA)로 혈당을 측정하여 공복전의 혈당치로 정의하고, 각 군에 50% 포도당 용액(75 g glucose/kg B.W.)을 incubation tube를 사용하여 경구 투여하고 30분, 60분, 90분 및 120분 경과 시마다 미정맥으로부터 채혈하여 혈당 농도 변화를 측정하였다.

6. 혈액의 성분 분석

1) 혈액의 채취

12주간 실험 사육한 흰쥐를 12시간 절식시킨 후에 ethyl ether 로 가볍게 마취시킨 다음 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 각각의 분석을 위해 전혈로 일부 보관하였고, 일부는 4°C에서 30분간 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 얻은 후 냉동 보관하면서 분석에 사용하였다.

2) 포도당 농도 측정

혈 중 포도당 농도는 미정맥으로부터 채혈한 혈액을 Precision Q · I · D[®] Blood Glucose Monitoring System(Medisense Inc. USA)으로 직접 측정하였다(Bauer JK 1982).

3) Insulin 농도 측정

혈청 중 insulin 농도는 Text-fig.3.의 원리로 제작된 rat insulin enzyme immunoassay(EIA) system(Amersham Pharmacia Biotech Inc. USA)을 이용하여 spectrophotometric plate reader로 450 nm 에서 OD 값을 구하여 설명서에 나오는 방법에 근거하여 측정하였다(Bauer JK 1982).

4) 생화학적 검사

(1) GOT, GPT, BUN 함량 측정

GOT(aspartate aminotransferase, AST), GPT(alanine aminotransferase, ALT) 및 BUN(blood urea nitrogen)은 자동생화학검사기(EKTA Chem, T60II, DTSCII module, DTEII module, Johnson & Johnson Ortho-clinical diagnostics)를 이용하여 측정하였다(Bauer JK 1982).

(2) Hematocrit치 측정

Hematocrit치는 microhematocrit법으로 모세혈관에 혈액을 넣어 microcapillary centrifuge로 고속원심 침전시켜 원심분리한 후 packed cell volume을 microcapillary reader로 측정하여 %로 표시하였다(Bauer JK 1982).

7. 통계 분석

본 실험에서의 모든 실험결과는 mean±S.D.로 나타내었고, 각 군 간의 평균 차이에 대한 유의성 검정은 one way analysis of variance(ANOVA) 검정을 하였으며, 다군 간의 차이는 Statistical Analysis Software(SAS package)를 이용하여 Duncan's multiple range test에 의하여 $p < 0.05$ 의 수준에서 검정하였다(Sendecor & Cochrane 1976).

결과 및 고찰

1. 한약 복합추출물의 일반성분

Table 2. Nutritional composition of the medicinal plants extracts

Nutrition		Quantities
Energy(kcal/100 g)		325.1±11.0 ¹⁾
Moisture(%)		7.4± 0.4
Crude protein(%)		14.5± 0.2
Crude fat(%)		0.3± 0.0
Carbohydrate(%)		66.1± 5.2
Ash(%)		11.7± 0.8
Total		100.0± 0.3
Calcium(mg)		1,503.96± 98.2
Phosphorus(mg)		468.31± 12.2
Mineral	Iron(mg)	9.68± 21.3
	Sodium(mg)	1.20± 0.2
	Potassium(mg)	2,510.27±212.5

¹⁾ Values are mean±S.D.

5가지 한약자원 복합추출물에 대한 일반성분을 Table 2에 정리하였다. 총 100 g에 대한 열량은 325.1 kcal였으며, 수분 함량은 7.4%, 조단백은 14.5%, 조지방은 0.3%이었고, 당질은 다른 성분들에 비하여 상대적으로 많아 66.1%를 함유하였으며, 회분은 11.7%를 함유하고 있었다. 무기물의 경우 칼슘과 칼륨 양의 각각 1,503.96 mg과 2,510.27 mg을 함유하고 있었으며, 인은 468.31 mg, 철분은 9.68 mg, 나트륨은 1.20 mg 함유되어 있는 것으로 분석되었다.

2. 체중 변화 및 식이섭취량

1) 체중 변화

Table 3에는 각 군의 체중 변화를 정리하였다. 실험시작 시에 각 군의 평균 체중은 158.14~161.29 g의 범위로 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 5주 후부터 각 군간의 체중 증가가 유의적인 차이를 보였다. 당뇨가 유발되지 않은 정상대조군에서는 12주후 체중이 543.57 g으로 하루에 4.55 g의 체중 증가를 나타내었으며, STZ-control군에서는 12주 후의 체중이 321.67 g으로 정상대조군에 비하여 유의적으로 낮은 1.93 g 이 하루에 증가된 것으로 나타나 당뇨 시 체중 증가가 감소됨을 알 수 있었다. DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 실험종료 시에는 체중이 각각 316.86 g, 322.43 g 및 298.63 g 으로서 하루에 각각 1.85 g, 1.94 g, 1.67 g의 체중 증가를 나타내어 STZ-control군과도 유의적인 차이가 없었고 DB 55 투여군간에도 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

STZ 투여로 당뇨가 유발된 실험동물에서는 췌장내의 β -세포 파괴로 인한 인슐린 생성의 부족과 그 작용이 저하되며,

Table 3. Changes of body weight in experimental diets for 12 weeks

(g)

Weeks	Group ¹⁾				
	NC	STZ-control	DB 55-1	DB 55-2	DB 55-3
0 day	161.71± 2.85 ²⁾	159.43± 3.05	161.29± 2.24	159.14± 2.80	158.14± 2.23
1st	220.57± 3.72	186.86± 8.63	205.57± 4.53	197.57± 4.54	199.86± 7.21
2nd	279.29± 3.29	231.71± 8.08	243.86± 7.30	237.71± 7.40	230.71±10.54
3rd	337.14± 5.05	261.14± 8.98	277.14±10.50	276.14±11.73	259.00±16.23
4th	378.43± 7.90	282.14±10.90	288.86±11.52	290.57±14.81	277.00±17.93
5th	412.71±10.65 ^a	286.00±10.36 ^b	284.71±12.88 ^b	288.43±16.38 ^b	279.43±21.37 ^b
6th	419.00±10.58 ^a	273.00± 8.39 ^b	272.14±13.15 ^b	276.57±16.15 ^b	261.86±21.07 ^b
7th	438.29±11.40 ^a	260.57± 8.32 ^b	259.00±13.31 ^b	267.29±17.57 ^b	264.29±21.65 ^b
8th	460.71±13.90 ^a	276.00± 7.08 ^b	275.14±13.50 ^b	277.14±19.99 ^b	263.43±22.13 ^b
9th	489.86±15.44 ^a	288.57± 9.51 ^b	289.43±14.47 ^b	287.71±19.63 ^b	273.14±23.01 ^b
10th	501.22±28.20 ^a	289.71± 7.28 ^b	294.43±16.08 ^b	294.57±20.32 ^b	277.14±24.55 ^b
11th	520.43±18.67 ^a	311.14± 6.43 ^b	306.29±18.45 ^b	309.43±20.63 ^b	287.00±25.65 ^b
12th	543.57±20.83 ^a	321.67± 6.41 ^b	316.86±20.80 ^b	322.43±21.27 ^b	298.63±23.62 ^b

¹⁾ NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day.

²⁾ Values are mean±S.D., N=7. ^{a,b}: Different letters are statistically significant at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

당대사에 의한 에너지 생산 부족은 성장과 발달에 영향을 준다(Kim 등 2009). 인슐린은 단백질 대사에 관여하여 골격근으로의 아미노산 유입을 촉진시켜 단백질 합성을 증가시키도록 하는데, 당뇨병이 유발된 동물에서는 이러한 인슐린의 작용의 저하로 인하여 세포의 포도당 이용이 저하되어 기아상태의 대사특징을 나타내므로(Kim 등 2009), 본 실험의 결과에서도 모든 당뇨 유발군이 정상대조군에 비해 체중 감소를 보인 것으로 사료된다.

Furuse 등(1993) 및 Fisher와 Stewart(1986)는 STZ 유발 당뇨 흰쥐에서 급격한 성장의 감소와 체중의 감소를 보고하였다. STZ 유발 당뇨 흰쥐의 체중 감소 현상은 물과 용질 교환이 가능한 모세혈관의 최대 표면적이 상대적으로 감소되어 나타난 골격근의 위축 때문으로 보고하였다(Furuse 등 1993). 또한 STZ 주사에 의한 체중 감소는 alloxan으로 유도된 당뇨와는 달리 체중 회복이 쉽지 않았다는 보고도 있다(Sexton WL 1994). 본 실험에서 복합물질 DB 55 투여군에서 STZ-control군에 비하여 유의적이지는 않지만 어느 정도의 완만한 체중 감소를 보였는데, 이는 DB 55의 투여가 당뇨 시의 급격한 체중 감소를 억제할 수 있는 가능성을 보여주고 있다고 사료된다.

2) 식이섭취량

평균 식이섭취량은 STZ-control군을 포함한 당뇨 유발군이 정상대조군에 비하여 현저한 높게 나타났는데(Table 4), 이는

당뇨의 증상인 다식(多食)의 결과로 보여진다. STZ-control군과 복합추출물 DB 55 섭취군 사이에 유의적인 차이는 없었다. 정상대조군의 경우 실험 시작부터 12주 종료시점까지 평균적으로 일일 25 g의 식이섭취량을 나타냈고 STZ-control군과 복합추출물 DB 55 섭취군의 경우에는 본 실험이 종료되는 12주까지 지속적으로 약 55 g의 식이섭취량을 보여 정상대조군의 약 2배가 넘는 많은 양의 사료를 섭취함을 알 수 있었다. 해당노 복합추출물 DB 55 섭취군은 STZ-control군에 비하여 다소 적은 양을 섭취한 것으로 나타났으나, 유의적인 차이는 아니었다. 본 실험에서 정상대조군에 비해 당뇨유발군의 식이섭취량이 많음에도 불구하고 지속적인 체중 감소가 나타났는데, 이는 당뇨에 의한 체내 대사의 퇴행적인 변화 때문인 것으로 사료된다(See 등 1994).

3. 당내성 반응

복합추출물 DB 55의 섭취가 당뇨쥐의 내당능에 미치는 영향을 당내성시험 반응에 의해 관찰한 결과는 Fig. 1과 같다. 정상대조군에 비하여 STZ-control군은 당내성 시험 동안 높은 혈당을 나타내었다. 정상대조군의 경우, 포도당 투여 후 15분 후에 혈당은 급격히 증가되어 최고치에 달하였고, 그 후 점차적으로 감소하여 90분 후에는 다시 거의 공복 시 혈당 수준으로 회복되었다. STZ-control군의 경우, 포도당 투여 후 혈당은 천천히 증가하여 60분에 이르러 최고치에 달하였으며, 그 후부터 약간 감소하기 시작하였으나 120분 후에도 공

Table 4. Diet intake in experimental diets during 12 weeks

(g/day)

Weeks	Group ¹⁾				
	NC	STZ-control	DB 55-1	DB 55-2	DB 55-3
1st	24.79±0.49 ^{2)a}	42.6 ±0.71 ^b	40.20±1.43 ^b	41.79±1.59 ^b	38.80±0.74 ^b
2nd	25.70±0.63 ^a	57.73±1.26 ^b	53.97±1.96 ^b	57.41±2.5 ^b	51.71±1.24 ^b
3rd	26.73±0.74 ^a	58.32±1.13 ^b	55.83±1.99 ^b	56.6 ±2.45 ^b	52.33±1.89 ^b
4th	25.54±0.87 ^a	60.16±1.17 ^b	55.49±2.18 ^b	58.00±1.33 ^b	56.33±1.08 ^b
5th	25.56±1.15 ^a	62.57±1.50 ^b	59.43±1.53 ^b	61.87±1.38 ^b	55.86±2.83 ^b
6th	27.30±0.86 ^a	61.50±1.06 ^b	57.56±2.62 ^b	62.51±0.80 ^b	57.77±2.73 ^b
7th	24.91±1.11 ^a	59.57±0.82 ^b	58.99±1.16 ^b	62.92±0.88 ^b	55.13±3.06 ^b
8th	25.53±1.12 ^a	63.31±1.29 ^b	58.46±1.22 ^b	61.89±1.29 ^b	52.66±3.05 ^b
9th	26.99±1.25 ^a	64.19±0.37 ^b	61.36±1.31 ^b	64.40±0.84 ^b	55.77±3.18 ^b
10th	24.93±1.35 ^a	60.76±1.39 ^b	58.25±1.46 ^b	61.83±1.19 ^b	54.43±2.78 ^b
11th	24.51±1.24 ^a	58.70±0.82 ^b	57.34±1.19 ^b	60.49±1.34 ^b	54.30±2.44 ^b
12th	26.10±1.10 ^a	59.74±0.52 ^b	57.86±1.21 ^b	59.30±1.74 ^b	57.41±1.98 ^b

¹⁾ NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day.

²⁾ Values are mean±S.D., N=7. ^{a,b}: Different letters are statistically significant at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

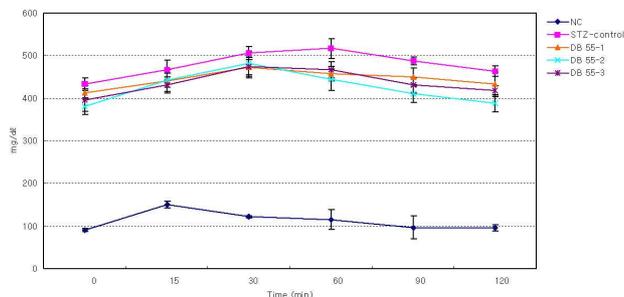


Fig. 1. Glucose tolerance test of normal and diabetic rats fed experimental diet. Values are mean±S.D., N=7, NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day.

복 시 혈당치보다 높은 수준에 머물렀다. 그러나 DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 섭취 30분에 가장 높은 수준에 달하였으며, 30분 후부터는 점차적으로 감소하였고, 120분 후에는 현저하게 감소되어 거의 공복전의 수준에 도달하였으며, 그 중 DB 55-2군에서 가장 좋은 내당능 효과를 보였다. 그러나 최고 혈당치는 정상대조군보다 4.5배 이상 높은 수준을 나타내었다. 따라서 항당뇨 복합추출물 DB 55의 투여는 당뇨 쥐에서 포도당 섭취에 의한 혈당 강하에는 영향을 주지 못하였지만 공복 시 혈당 농도와 내당능 개선에는 효과

가 있음을 알 수 있어 항당뇨 복합추출물 DB 55는 당질대사 개선효과의 가능성을 예측할 수 있었다.

4. 혈액성분의 변화에 미치는 영향

1) 혈당 농도

STZ에 의해 당뇨가 유발된 흰쥐에 12주 동안 항당뇨 복합물질 DB 55를 투여한 후 7일 간격으로 혈액 포도당 수준을 조사한 결과(Fig. 2), 모든 실험군이 정상대조군에 비하여 현저하게 높은 혈당 수준을 나타내었으며, 실험 4주까지는 STZ-control군과 항당뇨 복합물질 DB 55를 투여한 실험군 사이에 유의적인 차이는 나타나지 않았으나, 실험 5주 후부터 시작하여 STZ-control군과 비교하여 DB 55-1군, DB 55-2군, DB 55-3군에서 유의적인 혈당 강하 효과를 보이기 시작하여 실험 12주 후에는 DB 55-1군, DB 55-2군, DB 55-3군에서 모두 현저하게 혈당치가 감소되었으며, 그 중 DB 55-1군에서 가장 좋은 혈당 강하 효과를 나타내었다.

본 연구에서 사용된 STZ은 특히 β -세포에서 절대적인 인슐린 부족을 유발하기 보다는 초기단계에서 포도당에 대한 신속한 인슐린 분비 반응을 손상시켜 고혈당증을 유발한다고 보여진다. 혈당은 혈액내로 흡수되어 유입되는 당, 혈액에서 각 조직으로 제거되는 당 및 간에서 glycogen 분해와 당신생작용에 의하여 혈액으로 배출되는 당에 의하여 영향을 받는다. 당뇨 유발쥐의 경우, 인슐린 기능 부진으로 인하여 혈액에서 각 조직으로 유입되는 당이 감소하고, 간에서 당신생

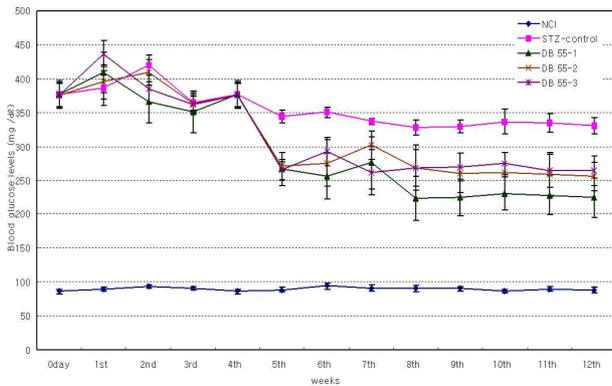


Fig. 2. Blood glucose levels in experimental diets for 12 weeks. Values are mean±S.D., N=7, Same alphabet doesn't mean different value significantly at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test, NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.) +DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.) +DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ (45 mg/kg · B.W.) +DB 600 mg/kg/day.

작용에 의하여 혈액내로 배출되는 당이 증가하여 고혈당을 초래한다. 비만과 당뇨병의 경우 포도당이 체내로 유입된 후 혈액에서의 당제거의 기능 저하보다는 간에서의 당배출 억제가 제대로 되지 못하는 것이 고혈당 초래의 주원인이라고 보고하였다(Bruce 등 1988).

본 실험에서 나타난 혈당 강하 효과는 항당뇨 복합추출물 DB 55의 혈당 조절 가능성을 보여주었으며, 천연복합추출물 DB 55에 함유되어 있는 myo-inositol, quercetin 등과 같은 당뇨병과 galactosemia에 좋은 효과를 보인다고 알려진(Wittmers & Halle 1983; Yong & Stout 1987) 성분들의 작용에 의하여 포도당에 대한 인슐린의 감수성이 개선되었거나 손상된 췌장 β -세포의 기능이 신속하게 회복되어 나타난 것으로 사료된다. 그리고 항당뇨 복합추출물 DB 55를 고농도로 투여 받은 DB 55-3군에서보다 저농도 투여군 DB 55-1군에서 보다 더 좋은 혈당 강하작용을 나타내는 것으로 보아 본 동물 시험의 최적 농도는 흰쥐 체중 kg당 150 mg 정도인 것으로 추정된다.

2) Insulin 농도

인슐린은 정상대조군에 비해 모든 실험군에서 현저하게 낮은 수치를 나타내었으며(Table 5), DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 STZ-control군에 비하여 유의성 있게 높은 수준이었다.

인슐린은 췌장의 β -세포에서 분비되는 호르몬으로, 혈액 속의 당분(포도당)을 몸속의 여러 장기에서 이용할 수 있도록 하여 혈당을 일정하게 유지하는 역할을 할 뿐만 아니라 우리가 섭취하는 주요 영양소인 지질과 단백질 대사에도 중요한 역할을 수행한다. 고인슐린혈증은 비만과 각 조직의 과성장의 원인이 될 뿐만 아니라 직접적으로 renin angiotensin-aldosterone system에 영향을 미쳐 혈압 상승의 원인이 될 수 있다(Defronzo RA 1981). 또한 동맥벽의 대사 장애를 유발하여 동맥경화증의 발생 원인이 될 수 있으며(Falhot 등 1985), 혈청 지질 대사 이상을 초래하여 동맥 경화증을 더욱 진행시켜 심혈관계 질환, 신중, 망막증 등을 악화시키는 것으로 보고되고 있다(Steiner 등 1984; Young & Stout 1987). 본 실험에서 항당뇨 복합물질 DB 55 투여군에서 STZ-control군에 비하여 혈 중 인슐린 농도가 높게 나타났는데, 이는 췌장에 있는 Langerhans섬의 β -세포에서 분비되는 인슐린의 생리작용이 저조하거나 인슐린 수용체의 수가 적어 생리적 기능이 충분하지 못할 때 나타나는 고혈당의 치료에 항당뇨 복합물질 DB 55의 투여가 어느 정도 효과를 발휘함을 시사한다고 판단된다. 또한 시료 투여군에서 β -세포의 인슐린 분비 기능이 유지되고 있음을 시사하는데, 이는 β -세포의 보호 효과에 기인할 가능성이 있으며, 세포 수준과 보완된 동물실험을 통해 β -세포의 인슐린 분비와 보호에 대한 항당뇨 복합물질 DB 55 효과를 확인, 규명하는 실험이 앞으로 계속하여 진행되어야 할 것이다.

3) 추출물의 섭취가 혈액의 생화학적 특성에 미치는 영향

(1) GOT, GPT 및 BUN의 활성도에 미치는 영향

혈청 중 GOT 활성도는 실험군이 정상대조군에 비하여 유의적인 높은 것으로 나타났다. 혈청 중 GPT 활성도는 모든 실험군에서 정상대조군에 비하여 유의적으로 높게 나타났으며,

Table 5. Insulin levels of diabetic rats fed on the experimental diets for 12 weeks

(ng/dL)

Insulin	Group ¹⁾				
	NC	STZ-control	DB 55-1	DB 55-2	DB 55-2
	13.89±1.1 ^{2a}	4.37±1.14 ^b	6.85±1.61 ^c	7.67±1.52 ^c	6.92±1.41 ^c

¹⁾ NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day

²⁾ Values are mean±S.D., N=7, ^{a-c}: Different letters are statistically significant at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test.

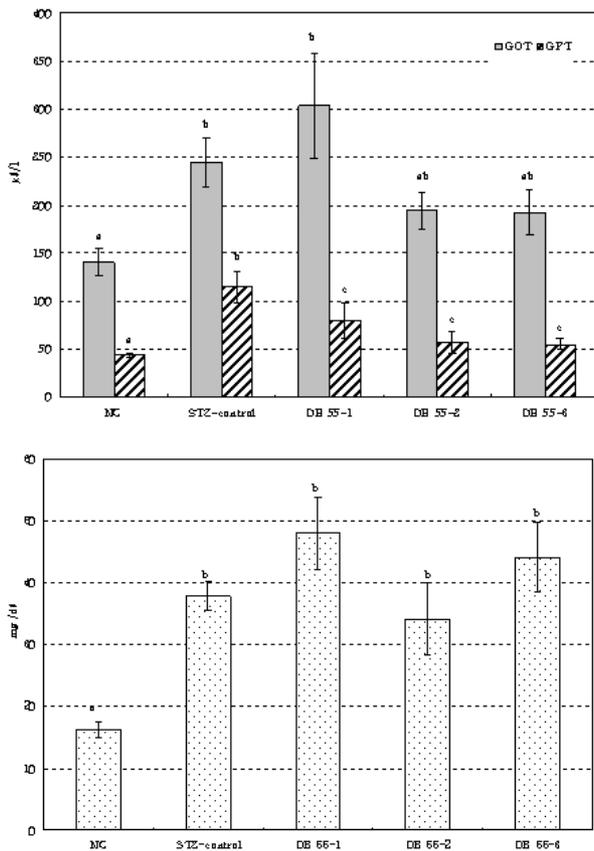


Fig. 3. Serum GOT, GPT, BUN levels of diabetic rats fed on experimental diets for 12 weeks. Values are mean± S.D., N=7, Same alphabet doesn't mean different value significantly at $p<0.05$ by Duncan's multiple range test, NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day.

STZ-control군에 비하여 DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에 유의적으로 낮았다(Fig. 3).

혈청 중 BUN 활성도는 모든 실험군에서 정상대조군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었으며, STZ-control군과 DB 55-2

군 사이에서는 유의적인 차이가 없었다.

GOT 및 GPT는 간세포에 다량 존재하는 효소로서 지방간 이 유발되거나 간 유해물질이 존재할 때 간세포가 손상되어 혈액 속으로 GOT 및 GPT의 유리가 증가되어 효소활성도가 높아지므로 간 손상의 지표로 이용된다(Bursch & Schulte 1986; Lim 등 1997). 또 STZ는 간에 경미한 지방변성을 일으키며 또한 효소기능의 주작용점인 -SH기 부위를 불활성화 시켜 GPT 활성도를 상승시키는데 당뇨 천연복합물질 DB 55은 -SH기를 보호함으로써 점차 간장기능이 개선시키는 것으로 사료된다.

(2) Hematocrit치에 미치는 영향

혈 중 hematocrit치는 Table 6에 나타내었다. Hematocrit치는 5군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. Dai와 Mcneil (Dai & Mcneil 1994)의 연구에 의하면 치료를 받지 않은 정상 쥐와 당뇨 쥐의 hematocrit치에는 큰 차이를 보이지 않았으며, 이는 또한 당뇨 흰쥐와 정상 흰쥐의 hematocrit치가 매우 유사하다는 연구보고(Harvey 등 1990, Yoshiyuki 등 2001)도 일치하였다. 본 실험에서도 모든 군 사이에 유의적인 차이를 보이지 않아 STZ에 의한 당뇨유발로 적혈구의 용적이 감소되거나 하여 혈액의 점성이나 혈액학적 변화에는 크게 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

요약 및 결론

본 연구에서는 항당뇨 효과가 기대되는 한약재 복합추출물 DB 55를 streptozotocin(STZ)으로 당노를 유발시킨 흰쥐에게 12주간 섭취시킨 후, 혈당, 인슐린 농도와 혈청의 GOT, GPT 및 BUN 등을 농도 변화를 측정하여 DB 55 섭취가 당질에 미치는 효과를 관찰하여 향후 약선 및 한방 기능성 식품의 개발을 위한 기초자료로 사용하고자 수행되었으며, 결과를 정리하면 아래와 같다.

1. 당뇨 유발군인 STZ-control군, DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군 모두에서 정상대조군에 비하여 유의적으로 낮은 체중 증가를 나타내었으며, DB 55-3군에서 가장 낮은 체중 증가 경향을 나타내었다.

Table 6. Serum hematocrit levels of diabetic rats fed on experimental diets for 12 weeks

Hematocrit (%)	Group ¹⁾				
	NC	STZ-control	DB 55-1	DB 55-2	DB 55-3
	43.8±2.4 ²⁾	45.7±2.7	44.3±1.4	45±1.8	44.1±2.2

¹⁾ NC: basal diets, STZ-Control: basal diets+STZ(45 mg/kg · B.W.), DB 55-1: basal diets+STZ(45mg/kg · B.W.)+DB 150 mg/kg/day, DB 55-2: basal diets+STZ(45mg/kg · B.W.)+DB 300 mg/kg/day, DB 55-3: basal diets+STZ(45mg/kg · B.W.)+DB 600 mg/kg/day.

²⁾ Values are mean ± S.D., N=7.

2. 평균 식이섭취량은 STZ-control군을 포함한 복합추출물 DB 55를 투여받은 3군이 정상대조군에 비하여 현저한 증가를 나타내었으며, STZ-control군 및 복합추출물 DB 55 투여군 사이에는 유의적인 차이는 없었다.

3. 복합추출물 DB 55의 섭취가 당뇨쥐의 내당능에 미치는 영향을 관찰한 결과, 정상대조군의 경우 15분 후에 혈당이 최고치에 달하였고, 90분 후에는 다시 공복 시 혈당 수준으로 회복되었다. STZ-control군에서는 혈당이 60분에 이르러 최고치에 이르렀으며, 120분 후에도 공복 시 혈당치보다 현저히 높은 수준에 머물렀다. DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 섭취 후 30분대에 가장 높은 수준에 달하였으며, 120분 후에는 현저하게 감소되어 거의 공복 전의 수준에 도달하였으며, DB 55-2군에서 가장 좋은 내당능 효과를 보였다.

4. 혈 중 포도당 수준은 모든 실험군이 정상대조군에 비하여 현저하게 높은 혈당 수준을 나타내었으며, 실험 4주까지는 STZ-control군과 항당뇨 복합추출물 DB 55를 투여한 실험군 사이에는 유의적인 차이는 나타나지 않았으나, 실험 5주 후부터 STZ-control군과 비교하여 모든 실험군에서 유의적인 혈당 강하 효과를 보이기 시작하여 실험 12주 후에는 DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서 모두 유의적인 혈당 감소 효과를 나타내었으며, DB 55-1군에서 가장 좋은 혈당 강하 효과를 나타내었다.

5. 혈 중 인슐린 농도는 정상대조군에 비해 모든 실험군에서 현저하게 낮은 수치를 나타내었다. DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 STZ-control군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다.

6. 혈 중 GOT 농도는 STZ-control군에서 정상대조군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었으며, DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서는 STZ-control군에 비하여 유의적인 감소를 나타내었다. 혈 중 GPT 농도도 AST와 비슷한 경향을 보였으며, 모든 실험군에서 정상대조군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었으며, STZ-control군에 비하여 DB 55-1군, DB 55-2군 및 DB 55-3군에서 유의적인 감소를 나타내었다. BUN 농도도 정상대조군에 비하여 STZ-control군에서 유의적 증가를 나타내었고, DB 55-2 투여군의 경우는 STZ-control군에 비하여서는 낮은 수준이었으나, DB 55-1군과 DB55-3군에서는 다소 높은 경향을 보였다. 혈 중 Hematocrit치는 모든 실험군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다.

위의 결과를 정리하면 상엽, 지황, 구기자, 황기 및 산약 등 5가지 한약재원의 복합추출물은 당뇨 예방 및 치료를 위한 식이요법에 적절히 사용하면 혈당 감소 효과를 볼 수 있어 당뇨 환자나 현대인들의 혈당 관리에 도움을 줄 수 있으며, 향후 약선 및 한방기능성 식품으로의 활용이 가능하리라 사료된다.

참고문헌

- 김명동, 김고은. 2008. 한방과 양방으로 치료하고 다스리는 당뇨병 이야기. pp.12-26. 도서출판 정담
- 김태희, 이경순, 문영희, 박종희, 육창수, 황완균. 2000. 본초학. p393. 계축문화사
- 농촌진흥청 농촌자원개발연구소. 2007. 식품성분표. pp.6-7. 도서출판 효일
- 문관심. 1996. pp.180-181. 일월서각
- 보건복지부. 2001. 2001년도 고혈압·당뇨관리사업지침. pp. 231-220. 태성출판사
- 신민교. 1986. 원색영상본초학. pp.169-171. 남산당
- 안학주, 이춘령, 박수현. 1982. 한국농식물자원명감. p.25. 일호각
- 윤석희, 김형준. 동의보감. 2005. pp.156-201. 동의보감출판사
- AOAC. 1990. Official Method of Analysis. 15th-ed. pp.3512-3516. The Association
- Bauer JK. 1982. In Clinical Laboratory Methods. 9th- ed. pp. 188-189. Mosby Co
- Bruce DG, Chishoim DJ, Stolien LH, Kragen, EW. 1988. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes* 37: 736-741
- Bursch W, Schulte HR. 1986. Cytoprotective effect of the pro-stacyclin derivative, Hoprost against live cell death induced by the hepatotoxins CCl₄ and bromobenzen. *Am J physio* 246:230-234
- Chishoim DJ, Heldt A. 1970. American institute of nutrition. report of the American institute of nutrition committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 107:1340-1343
- Dai S, Mceneil JH. 1994. One-year treatment of non-diabetic and streptozotocin diabetetic rats with vanadyl sulphate did not alter blood pressure or haematological indices. *Pharmacology & Toxicology* 74:110-115
- Defronzo RA. 1981. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 21:165-171
- Dillman WH. 1980. Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes* 29:579-582
- Falhot K, Cutfield R, Alejandro R, Heding L, Mintz D. 1985. The effect of hyperinsulinemia on arterial wall and peripheral muscle metabolism in dogs. *Metabolism* 34:1146-1149
- Fisher KJ, Stewart JK. 1986. Phenylethanolamin N-methyltransferase in the basis of STZ diabetic rats. *Endocrinology* 119:2586-2589

- Furuse M, Kimura C, Mabayo RT, Takahashi H, Okumura J. 1993. Dietary sorbose prevents and improves hyperglycemia in genetically diabetic mice. *J Nutr* 123:59-65
- Gold G, Manning M, Heldt A, Nowlain R, Pettit JR, Grodsky, GM. 1981. Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin lack of protection by exogenous superoxide dismutase. *Diabetes* 30:634-638
- Harvey JN, Jaffa AA, Margolium, HS, Mayfield RK. 1990. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 39:299-304
- Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. 1996. Diabetogenic action of streptozotocin relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 48:2129-2139
- Kim HP, Lee EJ, Kim YC, Kim J, Kim HK, Park JH, Kim SY, Kim YC. 2002. Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* fruit reduces experimentally induced hepatic fibrosis in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 25:390-392
- Kim JS, Kang SS, Lee MW, Kim OK. 2005. Isolation of flavonoids from the leaves of *Aralia continentalis*. *Kor J Pharmacoge* 26:239-243
- Kim KS, Shim SH, Jeong GH, Cheong CS. 1998. Anti-diabetic activity of constituents of *Lycii fructus*. *The Journal of Applied Pharmacology* 6:378-382
- Kim MH. 1997. Effects of H₂O fraction of *Dioscorea japonica* thunb with vitamin E on glucose and lipid metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Soc Food Sci* 13:500-506
- Kim SM, Sim KH, Ju SY, Han YS. 2009. A study of anti-oxidative and hyperglycemic activities of *Omija* extract under variable extract condition. *Korean J Food & Nutr* 22: 41-47
- Kim YS, Don YJ, Lee YJ. 2000. Effect of *Rehmanniae radix* on the rat liver damaged with CCl₄. *Kor J Herbology* 15: 21-26
- Koh JB, Choi MA. 1999. Effect of tea fungus/kombucha beverage on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic male rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28:613-618
- Lee JS, Son HS, Maeng YS, Chang YK, Ju JS. 1994. Effects of buckwheat on organ weight, glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 27:819-827
- Lee JC. 1995. Today Therapy for Diabetes. pp.34-63. Shinil Co.
- Lee MY, Shin HJ. 1996. Quantitative analysis of total amino acids and free sugars in *Lycii fructus*. *J Korean Soc Food Nutr* 15:249-252
- Lim SJ, Park HJ. 2000. The effect of BuOH fraction of *Polygonatum odoratum* with selenium on blood glucose level and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutrition* 33:703-711
- Lim SS, Kim MH, Lee JH. 1997. Effect of *Artemisia princeps* var *orientalis* and *Cirsium japonicum* var *ussuriense* on liver function, body lipid, and bile acid of hyperlipidemic rat. *Korean J Nutr* 30:797-802
- Massayasu Kimura, Fu-jun Chen, Noboru Nakashimqa, Ikuho Kimura, Naoki Asano, Sakuji Koya. 1995. Anti hyperglycemic effect of N-containing sugars delived from mulberry leaves in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Traditional Medicine* 12:214-219
- Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA. 1989. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus in 33,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 130:112-121
- Oh SL, Kim SS, Min BY, Chung DH. 2000. Composition of free sugars, free amino acids, non-volatile organic acids and tannins in the extracts of *L. chinensis* M., *A. acutiloba* K., *S. chinensis* B. and *A. sessiliflorum* S. *Korean J Food Sci Technol* 22:76-81
- Park HR, Cho JS. 2007. Effects of natural medicinal multi-plant extract on blood glucose, insulin level and serum malondialdehyde concentrations in streptozotocin induced diabetic rats. *J East Asian Soc Dietary Life* 17:205-212
- Sendecor GW, Cochrane WG. 1986. Statistical Methods. 6th - ed. pp. 208-214. Iowa State University Press
- Sexton WL. 1994. Skeletal muscle vascular transport capacity in diabetic rats. *Diabetes* 43:225-231
- Shin JS, Kim KS, Jeong CH, Cheong CS. 1997. Antidiabetic activity of *Lycii fructus*. *Kor J Pharmacogn* 28:138-142
- Song BK, Lee EJ, Kim HK, Jin SD, Kim SJ, Kim DH. 1998. Effects of *Astrgali radix* on the function of murine immunocytes *in vivo* and *in vitro*. *Kor J Herbology* 13:67-73
- Sook JA, Lim JA, Kim PJ. 2005. Development of recipe for the preperations of *Dioscorea japonica* Thunb and their hypoglycemic effects on diabetes mellitus patients. *Korean J Soc Food Sci* 11:267-273
- Steiner G, Haynes F, Yoshino G, Vranic M. 1984. Hyperinsulinemia and *in vivo* very-low-density lipoprotein triglyceride kinetics. *Am J Physio* 246:187-192
- Wittmers LE, Halle EW. 1983. Effects of adrenalectomy on the

- metabolism of glucose in C57BL/6J(ob/ob) mice. *Metabolism* 32:1093-1100
- Wli HC, Zheng J, Bukuru N, Kimpe D. 2004. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J of Ethnopharmacol* 92:1-19
- Wright JR, Lacy PE. 1988. Synergistic effects of adjuvants, endotoxin, and fasting on induction of diabetes with multiple low doses of streptozotocin in rats. *Diabetes* 37:112-118
- Yang SM, Kim H, Kim DR. 2002. A clinical study of the using the dry nut for the jaundice by eating and drinking. *J of Sasang Constitution Medicine* 14:174-180
- Yoshiyuki Hamamoto, Yshiyuki Tsuura, Shimpei Fujimoto, Masao Nagata, Tomomi Takeda, Eri Mukai, Jun Fujita, Yuichirou Yamada, Yutaka Seino. 2001. Recovery of function and mass of endogenous β -cells in streptozotocin-induced diabetic rats treated with islet transplantation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 287:104-109
- Young IR, Stout RW. 1987. Effects of insulin and glucose on the cells of the arterial wall: Interaction of insulin with dibutyryl cyclic AMP and low density lipoprotein in arterial cells. *Diabetes Metabolism* 13:310-306
-
- (2010년 5월 14일 접수; 2010년 6월 8일 채택)