

더위지기 추출물이 당뇨 흰쥐의 혈당과 항산화 효소 활성도에 미치는 영향

한 혜 경

덕성여자대학교 자연과학대학 식품영양학과

Effect of *Artemisia iwayomogi* Ethanol Extract on Hypoglycemic and Antioxidant Activities in Diabetic Rats

Hye Kyoung Han

Dept. of Food and Nutrition, College of Natural Science, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract

This study was undertaken to evaluate the antihyperglycemic, antilipid peroxidative, and antioxidant effects of the ethanol extracts of *Artemisia iwayomogi* (Ai) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Diabetes was induced in Sprague-Dawley rats with a single intravenous injection (45 mg/kg b.w.) of STZ. The diabetic rats were then randomized to the diabetic and Ai extract therapy groups which were treated with Ai extract at doses of 1, 2, and 3 g/kg b.w./day, respectively, for 14 days. Oral administration of Ai (2 g/kg b.w.) significantly decreased their intake of food. Dosage of 2 g/kg of the extract significantly decreased blood glucose levels in the glucose level in diabetic rats after 4 day, there was no significant difference observed at 1 and 3 g/kg. A dose of 2 or 3 g/kg of the Ai extract significantly reduced plasma glucose levels in STZ-induced hyperglycemic rats at 7 days. The hypoglycemic effect of Ai at a dose of 2 g/kg was significantly more effective than that of STZ-control. The effect was more pronounced in 2 g/kg than 1 g and 3 g/kg. A significant reduction in triglycerides (TG) and free fatty acids (FFA), and a significant increase in liver glycogen were observed in treated diabetic rats at doses of 2 g/kg after 14 days of treatment. Administration of Ai extracts to diabetic rats showed a significant decrease in liver malondialdehyde (MDA) levels. The activity of superoxide dismutase (SOD) was significantly increased in the 3 g extract-supplemented groups. The activities of glutathione peroxidase (GSH-px) and catalase (CAT) were significantly increased in the 1 g and 3 g extract-supplemented groups. Ai extract significantly increased glutathione-S transferase (GST) activity in a dose-dependent manner compared with treatment in STZ-control rats. Our result supports the fact that the administration of Ai extract is able to reduce hyperglycemia and hyperlipidemia risk, and also reduce the oxidative stress in diabetic rats.

Key words: *Artemisia iwayomogi*, ethanol extract, streptozotocin diabetic rats, hypoglycemic effect, antioxidant enzyme activity

서 론

우리나라의 당뇨병 유병률은 국민건강영양조사 자료에 따르면 9.6%로 지난 30여 년간 약 다섯 배 정도 증가하였다. 이러한 추세라면 2020년도에 약 350만 명에서 2030년도에는 약 550만 명까지 증가할 것으로 추정된다(1,2).

인체는 정상적인 생리 상태에서는 유리기의 생산과 항산화방어체계의 활성이 균형을 이루고 있으나 체내에서 유리기가 과다 생성되거나 혹은 항산화방어체계의 기능이 감소되면 균형이 깨지면서 산화적 스트레스가 일어난다(3). 당뇨가 유발되었을 경우 생체막 지질에서 활성산소 생성계의 활성화나 항산화체계의 기능이 떨어져 유리기에 대한 방어능력의 저하로 세포손상을 유발하여 산화적 스트레스를 증가시키는 것으로 확인되었다(4,5).

당뇨병의 치료는 대부분 약물치료와 식이요법에 의존하고 있어 약물복용에 따른 독성문제와 환자의 내성문제가 대두되고 있다. 천연물로부터 당뇨병을 예방하거나 또는 억제할 수 있는 생리활성 물질을 찾으려는 연구와 더불어 예로부터 민간에서 혈당강하제로 사용되어 온 여러 식물의 항당뇨 효능을 과학적으로 밝히려는 연구가 진행되고 있다(6,7).

더위지기(*Artemisia iwayomogi*)는 국화과에 속하는 다년생의 목본식물로서 전국 각지의 산비탈이나 빈터에서 잘 자란다. 우리나라를 비롯하여 일본의 북해도, 러시아의 사할린과 시베리아, 중국의 동북지역과 몽고 등 동북아시아 지역에 광범위하게 분포한다. 줄기와 잎사귀는 한인진(韓茵陳)이라고 해서 고려시대부터 약용으로 이용되어 왔다(8). 오래전부터 혈중지질 및 간지질 개선효과(9), 간보호 효과(10-12) 및 항산화효과(13-15) 등이 보고되어있다.

따라서 본 연구에서는 더위지기 추출물의 용량에 따른 변화를 알아보기 위해 더위지기를 에탄올로 추출한 후 농도를 달리 투여하여 streptozotocin(STZ)으로 유발된 당뇨 흰쥐의 혈당, 지질 및 항산화계 효소에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료 및 추출방법

건조된 더위지기를 80% 에탄올에 환류 하에서 4시간씩 3회 반복추출한 후, filter paper로 여과하고 그 여액을 회전증발기로 감압 농축하여 에탄올 추출물을 얻었다.

실험동물의 사육

실험동물은 220 g 내외의 Sprague-Dawley계(7주령) 수컷 흰쥐를 (주)샘타코(Sam-TacN(SD)BR, 오산)로부터 공급받아 환경에 적응시키기 위해 고품사료[(주)샘타코]로 1주일간 예비사육 하였다. 실험군은 난괴법에 의하여 1군의 정상군(NC)과 4군의 당뇨유발군으로 분리하였고, 당뇨유발군은 당뇨대조군(DC), 더위지기-1투여군(Ai-1), 더위지기-2투여군(Ai-2) 및 더위지기-3투여군(Ai-3)으로 구분하여 실험하였다. Stainless steel cage에 한 마리씩 분리하여 넣고 14일간 사육하였다.

더위지기 추출물을 Ai-1투여군은 1 g/kg b.w., Ai-2투여군은 2 g/kg b.w. 및 Ai-3투여군은 3 g/kg b.w.를 매일 14일간 경구투여 하였다. 실험식은 AIN-93 조제식이(16)를 모두 공급하였고, 실험기간 식이와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

당뇨 유발

당뇨를 유발시키기 위하여 16시간 실험동물을 절식시킨 후, 10 mM citrate buffer(pH 4.5)에 녹인 45 mg/kg b.w.의 STZ(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 체중 100 g당 0.2 mL씩 꼬리정맥에 주사하였다(17). 정상군은 동량의 citrate buffer 용액을 주사하였다. 주사 24시간 후에 안구정맥총에서 혈액을 채취하여 원심분리한 후 상정액을 취하여 혈당을 측정하였다. 혈장 포도당의 농도가 300 mg/dL 이상인 동물을 당뇨가 유발된 것으로 판단하였다.

분석시료 채취

혈당과 총콜레스테롤의 비공복 시 변화를 알아보기 위해 실험 0일, 4일, 7일 및 11일째에는 실험동물을 에테르로 마취시킨 다음 안구정맥총에서 채혈하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취해 포도당과 총콜레스테롤 농도를 측정하였다. 실험 14일째에는 실험동물을 에테르로 마취시킨 후 단두로 희생시킨 직후 헤파린 처리된 시험관에 혈액을 취했다. 혈액 채취 직후 헤마토크릿치(18)를 측정하였고, 나머지는 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장만 취하여 분석용 시료로 사용하였다. 채혈 후 복부를 절개하여 간장,

신장, 폐, 췌장, 비장, 심장 및 뇌를 적출하여 각각의 무게를 측정하였다. 근육은 뒷다리 상단부에서 적출하였다. 혈장, 장기 및 근육은 분석 시까지 -70°C 에서 급속 냉동시켜 보관하였다.

체중, 식이섭취량 및 식이효율

체중과 식이섭취량은 14일간 일정한 시간에 측정하였으며, 총 사육기간 동안의 체중증가량을 같은 기간에 섭취한 식이섭취량으로 나누어 식이효율(food efficiency ratio, FER)을 계산하였다.

혈장과 조직분석

혈장: 혈장 중 aspartate aminotransferase(AST) 및 alanine aminotransferase(ALT) 활성도는 Reitman과 Frankel의 방법(19)에 준해 조제된 kit(Biochemical System Co., Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다. 포도당 함량은 glucose oxidase법에 의한 glucose kit(Biochemical System Co.)를 이용하여 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방 함량은 효소법에 의해 제조된 kit(Biochemical System Co.)로 분석하였다. High density lipoprotein(HDL)-콜레스테롤은 침전법 중의 한 변법에 기초를 둔 HDL-cholesterol kit(Biochemical System Co.)를 이용해서 측정하였다. 유리지방산은 SICDIA-NEFAZYME 효소법에 의한 NEFAZYME-S(Shinyang Chemical Co. Ltd, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였다. 이들 측정치로부터 동맥경화지수(atherogenic index)를 구하였다.

조직: 당뇨 유발 시 인슐린 분비 저하로 인한 글리코젠 반응의 영향을 알아보기 위해 간과 근육의 글리코젠 함량을 Hassid와 Abraham의 방법(20)에 의해 분석하였다. 간의 malondialdehyde(MDA) 함량은 Mihara와 Uchiyama의 방법(21)에 따라 분석하였다. 표준액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 사용하여 검체에서의 MDA 생성량을 계산하였고 이를 nmol/mg protein으로 나타내었다.

항산화 효소 활성도

간 조직에 phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4)으로 혈액 등을 제거한 후 3배 용량의 tris-KCl buffer(0.1 M tris acetate, 0.1 M KCl, 0.1 mM EDTA, pH 7.4)를 가하고 균질기로 마쇄하여 얻은 균질액을 $8,000\times g$ 에서 30분간 원심분리(Model RC 5C, DuPont Sorvall Instrument, Wilmington, DE, USA)한 후 그 상정액을 다시 $10,000\times g$ 에서 30분간 원심분리한 다음 그 상정액을 취하여 $105,000\times g$ 에서 90분간 초원심분리(L-80, Beckman Co. Ltd., Setauket-East Setauket, NY, USA)시켜 cytosol 분획을 얻었다. 모든 실험조건은 4°C 를 유지하면서 행하였고 cytosol은 사용 전까지 -70°C 에 보관하였다.

Superoxide dismutase(SOD) 활성도는 알칼리 상태에서 pyrogallol의 자동산화에 의한 발색을 이용한 Marklund와 Marklund의 방법(22)을 사용하여 325 nm에서 흡광도를 측

정하였다. Catalase(CAT) 활성도는 Aebi(23)의 방법에 의해 67 mM phosphate buffer(pH 7.0)에 기질로 30% H₂O₂ 용액과 cytosol을 취해 240 nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. Glutathione-peroxidase(GSH-px)의 활성도는 Lawrence와 Burk의 방법(24)에 따라 cumene hydroperoxide를 기질로 하여 시행하였다. 즉 GSH-px가 기질을 제거하면서 소비된 glutathione(GSH)을 환원형으로 전환시키는데 필요한 NADPH의 양을 340 nm에서 측정하였고 1 unit는 1분간 1 μmol NADPH를 산화시키는 효소의 양으로 정의하였다. Glutathione reductase(GR)의 활성도는 NADPH를 이용하여 GSH를 환원시킬 때 NADPH가 NADP⁺로 산화되는 정도를 340 nm에서 NADPH의 분자흡광계수 6.22 mM⁻¹cm⁻¹을 이용하여 측정하였다(25). Glutathione-S-transferase(GST)의 활성도는 Habig 등의 방법(26)에 따라 0.1 M phosphate 완충액(pH 6.5)에 cytosol과 1-chloro-2,4-dinitrobenzene(CDNB) 및 GSH를 혼합하여 25°C에서 반응시켜 340 nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. Xanthine oxidase(XOD) 활성도는 Bergmeyer 등의 방법(27)을 적용하여 3.0 mL의 혼합용액(50 mM potassium phosphate, 0.15 mM xanthine, 0.2 unit XOD)을 cuvette에 넣은 후 cytosol을 첨가하여 30°C에서 반응시키는 동안 생성된 uric acid를 290 nm에서 측정하였다. 간 cytosol의 단백질함량은 Lowry 등(28)의 방법에 따라 bovine serum albumin을 표준품으로 사용하여 측정하였다.

통계분석

모든 data는 평균 및 표준편차를 계산하였고 비교군들간의 유의성 검증은 SPSS program(ver. 18, SPSS Korea Data Solution Inc, Seoul, Korea)을 이용하여 분산분석(ANOVA test)한 후 Duncan's multiple range test를 통하여 검정하였다.

결과 및 고찰

체중, 식이섭취량 및 식이효율에 미치는 영향

STZ로 유도된 당뇨쥐에서 더위지기 추출물이 체중, 식이섭취량 및 식이효율에 미치는 결과는 다음과 같다(Table 1과 Fig. 1). 실험 0일째의 체중은 정상군, 당뇨대조군 및 당뇨 실험군간에 차이를 보이지 않았다. 실험 14일 후 정상군에 비해 당뇨대조군과 당뇨실험군에서 유의적으로 감소하였다. 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 체중증가량은 정상군에서 전 실험기간 동안 지속적인 증가를 보인 반면 당뇨대조군에서는 현저한 체중감소를 나타내어 당뇨 시 체중의 감소를 알 수 있었으며, Ai-1투여군과 Ai-2투여군에서는 당뇨대조군에 비하여 완만한 체중감소경향을 나타내어 더위지기 추출물 1 g과 2 g 투여 시 당뇨 시의 급격한 체중감소에 대하여 억제작용이 있는 것으로 나타났다. 당뇨쥐에서 체중증가의

Table 1. Initial and final body weight of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*¹⁾

Group ²⁾	Initial b.w. (g)	Final b.w. (g)	Weight gain (g/14 day)
NC	245.7 ± 8.8 ^{NS3)}	300.7 ± 7.0 ^{b4)}	55.5 ± 3.7 ^b
DC	249.8 ± 10.3	235.2 ± 19.2 ^a	-14.7 ± 10.7 ^a
Ai-1	256.6 ± 8.4	257.5 ± 22.9 ^a	0.9 ± 17.2 ^a
Ai-2	256.9 ± 8.6	254.4 ± 38.7 ^a	-2.5 ± 32.0 ^a
Ai-3	253.7 ± 9.3	238.2 ± 21.4 ^a	-15.5 ± 17.9 ^a

¹⁾Values are mean ± SD of 6 rats.

²⁾NC, normal control; DC, diabetic, untreated; Ai-1, diabetic treated with ethanolic extract of *Artemisia iwayomogi* (1 g/kg b.w.); Ai-2, diabetic treated with ethanolic extract of *Artemisia iwayomogi* (2 g/kg b.w.); Ai-3, diabetic treated with ethanolic extract of *Artemisia iwayomogi* (3 g/kg b.w.)

³⁾NS: not significant at p<0.05.

⁴⁾Values with different superscripts within the same column are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

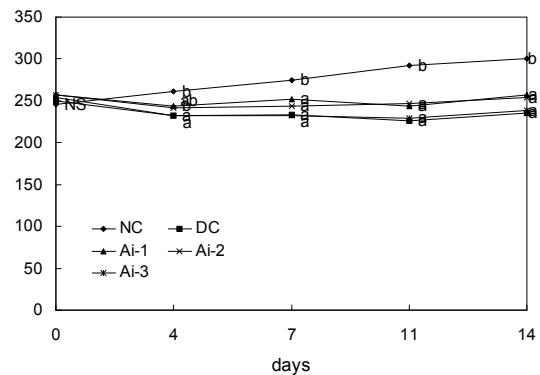


Fig. 1. Body weights of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi* (g). Values with different superscripts within the same days are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

감소는 지방과 단백질의 탈수와 이화작용(29)과 근육 소모에 의한 이화작용의 증가(30) 때문이라고 하였다.

더위지기 추출물 투여 시 식이섭취량과 식이효율에 미치는 영향을 Table 2에 제시하였다. 실험 1주째 평균 식이섭취량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군과

Table 2. Diet intake (g/day) and feed efficiency ratio (FER) of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*^{1,2)}

Group ³⁾	Diet intake			FER ⁴⁾
	1 wk	2 wk	Mean	
NC	26.7 ± 3.1 ^a	24.0 ± 3.3 ^a	25.4 ± 1.0 ^a	0.158 ± 0.020 ^b
DC	31.7 ± 2.5 ^{ab}	45.2 ± 3.2 ^c	38.5 ± 2.4 ^c	-0.028 ± 0.022 ^a
Ai-1	36.6 ± 5.5 ^b	53.1 ± 7.0 ^d	44.8 ± 6.2 ^d	-0.001 ± 0.026 ^a
Ai-2	29.3 ± 1.2 ^a	38.1 ± 4.3 ^b	34.5 ± 3.6 ^b	-0.000 ± 0.070 ^a
Ai-3	29.1 ± 6.5 ^a	39.9 ± 6.0 ^{bc}	34.5 ± 3.6 ^{bc}	-0.033 ± 0.040 ^a

¹⁾Values are mean ± SD of 6 rats.

²⁾Values with different superscripts within the same column are significantly different at p<0.05.

³⁾See the legend of Table 1.

⁴⁾FER: body weight gain/ food intake.

Ai-3투여군에서 감소하였으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 실험 2주째 평균 식이섭취량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 증가하였다. 당뇨흰쥐의 식이섭취량이 정상쥐보다 높은 이유는 인슐린이 결핍된 쥐에게서 *neropeptide Y* mRNA의 증가와 시상하부의 렙틴 수용체의 작용 저하로 보고하고 있고, 인슐린 보충 시 식이섭취량이 감소한다고 보고하였다(31). 본 실험에서는 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군에서 유의적으로 감소하였다. 식이효율(Table 2)은 정상군과 당뇨대조군에서 유의적인 차이를 보였으나 당뇨대조군과 당뇨실험군간에는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 당뇨가 유발된 쥐가 정상쥐에 비해서 식이섭취량이 많은 반면에 정상쥐보다 식이효율이 낮은 이유는 당뇨로 인한 체내 대사와 퇴행적인 변화 때문이라고 보고하고 있다(32). 따라서 더위지기 추출물 2 g의 투여가 당뇨로 인해 나타나는 체중감소와 식이섭취량의 증가를 완화시키는 효과가 있는 것으로 사료된다.

장기 무게에 미치는 영향

실험 14일 후 실험동물의 간장, 신장, 폐, 비장, 췌장, 심장 및 뇌의 상대 장기무게를 Table 3에 제시하였다. 간장의 무게는 정상군에 비해 모든 당뇨유발군에서 유의적으로 높게 나타났다. 당뇨대조군에 비해 Ai-3투여군의 당뇨실험군에서 낮은 간장의 무게를 나타내어 당뇨로 인한 장기의 비대현상이 다소 완화되었다. 당뇨에서의 간의 비대현상은 체내 인슐린농도의 저하로 당질대사가 정상적으로 일어나지 않고 acetyl-CoA에서의 지질대사체계가 형성되기 때문에 간에서 중성지질이 합성되고, 축적되어 나타나는 것으로 알려져 있다(33). Choi와 Park의 연구결과(34)에서도 당뇨에 의한 간 무게의 증가가 *Allium* 속 cysteine 화합물 투여에 의해 다소 감소하는 경향을 보였으나 유의적인 차이는 발견되지 않았다고 보고하였다.

신장의 경우 정상군에 비해 모든 당뇨유발군이 유의적으로 높게 나타났다. 신장의 왼쪽 무게는 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군에서 유의적으로 낮은 무게를 나타냈다. 신장의 오른쪽 무게는 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 감소하였으나 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 신장의 평균

무게는 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군에서 유의적으로 감소하였다. 혈장 내 고농도의 포도당은 UPD-galactose나 글리코젠으로 대사되어 사구체 내 혈관간세포에 축적되게 되어 신장 비대현상을 가져온다(35). 또한 세포 내로 유입되지 못한 높은 농도의 포도당이 pentose phosphate 경로를 거쳐 phosphoribosyl pyrophosphate(PRPP)를 공급하여 RNA 및 DNA 합성이 증가하게 되어 결과적으로 신장의 세포분열을 촉진시켜 비대 현상을 가져온다는 연구결과도 보고되고 있다(36). 더위지기 추출물을 2 g 투여하였을 때 신장의 비대가 억제된 것은 더위지기 추출물이 STZ에 의한 산화적 손상을 피해 생존한 β-세포의 인슐린 생성을 촉진하거나 생리활성의 토대를 제공하는 것으로 사료된다.

폐의 경우 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 당뇨대조군에 비해 Ai-1투여군에서는 유의적인 차이는 없지만 낮은 무게를 나타냈다. 비장과 심장의 경우 당뇨대조군과 당뇨실험군 간에 차이를 보이지 않았다. Choi와 Park의 연구결과(34)에서도 심장은 당뇨나 cysteine 화합물 투여에 의해 별 영향을 받지 않는다고 보고하였다.

췌장의 무게는 정상군과 당뇨대조군 비교시 당뇨대조군이 유의적으로 낮게 나타났다. 당뇨유발군의 췌장 무게가 정상군에 비해 낮은 이유는 STZ 유발에 의해 췌장이 손상되었기 때문이라고 사료된다. 당뇨대조군에 비해 Ai-3투여군을 제외한 모든 실험군에서 무겁게 나타났으나 유의적인 증가는 보이지 않았다. 뇌의 경우 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가하였으며 당뇨대조군에 비해 Ai-1투여군에서 감소하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다.

혈장 aminotransferase 활성도

더위지기 추출물의 투여가 혈장 AST 및 ALT 활성도에 미치는 영향은 Table 4와 같다. 본 연구에서 혈장 AST와 ALT 활성도 모두 당뇨대조군에서 정상군에 비해 유의적으로 높은 활성도가 관찰되었으며, 이는 STZ 투여에 의해 유도된 당뇨 모델을 이용한 다른 연구 결과(37)와 유사하며, STZ에 의한 당뇨 유발과 고혈당으로 인한 간 기능 대사의 저하로 사료된다. 혈장 ALT 활성도는 더위지기 추출물 투

Table 3. Organ weight of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*¹⁾ (g/100 g b.w.)

Group ²⁾	NC	DC	Ai-1	Ai-2	Ai-3
Liver	3.63±0.11 ^{a3)}	4.53±0.10 ^{bc}	4.56±0.16 ^{bc}	4.75±0.37 ^c	4.45±0.22 ^b
Kindney-L	0.39±0.01 ^a	0.71±0.05 ^c	0.71±0.05 ^c	0.62±0.06 ^b	0.70±0.06 ^c
Kindney-R	0.40±0.01 ^a	0.71±0.04 ^b	0.70±0.04 ^b	0.64±0.08 ^b	0.71±0.07 ^b
Kidney	0.39±0.01 ^a	0.71±0.04 ^c	0.70±0.04 ^c	0.63±0.07 ^b	0.70±0.06 ^c
Lung	0.53±0.03 ^a	0.60±0.04 ^{ab}	0.58±0.07 ^{ab}	0.64±0.08 ^b	0.64±0.09 ^b
Spleen	0.23±0.02 ^b	0.21±0.02 ^{ab}	0.22±0.01 ^b	0.23±0.03 ^b	0.20±0.03 ^a
Pancreas	0.32±0.06 ^a	0.22±0.02 ^b	0.24±0.03 ^b	0.26±0.02 ^b	0.22±0.02 ^b
Heart	0.35±0.01 ^b	0.34±0.01 ^{ab}	0.33±0.01 ^a	0.35±0.01 ^b	0.33±0.02 ^{ab}
Brain	0.61±0.01 ^a	0.72±0.05 ^b	0.69±0.05 ^b	0.75±0.11 ^b	0.78±0.07 ^b

¹⁾Values are mean±SD of 6 rats.

²⁾See the legend of Table 1.

³⁾Values with different superscripts within the same row are significantly different at p<0.05.

Table 4. Aminotransferase activity and hematocrit level of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*¹⁾

Group ²⁾	ALT (KA unit/L)	AST (KA unit/L)	Hematocrit (%)
NC	17.1 ± 4.5 ^{a3)}	91.6 ± 4.6 ^a	45.5 ± 1.0 ^{ab}
DC	78.8 ± 11.9 ^c	264.7 ± 58.6 ^b	45.0 ± 1.7 ^b
Ai-1	61.6 ± 21.8 ^{bc}	154.5 ± 57.8 ^a	43.7 ± 2.1 ^{ab}
Ai-2	55.1 ± 20.6 ^b	225.3 ± 85.4 ^b	43.7 ± 1.6 ^{ab}
Ai-3	33.1 ± 17.0 ^a	112.1 ± 33.2 ^a	42.8 ± 1.7 ^a

¹⁾Values are mean ± SD of 6 rats.

²⁾See the legend of Table 1.

³⁾Values with different superscripts within the same column are significantly different at p < 0.05.

여로 인하여 Ai-2투여군과 Ai-3투여군이 당뇨대조군보다 유의성 있는 감소를 관찰할 수 있었으며 농도에 따른 의존성을 보였다. 또한 혈장 AST 활성도는 더위지기 추출물 투여로 인하여 감소되는 것으로 나타났으며 Ai-1투여군과 Ai-3투여군에서는 유의적인 차이를 보였다.

헤마토크릿치

헤마토크릿치는 정상군과 당뇨대조군간에 유의적인 차이를 보이지 않았다(Table 4). 이는 당뇨쥐와 정상쥐의 헤마토크릿치가 매우 유사하다는 연구(38)와 일치하였다. 본 실험에서는 당뇨대조군에 비해 더위지기 추출물을 3 g 투여 시 감소하였으므로 STZ에 의한 당뇨유발로 적혈구의 용적이 감소하여 혈액의 점성이나 혈액화학적 변화에 약간의 영향을 미친 것으로 사료된다.

혈장 포도당 함량

당뇨쥐에서 더위지기 추출물의 투여가 비공복 시 혈당변화에 미치는 영향을 알아보기 위해 1주일에 2번 채혈을 실시하여 혈당을 측정하였고 그 결과는 Fig. 2와 같다. 실험 0일의 혈장 포도당 함량은 STZ 주사로 인하여 모든 당뇨유발군이 정상군에 비해 유의적으로 증가하였다. 당뇨유발군의 경우 정상군에 비해 약 3배의 유의적인 증가를 보였다. 실험 4일째에는 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 감소하였

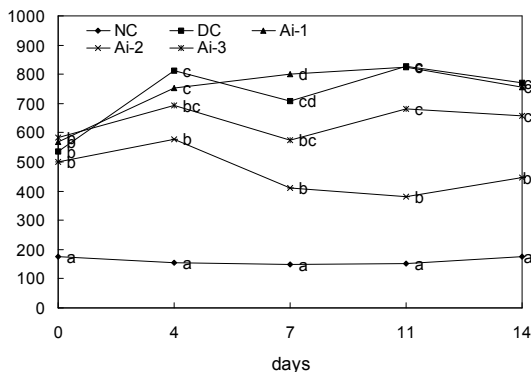


Fig. 2. Plasma glucose levels of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values with different superscripts within the same days are significantly different at p < 0.05 by Duncan's multiple range test.

으며 실험 7일과 11일째에는 당뇨대조군에 비해 Ai-1투여군을 제외한 당뇨실험군에서 감소하였다. 실험 14일째에는 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 감소하였다. 따라서 Ai-2투여군에서는 실험 4일째부터 14일째까지 유의적으로 감소하였다.

STZ 투여에 의해 당뇨를 유발시킨 후 혈당이 증가하는 것은 STZ 투여로 체내에 nitric oxide radical(NO·)이 생성되고, 생성된 nitric oxide radical이 superoxide anion(O₂⁻)과 반응하여 peroxynitrite anion(ONOO⁻)을 생성하고(39), peroxynitrite anion은 β-세포를 파괴하여 인슐린 결핍을 초래하므로 포도당에 대한 β-세포의 예민도를 저하시키는 역할을 한다. Peroxynitrite anion에 의한 인슐린 생성의 저하는 세포내 포도당 이용률을 저하시키고 당신생을 촉진시켜 고혈당을 초래하게 되는데, 결국 고혈당은 vascular oxidation 대사에 이상을 초래하여 유리기를 생성하게 되고, 생성된 유리기는 β-세포의 자동 면역 기능을 파괴함으로써 고혈당이 정상화되지 못하고 계속 그 상태로 유지된다(40). 또한 STZ의 투여는 활성산소에 대한 감수성을 높여 산화적 스트레스로 인해 조직 손상을 주는 과산화수소 등이 증가되고, 증가된 활성산소가 β-세포를 파괴하여 당뇨병 증상을 보이는 것으로 보고하고 있다(41). 이상의 실험결과 더위지기 추출물 2 g을 투여하였을 때 실험 4일째부터 당뇨대조군에 비해 유의적으로 감소하여 다양한 생리활성을 가진 더위지기의 성분이 STZ에 의한 peroxynitrite의 형성을 억제하고 β-세포의 손상을 완화시켜 혈당상승을 저해할 수 있는 가능성을 보였다.

글리코겐 함량

글리코겐은 포도당의 일차적인 저장형태이고 간과 근육 등의 여러 조직에서의 수준은 glycogen synthase를 자극하고 glycogen phosphorylase를 억제하여 글리코겐 축적을 조절하기 때문에 인슐린작용을 직접적으로 반영한다. STZ는 인슐린 수준의 현저한 감소를 일으키는 β-세포의 선택적 파괴를 일으키기 때문에 간과 근육 등의 글리코겐 함량은 포도당 유입시 인슐린이 없을 때 억제됨으로 인해서 감소된다(42). 또한 당뇨시 간과 근육에서 글리코겐 합성이 손상된다(43). 그러므로 조직의 글리코겐 함량이 현저하게 감소된다.

Table 5. Glycogen levels in liver and muscle of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*¹⁾ (mg/g)

Group ²⁾	Liver	Muscle
NC	92.77 ± 3.90 ^{c3)}	1.72 ± 0.10 ^a
DC	56.94 ± 4.94 ^a	1.95 ± 0.46 ^{ab}
Ai-1	59.26 ± 4.06 ^a	2.02 ± 0.22 ^{ab}
Ai-2	72.31 ± 7.84 ^b	2.05 ± 0.17 ^{ab}
Ai-3	67.10 ± 5.89 ^b	2.22 ± 0.23 ^b

¹⁾Values are mean ± SD of 6 rats.

²⁾See the legend of Table 1.

³⁾Values with different superscripts within the same column are significantly different at p < 0.05.

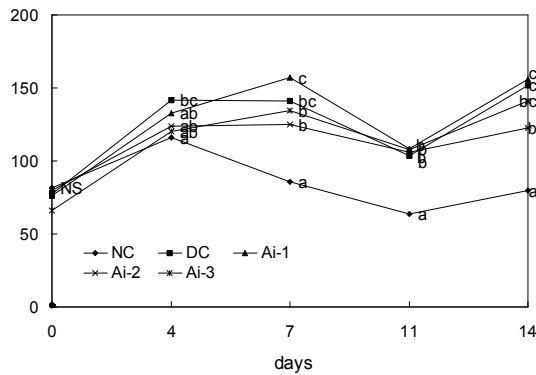


Fig. 3. Plasma cholesterol levels of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values with different superscripts within the same days are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

간장의 글리코겐 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 감소하였다(Table 5). 당뇨대조군에 비해 Ai-2 투여군과 Ai-3투여군에서 유의적으로 증가하였다. Pandit 등(44)의 연구에서와 같이 당뇨상태의 글리코겐 저장의 손상이 더위지기 추출물의 투여에 의해서 부분적으로 교정되었다. 근육의 글리코겐 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 더위지기 추출물을 2 g 투여한 당뇨실험군에서 유의적으로 혈장 포도당 함량을 감소시킨 결과와 같이 간의 글리코겐 함량도 증가시킨 것으로 사료된다.

혈장 지질 및 동맥경화지수

혈장 총콜레스테롤: 실험 기간 동안 혈장 내 콜레스테롤 함량을 측정하여 Fig. 3에 나타내었다. 실험 0일째에는 정상군, 당뇨대조군 및 당뇨실험군 간의 총콜레스테롤 함량은 차이를 보이지 않았다. 실험 4일째에는 당뇨군의 총콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 유의적으로 증가하였으며 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 감소하였다. 실험 7일째에는 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군과 Ai-3투여군에서 감소하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 당뇨가 잘 조절되지 않는 상태에서는 간의 HMG-CoA reductase의 활성이 감소하고, 장의 HMG-CoA reductase는 활성이 증가하는데 이로 인해 장 내의 콜레스테롤 이동이 증가되어 당뇨에 수반

되는 합병증으로 혈장 내 높은 수준의 콜레스테롤과 중성지방의 농도로 특징되는 고지혈증이 나타난다고 보고된 바 있다(45). 본 실험에서는 실험 14일째 당뇨대조군에 비해 혈당이 조절된 Ai-2투여군에서 총콜레스테롤 함량이 유의적으로 감소하였다.

혈장 HDL-콜레스테롤: 당뇨상태에서는 혈중 HDL-콜레스테롤 함량이 감소를 보이나 본 실험에서는 정상군에 비해 유의적으로 높은 함량을 보였다(Table 6). 당뇨유발군에서 HDL-콜레스테롤의 증가는 총콜레스테롤의 농도가 증가하였기 때문으로 사료된다. 당뇨대조군에 비해 당뇨실험군에서 유의적으로 증가하였다. Kim 등(46)의 연구에서도 정상군에 비해 당뇨실험군에서 HDL-콜레스테롤의 수준이 유의적으로 증가한다고 보고하였다.

혈장 중성지방: 혈중 중성지방의 함량은 정상군과 당뇨대조군 사이에 유의적인 차이가 없었으나 당뇨대조군에서 정상군보다 높은 함량을 보였다(Table 6). 당뇨대조군에 비해 Ai-1투여군을 제외한 당뇨실험군에서 감소하였으며 Ai-2투여군에서는 유의적으로 감소하였다. 당뇨쥐의 혈장 중성지방 증가 원인은 당뇨 유발에 의한 당대사의 이상이 지질대사에 장애를 일으킨 것으로 보고 있다. 즉 인슐린 부족으로 인해 very low density lipoprotein(VLDL) 생성은 증가하고, 말초조직에서는 LPL 활성 저하로 VLDL과 chylomicron 대사가 저하되기 때문이라고 보고되고 있다(47).

혈장 유리지방산: 유리지방산은 인슐린저항에 매우 중요한데 혈장 유리지방산의 증가는 인슐린 분비작용을 저하시킨다고 알려져 있다(48). 혈장 유리지방산 함량(Table 6)은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 증가하였다. 당뇨대조군에 비해 Ai-1투여군을 제외한 당뇨실험군에서 유의적으로 감소하였다.

동맥경화지수: 고혈당 상태에서는 포도당의 조직 내 산화가 감소되며 혈관상피세포 내에서 지방산의 산화증가로 인하여 활성산소의 생성이 촉진되며 생성된 활성산소에 의해 혈관조직의 손상을 초래할 뿐만 아니라(49), 인슐린의 혈중 농도 감소에 따른 지질대사의 이상을 유발시킴으로써 동맥경화의 위험성이 증가한다(50).

동맥경화지수(Table 6)는 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 증가하였고 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군

Table 6. Plasma lipid profiles of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*¹⁾ (mg/dL)

Group ²⁾	NC	DC	Ai-1	Ai-2	Ai-3
Total chol (mg/dL)	79.8±12.7 ^{a3)}	151.8±23.4 ^c	156.2±14.0 ^c	122.6±19.6 ^b	140.8±16.5 ^{bc}
HDL-chol (mg/dL)	36.1±2.1 ^a	48.7±8.0 ^b	84.0±6.5 ^{cd}	89.4±10.2 ^d	77.5±9.8 ^c
TG (mg/dL)	110.4±8.7 ^{ab}	165.7±39.1 ^{bc}	183.1±54.7 ^c	91.9±41.3 ^a	152.3±91.3 ^{abc}
FFA (μEq/L)	355.3±51.5 ^a	926.9±103.9 ^c	981.1±231.5 ^c	406.0±110.1 ^a	600.2±221.6 ^b
HTR ⁴⁾	0.46±0.09 ^b	0.32±0.05 ^a	0.54±0.04 ^{bc}	0.74±0.09 ^d	0.55±0.04 ^c
AI ⁵⁾	1.22±0.42 ^c	2.15±0.41 ^d	0.86±0.14 ^b	0.37±0.16 ^a	0.82±0.13 ^b

¹⁾Values are mean±SD of 6 rats.

²⁾See the legend of Table 1.

³⁾Values with different superscripts within the same row are significantly different at $p < 0.05$.

⁴⁾HTR: Ratio of HDL-chol to total chol. ⁵⁾AI: Atherosclerotic index=(Total chol-HDL-chol)/ HDL-cholesterol.

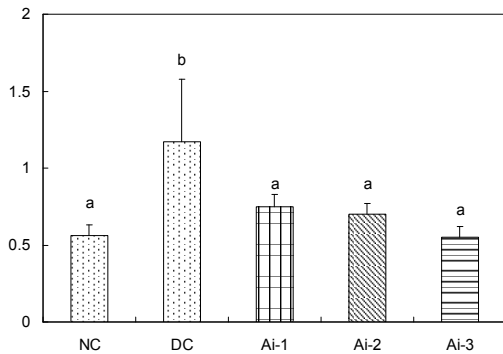


Fig. 4. Malondialdehyde (MDA) levels in liver of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means \pm SD. Bars with different superscripts are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

에서 유의적인 감소를 보였는데, 이는 더위지기 추출물의 투여가 동맥경화의 예방에 상당한 효과가 있을 것으로 판단된다.

간 MDA 함량

당뇨로 인해 생성된 활성산소는 지질과산화물에 의한 다불포화지방산과 반응한다(51). 증가된 지질과산화물은 세포막의 유동성을 감소시키고 membrane-bound enzymes와 수용체의 활성도를 변화시켜서 세포막 기능을 손상시킨다(52). 따라서 당뇨 시 산화적 손상을 억제하는 것은 매우 중요한 사항이라 할 수 있다.

STZ로 당뇨를 유발시키고 더위지기 추출물을 투여한 실험동물에게서 간에서의 산화적 손상의 지표인 MDA를 정량한 결과는 Fig. 4와 같이 나타났다. 간의 MDA 함량이 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 증가하였다. 당뇨대조군에 비해 Ai투여군에서는 모두 유의적인 감소 효과를 보였으며 투여용량이 증가할수록 지질과산화물 생성 억제효과도 높아졌다. 따라서 STZ로 당뇨가 유도된 실험동물에게서 나타나는 산화적 스트레스에 높은 항산화력을 기반으로 하여 스트레스를 경감시킴으로 인해 산화적 손상을 경감시켜 당뇨 합병증을 예방하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

간 항산화

당뇨병 상태에서 생긴 산화적 스트레스는 세포의 조직손상을 일으킨다. 이러한 활성산소는 SOD에 의해 반응성이 낮은 과산화수소로 전환되며, 이것은 다시 CAT 및 GSH-px에 의해서 물로 전환되어 해독화되고, GST도 유해산소해독에 관여하는 것으로 알려져 있다

SOD 활성도

SOD는 산화적 스트레스에 대한 세포의 방어에 일차적으로 관여하는 효소로서 superoxide anion(O_2^-)을 과산화수소로 전환시키는데 관여한다. 호기적 대사를 하는 생물체는 산소 유리기의 일종인 superoxide를 제거하는 효소인 SOD를 갖고 있어 산소 유리기 반응에 의한 손상에 대하여 어느

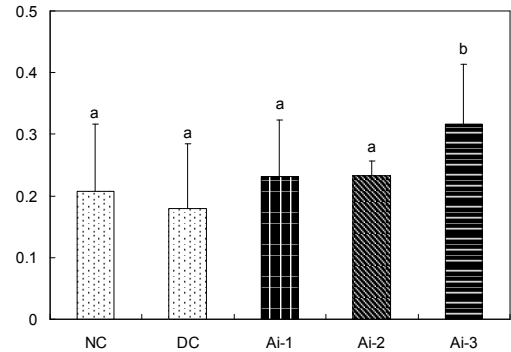


Fig. 5. Superoxide dismutase (SOD) activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means \pm SD. Bars with different superscripts are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

정도의 방어력을 유지하고 있으며(53), 비정상적으로 증가하는 산소 유리기의 제거를 위해 그 활성도가 높아지는 것으로 알려져 있다(22). 세포내 호흡작용의 부산물로서 생성되는 superoxide radical은 SOD 반응에 의해 제거됨으로써 세포를 보호한다(54).

본 실험에서 간장의 cytosol에서 SOD 활성도를 측정된 결과(Fig. 5) 정상군에 비해 당뇨대조군에서 감소하였으나 유의적인 차이는 없었다. 당뇨대조군에 비해 Ai-3투여군에서 유의적으로 증가하였다.

CAT 활성도

CAT는 과산화수소의 감소를 촉매하고 고도의 반응성이 강한 수산화기로부터 조직을 보호한다(55). CAT 활성도의 감소는 효소의 당화반응에 의한 불활성화가 원인이다(56). STZ 유발 당뇨쥐에서 CAT 활성도의 저하는 과산화수소의 축적을 일으킨다.

CAT 활성도는 정상군에 비해 당뇨대조군이 감소하였으며 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군을 제외한 Ai투여군에서 유의적으로 증가하였다(Fig. 6). 이 작용은 더위지기의 항산화적 요소에 의해 유세하게 나타났고 소거작용과 관련된 기전이 포함되어 있다.

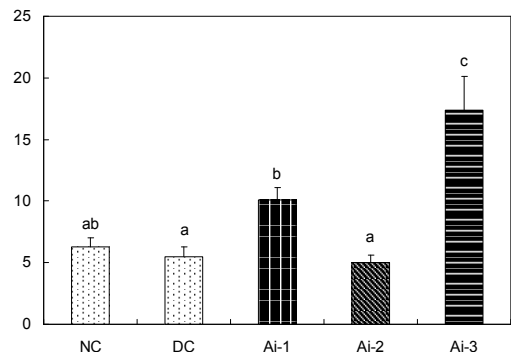


Fig. 6. CAT activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means \pm SD. Bars with different superscripts are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

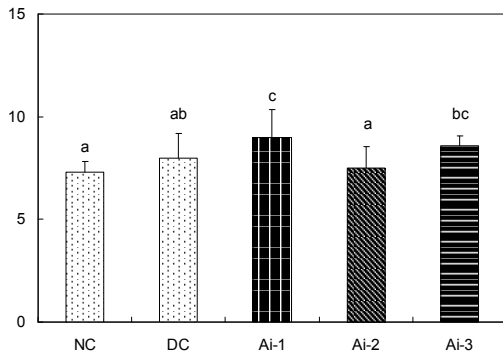


Fig. 7. Glutathione peroxidase (GSH-px) activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means±SD. Bars with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

SOD와 CAT 활성도가 정상군에 비해 당뇨대조군이 낮게 나타났는데 이와 같은 결과는 STZ 유도 당뇨쥐의 간에서 항산화효소계인 SOD와 CAT의 활성도의 감소를 보고한 선행 연구결과(30)와 일치하며, Kesavulu 등(57)도 유사한 결과를 보고하였다. 이는 STZ로 유도된 당뇨쥐에서 지질과산화물의 증가로 산화적손상이 가속화되고 이를 방어하기 위해 생체 내 유해산소 해독계 효소들의 활성도가 저하하는 것으로 해석된다.

GSH-px 활성도

간의 cytosol에서 GSH-px 활성도를 측정된 결과를 보면 정상군에 비해 당뇨대조군에서는 증가하였으나 유의적인 차이를 보이지는 않았다(Fig. 7). GSH-px 활성도의 저하가 당뇨 상태에서 발견되고 이것은 독성물질의 축적 때문에 나타난 결과를 초래한다. Saravanan과 Ponnuragan(58)은 당뇨 쥐의 간장에서 GSH-px 활성도의 감소를 보고하였다. 당뇨대조군에 비해 Ai-2투여군을 제외한 모든 실험군에서 증가하였으며 Ai-1투여군에서는 유의적으로 증가하였다.

GST 활성도

GST는 지질과산화물 등의 hydroperoxide를 lipid alcohol로 전환시킴으로써 무독화한다(59). GST 활성도를 측정된 결과(Fig. 8) 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 낮게 나타났으며, 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군에서 유의적으로 높게 나타났으며 용량의존적으로 각 군 간에 차이를 보였다. 이는 더위지기 추출물이 당뇨에 의해 감소된 항산화 효소인 GST의 활성도를 증가시키는 것으로 추정된다.

GR 활성도

GR은 GSH-px에 의해 생성된 GSSG를 NADPH로 소모하면서 GSH로 환원시키는 역할을 수행한다. GR 활성도의 감소는 과산화수소나 유기과산화물 환원에 사용되는 GSH의 재생산을 감소시킨다(60). 산화된 GSH를 환원형 GSH로 환원시키는 GR 활성도는 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적으로 감소하였다(Fig. 9). 본 실험에서는 당뇨대조군에

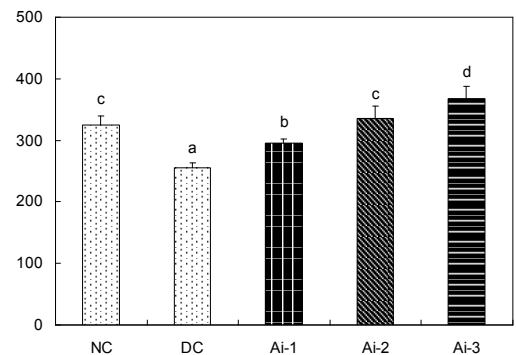


Fig. 8. Glutathione-S-transferase (GST) activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means±SD. Bars with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

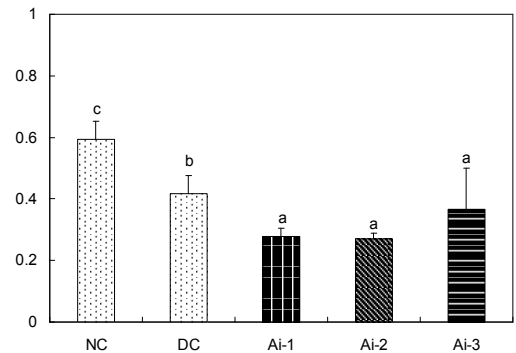


Fig. 9. Glutathione reductase (GR) activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means±SD. Bars with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

비해 모든 Ai투여군에서 유의적으로 감소하였다.

XOD 활성도

XOD는 hypoxanthine과 xanthine을 산화시켜 요산을 생성하는 반응의 촉매로 작용하는 과정에서 O₂⁻를 생성한다고 알려져 있다. O₂⁻로부터 생성된 과산화수소는 반응성이 높은 ·OH로 전환된다(61). XOD는 당뇨 및 고지혈증에 의해

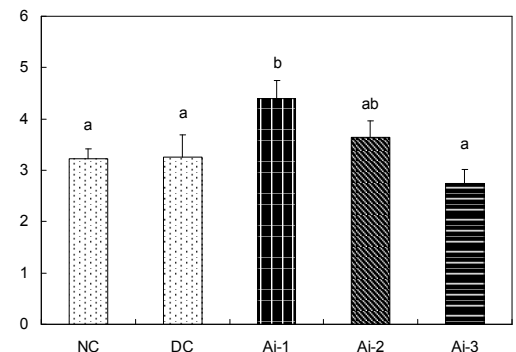


Fig. 10. Xanthin oxidase (XOD) activity in liver cytosol of normal and diabetic rats fed extract of *Artemisia iwayomogi*. Values are means±SD. Bars with different superscripts are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

서 활성도가 증가되어 유해활성산소를 증가시켜 산화적 스트레스를 유발시킨다(62).

정상군에 비해 당뇨대조군에서 약간 증가하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다(Fig. 10). 당뇨대조군에 비해 Ai-3투여군에서 감소하였으나 유의적인 차이는 보이지 않았다. 따라서 더위지기 추출물 3 g의 투여가 유해활성산소를 발생하는 당뇨에 의해 증가된 XOD 활성도를 감소시켜 산화적 스트레스를 감소시키는 것으로 추정된다.

요 약

더위지기 추출물이 STZ으로 유발된 당뇨쥐에서 혈당, 지질 및 항산화효소에 미치는 영향을 알아보기 위하여 용량(1 g, 2 g 및 3 g/kg b.w.)을 달리하여 14일간 경구투여한 실험에서 다음과 같은 결과를 얻었다. 정상군을 비롯한 당뇨유발군, 당뇨유발에 더위지기를 투여시킨 군을 14일간 실험한 결과 STZ 투여로 식이섭취량은 증가된 반면 체중은 감소되었는데, 더위지기 추출물을 2 g 투여 시 체중증가량의 변화는 관찰되지 않은 반면 식이섭취량은 억제되었다. 장기의 상대적인 중량비교에서 신장의 경우 당뇨대조군에 비해 더위지기 추출물을 1 g 투여 시 비대가 유의적으로 억제되었다. 당뇨로 인하여 증가된 ALT 활성도는 더위지기 추출물을 2 g과 3 g 투여 시, AST 활성도는 1 g과 3 g 투여 시 당뇨대조군에 비해 유의적으로 감소되었다. 혈장 포도당 함량은 실험 4일째부터 실험 14일째까지 당뇨대조군에 비해 더위지기 추출물을 2 g 투여함으로써 혈당치가 저하됨을 관찰할 수가 있었으며, 간의 글리코젠 함량도 더위지기 추출물을 2 g 투여 시 유의적으로 증가하였다. 혈장의 중성지방과 유리지방산 함량은 더위지기 추출물 2 g 투여 시 당뇨대조군에 비해 유의적으로 감소하였다. 동맥경화지수는 더위지기 추출물을 투여한 모든 당뇨실험군에서 유의적으로 저하되는 것으로 나타났다. 간의 MDA 함량이 모든 Ai투여군에서 당뇨대조군보다 유의적으로 감소하였다. 간에서의 항산화 효소 중 SOD 활성도는 당뇨대조군에 비해 더위지기 추출물을 3 g 투여 시 유의적으로 증가하였다. CAT와 GSH-px 활성도는 당뇨대조군에 비해 더위지기 추출물을 1 g과 3 g 투여 시 유의적으로 증가하였다. GST 활성도는 당뇨대조군에 비해 모든 Ai투여군이 유의적으로 높았으며 용량 의존적으로 차이를 보였다. 이상의 실험결과를 통해 더위지기 추출물은 당뇨로 인한 체중저하를 방지하고, STZ로 유도한 고혈당을 완화시키는 항당뇨작용과 더불어 항산화효소의 활성도를 증가시켜 산화스트레스 감소를 유도하여 고혈당에 의한 조직손상을 감소시켜 주는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 학술과학재단(KRF-2007-359-C00047)의 지

원에 의해 수행된 연구결과의 일부로 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Kim DJ. 2011. The epidemiology of diabetes in Korea. *Diabetes Metab J* 35: 303-308.
2. Korean Diabetes Association. 2007. Diabetes in Korea 2007. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus. Korean Diabetes Association, Seoul, Korea.
3. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. 2001. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 50: 1927-1937.
4. Yang JA, Kim SO, Choi JH, Kwag OG, Rhee SJ, Chang HW. 1998. Activities of phospholipase A₂ and cyclooxygenase, and syntheses of thromboxane and prostacyclin in streptozotocin induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 175-181.
5. Satoh K. 1978. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 90: 37-43.
6. Han HK, Yoon SJ, Kim GH. 2009. Effects of *Compositae* plants on plasma glucose and lipid level in streptozotocin induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 38: 674-682.
7. Han HK, Je HS, Kim GH. 2010. Effects of *Cirsium japonicum* powder on plasma glucose and lipid level in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J Food Sci Technol* 42: 343-349.
8. Park SK, Chung BH, Kim HS, Cho YG. 2005. Classification of *Artemisia* spp. collections based on morphological characters and RAPD analysis. *Korean J Med Crop Sci* 13: 278-286.
9. Nam SM, Ham SS, Oh DH, Kang IJ, Lee SY, Chung CK. 1998. Effects of *Artemisia iwayomogi* Kitamura ethanol extract on lowering serum and liver lipids in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 27: 338-343.
10. Park EJ, Nan JX, Kim JY, Kang HC, Choi JH, Lee SJ, Lee BH, Kim SJ, Lee JH, Kim YC, Sohn DH. 2000. The ethanol-soluble part of a hot-water extract from *Artemisia iwayomogi* inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J Pharm Pharmacol* 52: 875-881.
11. Song YE, Ryu JS, Chung JR, Kwak JS, Kim DH, Kim BS, Rim CW. 2001. Study on the biological activity of *Artemisia iwayomogi* Kitamura. *Korean J Med Crop Sci* 9: 116-123.
12. Lee JA, Sung HN, Jeon CH, Gill BC, Oh GS, Youn HJ, Park JH. 2008. A carbohydrate fraction, AIP1 from *Artemisia iwayomogi* suppresses pulmonary eosinophilia and Th2-type cytokine production in an ovalbumin-induced allergic asthma. Down-regulation of TNF- α expression in the lung. *Int Immunopharmacol* 8: 117-125.
13. Seo KS, Yun KW. 2008. Antioxidant activities of extracts from *Artemisia capillaris* Thunb. and *Artemisia iwayomogi* Kitam. used as Injin. *Korean J Plant Res* 21: 292-298.
14. Hwang TE. 2009. Changes in antioxidant activity during growth of *Artemisia iwayomogi*. *Korean J Med Crop Sci* 17: 286-292.
15. Ahn BY, Jung MY, Choi DS. 2009. Protective activities of fractions of water extract obtained from *Artemisia iwayomogi* Kitamura against oxidative stress-induced mutagenicity: correlation with their reactive oxygen scavenging

- activity. *Food Sci Biotechnol* 18: 849-854.
16. Reeves PG. 1997. Component of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr* 127: 838S-841S.
 17. Lee SS, Kim JW. 1999. Pharmacological studies on the water extract of fractions of *Lycium chinese* Mill. *Duksung Bull Pharm Sci* 2: 29-41.
 18. Bauer JD. 1982. *Clinical laboratory methods*. 9th ed. Ladig D, ed. Mosby Co., St. Louis, MO, USA. p 188-189.
 19. Reitman S, Frankel S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 28: 56-63.
 20. Hassid WZ, Abraham X. 1957. Chemical procedures for analysis of polysaccharides. In *Method in Enzymology*. Academic press, New York, NY, USA. Vol 3, p 34-50.
 21. Mihara M, Uchiyama M. 1978. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278.
 22. Marklund S, Marklund G. 1974. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* 47: 469-474.
 23. Aebi H. 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 105: 121-126.
 24. Lawrence RA, Burk RF. 1976. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 71: 952-958.
 25. Mavis RD, Stellwagen E. 1968. Purification and subunit structure of glutathione reductase from bakers' yeast. *J Biol Chem* 243: 809-814.
 26. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. 1974. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 249: 7130-7139.
 27. Bergmeyer HU, Gawehn K, Grassl M. 1974. *Methods of Enzymatic Analysis*. 2nd ed. Bergmeyer HU, ed. Academic Press Inc., New York, NY, USA. Vol 1. p 521-522.
 28. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
 29. Hakim ZS, Patel BK, Goyal RK. 1997. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 41: 353-360.
 30. Rajkumar L, Srinivasan N, Balasubramanian K, Govindarajulu P. 1991. Increased degradation of dermal collagen in diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 29: 1081-1083.
 31. 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.
 32. 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 Nutr* 27: 819-827.
 33. Dai S, Thompson KH, McNeill JH. 1994. One-year treatment of streptozotocin-induced diabetic rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Toxicol* 74: 101-109.
 34. Choi SH, Park JR. 2010. Lipid modulatory functions of cysteine compounds found in genus *Allium* plants in diabetic mice. *Korean J Food & Nutr* 23: 361-367.
 35. Seyer-Hansen K. 1977. Renal hypertrophy in experimental diabetes: relation to severity of diabetes. *Diabetologia* 13: 141-143.
 36. Steer KA, Sochor M, McLean P. 1985. Renal hypertrophy in experimental diabetes. Changes in pentose phosphate pathway activity. *Diabetes* 34: 485-490.
 37. Kim HS, Seong JH, Lee YG, Xie CL, Shin JM, Yoon HD. 2010. Improvements caused by silk sericin extract derived from silkworm in blood glucose and lipid concentration in diabetic rats. *Korean J Food & Nutr* 23: 392-398.
 38. Harvey JN, Jaffa AA, Margolius HS, Mayfield RK. 1990. Renal kallikrein and hemodynamic abnormalities of diabetic kidney. *Diabetes* 39: 299-304.
 39. Matkovic B, Kotorman M, Varga IS, Hai DQ, Varga C. 1998. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 85: 29-38.
 40. Kahn CR. 1985. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med* 36: 429-451.
 41. Reddi AS, Bollineni JS. 2001. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 59: 1342-1353.
 42. Golden S, Wals PA, Okajima F, Katz J. 1979. Glycogen synthesis by hepatocytes from diabetic rats. *Biochem J* 182: 727-734.
 43. Grover JK, Vats V, Yadav S. 2002. Effect of feeding aqueous extract of *Pterocarpus marsupium* on glycogen content of tissues and the key enzymes of carbohydrate metabolism. *Mol Cell Biochem* 241: 53-59.
 44. Pandit R, Phadke A, Jagtap A. 2010. Antidiabetic effect of *Ficus religiosa* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 128: 462-466.
 45. O'Meara NM, Devery RA, Owens D, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. 1990. Cholesterol metabolism in alloxan-induced diabetic rabbit. *Diabetes* 39: 626-633.
 46. Kim SH, Kang JS, Lee SJ, Chung YJ. 2008. Antidiabetic effect of Korean red ginseng by puffing process in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37: 701-707.
 47. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PW. 1996. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. *Metabolism* 45: 1267-1272.
 48. Boden G. 1997. Role of fatty acids in pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46: 3-10.
 49. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-358.
 50. Kannel WB, McGee DL. 1979. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 241: 2035-2038.
 51. Memişoğulları R, Bakan E. 2004. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 18: 193-197.
 52. Arulselvan P, Subramanian SP. 2007. Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic β -cells in experimental diabetes in rats. *Chem Biol Interact* 165: 155-164.
 53. Chow CK. 1979. Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems. *Am J Clin Nutr* 32: 1066-1081.
 54. Halliwell B, Gutteridge MC. 1985. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, Oxford, UK. p 166-170.
 55. Searle AJ, Wilson RL. 1980. Glutathione peroxidase: effect of superoxide, hydroxyl and bromine free radicals on enzyme activity. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 37: 213-217.
 56. Yan H, Harding JJ. 1997. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochem J* 328: 599-605.
 57. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. 2000.

- Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab* 26: 387-392.
58. Saravanan G, Ponmurugan P. 2011. Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats. *Chem Biol Interact* 189: 100-106.
59. Jakoby WB. 1978. The glutathione S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 46: 383-414.
60. Ulusu NN, Sahilli M, Avci A, Canbolat O, Ozansoy G, Ari N, Bali M, Stefek M, Stolc S, Gajdosik A, Karasu C. 2003. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defence during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of sotalone and vitamin E. *Neurochem Res* 28: 815-823.
61. Singh K, Pushpa A. 2005. Alterations in some antioxidant enzymes in cardiac tissue upon monosodium glutamate (MSG) administration to adult male mice. *Indian J Clin Biochem* 20: 43-46.
62. Urano S, Hoshi-Hashizume M, Tochigi N, Matsuo M, Shiraki M, Ito H. 1991. Vitamin E and the susceptibility of erythrocytes and reconstituted liposome to oxidative stress in aged diabetics. *Lipids* 26: 58-61.

(2012년 8월 31일 접수; 2012년 10월 9일 채택)