



Streptozotocin을 이용한 제1형 당뇨 유발 흰쥐에서 KIOM-79의 효과

이종혁¹, 윤상필^{2,3}, 김진숙⁴, 장인엽^{5,*}

¹제주대학교 의학전문대학원 의학과, ²제주대학교 의학전문대학원 해부학교실, ³제주대학교 의과학연구소,
⁴한국한의학연구원 한약연구부, ⁵조선대학교 의과대학 해부학교실

Effects of KIOM-79 on streptozotocin-induced insulin-dependent diabetes in Sprague-Dawley rats by Jong Hyuk Lee¹, Sang-Pil Yoon^{2,3}, Jin-Sook Kim⁴, In-Youb Chang^{5,*}(¹Medical course, School of Medicine, Jeju National University; ²Department of Anatomy, School of Medicine, Jeju National University; ³Institute for Medical Science, Jeju National University; ⁴Herbal Medicine Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine; ⁵Department of Anatomy, School of Medicine, Chosun University, Republic of Korea)

Abstract We investigated the effect of KIOM-79, 80% ethanolic extract of herbal prescription isolated from *Magnolia officinalis*, *Pueraria lobata*, *Glycyrrhiza uralensis*, and *Euphorbia peginensis*, on streptozotocin-induced diabetes in Sprague-Dawley rats. The rats were treated orally with KIOM-79 (500 mg/kg/day) 1) for 3 days prior to streptozotocin (60 mg/kg, intraperitoneal) injection or 2) for 9 weeks after establishing diabetes model to examine acute and chronic effects on hyperglycemia and biochemical variables, respectively. As a result, KIOM-79 had little effects on hyperglycemic changes in acute model. Sexual comparison, however, showed reduced hyperglycemia in female rats, especially 24 hours after streptozotocin injection with or without KIOM-79 pretreatment. In chronic model, streptozotocin-induced hyperglycemia was well established, but KIOM-79 treatment showed no statistically significant effects on all variables. Thus, based on our findings KIOM-79 might have little effects on streptozotocin-induced insulin-dependent diabetes although it has been known to have hypoglycemic and anti-diabetic effects on non-insulin-dependent diabetes models.

Key words: KIOM-79, Diabetes, Streptozotocin, Insulin

서 론

대한당뇨병학회에서 2018년 발표한 ‘Diabetes Fact Sheet in Korea 2018’¹⁾에 따르면 30세 이상 성인 중 14.4%, 약 501만 명이 당뇨병을 갖고 있고, 65세 이상으로 한정할 경우 29.8%가 당뇨병으로 진단되었다. 그러나 당뇨병 유병자 중 43%가, 당뇨병 진단자 중 9.2%가 치료를 받지 않았다고 보고되는 등 우리

나라 문화에서 자가 치료 등 당뇨병의 치료에 영향을 주는 인자가 있을 것이라고 생각할 수 있다.

Son 등²⁾은 한국한의학연구원에서 운영하는 데이터베이스인 전통의학정보포털(oasis.kiom.re.kr)을 통해 당뇨병의 한의학적 치료에 대한 최근 국내 실험연구를 분석하였다. 2013년부터 2016년까지 발표된 실험논문에서 대부분의 단미제 및 복합제가 혈당 조절에 효과가 있다고 하였지만, 당뇨병성 신증 등 만성 합병증을 실험대상으로 한 경우는 8.3% (24편 중 2편)에 불과하였다.

KIOM-79는 전통적으로 염증성 질병의 치료에 이용되어 온 후박(*Magnolia officinalis*), 갈근(*Pueraria lobata*), 감초(*Glycyrrhiza uralensis*), 대극(*Euphorbia peginensis*)의 복합추출물

Received: October 23, 2018; Revised: November 6, 2018; Accepted: November 7, 2018

*Correspondence to : In-Youb Chang
Department of Anatomy, College of Medicine, Chosun University, 309
Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61452, Republic of Korea
Tel: 82-62-230-6283, FAX: 82-62-233-6337
E-mail: iyjang@chosun.ac.kr

이다.³⁾ 각각의 추출물 또는 분리한 단일물질의 효과가 확인된 바 있다. 후박의 magnolol은 소염작용,⁴⁾ 갈근에서 분리한 iso-flavonoid는 항당뇨 및 항산화,^{5,6)} 감초는 항염증 및 항동맥경화 효과⁷⁾가 보고되었다.

KIOM-79가 당뇨병의 치료에 도움이 될 것인지를 확인하는 선행 연구들을 검토하였다. 흰쥐 이자 베타세포(rat pancreatic beta-cell, RINm5F)를 대상으로 streptozotocin 자극에 대해 KIOM-79 처치는 MnSOD (mitochondrial manganese superoxide dismutase) 및 HO-1 (heme oxygenase-1)과 같은 다양한 항산화 효과를, mitochondrial membrane potential (Delta psi) 검사 결과 미토콘드리아 기능 이상을 개선하였다.⁸⁻¹⁰⁾ 당뇨 조건에서 생쥐 혈관사이세포(mesangial cell)에 KIOM-79를 처치하면 MAPK/ERK1/2 경로를 통해 TGF- β 발현을 억제하고, 섬유화를 개선하였다.¹¹⁾ 특히 혈관사이세포에서의 결과는 당뇨병 만성합병증의 하나인 당뇨병성 신증 발생을 예방할 수 있는 가능성을 시사하였다.

전통의학정보포털에서 검색된 한방 약제를 이용한 동물 실험의 경우, 최근 10년간 사용된 당뇨병 모델 68건 중 제1형 당뇨병 모델이 49건(72.06%)에 달하였다.^{2,12)} 그럼에도 불구하고 제1형 당뇨병 모델을 이용한 KIOM-79의 항당뇨 효과에 대한 연구는 현재까지 보고된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 streptozotocin을 이용하여 제1형 당뇨병 모델을 구축하고, 이 과정에 KIOM-79 투여가 항당뇨 효과를 보이는지를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

한국한의학연구원에서 제공된 KIOM-79를 사용하였다. 후박, 갈근, 감초, 대극은 2003년 서울 경동시장에서 수집된 것으로 동정 후 증거표본(고유표본 1240, 2, 7, 207)이 한국한의학연구원 한약제제부 표본실에 보관되어 있다. KIOM-79 추출법은 Kim 등³⁾에 자세히 기술되었다. 추출물은 감압농축기로 농축한 후 냉동 건조되었고, 이 시료를 증류수에 녹여 실험에 이용하였다.

실험동물

Sprague-Dawley계 흰쥐(8~10주령)를 다물사이언스(대전, 대한민국)에서 구입하여 사용하였다. 실험동물은 12시간 주기로 명암을 조절한 환경에서 물과 음식을 자유롭게 먹을 수 있게 하였다. 동물 실험에 대한 모든 과정은 제주대학교 동물실

험윤리위원회의 승인을 받았다(2010-0037).

당뇨 유발 모델(Fig. 1)

제1형 당뇨 유발을 위해 이전에 보고된 것^{13,14)}처럼 streptozotocin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) 60 mg/kg을 복강 내로 주사하였다.

급성 모델(Fig. 1A)을 위해 streptozotocin 투여 3일 전부터 매일 KIOM-79 (500 mg/kg) 또는 증류수를 직접 Zonde를 통해 투여하였다. 실험동물은 암수 각각 6마리씩을 배정하였다. 혈당은 streptozotocin 투여 직전부터 투여 후 72시간까지 정해진 시간에 꼬리정맥에서 채취한 혈액으로 혈당계(Glucotrend2 glucometer, Roche, UK)를 이용하여 측정하였다(glucose dye oxidoreductase법). 추가 검사를 위해 정해진 시간별로 암수 각 1마리씩을 희생하였다.

만성 모델의 경우(Fig. 1B) 수컷 흰쥐에 동일한 방법으로 streptozotocin 투여 3일후부터 10주 동안 고혈당(300 mg/dL)이 확인된 개체를 무작위로 매일 KIOM-79 (500 mg/kg) 또는 증류수를 직접 Zonde를 통해 투여하는 군으로 배정하였다(n=3/군). 당뇨를 유발하지 않은 생후 6개월의 흰쥐를 정상대조군으로 이용하였다(n=3). 이후 9주 동안 매 주 꼬리정맥을 통해 혈당계를 이용하여 혈당을 측정하였다. 9주가 지난 후 각 개체는 마취 상태에서 혈액을 채취하여 생화학적 검사를 진행하였다. 당화혈색소(HbA1c) 측정에는 nycocard-HbA1c reader (Axis-Shield, Norway)를 이용하였다. 생화학적 검사에

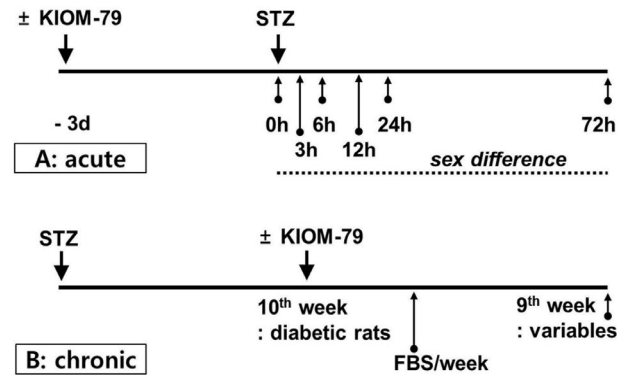


Figure 1. Experimental schema. A. Acute model. KIOM-79 or vehicle was daily pretreated 3 days before streptozotocin (STZ) injection (60 mg/kg, intraperitoneally). Blood glucose (BG) was checked at 0, 3, 6, 12, 24 and 72 hr after STZ injection. Sex differences were also analyzed secondarily. B. Chronic model. 10 weeks after STZ injection, hyperglycemic diabetic rats were randomly divided into vehicle and KIOM-79 groups. KIOM-79 or vehicle was daily treated per os by zoned. Blood glucose levels were checked every week, and biochemical variables were checked at the end of the experiment. FBS, fasting blood sugar.

는 신장기능(BUN, Creatinine), 간기능(AST, ALT), 지질(총 콜레스테롤(TC), 중성지방(TG))이 포함되었고, 의료법인 녹십자(경기도, 대한민국)에서 ADVIA 1650 autoanalyzer(Bayer, Japan)를 이용하여 측정하였다.

통계처리

결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 검사 시간별로 대조

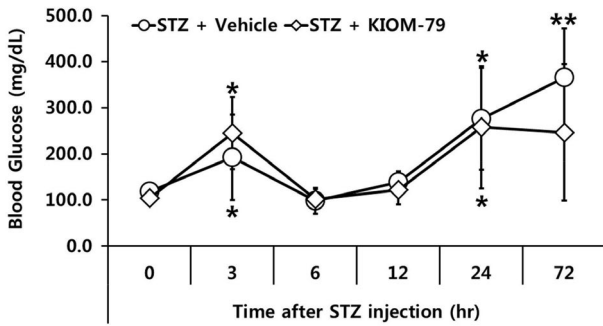


Figure 2. Time course of blood glucose levels with or without once daily oral administration of KIOM-79 (500 mg/kg) 3 days prior to streptozotocin (STZ) injection for 3 days with scheduled time. No statistical significance observed between vehicle and KIOM-79 treatment group, but appeared during time-course of each group. Data were expressed as mean ± SD. *p < 0.05, **p < 0.01 vs 0 hr.

군과 실험군 사이의 통계적 차이는 t분석법(t test; Microsoft Excel)으로 유의성을 조사하였다.

결 과

급성 모델

Streptozotocin 투여 전 혈당은 대조군 118.8±11.2 mg/dL, KIOM-79군 104.8±11.5 mg/dL이었다. Streptozotocin 투여 후 3, 6, 12, 24, 72시간에 측정된 혈당은 대조군에서 각각 192.3±92.8, 98.3±28.1, 138.5±24.0, 276.2±110.6, 365.9±105.9 mg/dL, KIOM-79군에서 각각 244.9±78.23, 102.2±21.23, 122.4±32.43, 257.7±132.2, 246.5±147.7 mg/dL이었다. 두 군 모두에서 streptozotocin 투여 후 3시간에 유의하게 혈당이 증가하였고(p < 0.05), 이후 12시간까지 정상과 비슷한 수준으로 감소하였다가, 24시간부터 다시 유의하게 증가하였다(p < 0.05, p < 0.01; Fig. 2). KIOM-79 처치군과 대조군 사이에서는 통계적 유의성을 발견하지 못하였다.

급성 모델의 혈당 변화를 암수로 나누어 다시 분석하였다. 대조군(Fig. 3A)의 경우 암수에서 각각 113.8±8.9, 175.0±51.8, 75.6±22.6, 134.2±19.9, 207.5±114.2, 280.3±46.3 mg/dL과 123.0±11.9, 206.7±120.5, 117.2±15.0, 142.2±28.2, 313.6±93.2, 440.1±82.7 mg/dL을 보였다. 시간에 따른

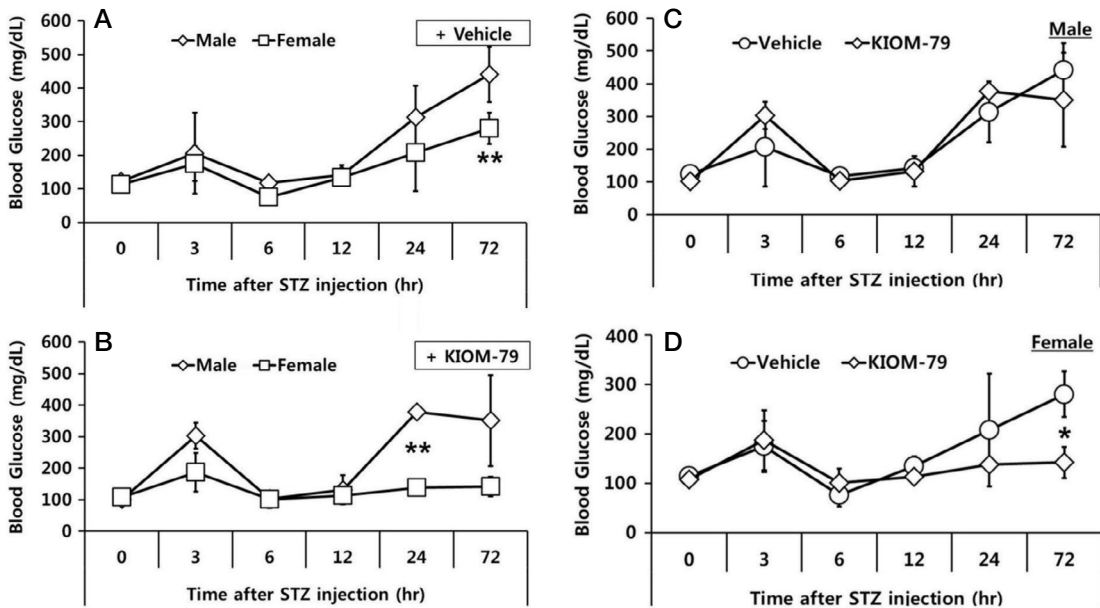


Figure 3. Secondary analysis on time course of blood glucose (BG) levels in acute model. KIOM-79 pretreatment showed sex-dependent differences on BG levels after streptozotocin (STZ) injection, although it requires more number of animals. Data were expressed as mean ± SD. A and B. Female rats showed significantly lower level of BG (**p < 0.01) than male rats after STZ injection regardless of the pretreatment of KIOM-79. C and D. Female rats only showed considerably lower level of BG (*p < 0.05) with KIOM-79 pretreatment after STZ injection.

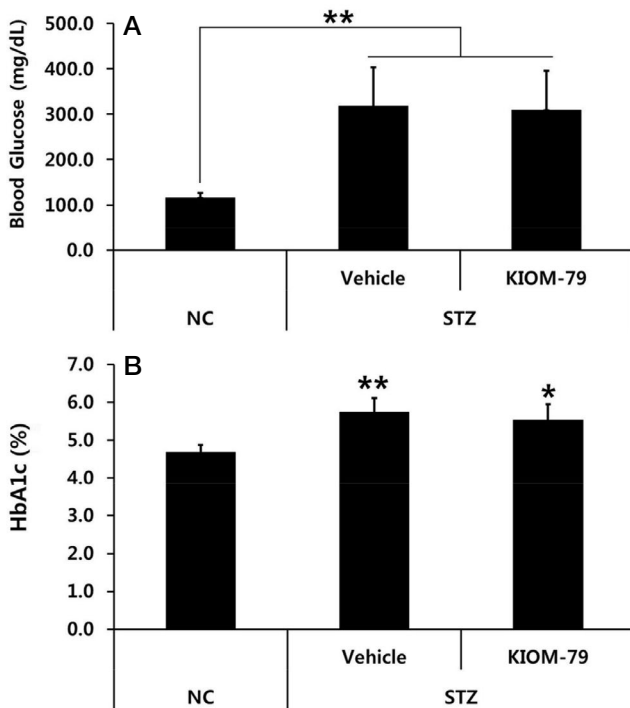


Figure 4. Overall blood glucose levels at the end of the experiment of chronic model. Peripheral blood glucose (A, appeared as mean value during all experimental period) and glycated hemoglobin (HbA1c) (B, checked at the end of the experiment) increased with streptozotocin (STZ) injection (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ vs negative control (NC)). There was no statistical difference between vehicle and KIOM-79 group after STZ injection.

혈당 변화는 전체 동물에서의 결과와 비슷했고, 암수 간 비교에서는 streptozotocin 투여 후 72시간에 암컷 흰쥐에서 유의하게 낮은 혈당을 보였다($p < 0.01$). KIOM-79군(Fig. 3B)의 경우 암수에서 각각 107.8 ± 13.8 , 187.0 ± 60.7 , 101.0 ± 28.1 , 112.8 ± 10.5 , 137.7 ± 10.3 , 142.0 ± 31.1 mg/dL과 101.7 ± 8.7 , 302.8 ± 41.6 , 103.4 ± 14.9 , 132.0 ± 45.8 , 377.7 ± 18.9 , 351.0 ± 144.3 mg/dL을 보였다. 암수 간 비교에서 streptozotocin 투여 후 3시간 및 24시간에 암컷 흰쥐에서 유의하게 낮은 혈당을 보였다($p < 0.01$). 이 결과를 다시 KIOM-79 처치 여부에 따라 비교하였다. 수컷(Fig. 3C)에서는 KIOM-79 처치가 혈당에 차이를 보이지 않았지만, 암컷(Fig. 3D)에서는 KIOM-79 전처치가 유의하게 혈당을 감소시켰다($p < 0.05$).

만성 모델

만성 모델을 위해 선택된 정상 대조군의 혈당은 116.1 ± 10.4 mg/dL, streptozotocin 투여 10주 후까지 고혈당이 유지된 개체의 평균 혈당은 479.6 ± 86.6 mg/dL이었다. 이후 증류수 또는 KIOM-79를 투여하면서 9주간 유지한 실험군의 전체 실험

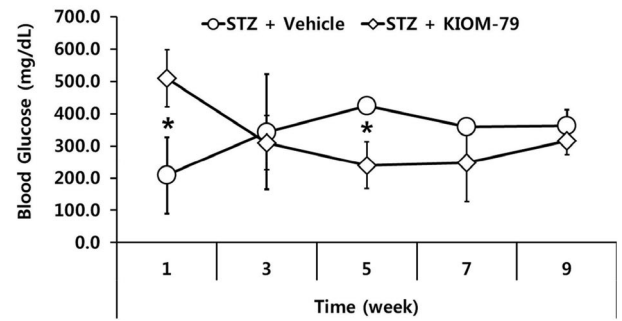


Figure 5. Time course of blood glucose levels with or without once daily oral administration of KIOM-79 (500 mg/kg) for 9 weeks in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Early responses on BG were different from each group (* $p < 0.05$ vs vehicle). Data were expressed as mean \pm SD.

기간 동안의 평균 혈당은 각각 317.8 ± 85.3 과 309.2 ± 86.4 mg/dL이었다(Fig. 4A). 당화혈색소는 정상 대조군 4.7 ± 0.2 , 당뇨군 5.8 ± 0.4 , KIOM-79군 $5.5 \pm 0.4\%$ 로 측정되었다(Fig. 4B). 혈당 측정과 당화혈색소 모두 만성 모델에서 실험 기간 동안 고혈당이 유지된 상태였음을 증명하고 있다.

실험 기간 중 두 군 사이 혈당을 비교한 결과, 투여 1주 및 5주에 유의한 차이가 발견되었다(Fig. 5). KIOM-79 투여 1주에 측정된 혈당은 증류수군 208.7 ± 118.7 mg/dL, KIOM-79군 510.3 ± 88.5 mg/dL로 KIOM-79군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 이후 각 군의 혈당은 반대로 변화하였고, 투여 5주에 측정된 혈당은 증류수군 425.3 ± 15.6 mg/dL, KIOM-79군 240.0 ± 72.7 mg/dL로 KIOM-79군에서 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 다른 시기에 측정된 결과는 통계적 유의성을 보이지 않았다.

생화학적 검사 결과는 Table 1에 요약하였다. 신장기능, 간기능, 지질과 관련된 모든 지표에서 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 크레아티닌이 KIOM-79 투여군에서 감소하였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.076$ vs 정상대조군). 반대로 중성지방은 KIOM-79 투여군에서 증가하였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.061$ vs 정상대조군, $p = 0.058$ vs 당뇨군).

다만, 이 결과들은 용혈로 인해 검사결과가 달라졌을 가능성이 있다는 녹십자 의료재단의 검사 보고로 인해 결과 그대로 신뢰할 수는 없었다.

기타 결과

예정된 시간에 동물들을 희생하여 조직을 채취하였지만, 혈당 및 생화학적 검사에서 유의한 차이를 발견하지 못하였기 때문에 조직을 이용한 추가 검사는 시행하지 않았다.

Table 1. Biochemical variables in normal and diabetic rats with or without long-term treatment of KIOM-79

Variables	Negative Control	STZ + Vehicle	STZ + KIOM-79
BUN (mg/dL)	28.77 ± 1.43	32.68 ± 8.70	27.20 ± 0.46
Creatinine (mg/dL)	0.97 ± 0.12	0.93 ± 0.15	0.77 ± 0.06
AST (U/L)*	283.00 ± 10.44	294.00 ± 47.96	224.67 ± 69.29
ALT (U/L)	77.67 ± 6.51	70.00 ± 11.83	67.33 ± 3.21
Total cholesterol (mg/dL)	122.67 ± 4.93	111.00 ± 10.36	122.33 ± 11.93
Triglyceride (mg/dL)	80.67 ± 9.07	89.75 ± 25.94	197.67 ± 54.52

*AST values might be increased due to hemolysis (which was reported by Green Cross Reference Lab). Results were expressed as mean ± SD. STZ, streptozotocin

고찰

본 연구에 사용한 streptozotocin 용량은 선택적으로 이자섬 베타세포에 DNA 손상을 유발하기 때문에 제1형 당뇨병을 유발하는데 이용되었다.^{13,14} Streptozotocin 투여 후 약 3시간부터 이자섬 베타세포가 손상을 받았고, 약 12시간이 지나면 거의 모든 베타세포가 파괴되었다. 이에 따라 손상이 시작된 시점에 일시적으로 혈당이 증가하였다가 6~12시간에 파괴된 베타세포에서 유리된 인슐린에 의해 일시적으로 감소하고, 24시간 이후에는 인슐린 부족으로 인해 지속적으로 혈당이 증가하는 양상을 보인다.

본 실험에서도 유사한 혈당 변화를 보여 streptozotocin 투여에 의한 급성 모델이 잘 유도되었음을 확인하였다. KIOM-79 전처치군에서도 유사한 혈당 변화를 보였지만, 혈당은 대조군에 비해 낮았다. 다만, 대조군과 KIOM-79 전처치군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 이 결과를 성에 따른 차이가 있는지 추가로 분석하였다. 급성 모델의 전체 실험기간 동안 혈당 변화 양상은 비슷하게 나타났지만, streptozotocin 투여 24시간 이후부터 암컷 흰쥐에서 유의하게 혈당이 낮게 측정되었다.

암수 간 혈당 반응의 차이가 의미가 있는 지표인지 확인하였다. 'Diabetes Fact Sheet in Korea 2018'¹¹⁾에서 당뇨병 유병율은 성별에 따라 30세 이상 남자 15.8%, 여자 13.0%으로 차이를 보였지만, 65세 이상의 경우 남녀 모두 29.8%의 유병율을 보인다. 30세 이상 성인에서 혈당(당화혈색소 6.5% 미만), 혈압(140/85 mmHg 미만), 콜레스테롤(LDL 100 mg/dL 미만)이 모두 조절된 당뇨병 통합관리율은 8.4%였다. 남자의 경우 9.6%인데 반해 여자의 경우 7.1%에 불과하였다. 당뇨병과 관련된 지표 중 비만, 복부비만이 여성이 심했고, 고콜레스테롤 혈증의 조절율이 남성에 비해 낮았다.

과거 당뇨병에 대한 유전적 소인 중 성별이 영향을 줄 것으로 제시된 바 있다. 여성의 성호르몬은 인슐린 감수성에 영향을 준다. 임신기간에 높은 혈중 에스트로젠(estrogen)과 프로

게스테론(progesterone) 농도로 인해 내당능 장애를 일으키거나 급격히 악화시키기도 한다.¹⁵ 건강한 여성에서도 경구나 정맥 투여 포도당에 대한 내당능 검사에서 인슐린 감수성 장애가 보고되었다.¹⁶ 그러나 생쥐에서는 이자 또는 배양 이자조직에 에스트라디올(estradiol)과 프로게스테론(progesterone)을 처리하면 인슐린 분비와 포도당 자극에 대한 인슐린 반응이 증가한다.¹⁷ Kim 등¹⁸⁾은 키토산올리고당을 이용해 성인 남녀의 혈당 변화를 보고하였다. 여성에서 식후 30분과 120분에 남성에 비해 현저한 혈당 감소효과가 관찰되었지만, 식후 혈당의 변화 형태와 식전 혈당에 대한 증가치는 유의한 차이를 보이지 않았다. 즉, 성별 차이를 확인할 수 없었다. 결과적으로 현재까지 암수 사이의 혈당 변화의 차이에 대한 학술적 근거를 찾기 어려웠다. 앞으로 추가 실험을 통해 암수 사이의 변화를 세심하게 살펴볼 필요가 있겠다.

만성 모델과 관련하여 당뇨병성 신증에 대한 KIOM-79 효과에 대한 논문은 2편만이 보고되었다. Kim 등¹⁹⁾은 Goto-Kakizaki rat, Kim 등²⁰⁾은 Zucker diabetic fatty rat를 대상으로 하였는데, 이들 흰쥐는 제2형 당뇨병인 인슐린 비의존성 당뇨병 및 인슐린 저항성 실험에 사용되는 실험동물이다. 각각 14주와 12주 동안 KIOM-79를 처리한 결과 혈당 및 당화혈색소 감소와 단백질 개선 효과가 보고되었다. 더불어 섬유화 관련 지표가 감소하였는데, 이는 TGF- β 활성 저하와 연관된다고 보고되었다. 본 연구는 streptozotocin을 이용한 제1형 당뇨병, 즉 인슐린 의존성 당뇨병 모델을 이용하였다. 제2형 당뇨병 모델과 달리 제1형 당뇨병 모델에서 KIOM-79는 유의한 혈당 강하 효과를 보이지 않았다. 이는 KIOM-79의 작용에 인슐린 또는 인슐린 유사체와 같은 체내 물질이 중요한 역할을 할 것으로 생각되는 부분이었다.

전통의학정보포털에서 검색된 논문 중 신독성, 간독성, 약물의 급성 독성 반응을 함께 연구한 논문은 16.7% (24편 중 4편)에 불과했다. 현재 치료용으로 사용되는 한약재들이 안전하다는 전제하에 실험이 진행되는 것으로 보이나, 한약의 안정성 측면에서 실험연구나 임상실험 시 독성 반응이 함께 진행되어

야 한다고 제시된 바 있다.²⁾ Kim 등²⁰⁾의 실험에서 12주 동안의 KIOM-79 투여가 간 기능(AST, ALT)과 지질(총콜레스테롤, 중성지방 등)에 영향을 미치지 않았다. 본 연구에서도 9주간의 KIOM-79 투여는 간 기능, 신 기능, 지질에 영향을 주지 않았다. 따라서 KIOM-79를 만성적으로 사용하여도 간이나 신장 기능에 직접적인 영향을 주지 않을 것으로 생각할 수 있었다. 그러나 중성지방의 경우 통계적 유의성은 발견되지 않았지만, 그 상승폭이 상당하였다는 측면에서 KIOM-79 장기 복용이 중성지방 및 지질 대상에 미치는 영향에 대해서는 더 세심한 연구를 계획해야 할 것으로 보인다. 더불어 생체에서 대용량을 이용한 급성 독성 반응에 대한 연구는 이루어지지 않았기 때문에 이에 대한 추가 연구는 필요할 것으로 생각하였다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 급성 모델의 경우, 실험 후반에 측정된 실험동물의 수가 줄어들어서 그 통계 처리에 영향을 주었을 것으로 생각한다. 특히 암수 사이의 차이를 비교할 때는 72시간에 그 수가 각각 2마리까지 줄어 그 의미가 없었다. 만성 모델 역시 급성 모델에서 차이를 발견할 수 없었기 때문에 그 수를 각 3마리로 제한한 결과 대체로 유의성이 나타나지 않았다($p=0.07$). 그러나 이런 결과는 실험 동물 수를 늘리면 상당 부분 해결할 수 있을 것으로 생각하였다. 특히, 만성 모델을 대상으로 한 실험에서 KIOM-79 처리 5주 이내의 변화가 통계적으로 유의하였다. 혈당 변화만을 근거로 한다면, KIOM-79 처치는 초기에 다소 혈당을 증가시킬 수 있고, 5주 이내에 혈당을 떨어뜨리는 효과를 보였다. 따라서 다음 실험을 위해 KIOM-79 투여 후 5주 이내의 결과에 집중하는 실험을 설계한다면 KIOM-79의 작용 기전에 대한 유의한 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각하였다.

본 연구는 흰쥐에서 streptozotocin을 이용한 제1형 당뇨병 모델 유도 전후로 KIOM-79를 투여하여, 그 항당뇨 효과를 관찰하고자 계획되었다. 급성 모델에서 KIOM-79 투여는 streptozotocin에 의한 혈당 변화에 영향을 주지 않았다. 다만, 암컷 흰쥐에서 수컷 흰쥐에 비해 유의하게 낮은 혈당을 보였다. 만성 모델에서 장기간 KIOM-79 투여는 혈당을 비롯한 신 기능, 간기능, 지질 대사에 영향을 주지 않았다. 다만 KIOM-79 투여 첫 5주간의 변화는 유의한 차이가 있었다. 따라서 KIOM-79는 제1형 당뇨병에 직접적인 항당뇨 효과를 갖지 못한다고 생각하였다. 제2형 당뇨병 모델에서 유의한 결과가 보고되었다는 점에서 KIOM-79의 작용기전에 인슐린의 존재가 필요할 것이라고 생각할 수 있었다. 따라서 이 부분에 대한 보다 세밀한 실험 설계를 통해 추가 실험이 진행되어야 할 것이다.

ACKNOWLEDGEMENT

이 논문은 과학기술부 지원(M 10413010001)으로 연구되었음.

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2018. Korean Diabetes Association. 2018. P 1-40. Available from: URL <http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?category=A&code=admin&number=1546&mode=view>
2. Son AH, Koh JY, Lee DK, Shin HS. Review of domestic experimental studies of Korean medicine treatment for diabetes mellitus since 2013. *J Int Korean Med* 2017;38:10-9.
3. Kim JS, Jang DS, Jeon YJ, You HJ, Park KH, Ming J, et al. Inhibition of p65 nuclear translocation by KIOM-79. *Kor J Anat* 2006;39:103-10.
4. Wang JP, Hsu MF, Raung SI, Chen CC, Kuo JS, Teng CM. Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1992;346:707-12.
5. Miyazawa M, Sakano K, Nakamura S, Kosaka H. Antimutagenic activity of isoflavone from *Pueraria lobata*. *J Agric Food Chem* 2001;49:336-41.
6. Lee KT, Sohn IC, Kim YK, Choi JH, Choi JW, Park HJ, et al. Tectorigenin, an isoflavone of *Pueraria thunbergiana* BENTH., induces differentiation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Biol Pharm Bull* 2001;24:1117-21.
7. Wang ZY, Nixon DW. Licorice and cancer. *Nutr Cancer* 2001;39:1-11.
8. Kang KA, Lee KH, Kim SY, Kim HS, Kim JS, Hyun JW. Cytoprotective effects of KIOM-79 on streptozotocin induced cell damage by inhibiting ERK and AP-1. *Biol Pharm Bull* 2007;30:852-8.
9. Kang KA, Kim JS, Zhang R, Piao MJ, Ko DO, Wang ZH, et al. Induction of heme oxygenase-1 by plant extract KIOM-79 via Akt pathway and NF-E2 related factor 2 in pancreatic beta-cells. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:1392-9.
10. Kang KA, Kim JS, Zhang R, Piao MJ, Ko DO, Wang ZH, et al. Effect of KIOM-79 against mitochondrial damage induced by streptozotocin in pancreatic beta-cells. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72:1201-8.
11. Jung DH, Kim YS, Kim JS. KIOM-79 prevents S100b-induced TGF-beta1 and fibronectin expression in mouse mesangial cells. *J Ethnopharmacol* 2009;125:374-9.
12. Kim DH, Park SC, Lee JH, Lee HY, Cho MK, Choi JY, et al. Recent research trends in Korean medicine treatment of diabetes mellitus – Focusing on domestic articles from 2008 to 2013. *Korean J Orient Int Med* 2013;34:240-55.

13. Ku YP, Jin M, Kim KH, Ahn YJ, Yoon SP, You HJ, et al. Immunolocalization of 8-OHdG and OGG1 in pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochem* 2009;111:138-44.
14. Kim JN, Chang IY, Kim HI, Yoon SP. Long-term effects of chitosan oligosaccharide in streptozotocin-induced diabetic rats. *Islets* 2009;1:111-6.
15. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:24-8.
16. Diamond MP, Simonson DC, DeFronzo RA. Menstrual cyclicality has a profound effect on glucose homeostasis. *Fertil Steril* 1989; 52:204-8.
17. El Seifi S, Green IC, Perrin D. Insulin release and steroid-hormone binding isolated islets of Langerhans in the rat: effects of ovariectomy. *J Endocrinol* 1981;90:59-67.
18. Kim JW, Lee KJ, Yoon SP. Sexual comparison of decreased postprandial glucose concentration with chitosan-oligosaccharides. *J Chitin Chitosan* 2007;12:222-7.
19. Kim CS, Sohn EJ, Kim YS, Jung DH, Jang DS, Lee YM, et al. Effects of KIOM-79 on hyperglycemia and diabetic nephropathy in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Ethnopharm* 2007;111:240-7.
20. Kim YS, Kim J, Kim CS, Sohn EJ, Lee YM, Jeong IH, et al. KIOM-79, an inhibitor of AGEs-protein cross-linking, prevents progression of nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;1:761859.