

스트렙토조토신으로 유도한 당뇨마우스에서 Sodium Butyrate의 혈당, 혈청 지질 성상 및 염증 억제에 미치는 영향

*윤 정 미

전남대학교 식품영양과학부

Effect of Sodium Butyrate on Blood Glucose, Serum Lipid Profile and Inflammation in Streptozotocin-induced Diabetic Mice

*Jung-Mi Yun

Dept. of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

Abstract

Sodium butyrate is a short-chain fatty acid derivative found in foods, such as Parmesan cheese and butter and is produced by anaerobic bacteria fermentation of dietary fibers in the large intestine. There have been reports that butyrate prevented obesity, protected insulin sensitivity, and ameliorated dyslipidemia in dietary obese mice. This study investigated the effects of sodium butyrate on fasting blood glucose level and serum lipid profile in streptozotocin(STZ)-induced diabetic mice. Male C57BL/6 mice were fed AIN-93G for four weeks prior to intraperitoneal injections with STZ (100 mg/kg body weight). Diabetic mice had supplements of 5% sodium butyrate for four weeks. The 5% sodium butyrate diet significantly improved fasting blood glucose level and lipid profile in STZ-induced diabetic mice. Inflammation has been recognized to decrease beta cell insulin secretion and increase insulin resistance. Circulating cytokines can directly affect beta cell function, leading to secretory dysfunction and increased apoptosis. Thus, anti-inflammatory therapies represented a potential approach for the therapy of diabetes and its complications. In this animal study, the 5% sodium butyrate supplementation also inhibited inflammatory cytokine production in STZ-induced diabetic mice. These results suggested that sodium butyrate can be a potential candidate for the prevention of diabetes and its complications.

Key words: sodium butyrate, streptozotocin, diabetes, blood glucose, lipid profile, inflammation

서 론

최근 경제성장과 더불어 국민소득이 증대됨에 따라 생활 습관병이 증가되는 추세이다. 생활 습관병 발생은 식생활을 포함한 생활환경 및 변화 각종 스트레스 증가와 고령화와 밀접한 연관이 있다. 그 중 당뇨병은 대표적인 만성 대사성 질환으로 유병율이 매우 높기 때문에 주목을 받고 있다(Rhee 등 2005; Schwarz PE 2005). 2010년 국민 건강통계에 의하면 우리나라 당뇨병의 유병율은 30세 이상 성인에서 10.1%이며,

남성이 11.3%, 여성이 9.0%로 나타났다(Ministry of Health and Welfare 2010).

당뇨병은 인슐린이 절대적 또는 상대적 결핍으로 인하여 야기되며, 여러 조직에서 인슐린 작용 저하에 의한 탄수화물, 지방, 단백질 등의 장애를 비롯하여 각종 병리학적 증세를 초래한다(Abrams 등 1982). 일반적으로 당뇨병에 의한 질병 및 대사증후군으로는 실명, 뇌졸중, 심근경색증, 만성신부전증 및 혈중 중성지방의 증가, HDL 콜레스테롤의 감소, LDL 콜레스테롤의 증가 등의 지질대사 이상을 들 수 있다(Hayden

* Corresponding author: Jung-Mi Yun, Dept. of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea.
Tel: +82-62-530-1330, E-mail: sosung75@gmail.com

& Reaven 2000; Treayway 등 2001). 또한 당뇨병은 대표적인 만성염증질환이다. 현재까지의 연구보고들에서 Type 1 and 2의 당뇨 환자들의 monocyte에서 염증성 사이토카인 Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)와 Interleukin 6(IL-6)이 급격히 증가하고 있음이 확인되었고, 또한 염증인자의 전사인자인 Nuclear Factor- κ B(NF- κ B)도 활성화 되었음이 보고되고 있다. 또한 여러 식이인자들에 의해서 이러한 염증기전을 억제함으로써 당뇨병 합병증을 예방할 수 있다는 보고도 제시되고 있는 실정이다(Ruderman 등 1992; Lontchi-Yimagou 등 2013; Jain 등 2003; Devaraj 등 2006; Miao 등 2004; Yun 등 2011). 따라서 현재까지의 연구들을 볼 때 비록 현재까지도 당뇨병의 염증 분자학적 기전이 명백하게 밝혀지지 않았지만, 염증성 사이토카인들의 생성 저해는 당뇨합병증을 억제하고 예방할 수 있는 좋은 치료 방안이 될 수 있다. 최근 들어 천연물에 대한 항당뇨 효능에 관하여 관심이 높아지고 있고, 고혈당으로 인한 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고 그 기전을 규명하기 위해, 여러 식이인자들이 탐색되고 있다(Jain 등 2009). Sodium butyrate($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$)는 단쇄 지방산의 유도체로서, 버터, 파마산 치즈 등에서 발견된다. Butyrate는 대장에서 혐기성 장내세균에 의해서 식이섬유가 발효되어 생성된다고 보고된다. 이의 건강에 대한 유용성에 대한 연구가 다각도로 진행되고 있는데, Gao 등(2009)에 의하면 butyrate 급여는 비만 쥐에서 이상 지질 혈증을 개선하고, 인슐린 감수성을 증가시킨다고 보고된바 있다.

현재까지 당뇨 쥐에서 sodium butyrate를 급여하고, 혈당 강하를 비롯하여 항염증의 연구는 미비한 실정이다. 본 연구의 목적은 sodium butyrate를 이용하여 당뇨병 모델 쥐에서의 염증유전자의 분비 및 혈당, 지질농도에 어떠한 영향을 미치는지를 연구하는 것으로, 이를 위하여 STZ로 당뇨를 유발한 마우스에게 5% sodium butyrate 식이를 급여하였을 때 체중과 지질대사, 그리고 염증 개선에 어떠한 효과를 보이는지를 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험동물 사육, STZ를 이용한 당뇨병 유발 및 실험 식이

8주령 C57BL/6계 수컷 쥐(180~200 g)를 Biogenomics사 (Seoul, Korea)로부터 구입하여 사용하였다. 마우스를 10일간 고형식이(AIN-93G)로 적응기간을 두었다. 당뇨병의 유도는 10일간 적응이 끝난 뒤 정상대조군(Vehicle, V)은 0.05 M citric acid buffer 용액(pH 4.5)을 복강 내에 주사하였다. 실험군은 STZ(100 mg/kg body weight) 주사 후 7일에 혈당치가 350 mg/dL 내외되는 쥐를 선별하여 난괴법(randomized block design)

으로 실험군당 10마리씩 임의 배치하여 총 4주간 각 실험 식이를 4주간 급여하였다. STZ-V(streptozotocin vehicle, n=10), STZ-5% SB(5% sodium butyrate 식이군, n=10)로 나누어 각 실험 식이를 4주간 급여하였다. 본 실험에 사용된 sodium butyrate는 Sigma Aldrich에서 구입하여 사용하였다. 본 실험에 사용한 기본식은 AIN-93G(Reeves 등 1993)의 식이조성에 준하였다. 식이와 식수는 자유롭게 섭취(ad libitum)하도록 하였고, 모든 실험식은 사육 기간 동안 냉장보관하였다. 동물 사육실의 환경은 항온($22\pm 2^\circ\text{C}$), 항습($50\pm 5\%$), 12시간 간격(08:00~20:00)의 광주기로 일정한 조건을 유지하였다. 식이섭취량은 실험 식이를 시작한 날을 기준으로 일주일에 한 번씩 일정한 시간에 측정하였고, 체중 증가량은 실험식이 개시일을 시작으로 충분한 양의 사료와 물을 급여하면서 2주일에 한 번씩 일정시간에 측정하였다.

2. 혈장 분리 및 장기 채취

실험이 종료된 실험동물은 16시간 절식시킨 후 에테르를 흡입시켜 마취시킨 다음, 안와정맥총(orbital plexus)으로부터 혈액을 채취하고 헤파린 처리된 혈액은 $600\times\text{g}(4^\circ\text{C})$ 에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 분리한 혈청은 -70°C 에서 냉동 보관하면서 분석에 이용하였다. 채혈이 끝난 후 각 장기 조직을 적출하여 0.9% 생리식염수에 세척한 다음, 여과지로 물기를 제거하고 무게를 측정하였다. 즉시 액체질소로 급냉시켜 -70°C 에 보관하였다.

3. 혈당 및 혈청유리지방산, 지질농도 등의 함량 측정

혈당 측정은 2주에 1회 16시간의 절식 후 꼬리 채혈하여 cholesterol, triglyceride, glucose, non-esterified fatty acid, ketone body 등을 측정하였다.

혈당농도는 실험기간 동안 매주 혈당 측정기(Accu-Chek Active 601, Roche, Mannheim, Germany)로 측정하였고, 혈당 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 Sigma Plot 8.0 program(Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA)을 사용하여 계산하였다. 혈청 생화학치는 Han 등(2009)의 방법에 준하여 측정하였다. Free fatty acid(FFA)는 acetyl CoA synthase-acetyl CoA oxidase 효소방법으로 Modular analytics P(Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. Total cholesterol(TC), Low-density lipoprotein-cholesterol(LDL-C), High-density lipoprotein-cholesterol(HDL-C), Triglyceride(TG)는 효소법을 이용하여 ADVIA 1650 Analyzer(Bayer, shiga, Japan)를 이용하여 측정하였다.

4. 혈청의 염증성 사이토카인 측정

분리된 혈청을 이용하여 염증성 사이토카인을 측정하였다. TNF- α 와 IL-6는 ELISA assay kits(Abcam, Cambridge, MA,

USA)를 사용하여 제조사가 제시한 방법에 준수하여 측정하였다. 사이토카인 수준은 각 assay에 대한 표준정량곡선을 작성한 후 산출하였다. 결과는 독립된 3회 실험값들의 평균으로 나타내었다

5. Western blot

분리된 혈청단백질은 BCA protein assay kit(Pierce, IL, USA)을 이용하여 정량하였다. 8 µg 혈청단백질을 10% polyacrylamide gel electrophoresis(the Mini Protein 3 Cell system, Bio-Rad, CA, USA)에서 크기에 따라 분리하였다. 전기 영동된 gel은 nitrocellulose membrane(Scheicher & Schnell BioScience, Germany)으로 이동시켰다. Membrane은 blocking buffer(10 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween 20, 3% nonfat dry milk)로 2시간 동안 상온에서 incubation한 후, TBST(20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L HCl, 0.1% Tween-20, pH 7.5)로 10분간 3회 씻어 주었다. 이 후 membrane은 blocking buffer로 희석된 항체(1:1,000)와 함께 실온에서 2시간 incubation되었다. 실험에 사용된 항체는 Cell Signaling Technology(Beverly, MA, USA)에서 구입하였다. Incubation이 끝난 membrane을 TBST로 10분간 3회 행구었다. 그 다음, anti-rabbit HRP-conjugated antibody를 blocking buffer(1:2,000)로 희석하여 membrane을 1시간 동안 incubation하였고, TBST로 각 10분간 3회 행구었다. Antibody에 결합된 단백질들의 시그널은 SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate(Pierce, IL, USA)로 전개시켰고, LAS-3000 luminescent image analyzer(Fuji Photo Film Co. Ltd., Japan)를 이용하여 chemiluminescence 방법을 통하여 가시화하였다.

6. 통계처리

본 연구에서 얻어진 결과는 SPSS program for Windows version 17.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 분석하였고, 분석결과는 mean ± SE로 나타내었다. 각 군의 결과값에 대해 one-way ANOVA 분석 후 Duncan's multiple range test와 Dunnett's test를 이용하여 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$ 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

결과 및 고찰

1. Sodium butyrate 첨가 식이가 식이섭취량, 체중에 미치는 영향

5% sodium butyrate을 첨가 식이가 STZ로 유도된 당뇨 쥐의 체중, 식이 섭취량 등에 미치는 영향은 Table 1 및 Fig. 1과 같다. 당뇨 대조구(STZ-V)의 경우, 증체량이 control(V)보다 낮아지는 것은 STZ가 췌장 내 β-세포를 선택적으로 파괴함으로써 인슐린의 합성이 저하되며, 이로 인해 초래되는 당 대

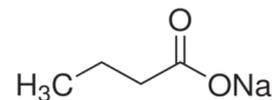
Table 1. Effect of diets added with 5% sodium butyrate on diet intake in STZ-induced mouse

Week	Diet Intake (g/day)		
	0.05 M citrate	STZ-V	STZ-5% sodium butyrate
1	4.0±0.2 ^{1a}	4.2±0.2 ^a	4.4±0.2 ^a
2	4.0±0.2 ^a	4.5±0.2 ^a	4.3±0.2 ^a
3	5.4±0.2 ^a	5.8±0.1 ^b	5.0±0.2 ^a
4	4.7±0.2 ^a	6.7±0.2 ^b	4.9±0.4 ^a
Total average	4.5±0.1 ^a	4.8±0.3 ^a	4.5±0.2 ^a

Values are mean ± standard error (n=10)

Different alphabets in each values show statistically significant difference ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test

A



B

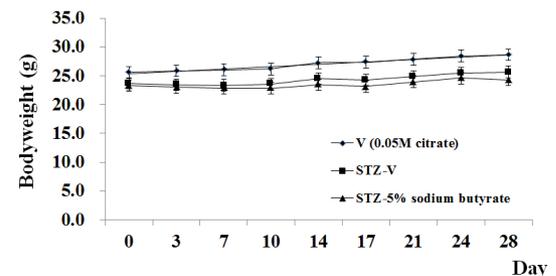


Fig. 1. Effect of diets added with 5% sodium butyrate on weight in STZ-induced mice. The (A) is structure of sodium butyrate. Results are shown as mean ± S.D. of five different experiments (B).

사의 불균형, 체지방의 과잉 분해 및 체단백의 지속적인 소실로 인해 다소간의 체중 감소 현상이 나타나는 것으로 보고되고 있다(Odaka & Matsuo 1992). 그러나 본 연구에서 STZ로 당뇨를 유발한 마우스에게 5% sodium butyrate를 급여했을 때 체중과 식이섭취량에서는 크게 유의적 차이가 없음을 확인하였다.

2. Sodium butyrate 첨가 식이가 STZ로 유발된 당뇨 쥐의 부검 후 장기 무게에 미치는 영향

5% Sodium butyrate 첨가 식이가 STZ로 유발한 당뇨 쥐의 장기 무게에 미치는 영향은 Fig. 2와 같다. 장기 무게에 미치는 영향은 당뇨 시 간의 중량 증가는 인슐린 결핍으로 체지방

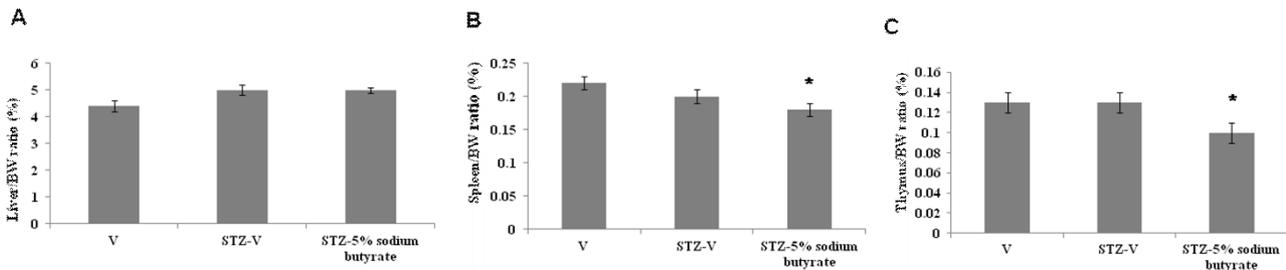


Fig. 2. Effect of diets added with 5% sodium butyrate on organ weight in STZ-induced mice. Results are shown as mean \pm S.D. of five different experiments (B). Results are shown as mean \pm S.D. of five different experiments (B). V is vehicle, STZ-V is streptozotocin vehicle. * p <0.05 compared to STZ-V, ** p <0.01 compared to STZ-V.

분해가 증가되고, 분해된 유리지방산이 간에서 중성지방의 합성에 이용되어 지방 축적이 증가되기 때문이며 즉, STZ에 의한 당뇨 쥐는 인슐린의 분비가 감소되면서 당 대사의 불균형을 초래하며, 간 등이 비대해진다고 알려져 있으나(Han 등 2009; Shin 등 2008), 그러나 본 연구에서는 간의 장기 무게에서는 크게 실험군 간에 유의적인 차이가 없었고, 쥐의 장기 중에서 비장과 흉선의 무게는 0.5% sodium butyrate 첨가 식이군에서 유의적으로 낮아짐을 알 수 있었다(p <0.05).

3. Sodium butyrate 첨가 식이가 STZ로 유발된 당뇨 쥐의 혈당, 혈청유리지방산 및 지질농도에 미치는 영향

5% sodium butyrate를 첨가했을 때 STZ로 유발된 당뇨 쥐의 혈당, 혈청유리지방산 및 지질 농도에 미치는 영향은 Fig. 3과 같다. 5% sodium butyrate를 첨가했을 때 총 콜레스테롤 농도와 HDL 콜레스테롤 농도는 대조군에 비해 유의적인 차이가 나타나지 않았다(p <0.05). 그리고 5% sodium butyrate를 첨가했을 때 유의적으로 혈당 강하 효과를 보였으며, 또한 중성지방, LDL-cholesterol, 유리지방산 등이 감소됨을 알 수 있었다(p <0.05). 또한 대조군에 비해 유의적 차이가 나지 않았으나, 5% sodium butyrate를 처리했을 때 혈청 ketone body의 양도 다소 감소함을 알 수 있었다.

당뇨병 환자의 경우, 당 이용능이 저하됨으로써 지방조직의 분해와 유리지방산이 증가하고, 증가된 지방산은 말초조직의 인슐린 수용체 활성을 저해하여 LDL 분해를 감소시킴으로써 혈중 콜레스테롤의 함량 증가를 유발한다(Kim 등 2008). 이러한 고농도의 혈중 콜레스테롤과 중성지방 함량에 의한 고지혈증은 당뇨병에 수반되는 합병증으로, 이로 인한 동맥경화증은 당뇨병 환자 사망의 가장 큰 원인이 되고 있다. 또한 이상지질혈증은 당뇨에서 cardiovascular disease를 일으키는 주요 인자가 되고 있다. 당뇨가 수반하는 지질 변화는 유리지방산을 증가시키고, 이는 부차적으로 인슐린 저항성을 증가시킨다는 보고가 있다(Levy RI 1991). 현재 본 연구의 결과들은 sodium butyrate가 이상지질혈증에 긍정적인 영향을 가져왔고,

이는 sodium butyrate 첨가 식이가 STZ로 유발된 당뇨 쥐의 혈청지질 조성을 개선하는 효과가 있는 것으로 판단된다.

4. Sodium butyrate 첨가 식이가 STZ로 유발된 당뇨 쥐의 혈액에서의 염증성 사이토카인 분비에 대한 영향

당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 대표적 만성 염증질환이다. 제1형과 제2형 당뇨병환자의 monocyte에서 염증성 사이토카인 TNF- α 와 IL-6가 급격히 증가되는 것이 확인되었다(Jain 등 2009; Kim 등 2012). 명백한 분자학적 기전 규명이 남아있진 하나, 염증성 사이토카인들의 생성 저해는 당뇨합병증을 억제하고 예방할 수 있는 좋은 치료 방안이 될 수 있다. 본 연구에서 STZ 처리 후 당뇨 쥐에서 대조군에 비해 높은 수치의 혈액 내의 염증성 사이토카인이 측정되었고, 이는 Fig. 4A와 4B에서 보여지는 것처럼 5% sodium butyrate 처리 후 혈청에서의 대표적인 염증인자인 TNF- α 와 IL-6의 활성이 억제됨을 확인할 수 있었다(p <0.05). 또한 Fig. 4C의 immunoblot을 이용하여 혈액내의 TNF- α 와 IL-6의 단백질 발현 정도를 측정한 결과, Fig. 4A와 4B와 같이 일치된 결과를 확인할 수 있었다. 즉, 당뇨병 환경에서 sodium butyrate 급여 시 고혈당으로 인한 염증성 사이토카인의 생성을 저해하여 당뇨병의 악화를 예방할 수 있음을 시사한다.

요 약

본 동물실험은 STZ로 유도한 C57BL/6에게 5% sodium butyrate를 급여했을 때 항당뇨 및 항염증 효과를 연구하고자 하였다. 본 연구에서 STZ로 당뇨를 유발한 마우스에게 5% sodium butyrate를 급여했을 때 체중과 식이섭취량에서는 크게 유의적 차이가 없음을 확인하였다(p <0.05). STZ에 의한 당뇨 쥐는 인슐린의 분비가 감소되면서 당대사의 불균형을 초래하며 간 등이 비대해진다고 알려져 있으나, 본 연구에서는 간의 장기 무게에서는 크게 실험군 간에 유의적인 차이가 없었다(p <0.05). 또한 비장과 흉선의 무게는 0.5% sodium butyrate 첨

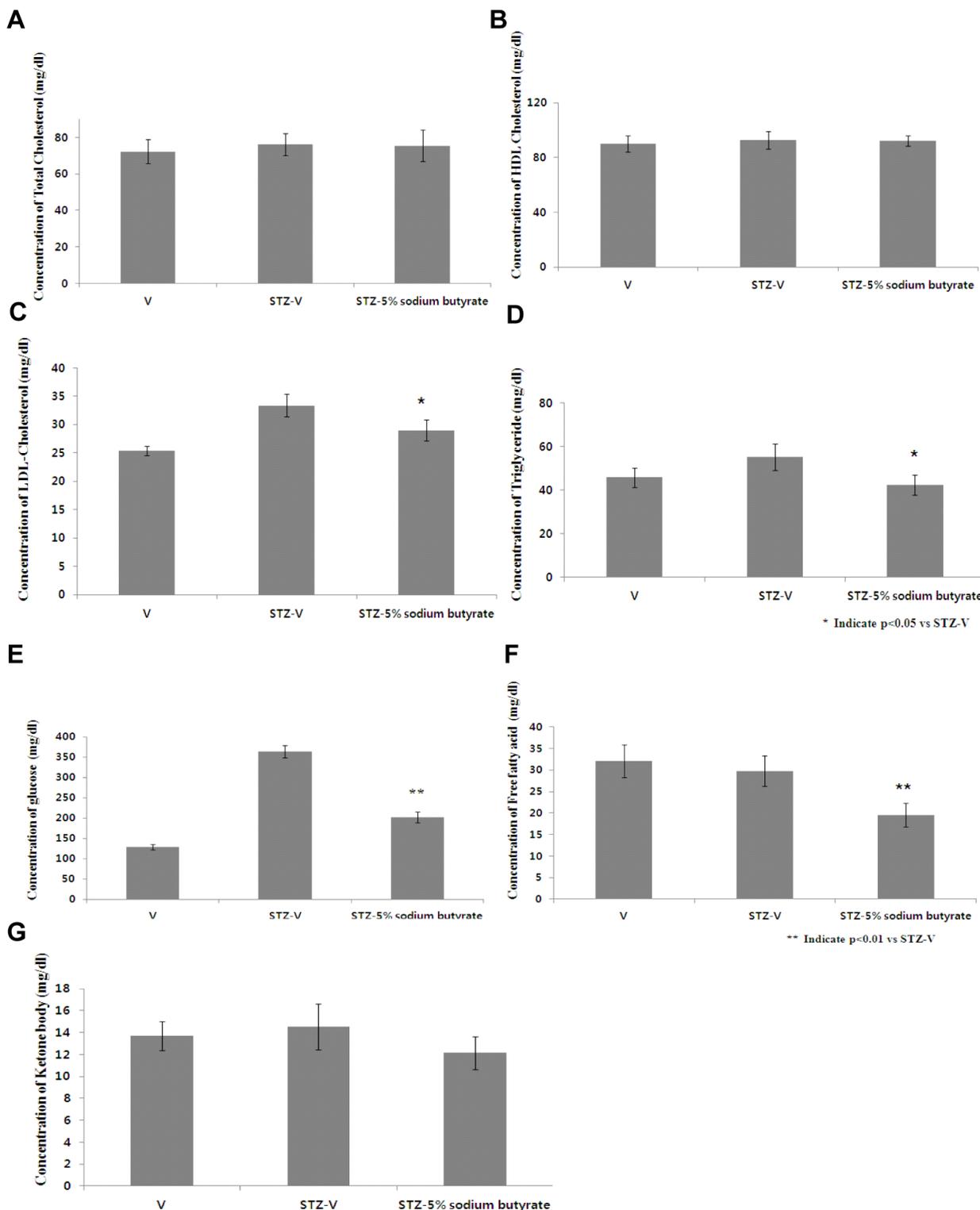


Fig. 3. Effect of diets added with 5% sodium butyrate on total cholesterol (A), HDL cholesterol (B), LDL cholesterol (C), triglyceride (D), blood glucose (E), free fatty acid (F), ketone body level (G) in STZ-induced mice. Results are shown as mean \pm S.D. of five different experiments (B). Results are shown as mean \pm S.D. of five different experiments (B). V is vehicle, STZ-V is streptozotocin vehicle. * $p < 0.05$ compared to STZ-V, ** $p < 0.01$ compared to STZ-V.

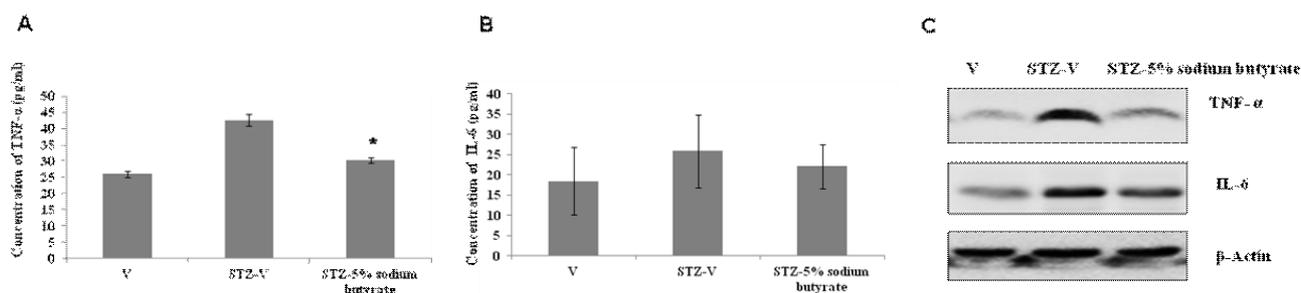


Fig. 4. Effect of diets added with 5% sodium butyrate on inflammatory cytokine of serum in STZ-induced mice. Cytokine levels in the media were measured with ELISA assay kit according to the manufacturer's instructions. Values were calculated based on a standard curve constructed for the assay. Results are shown as mean \pm S.D. of five different experiments (A-B). V is vehicle, STZ-V is streptozotocin vehicle. * $p < 0.05$ compared to STZ-V. TNF- α level was evaluated by western blot analysis as described in the methods. Equal loading of protein was confirmed by stripping the immunoblot and reprobing it for β -actin protein. The immunoblots shown here are representative of 3 independent experiments (C)

가 식이군에서 유의적으로 낮아짐을 알 수 있었다($p < 0.05$). 당뇨병은 염증 상태에서 고혈당으로 인하여 monocyte에서는 여러 염증성 사이토카인이 분비가 활성화된다. TNF- α , IL-6 등은 염증성 사이토카인으로서 혈관염증의 중요한 마커로 인식되고 있고, 당뇨병 환자들은 이러한 염증성 사이토카인이 높은 수준으로 활성화 된다. STZ 처리 시 마우스 혈청에서의 염증성 사이토카인의 분비 및 발현이 증가되었으나, 5% sodium butyrate를 급여했을 때 염증성 사이토카인의 분비 및 발현이 저해됨을 확인할 수 있었다. 본 연구는 sodium butyrate 보충은 당뇨병이 유발된 동물모델에서 혈청지질 농도 및 혈당 조절, 염증 상태를 개선에 다소간의 효과가 있는 것으로 나타났다. 이에 따라 당뇨병과 같은 만성적인 대사질환 개선에 sodium butyrate가 효과적인 식이인자가 될 것으로 생각된다. 그러나 앞으로 더 명확한 효능을 탐색하기 위해서 시료 첨가수준의 다각화 및 여러 가지 보완연구가 필요할 것으로 생각 된다.

감사의 글

이 논문은 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2014R1A1A2059288).

References

- Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. 2006. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 55:74-79
- Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, Cefalu WT, Ye J. 2009. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 58:1509-1517
- Han Ck, Kim SS, Choi SY, Park JH, Lee BH. 2009. Effects of rice added with mulberry leaves and fruit on blood glucose, body fat and serum lipid levels in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 38:1336-1341
- Han HK, Yoon SJ, Kim GH. 2009. Effects of composite plants on plasma glucose and lipid level in streptozotocin induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 38:674-682
- 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
- Jain SK, Kannan K, Lim G, Matthew-Greer J, McVie R, Bocchini JA. 2003. Elevated blood interleukin-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care* 26:2139-2143
- Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. 2009. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal* 11:241-249
- Kim HJ, Kim SH, Yun JM. 2012. Fisetin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production by epigenetic mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med; Article ID 639469*
- Levy RI. 1991. Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease; present status and future prospects. *Clin Chem* 27:653-662

- Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. 2013. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep* 13:435-444
- Miao F, Gonzalo IG, Lanting L, Natarajan R. 2004. *In vivo* chromatin remodeling events leading to inflammatory gene transcription under diabetic conditions. *J Bio Chem* 279: 18091-1809
- Ministry of Health and Welfare. 2010. Korea Health Statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES V-1). Ministry of Health and Welfare, Korea
- Odaka H, Matsuo T. 1992. Ameliorating effects of an intestinal disaccharidase inhibitor, AO-128, in streptozotocin-diabetic rats. *J Jpn Soc Nutr Sci* 45:33-38
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. 1993. AIN-93 purified diets for laboratory rodent: final report of the American Institute Nutrition Ad Hoc Writing Committee in the reformulation of the AIN-76A rodent diets. *J Nutr* 123:1939-1951
- Rhee SY, Kim YS, Oh S, Choi WH, Park JE, Jeong WJ. 2005. Diabcare Aisa 2001-Korea country report on outcome data and analysis. *Korean J Intern Med* 20:48-54.
- Ruderman N, Williamson JR, Brownlee M. 1992. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 6:2905-2914
- Schwarz PE. 2005. Report from the congress of the American Diabetes Association (ADA). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:475-479
- Shin JW, Lee SI, Woo MH, Kim SD. 2008. Effect of ethanol extracts of goat's bread on streptozotocin induced diabetic symptoms and oxidative stress in rats. *J East Asian Soc Dietary Life* 18:939-948
- Treayway JL, Mendys P, Hoover Dj. 2001. Glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 10:439-454
- Yun JM, Jialal I, Devaraj S. 2011. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem* 22:450-458

Received 20 October, 2014

Revised 22 October, 2014

Accepted 24 October, 2014