

Streptozotocin-Nicotinamide로 유도된 제2형 당뇨병모델 쥐에서 조각자(*Gleditsiae Spina*) 추출물의 항당뇨효과

- 연구노트 -

박재희¹ · 추원미¹ · 이정민² · 박해룡² · 박은주^{1*}

¹경남대학교 식품영양학과

²경남대학교 식품생명학과

Antihyperglycemic of *Gleditsiae Spina* Extracts in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats

Jae-Hee Park¹, Won-Mi Chu¹, Jeung-Min Lee², Hae-Ryong Park², and Eunju Park^{1*}

¹Dept. of Food and Nutrition, and ²Dept. of Food Science and Biotechnology,
Kyungnam University, Gyeongnam 631-701, Korea

Abstract

The aim of the present study was to investigate antihyperglycemic effect of *Gleditsiae Spina* (GS) in streptozotocin (STZ)-nicotinamide (NA)-induced type 2 diabetic rats. The rats were divided into four groups: normal control (NC), diabetic control (DC), diabetic rats supplemented with acarbose (AC, 4 mg/kg), and with GS ethanol extracts (GSE, 50 mg/kg). Weekly fasting blood glucose (FBG) for 10 weeks and oral glucose tolerance test (OGTT) at 10th week were monitored using glucose oxidase-peroxidase reactive strips. The FBG level was significantly reduced in AC group after 8 weeks and in GSE group at the end of period. The AUCs for the glucose response from OGTT and blood glucose level after sacrifice were significantly lower in the AC and GSE groups than the DC group. GSE supplementation significantly increased plasma total radical-trapping antioxidant potential (TRAP) in STZ-NA-induced diabetic rats, compared with DC group. The present study indicates that GSE could ameliorate type 2 diabetes and be comparable to acarbose, a standard hypoglycemic drug. Also, we suggest that GSE may possess antioxidant activity against the STZ-NA-induced oxidative stress.

Key words: *Gleditsiae Spina*, type 2 diabetes, streptozotocin, nicotinamide, OGTT, fasting blood glucose, TRAP

서 론

2009년 사망원인통계(1)에 따르면 당뇨병에 의한 사망률이 인구 10만 명당 19.6으로 5위를 차지하였으며, 전 국민의 약 10%가 당뇨병 환자로 보고되고 있다. 당뇨병은 자가면역 반응에 의한 췌장 β -cell의 기능 상실에 의해 발생하는 제1형 당뇨병과 인슐린 저항성과 함께 β -cell의 기능부전으로 발생하는 제2형 당뇨병으로 분류된다. 특히, 한국인에서 제2형 당뇨병 유병률이 85~95% 이상을 차지하고 있다(2). 당뇨병의 주증상인 고혈당과 뇨당 등의 특징적인 증상이 장기간 지속되면 고혈압, 동맥경화, 당뇨병 망막증, 신증, 말초신경증, 고지혈증 등의 합병증을 유발시켜 인체에 치명적인 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다(3-5). 또한 당뇨병 상태에서는 활성산소의 증가로 과산화지질 증가와 산화적 스트레스로 인한 직간접적인 조직세포의 손상은 세포의 기능 저하와 노화촉진 및 각종 퇴행성질환을 유발시키는 것으로 알려져 있다(3-5). 당뇨병의 증세를 개선하기 위한 약물요법

가운데 현재 경구용 혈당강하제로는 설폰닐요소제, 메트포르민, α -glucosidase 저해제 등이 사용되고 있으나, 이러한 약물들은 저혈당, 간독성, 체중증가, 복부팽만감, 젖산증 등의 부작용을 유발하므로 이들 약해를 최소화한 새로운 타입의 혈당강하소제의 발굴이 필요하다(6). 최근 건강유지와 질병예방 및 합성의약품에 비해 독성 및 알레르기가 적은 천연물 유래 생리활성성분들의 분리 정제를 통해 기능성식품 및 신약개발의 소재로 활용되고 있다(7,8). 혈당저하나 지질대사에 효과를 나타내는 천연물 유래 소재로는 뽕잎(9,10), 인삼(11-13)과 홍삼(14,15), 대두(16), β -glucan(17) 등이 보고되고 있다.

조각자는 조각자나무의 가지부분으로써 시기에 상관없이 채취가 가능하며, 외용약으로 쓸 때는 가루내서 뿌리거나 기초제에 개어 바른다. 약리 실험결과 평활근 진경작용, 혈압강하작용, 호흡중추에 대한 흥분작용, 항암효과, 항균효과, 미백효과, 항HIV효과 등의 활성이 보고되어 있지만(18-20) 항당뇨 효과는 보고된 바 없고, 전보의 연구(21)에서 조

*Corresponding author. E-mail: pej@kyungnam.ac.kr
Phone: 82-55-249-2218, Fax: 82-505-999-2139

각자 추출물의 α -glucosidase 억제 활성을 확인하였다. Masiello 등(22)은 실험동물에 streptozotocin(STZ)과 nicotinamide(NA) 투여 시 포도당에 대한 인슐린 반응에 이상이 있는 중증 고혈당을 유발한다고 보고하였다. 이는 STZ 투여 시 세포독성에 의해 파괴되는 β -cell이 NA에 의해 부분적으로 보호되어 실험동물에서 인슐린 비의존성인 제2형 당뇨병 유발이 가능한 것으로 보고되었다. 또한 과량의 NA 섭취, NA의 대사산물인 N^1 -methylnicotinamide 해독 또는 체내 과량 축적된 NA와 N^1 -methylnicotinamide 체외배출이 원활하게 이루어지지 않을 경우, 혈장 N^1 -methylnicotinamide가 증가하게 되고 이로 인해 산화적 스트레스와 인슐린 저항성이 유도된다고 Zhou 등(23)은 보고하였다. 따라서 본 연구는 STZ과 NA로 유도된 제2형 당뇨병유도모델에서 조각자 추출물 섭취에 따른 항당뇨 효과를 밝히고, 아울러 당뇨병환자를 위한 건강기능성 식품 소재로서 활용가능성을 제시하고자 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

시료준비

조각자 1.8 kg에 EtOH 20 L를 첨가하여 3일간 상온 추출을 하여 65 g을 획득하여 증류수에 녹여 다시 동결건조를 실시하였다. 3일간 동결건조 후 얻어진 고형분을 -20°C 냉동보관 하면서 사용하였다.

동물실험

100 g 정도의 5주령 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐 28마리를 구입하여 1주일간 Lab-chaw 식이(2018S Teklad global 18% protein rodent diet, Harlan, Madison, WI, USA)를 제공하면서 적응시켰다. 제2형 당뇨병을 유발시키기 위해 STZ 45 mg/kg을 0.01 M citric acid에 녹여 복강주사를 실시하고, 15분 후 nicotinamide 110 mg/kg을 증류수에 녹여 복강주사를 재실시 하였다(24). 1주일 후 미정맥에서 혈액을 채취하여 공복혈당 농도가 300 mg/dL 이상으로 당뇨병을 확인한 후에 체중에 따라 난괴법으로 당뇨군, acarbose(AC) 섭취군, 조각자 추출물 투여군(*Gleditschieae Spina extract*, GSE)으로 나누었으며, 당뇨를 유발시키지 않은 대조군(normal control, NC)을 포함하여 총 4군을 대상으로 10주 동안 동물실험을 수행하였으며, acarbose는 양성대조군으로 사용하였다. 실험동물은 한 마리씩 cage에 넣어 사육하였으며, 사육실의 온도는 20°C , 습도는 55%를 유지하였으며, 명암은 12시간을 주기로 자동 조절하였다. 식이는 AIN-93G를 기준으로 조제하였으며, 4°C 에 보관하면서 해당 식이를 자유로이 섭취하도록 하였다. 대조군과 당뇨군은 일반 물을 섭취하였으며, AC 섭취군은 acarbose 4 mg/kg, GSE 투여군은 GSE 50 mg/kg을 매일 제공되는 물에 혼합하여 섭취하도록 하였다. 식이섭취량과 물 섭취량은 매일 기록하였고, 매주 체중과 혈당을 측정하였다.

혈액 및 장기 채취

10주간의 사육을 끝내고 12시간 공복시킨 쥐를 ethyl-ether로 마취하여 하대정맥에서 heparin tube에 혈액을 채취한 후 3000 rpm에서 30분간 분석에 이용되기 전까지 혈장은 -80°C 냉동고에 보관하였다.

경구 당부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)

경구 당부하 검사는 실험종료 3일전에 12시간 절식시킨 다음 미정맥에서 채혈하여 공복 시 혈당수준을 측정하여 초기혈당으로 한 후 2 g/kg 포도당을 경구투여하고 30, 60, 120분에 미정맥으로부터 혈당측정기(Accu-check, Roche, Berlin, Germany)로 측정하였다.

혈장 총 유리기 포집 항산화능 측정

혈장 Total Radical-Trapping Antioxidant Potential (TRAP)은 Rice-Evans과 Miller의 방법(25)에 의하여 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate(ABTS), 150 μM)와 metmyoglobin(2.5 μM)을 H_2O_2 (75 μM)로 활성화시킴으로써 생성된 ferryl myoglobin radical species와의 상호 작용에 의해 형성된 ABTS radical cation의 흡광도를 측정하는데 기초를 두고 있으며, 그 흡광도의 억제 정도는 시료중(0.84% plasma)에 들어 있는 antioxidant capacity에 비례하게 된다. 시험관에 phosphate buffer saline(PBS), ABTS, metmyoglobin을 혼합한 후 시료를 넣고 H_2O_2 로 반응시켜 740 nm의 파장에서 UV/VIS spectrophotometer(Shimadzu UV-1601, Tokyo, Japan)를 사용하여 흡광도를 측정하였다. 혈장의 TRAP 농도는 trolox의 calibration curve를 이용하여 계산하였으며 Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC, mM)로 표현하였다.

통계처리

실험을 통하여 얻어진 결과는 SPSS/Windows 14.0(Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program을 이용하여 평균 \pm 표준오차로 나타내었고, 실험군 간의 평균값의 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의해 검정하였다.

결과 및 고찰

체중증가량, 식이 및 물 섭취량

STZ-NA로 유도된 당뇨그룹(DC, AC, GSE)의 체중 증가는 정상군에 비해 유의적으로 감소하였고, 당뇨 유도군들 간에는 유의적 차이가 없었다(Table 1). 이는 STZ에 의한 당뇨 모델에서 체중 감소를 보고한 Shin의 연구(26)와 일치한 결과이다. Brooks 등(27)과 Kim 등(28)은 STZ에 의해 유도된 당뇨 동물은 췌장내의 베타세포 파괴로 인한 인슐린 생성의 부족과 그 작용이 저하되므로 당대사에 의한 에너지 생산부족이 생기며, 간, 근육 및 지방조직의 지방과 단백질

Table 1. Effect of GSE added on weight gain, food intake, water intake, and food efficiency ratio (FER) of STZ-nicotinamide induced rats

Group ¹⁾	Weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	Water intake (mL/day)	FER ⁴⁾
NC	143.0±4.6 ^{2)a3)}	19.5±0.2 ^a	31.9±1.1 ^a	0.104±0.003 ^a
DC	15.0±8.8 ^b	23.9±1.7 ^b	157.8±3.5 ^d	0.000±0.008 ^b
AC	-3.8±12.8 ^b	24.0±0.5 ^b	114.2±3.0 ^b	-0.002±0.007 ^b
GSE	3.0±11.2 ^b	23.9±1.3 ^b	140.1±4.3 ^c	0.02±0.006 ^b

¹⁾NC, normal control; DC, STZ-nicotinamide-induced rats; AC, STZ-nicotinamide-induced rats+acarbose (4 mg/kg); GSE, STZ-nicotinamide-induced rats+GSE (50 mg/kg).

²⁾Values are mean±SE (n=7).

³⁾Values with different superscripts within the same column are significantly different at the p<0.05 by Duncan's multiple range test.

⁴⁾FER=Food intake (g/day)/ Weight gain (g/day).

로부터 부족한 에너지를 생성하게 되어 체중이 감소한다고 보고하였다.

식이와 물 섭취량은 정상군에 비해 당뇨그룹 DC, AC, GSE에서 유의적으로 높게 나타났다. Kim(29)의 연구에서도 정상군에 비해 당뇨군에서 다식현상을 보고하였고, 이는 인슐린이 결핍된 쥐에게서 NPY(neropeptide Y) mRNA의 증가와 시상하부의 leptin 수용체의 작용저하로 식이섭취량이 현저히 증가에 의한 것으로 Malabu 등(30)은 보고하였으며, 인슐린이 보충되었을 때는 이러한 식이섭취량의 증가는 낮출 수 있다고 하였다. Preton 등(31)은 STZ에 의해 유발된 당뇨 쥐에서는 정상 쥐에 비해 수분섭취량이 4~7배 이상 증가한다고 보고하였다. 그러나 이 중 음료섭취량은 DC에 비해 AC, GSE군에서 유의적으로 감소하였다(Table 1). Pari와 Srinivasan(24)은 STZ-NA로 유도된 당뇨 쥐에 diosmin 섭취 시 음료섭취량이 유의적으로 감소한 것은 diosmin에 의해 당조절이 향상되었기 때문이라고 보고하여 본 연구에서도 당뇨병의 주요 증상 중의 하나인 다음(多飲)이 acarbose나 GSE 섭취에 의해 조절되는 것을 확인할 수 있었다. 식이이용효율은 정상군이 당뇨 유발군들에 비해 유의적으로 높았으며(Table 1), Lim과 Lee(32)의 연구에서도 당뇨유발군의 식이효율이 정상군보다 낮게 나타난다고 보고하였다. 또한 GSE군은 다른 당뇨 실험군들과 같이 식사섭취량이 증대되고, 급격한 체중감소를 보여 식이효율 증대에는 영향을 미치지 못한 것으로 생각된다.

GSE가 STZ-NA 유도 당뇨쥐의 혈당변화에 미치는 영향

STZ-NA로 유도된 당뇨쥐에 GSE 섭취 후 매주 혈당 변화를 측정하였다(Fig. 1). 정상군은 10주 동안 정상 수준 공복혈당을 확인할 수 있었고, 당뇨 유발군에서는 453~600 mg/dL의 혈당을 나타내었다. 이는 STZ에 의한 β-세포 파괴와 동시에 NA에 의한 insulin 내성 작용으로 인한 것으로 Pari와 Srinivasan(24)은 보고하였다. 양성대조군 acarbose는 8주부터 공복혈당이 유의적으로 감소하였으며, 9주까지 GSE군은 DC군보다 공복혈당은 낮았지만 유의적 차이는 보이지 않다가 마지막 10주에서는 DC군보다 공복혈당이 유의적으로 감소하였다. 10주 이상의 계속적인 GSE 섭취 시 acarbose와 유사한 혈당상승 억제 효과를 나타낼 것으로 생

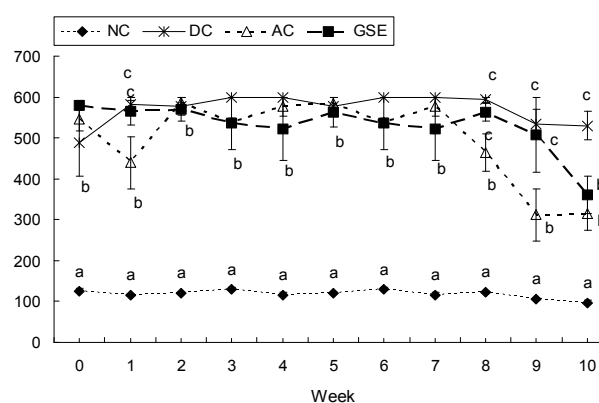


Fig. 1. Effect of GSE on fasting blood glucose level in normal rats and STZ-NA induced diabetic rats. Statistically significant difference (p<0.05) compared in the groups at each time point (Duncan's multiple range test). NC, normal control; DC, STZ-nicotinamide induced rats; AC, STZ-nicotinamide induced rats+acarbose (4 mg/kg); GSE, STZ-nicotinamide induced rats+GSE (50 mg/kg).

각된다. Kang(33)은 STZ로 유도된 제2형 당뇨병 모델 쥐에게 청국장 섭취 시 α-glucosidase 활성을 저해하고, 인슐린 민감도를 개선시켜 식후 혈당 조절에 효과를 나타낸 것으로 보고하였다. 따라서 본 연구에서도 STZ-NA로 유도된 제2형 당뇨병 모델 쥐에 GSE 섭취 시 나타난 공복혈당의 저하효과도 이와 같은 이유에 의한 것으로 생각되며, 전보(21)에서 GSE의 α-glucosidase 억제활성을 보고하였다. 그러나 GSE의 어떤 성분에 의한 것인지는 아직 보고된 바 없기에 성분 규명이 추후 연구되어야 할 것으로 생각된다.

GSE가 STZ-NA 유도 당뇨쥐의 경구 당부하 후에 미치는 영향

GSE 섭취가 STZ-NA로 유발된 당뇨 쥐의 경구 당부하시 미치는 영향을 알아보기 위해 포도당을 경구투여 후 30분 간격으로(0, 30, 60, 90, 120분) 채혈하여 경구 당부하 검사에 의해 측정된 결과를 Fig. 2A에 나타내었다. 포도당 투여 30분 후부터 혈당이 상승되기 시작하여 정상군보다 당뇨군들에서 유의적으로 상승하였고, 당뇨군들에서는 DC군에 비해 AC군과 GSE군에서 유의적으로 혈당상승이 억제되었으며, GSE군과 AC군 간에는 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

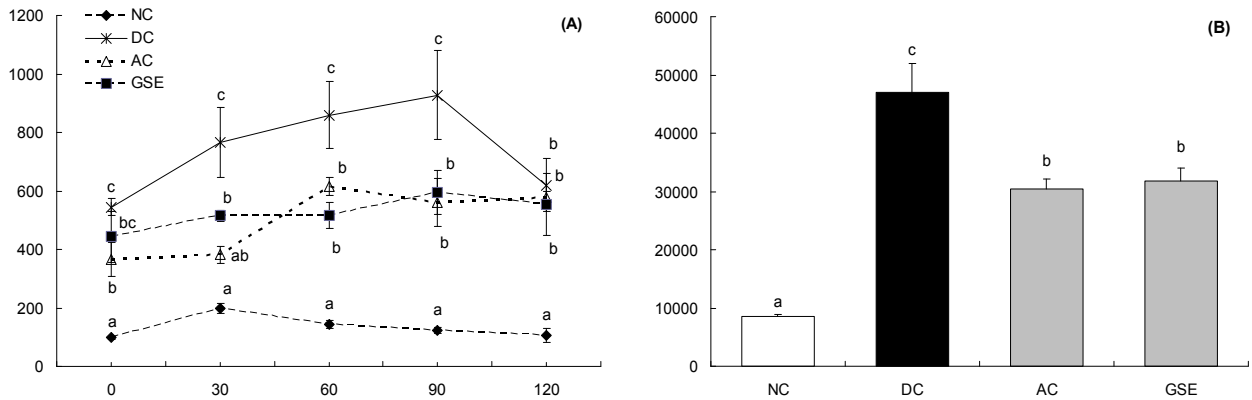


Fig. 2. Blood glucose level after administration of GSE in normal rats and STZ-NA induced diabetic rats (A). Statistically significant difference ($p < 0.05$) compared in the groups at each time point (Duncan's multiple range test). **The areas under the curve of the glucose response in normal rats and STZ-NA induced diabetic rats (B).** Bars with different letters are significantly different at $p < 0.05$ after Duncan's multiple range test. NC, normal control; DC, STZ-nicotinamide induced rats; AC, STZ-nicotinamide induced rats+acarbose (4 mg/kg); GSE, STZ-nicotinamide induced rats+GSE (50 mg/kg).

이와 같은 경향은 90분까지 지속되었고, 120분에서 DC 그룹은 공복혈당 수준으로 감소하여 AC와 GSE 섭취 그룹의 혈당과 유의적 차이를 나타내지 않았다. Woo 등(34)은 α -glucosidase 억제제 voglibose를 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에게 섭취 시 혈당 상승정도를 낮출 수 있었다고 보고하였다. Orhan 등(35)은 STZ 유도 당뇨모델에 포도나무 잎의 에탄올 분획 섭취 후 경구 당부하 검사 시 혈당상승을 현저히 낮출 수 있었는데, 이는 이 분획이 인슐린 분비 촉진과 포도당 흡수 지연에 직접적으로 작용한 것으로 고찰하였다. 포도당 곡선 하면적(area of under curve, AUCs)은 DC 그룹(47046 min·mg/dL)보다 AC(30446 min·mg/dL)와 GSE 섭취군(31860 min·mg/dL)에서 유의적으로 감소하여 혈당 상승 억제 효과를 보였다(Fig. 2B).

혈장 TRAP을 비교한 결과는 Fig. 3과 같다. 혈장 TRAP 수준은 정상군에 비해 DC군에서 감소하는 경향을 보였고, AC군의 혈장 TRAP은 DC군보다 상승되었지만 이들 모두 유의적 차이는 보이지 않았다. 그러나 GSE군에서 DC군보다 혈장 TRAP 수준이 유의적으로 상승하였다. 실제로 건강한 정상인들에 비해 제2형 당뇨병 환자의 혈장 TRAP 수준은 유의적으로 감소하였으며, 당뇨병 환자들이 당뇨병 치료제 gliclazide 섭취 후에는 혈장 TRAP이 유의적으로 증가한 결과가 보고되었다(36). 따라서 GSE에 의한 유리라디칼 소거능에 따른 혈장 TRAP 증가는 제2형 당뇨모델 쥐의 산화적 스트레스를 감소시킨 것으로 생각된다.

요 약

본 연구는 제2형 당뇨모델 쥐에서 조각자 추출물의 항당뇨 효과를 알아보기 위해 SD계 수컷 흰쥐에 streptozotocin (STZ)을 복강주사 15분 후 nicotinamide(NA)로 복강에 재주사하여 제2형 당뇨를 유발시켰다. 그리고 당뇨대조군(DC), 당뇨 유발군+acarbose 4 mg/kg(AC), 당뇨유발군+조각자 추출물(*Gleditsiae Spina* ethanol extract) 50 mg/kg(GSE), 그리고 정상군(NC)으로 나누어 10주간 식이와 함께 물을 자유 급여하였다. 10주 동안 매일 식이 섭취량과 음료 섭취량 및 매주 체중과 공복혈당을 측정하고, 마지막 주에 경구포도당 부하검사(OGTT)를 실시하였으며, 부검 시 혈액을 채취하여 혈장 TRAP 수준을 측정하였다. 정상군에 비해 당뇨그룹(DC, AC, GSE)의 체중 증가는 유의적으로 감소하였고, 당뇨 유발군들 간에는 유의적 차이가 없었다. 식이 섭취량, 음료섭취량 및 식이이용효율은 정상군에 비해 당뇨 그룹 DC, AC, GSE에서 유의적으로 높게 나타났으나, 음료 섭취량은 DC에 비해 AC, GSE군에서 유의적으로 감소하였다. 정상군은 10주 동안 정상 수준 공복혈당을 나타내었고, acarbose는 8주부터 공복혈당이 유의적으로 감소하였으며,

GSE가 STZ-NA 유도 당뇨쥐의 항산화상태에 미치는 영향
혈장 내에 존재하는 항산화제들의 복합된 활성을 측정하여 혈장의 총 유리기 포집 항산화능을 나타내는 방법인(25)

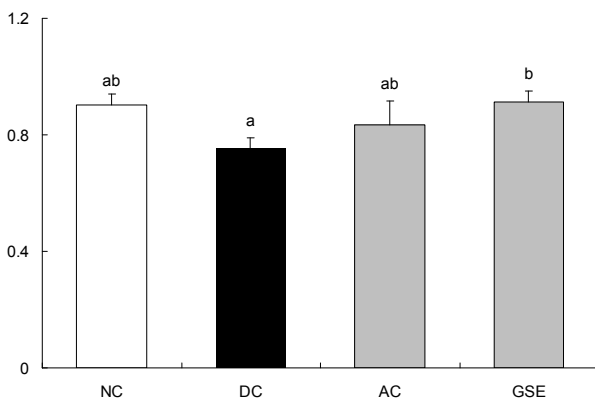


Fig. 3. Effect of GSE on plasma total antioxidant potential in normal rats and STZ-NA induced diabetic rats. Bars with different letters are significantly different at $p < 0.05$ after Duncan's multiple range test. NC, normal control; DC, STZ-nicotinamide induced rats; AC, STZ-nicotinamide induced rats+acarbose (4 mg/kg); GSE, STZ-nicotinamide induced rats+GSE (50 mg/kg).

9주까지 GSE군은 DC군보다 공복혈당은 낮았지만 유의적 차이는 보이지 않다가 마지막 10주에서는 DC군보다 공복혈당이 유의적으로 감소하였다. 경구 당부하 검사 결과에서는 포도당 투여 30분 후부터 혈당이 상승되기 시작하여 정상군보다 당뇨병군에서 유의적으로 상승하였고, 당뇨병군에서는 DC군에 비해 AC와 GSE군에서 유의적으로 혈당상승이 억제되었다. 10주간의 GSE 보충은 DC군에 비해 혈장 내 총항산화(TRAP) 수준을 유의적으로 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 제2형 당뇨병에서 조각자 추출물을 장기간 투여한다면 혈당증가 억제에 있어 확연한 효과를 보일 것으로 생각된다. 이는 조각자 추출물의 항산화 활성과도 연관이 있을 것으로 추측되며, 향후 조각자 추출물의 혈당강화작용 효과를 가지는 물질의 분리 및 정제에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문은 2011학년도 경남대학교 학술연구장려금 지원으로 수행된 연구 결과이며, 이에 감사드립니다.

문헌

1. Korean Statistical Association. 2009. Annual report on the cause of death statistics. Korean Statistical Association, Seoul, Korea.
2. Kim SM, Yoon DK, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2006. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea. *Diabetes Care* 29: 226-231.
3. Cosio FG, Kudva Y, Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. 2005. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415-2421.
4. Hanley AJ, Harris SB, Mamakeesick M, Goodwin K, Fiddler E, Hegele RA, Spence JD, House AA, Schoales EB, McLaughlin JR, Klein R, Zinman B. 2005. Complications of type 2 diabetes among aboriginal Canadians: prevalence and associated risk factors. *Diabetes Care* 28: 2054-2057.
5. Jay D, Hitomi H, Griendling KK. 2006. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med* 40: 183-192.
6. Hwang KY, Kim YH, Cho YS, Park YS, Lee JY, Kang KD, Kim K, Joo DK, Ahn DK, Seong SI. 2008. Hypoglycemic effect of fermented soybean culture mixed with mulberry leaves on neonatal streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37: 452-458.
7. Corn CM. 2003. Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 40: 489-507.
8. Tapsell LC, Hemphill I, Cobiac L, Patch CS, Sullivan DR, Fenech M, Roodenrys S, Keogh JB, Clifton PM, Williams PG, Fagio VA, Inge KE. 2006. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust* 185: S4-24.
9. Naowaboot J, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, Kukongviriyapan U. 2009. Antihyperglycemic, antioxidant and antiglycation activities of mulberry leaf extract in streptozotocin-induced chronic diabetic rats. *Plant Foods Hum Nutr* 64: 116-121.
10. Mudra M, Ercan-Fang N, Zhong L, Furne J, Levitt M. 2007. Influence of mulberry leaf extract on the blood glucose and breath hydrogen response to ingestion of 75 g sucrose by type 2 diabetic and control subjects. *Diabetes Care* 30: 1272-1274.
11. Xie JT, Wang CZ, Wang AB, Wu J, Basila D, Yuan CS. 2005. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of *Panax ginseng*. *Acta Pharmacol Sin* 26: 1104-1110.
12. Lei J, Li X, Gong XJ, Zheng YN. 2007. Isolation, synthesis and structures of cytotoxic ginsenoside derivatives. *Molecules* 12: 2140-2150.
13. Luo JZ, Luo L. 2009. Ginseng on hyperglycemia: effects and mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med* 6: 423-427.
14. Shon MY, Choi SY, Cho HS, Sung NJ. 2004. Effects of cereal and red ginseng flour on blood glucose and lipid level in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 33: 1463-1468.
15. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A. 2008. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 46-56.
16. Rho MH, Choi MA, Koh JB. 1998. Effects of raw soy flour (yellow and black) on serum protein concentrations and enzyme activity in streptozotocin-diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 724-730.
17. Chen J, Raymond K. 2008. Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vasc Health Risk Manag* 4: 1265-1272.
18. Lee SJ, Cho YH, Kim H, Park K, Park SK, Ha SD, Kim WJ, Moon SK. 2009. Inhibitory effects of the ethanol extract of *Gleditsia sinensis* thorns on human colon cancer HCT116 cell *in vitro* and *in vivo*. *Oncol Rep* 22: 1505-1512.
19. Li WH, Zhang XM, Tian RR, Zheng YT, Zhao WM, Qiu MH. 2007. A new anti-HIV lupane acid from *Gleditsia sinensis* Lam. *J Asian Nat Prod Res* 9: 551-555.
20. Zhou L, Li D, Wang J, Liu Y, Wu J. 2007. Antibacterial phenolic compounds from the spines of *Gleditsia sinensis* Lam. *Nat Prod Res* 21: 283-291.
21. Lee JM, Park JH, Chu WM, Yoon YM, Park E, Park HR. 2010. Antioxidant and alpha-glucosidase inhibitory activity of *Gleditsia sinensis* extracts. *J Life Sci* 21: 62-67.
22. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D. 1998. Experimental NIDDM: Development of new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes* 47: 224-229.
23. Zhou SS, Li D, Sun WP, Guo M, Lun YZ, Zhou YM, Xiao FC, Jing LX, Sun SX, Zhang LB, Luo N, Bian FN, Zou W, Dong LB, Zhao ZG, Li SF, Gong XJ, Yu ZG, Sun CB, Zheng CL, Jiang DJ, Li ZN. 2009. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 15: 5674-5684.
24. Pari L, Srinivasan S. 2010. Antihyperglycemic effect of diosmin on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 64: 477-481.
25. Rice-Evans C, Miller NJ. 1994. Total antioxidant status in plasma and body fluids. In *Methods in Enzymology*. Academic Press, New York, NY, USA. p 279-293.

26. Shin KH. 2006. Effects of Araliaceae on lipid levels of plasma and liver in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 35: 1172-1177.
27. Brooks DP, Nutting DF, Crofton JT, Share L. 1989. Vaso-pressin in rats with genetic and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 38: 54-57.
28. 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. *Korean J Nutr* 34: 3-13.
29. Kim MH. 2007. Effects of *Salicornia herbacea* L. supplementation on blood glucose and lipid metabolites in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 40: 5-13.
30. Malabu UH, Dryden S, Mccarthy HD, Kilpatrick A, Williams G. 1994. Effects of chronic vanadate administration in the STZ-induced diabetic rats. The antihyperglycemic action of vanadate is attributable entirely to its suppression of feeding. *Diabetes* 43: 9-15.
31. Preton AM, Tome J, Morales JJ, Milan L, Cuevas AA, Medina J, Santiago JA. 1991. Diabetic parameters 58 weeks after injection with streptozotocin in rats fed basal diet supplemented with fiber, mineral and vitamins. *Nutr Res* 11: 895-906.
32. Lim SJ, Lee MH. 2005. Effects of fractions of *Benincasa hispida* on plasma levels of glucose and lipid in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 38: 801-806.
33. Kang MJ. 2004. Antidiabetic effect of soy pinitol and Chongkukjang. Animal studies and clinical trials. *PhD Dissertation*. Inje University, Gyeongnam, Korea.
34. Woo JT, Kim YS, Choi YK, Kim JW, Yang IM, Kim SW, Kim DY, Kim KW, Lee MK, Lee MS, Jung JH. 1998. Lowering effect of voglibose, monotherapy on uncontrolled postprandial glucose in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) being treated with strict diet control. *Korean Diabetes J* 22: 419-428.
35. Orhan N, Aslan M, Orhan DD, Ergun F, Yeşilasa E. 2006. In-vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of grapevine leaves (*Vitis vinifera*) in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 108: 280-286.
36. Mattia GD, Laurenti O, Fava D. 2003. Diabetic endothelial dysfunction effect of free radical scavenging in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Its Complication* 17: 30-35.

(2010년 11월 18일 접수; 2010년 12월 27일 채택)