

## 고탄수화물 식이투여 마우스에서 누에추출물이 소장내의 $\alpha$ -glycosidase 활성에 미치는 영향

정성현 · 김미선 · 류강선\*

경희대학교 약학대학 약물학교실, \*잠사곤충연구소

## Effect of Silkworm Extract on Intestinal $\alpha$ -Glycosidase Activity in Mice Administered with a High Carbohydrate-containing Diet

Sung Hyun Chung, Mee Sun Kim and Kang Sun Ryu

\*College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

\*National Sericulture & Entomology Research Institute, RDA, Suwon, 441-100, Korea

### ABSTRACT

The effects of silkworm extract on body weight, blood glucose and insulin levels, and an intestinal glycosidase activity were studied in high carbohydrate diet administered mice. Hyperglycemia and hyperinsulinemia represented in high carbohydrate diet administered mice disappeared when silkworm extract(50 mg) was added to 100 g diet for 10 week period. These results suggest that silkworm extract may resolve the insulin resistance by lowering serum insulin level resulting from inhibition of intestinal glycosidase activity. Silkworm extract coadministered with high carbohydrate diet to mice for 10 weeks significantly induced maltase, sucrase and lactase activities, especially middle and distal portion. Further studies about regulatory mechanisms of glycosidase by silkworm extract are needed.

Key words : Silkworm, Glycosidase, Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, High carbohydrate diet

### 緒 論

산업화된 사회는 생활습관의 서구화가 가속되면서 영양의 과다섭취와 더불어 운동부족으로 인해 비만 환자의 숫자가 꾸준히 증가하는 추세이다. 비만은 각종 성인병의 원인이 되는데 특히 당뇨병과 고혈압의 주요 원인으로 지적되고 있다. 1990년 인구센서스를 기준으로 우리나라 표준인구로 보정한 당뇨병 및 내당능장애 유병율은 각각 7.4%와 9.7% 이었다. 이 연구에서 남자가 여자보다 유병율이 높았고(10.8% vs 7.9%), 비만할수록, 직업상 활동도가 낮을수록, 가족력이 있을 때, 고혈압이 있을 때, 혈중 중성지방이 높을 때 그리고 간기능이상일 때 당뇨병의 유병율이 높다고 보고하고 있다(이, 1995).

당뇨병은 크게 인슐린의존형인 제1형과 비인슐린

의존형인 제2형으로 분류되며 우리나라의 경우는 제2형이 84%이상을 차지하는 것으로 추정된다. 제2형 당뇨병환자의 병인이 인슐린저항성과 인슐린 결핍이라는 것은 이미 잘 알려진 사실이나 두가지 병인중 주된 원인이 무엇인지 또는 두 병인이 동시에 작용하여 당뇨병이 발생되는지에 대한 명확한 결론은 아직 내려지지 않은 상태이다(Port; 1991, Cerasi; 1995).

고혈당과 고인슐린혈증으로 대표되는 인슐린저항성은 고혈압, 복부비만증, 지질이상증(고중성지방혈증, 고저밀도 지질단백혈증), 고노산혈증 등과 흔히 복합적으로 나타난다. 특히 비만한 사람에서는 인슐린저항성이 증가되고 이를 보상하기 위한 기전으로 인슐린분비가 증가하여 고인슐린혈증을 일으킨다. 이렇게 발생된 고인슐린혈증은 심혈관계질환의 주요 원인이 될 수 있기 때문에 비만증의 해결은 곧 인슐

린저항성의 문제를 해결할 수 있는 좋은 방법이 된다.

소장내의  $\alpha$ -glycosidase는 전분과 서당같은 당류들의 가수분해를 일으켜 식후 혈당치의 상승에 중요한 역할을 담당하고 있는 효소이다. Acarbose는 현재 임상에서 당뇨치료제로 사용되는 약제로서 기전적으로 소장내  $\alpha$ -glycosidase 효소작용을 경쟁적으로 억제하여 식후 혈당상승을 저해하고 결과 인슐린분비를 감소시키는 활성을 나타낸다(Puls, *et al.* 1980) Vasselli *et al.*(1983)등은 유전적으로 비만인 동물모델(fa/fa rats)에 acarbose를 주었을 때 고혈당을 예방하고 혈중 인슐린치를 감소시킴을 보고한 바 있다.

정 등(1995)과 송(1997)은 5령3일 동결건조누에와 누에오줌이 시험관내와 생체내에서 소장내  $\alpha$ -glycosidase 활성을 억제하여 전분, 맥아당 혹은 서당부하시 혈당상승에 저해활성이 탁월함을 밝힌 바 있다. 본 연구에서는 고탄수화물식이를 장기간 마우스에 섭취시켜 고혈당과 고인슐린혈증을 유도하고 이를 이용하여  $\alpha$ -glycosidase 억제작용이 탁월한 것으로 알려진 누에 분획물을 식이와 함께 투여하였을 때 체중변화, 혈중 포도당 및 인슐린농도와 소장내  $\alpha$ -glycosidase 부위별 효소활성등을 정상식이를 먹인군과 비교해 보았다.

## 材料 및 方法

### 1. 누에추출물의 제조

농촌진흥청 잠사곤충연구소로부터 제공받은 동결건조 누에분말을 80% 메탄올로 3시간동안 3회 반복하여 추출하고 모든 여액을 합하여 감압농축하여 메탄올추출액으로 하였다. 메탄올추출액에 에칠아세테이트와 증류수를 같은 비율로 넣고 분획하여 클로로필을 제거한 수층을 얻었다. 이를 다시 메탄올가용부와 비가용부로 나누어 메탄올가용부를 감압농축하여 추출물을 얻어 본 실험에 사용하였다.

### 2. 실험동물 및 식이

3주령 마우스를 4개군으로 다음과 같이 나누고 본 실험을 실시하였다 :

일반사료를 먹인 군을 lean군, 65%의 탄수화물을 함유한 고탄수화물식이를 먹인 군을 control군으로 하고 고탄수화물식이 100 g당 누에추출물 50 mg을 먹인 군 그리고 비교약물로 acarbose 6.7 mg을 함유한 사료를 먹인 식이군으로 나누고 10주간 사육하였다.

10주 기간동안 각 군의 몸무게 변화를 비교하기 위해 2주에 한번씩 오전 10~12시 사이에 체중을 측정하였다.

일반사료와 고탄수화물식이의 3대 영양소비는 아

래와 같다.

Constitution	High carbohydrate-containing diet			Normal diet		
	Weight %	Calorie	Weight %	Calorie	Weight %	
Carbohydrate	260	67.5	65.0	198.9	7.9	49.7
Protein	80	20.8	20.2	89.6	26.1	22.4
Lipid	45	11.7	5.0	54.9	16.0	6.1
Total	385	100		343.3	100	

### 3. 혈중 포도당과 인슐린 함량의 측정

혈중 포도당의 경우 변화양상을 살펴보기 위해 2주에 한번씩 마우스의 안와정맥으로부터 혈액을 취하였고, 인슐린의 경우는 실험이 종료된 후 14시간 절식시킨 쥐로부터 같은 방법으로 채혈하여 아래의 방법으로 측정하였다.

#### 1) 포도당 측정

안와정맥으로부터 취한 100  $\mu$ l의 혈액을 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 얻은 상등액 5  $\mu$ l에 trinder 시약 1 ml을 가하고 실온에서 18분간 incubation 시킨 후 505 nm에서 흡광도를 측정하였다. Calibration curve로부터 혈중 포도당의 함량을 계산하였다.

#### 2) 인슐린 측정

혈액중의 인슐린 양을 측정하기 위해 헤파린 처리 없이 마우스의 안와정맥으로부터 혈액을 취하고 시험관내 기벽을 따라 약하게 저어준 후 원심분리하여 혈청을 얻었다. 혈청 100  $\mu$ l를 <sup>125</sup>I-insulin 200  $\mu$ l와 anti-insulin 200  $\mu$ l가 담긴 시험관에 같이 넣은 후 4°C에서 18시간동안 incubation 시키고 여기에 second antibody 200  $\mu$ l를 가하고 다시 30분간 incubation을 시켰다. 2000 g에서 30분간 원심분리하고 상등액은 흡인제거한 후 기벽에 남은 것을  $\gamma$ -scintillation counter로 측정하였다.

### 4. 누에추출물의 $\alpha$ -glycosidase 억제 및 효소 유도 활성 검색

장기간 투여한 누에추출물이 소장내에 존재하는  $\alpha$ -glycosidase에 대해 선택적인 억제활성이 있는지를 살펴보기 위해 실험개시 10주후 14시간 절식시켜 희생시킨 후 소장을 취하여 ice-cold saline으로 세척한 후 같은 길이로 세등분하여 각각을 proximal, middle, distal로 구분하였다. 각 segment에 대해  $\alpha$ -glycosidase 효소활성과 단백질량을 다음과 같이 측정하였다.

#### 1) 마우스 소장내 $\alpha$ -glycosidase 효소액의 조제 및 활성측정

웅성 마우스를 하룻밤 절식시켜 사혈 치사시킨 후 소장 전체를 절취해 얼음 위에서 생리식염수로 장내 용물을 세척하고 0.5 M NaCl, 0.5 M KCl, 5 mM EDTA로 구성된 완충액(pH 7.0)을 가하여 현탁시킨 후 균질화하였다. 이를 20,000 g에서 30분 동안 원심 분리하여 얻어진 pellet에 다시 완충액을 가하고 같은 과정을 일회 반복하였다. 마지막으로 얻은 pellet에 5배의 생리식염수를 가하고 3,000 rpm에서 40분 동안 원심분리하여 얻은 상등액을 효소용액으로 사용하였다(Rhnehart 등 1987).

맥아당, 서당 및 유당과 같은 천연기질을 이용한 효소반응은 Trinder법을 따랐다. 50 mM PIPES buffer (pH 6.8), 300 mM 기질을 각 소장에서 분리한 소량의 효소액(이때 총 볼륨은 70  $\mu$ l)과 함께 37°C에서 30분간 반응시키고, 이때 가수분해된 포도당을 측정하기 위해 trinder 시약 1  $\mu$ l을 가한 뒤 실온에서 18분간 방치 후 505 nm에서 흡광도를 측정하였다.

한편 PNP-glycoside와 같은 인공기질을 이용한 효소반응의 경우는 50 mM PIPES buffer (pH 6.8), 3 mM substrate (효소에 해당하는 PNP-glycoside) 및 효소액과 함께 37°C에서 30분간 반응시키고 (total volume 0.5  $\mu$ l) 0.64% ethylenediamine (pH 10.7) 1  $\mu$ l을 가하여 반응을 종결시켰다. 이때 생성된 p-nitrophenol을 400 nm에서 UV spectrophotometer로 흡광도를 측정하였다(Asano 등 1994).

## 2) 단백질량 측정

각 소장 균질액내 단백질의 총량은 Bradford법에 따라 측정하였다(Bradford 1976).

## 結果 및 考察

### 1. 누에추출물의 고탄수화물식이 투여 마우스에서 체중, 혈당 및 인슐린 함량에 미치는 영향

그림 1에서 보는 바와 같이 일반사료를 먹인 군에 비해 고탄수화물식을 먹인 군에서는 2주째부터 현저하게 체중의 증가가 빠른 양상을 보였고 이러한 현상은 6주째까지 지속되다가 8주 이후부터는 두 군 사이에 차이를 나타내지는 않았다. 누에추출물 시료를 함유한 고탄수화물식이 투여군은 고탄수화물식이 대조군과 비교시 전 실험기간동안 체중변화에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 반면 acarbose를 함유한 군에서는 고탄수화물식이 대조군과 비교할 때 2주째부터 실험이 종료되기까지 뚜렷한 체중증가의 둔화를 나타내었다. 이러한 현상은 사료섭취량에 있어 군 간에 차이가 없이 관찰되었다. 각 군간에 체중 증가 폭을 비교하면 다음의 표 1과 같다.

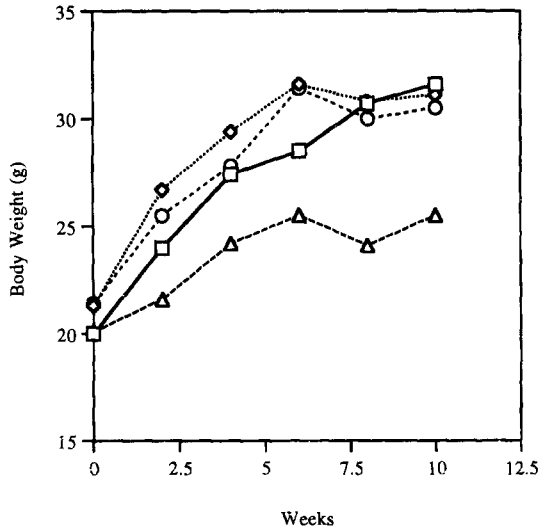


Fig. 1. Effects of silkworm and acarbose treatment on the body weight of high-carbohydrate administered mice. Each point is the mean  $\pm$  SEM of 10-15 mice. - □ - : lean group; - ◇ - : high-carbohydrate group; - ○ - : silkworm group; - △ - : acarbose group

혈중 포도당 함량은 매 2주마다 그리고 인슐린의 경우는 실험종료후 측정하였다. 그림 2는 lean 군, 고탄수화물식이 대조군, 누에추출물 투여군간에 혈당치를 비교한 것이다.

그림 2(A)는 일반사료 투여군과 고탄수화물식이 투여군간에 혈당치 변화를 비교한 그림으로 실험개시후 2주째부터 전 기간에 걸쳐 뚜렷하게 두 군간에 혈당치에 차이가 있음을 보여주고 있다. 그림 1에서 보듯이 실험종료시기에 두 군간의 체중에는 차이를 나타내지 못 하였으나 혈당치의 경우 10주째에도 lean 군에 비해 고탄수화물식이 투여군은 유의한 차이를 보여주었다. 한편 혈당치는 체중이 증가함에 따라 두 군에서 공통적으로 증가하는 양상을 나타내었으며 생후 9주째부터는(그림에서 6주) 혈당치가 더 이상 크게 증가하지는 않았다.

그림 2(B)는 누에추출물 투여군을 고탄수화물식이 투여 대조군과 혈당치를 비교한 그림이다. 누에추출

Table 1. Effects of silkworm and acarbose on body weight gain in high-carbohydrate administered mice

Group	Body Weight(g)		
	Initial	Final	Gain
Control	20.0 $\pm$ 1.1	30.0 $\pm$ 3.0	9.6 $\pm$ 3.8
Silkworm	21.4 $\pm$ 1.0	30.5 $\pm$ 1.6	8.7 $\pm$ 1.8
Acarbose	20.7 $\pm$ 1.0	27.2 $\pm$ 2.8	7.8 $\pm$ 3.6

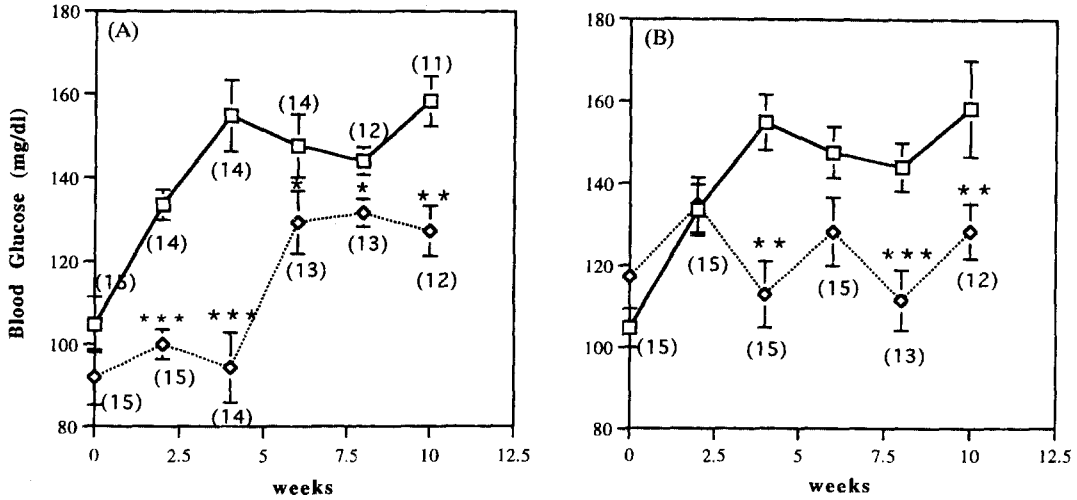


Fig. 2. Effects of silkworm treatment on glycemia in high-carbohydrate administered mice. (A) represents blood glucose levels of high-carbohydrate administered mice (-□-) and mice fed with a normal diet (-◇-). Diamond symbol of (B) represents mice fed with silkworm. The number in parenthesis indicate the number of mouse used in the experiment. Difference between control and silkworm-treated are significant with either  $p < 0.1$  (\*),  $p < 0.05$  (\*\*) or  $p < 0.01$  (\*\*\*)

물의 경우 투여후 4주째부터 대조군에 비해 유의한 혈당치의 감소를 나타내었고 acarbose의 경우는 투여 후 2주부터 뚜렷한 혈당치의 감소를 나타내었으며 이러한 감소활성은 전 기간에 걸쳐 나타났다.

실험개시 10주째 각 군의 혈액내의 인슐린 함량을 비교한 결과 그림3에서 보는 바와 같이 고탄수화물식이 대조군은 일반사료군에 비해 인슐린의 평균치가

두배이상 상승된 고인슐린혈증을 나타내고 있다. acarbose 투여군은 대조군과 비교해 볼 때 상당히 인슐린분비를 억제한 활성을 나타내었으며, 그 평균치가 lean 군과 거의 같은 수준으로 까지 떨어져 있음을 보여주고 있다.

한편 누에추출물 투여군 역시 대조군에 비해 인슐린 함량이 뚜렷하게 떨어져 있음을 보여주었고 평균치는 acarbose 투여군과 대조군의 중간정도로 그룹내의 실험동물들의 인슐린 함량이 전반적으로 낮은 분포를 보여주고 있다.

이 결과로부터 고탄수화물식을 투여한 마우스는 일반식이군과 비교시 체중에는 유의한 차이가 없었음에도 불구하고 비만인 경우와 비슷하게 고인슐린혈증을 나타내었다. 이는 일반식이군에 비해 인슐린저항성이 있음을 시사하는 것이다. 누에추출물이나 acarbose를 함유한 고탄수화물식이군에서 이러한 고인슐린혈증이 개선된 것은 이들의 소장내 glycosidase 활성억제에 의해 식후 혈당상승이 둔화되어 불필요한 인슐린의 분비를 억제한 결과라 해석할 수 있다.

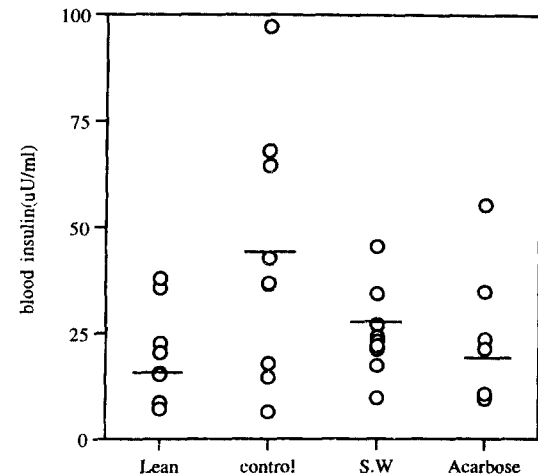


Fig. 3. Effects of silkworm(s.w) and acarbose treatment on individual insulin levels of control high-carbohydrate administered mice. The horizontal bar represents the median value in each group.

## 2. 고탄수화물식이 투여 마우스에서 누에추출물의 소장내 $\alpha$ -glycosidase 활성에 미치는 영향

본 실험에서는 고탄수화물식이 투여 마우스에 장기간 누에추출물 시료를 투여하였을 때 마우스 소장내 glycosidase 활성의 변화를 살펴보고자 소장을 세부분으로 등분하고 각 segment에서 maltase, sucrase 및 lac-

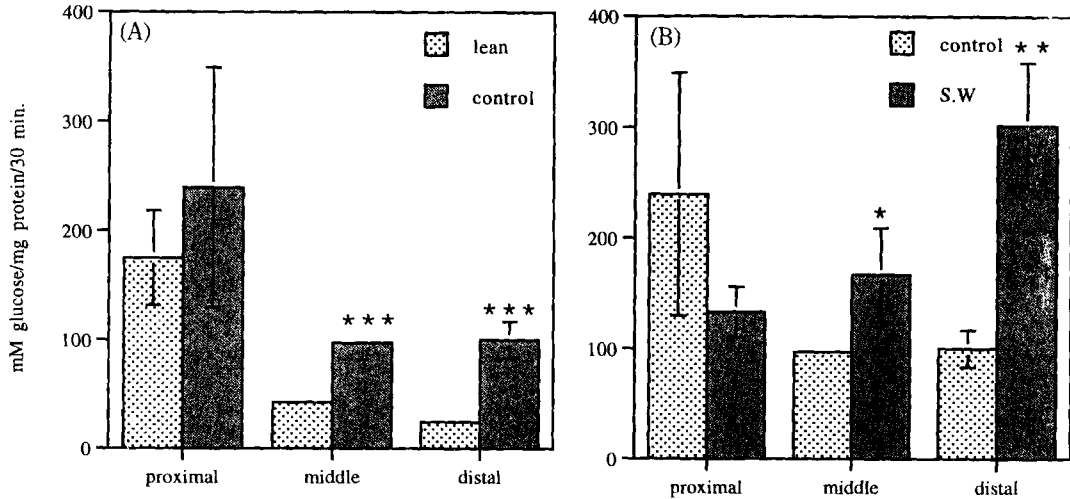


Fig. 4. Maltase activities in the small intestine of lean and high-carbohydrate administered mice(A) and effects of silkworm on the maltase activity of control high-carbohydrate administered mice(B). Difference between lean and control are significant with  $p < 0.01$  (\*\*\*) and between high-carbohydrate control and silkworm treated significant with either  $p < 0.1$  (\*) or  $p < 0.05$  (\*\*).

tase의 활성과 단백질 총량을 측정하여 단백질 mg 당 각 효소의 활성을 측정 비교하였다.

**1) Maltase 활성 결과**

일반사료 투여군과 고탄수화물식이 투여군간의 maltase 활성을 비교한 그림으로, 일반사료 투여군 (lean group)에서는 proximal에서 효소활성이 가장 크고 아래부위로 내려갈수록 적어지는 양상을 보여주고 있고 middle과 distal 부분은 비슷한 크기의 maltase 활성을 나타내었다(그림 4(A)). 한편 고탄수화물식이 투여군에서는 소장 전 부분에서 효소활성이 증가한 것을 볼 수 있으며 특히 middle과 distal 부분에서 99%의 유의성으로 효소활성이 크게 유도되었다.

고탄수화물식이 투여군과 여기에 누에추출물 시료를 같이 투여한 군간에 maltase 효소활성을 비교 측정된 결과 그림 4(B)에서와 같이 누에추출물을 장기간 투여한 군에서 middle과 distal 부위에서 maltase 효소활성이 증가한 것을 볼 수 있고 특히 distal 부위에서 효소활성이 크게 증가하였다. 한편 proximal 부위에서는 대조군과 비교시 유의한 효소활성의 차이를 볼 수 없었다.

**2) Sucrase 활성**

그림 5(A)는 일반사료 투여군과 고탄수화물식이 투여군간의 sucrase 활성을 비교한 그림으로, 일반사료 투여군에서는 maltase 활성과 유사하게 proximal에서 효소활성이 가장 크고 아래부위로 내려갈수록 적어지는 양상을 보여주고 있고 middle과 distal 부분은 거의 같은 sucrase 활성을 나타내었다. 한편 고탄수화물식이 투여군에서는 소장 전 부분에서 효소활성

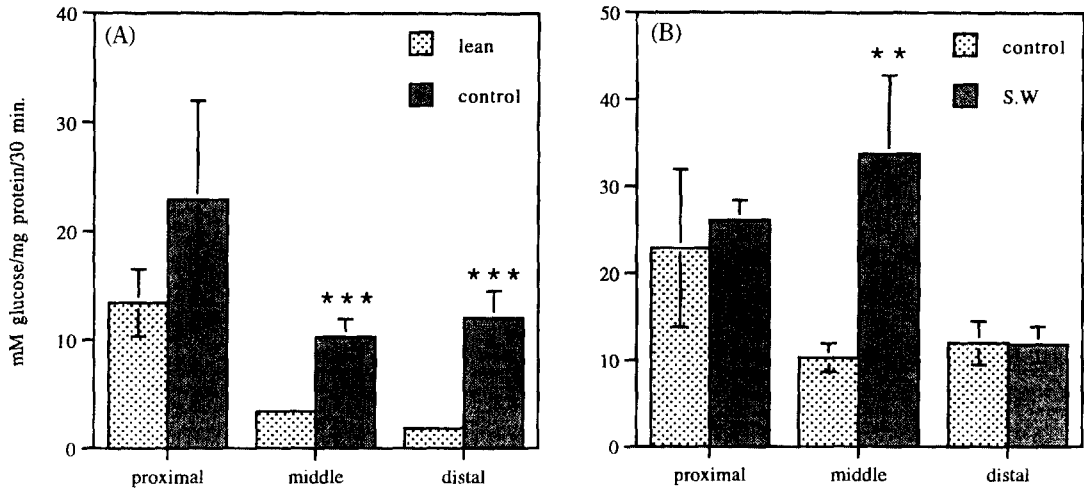
이 크게 증가한 것을 볼 수 있으며 특히 middle과 distal 부분에서 효소활성이 크게 유도되었다. 이러한 현상은 Ramaswamy와 Flint(1980)가 당뇨쥐에서 보고한 결과와 일치된다.

그림 5(B)는 고탄수화물식이 투여군과 여기에 누에추출물 시료를 같이 투여한 군간에 sucrase 효소활성을 비교 측정된 그림으로, 보논바와 같이 누에추출물을 장기간 투여한 그룹에서 middle 부위에서 sucrase 효소활성이 크게 증가하였다. 반면 proximal과 distal 부위에서는 대조군과 비교시 효소활성의 차이를 볼 수 없었다.

**3) Lactase 활성**

그림 6(A)는 일반사료 투여군과 고탄수화물식이 투여군간의 lactase 활성을 비교한 그림으로, 일반사료 투여군에서는 효소활성이 proximal에서 distal로 갈수록 뚜렷하게 활성이 적어지는 양상을 나타낸 반면 고탄수화물식이 투여군에서는 이러한 양상은 소실되고 proximal에서는 오히려 효소활성이 일반사료군에 비해 작고 반면 middle 부위에서는 비교군에 비해 크게 증가한 양상을 나타내었다. 당뇨 혹은 비만 동물모델에 따라 정상쥐와의 사이에 lactase 효소활성에 차이가 있는 경우와 없는 경우가 같이 보고되는 사실로 보아 이 효소의 조절기전이 동물모델에 따라 다른 양상을 띠을 알 수 있다(Casparly 등 1972, Younoszai 등 1972, Ramaswamy와 Peterson 1978).

그림 6(B)는 고탄수화물식이 투여군과 여기에 누에추출물 시료를 같이 투여한 군간에 lactase 효소활성을

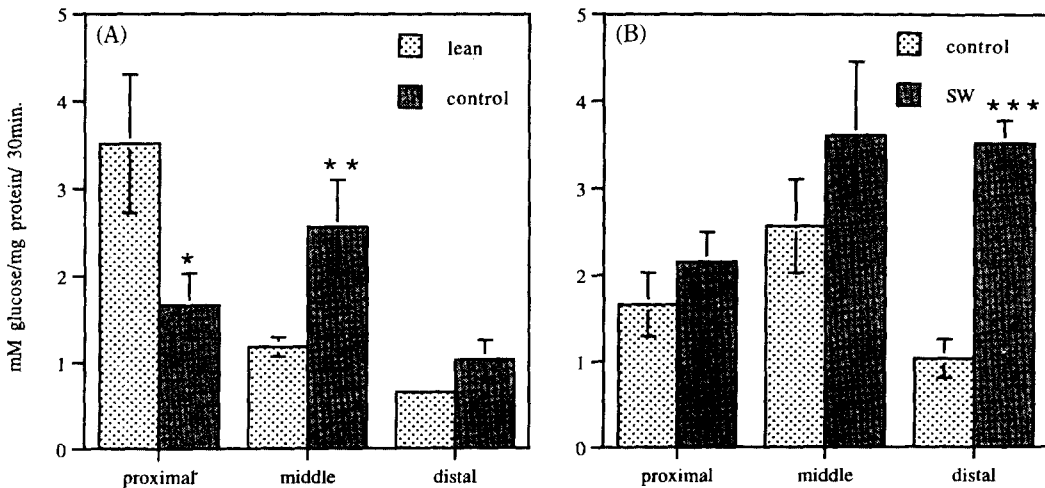


**Fig. 5.** Sucrase activities in the small intestine of lean and high-carbohydrate administered mice(A) and effects of silkworm on the sucrase activity of control high-carbohydrate administered mice(B). Difference between lean and control are significant with  $p < 0.01$  (\*\*\*) and between high-carbohydrate control and silkworm treated significant with  $p < 0.05$  (\*\*).

비교 측정된 그림으로 누에추출물을 장기간 투여한 그룹에서 전 소장부위에 걸쳐 lactase 효소활성이 증가하는 경향을 보여주고 있고 특히 distal 부위에서 99%의 유의성으로 효소활성이 크게 유도됨을 볼 수 있다.

본 실험결과 일반식이 투여군보다 고탄수화물식이 투여군에서 maltase, sucrase와 lactase 효소활성이 전반적으로 증가되었으며(특히 middle과 distal 부위에서) 누에추출물 시료를 장기간 투여한 그룹에서는 고

탄수화물식이 대조군에서 보여주었던 효소활성의 증가 양상이 더욱 두드러짐을 알 수 있었다. 이것은 소장내 glycosidase 효소억제 활성이 큰 누에추출물을 장기간 투여하였을 때 소장 윗 부분에서 흡수가 안된 당(구조내에  $\alpha$  및  $\beta$  glycoside 결합을 가지고 있는)이 소장내 middle 혹은 distal 부위에 이르러 보상적으로 효소활성을 크게 증가시키지 않았나 추측할 수 있다. 따라서 당뇨 혹은 비만치료제로 사용 가능한  $\alpha$ -gly-



**Fig. 6.** Lactase activities in the small intestine of lean and high-carbohydrate administered mice(A) and effects of silkworm on the lactase activity of control high-carbohydrate administered mice(B). Difference between lean and control are significant with either  $p < 0.1$  (\*) or  $p < 0.05$  (\*\*) and between high-carbohydrate control and silkworm treated significant with  $p < 0.01$  (\*\*\*)

cosidase 저해제를 장기간 사용할 경우 효소활성이 증가하여 약물 투여용량의 조절이 불가피할 수도 있음을 시사하고 있다. 이러한 glycosidase 효소활성의 변화기전에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

## 摘 要

고탄수화물식이 투여 마우스에서 누에추출물이 마우스의 체중변화, 혈중 포도당 및 인슐린농도 그리고 소장내  $\alpha$ -glycosidase 부위별 효소활성에 미치는 효과에 대해 실험한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 고탄수화물식이 대조군과 비교시 누에추출물 투여군의 체중에는 변화가 없었고, 반면 혈중 포도당과 인슐린함량은 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.

2. 일반식이 투여군보다 고탄수화물식이 투여군에서 maltase, sucrase와 lactase 효소활성이 전반적으로 증가되었으며(특히 middle과 distal 부위에서), 누에추출물 시료를 10주간 투여한 그룹에서는 고탄수화물식이 대조군에서 보여주었던 효소활성의 증가 양상이 더욱 두드러짐을 관찰할 수 있었다.

## 謝 辭

본 연구는 1996년도 농촌진흥청 농업특정연구과제 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

## 引用文獻

Asano, N., Oseki, K., Kizu, H. and K. Matsui(1994) Nitrogen- in the -Ring Pyranose and Furanose : Structural Basis of Inhibition of Mammalian Glycosidase. *J. Med. Chem.* **37**: 3701.  
 Bradford, M.(1976) A rapid and sensitive method of the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal. Biochem.*, **72**: 248.

Caspary, W. F., Rhein, A. M. and W. Creutzfeldt (1972) Increase of intestinal brush border hydrolases in mucosa of streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* **8**: 412.  
 Cerasi E.(1995) Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: in divorce possible? *Diabetologia* **38(6)**: 992.  
 정성현, 류정화, 김은주, 류강선(1995) 누에의 혈당강하 활성. 경희약대논문집, **24**, 367.  
 이홍규(1995) 당뇨병의 역학 : 예방을 위한 기본., 당뇨병: **19(13)**, 5.  
 Port, D. Jr(1991)  $\beta$ -Cell in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, **40**: 166.  
 Puls, W., Keup, U., Krause, H. P., Muller, L., Schmidt, D. D., Thomas, G. and E. Truscheit(1980) Pharmacology of a glucosidase inhibitor. *Front Hormone Res.*, **7**, 235.  
 Ramaswamy, K. and P.W. Flint(1980) Effect of genetic diabetes on enzymes of mouse intestinal brush-border membrane. *Am. J. Physiol.*, **286**, 6114.  
 Ramaswamy, K. and M. A. Peterson(1978) Transport of monosaccharides by the small intestine of genetically diabetic mice. *Fed. Proc (Abstarct)* **37**: 722.  
 Rhinehart, B. L., Robinson, K. M., LiU, P. S., Payne, A. J., Whetley, M. E. and S. R. Wagner(1987) Inhibition of intestinal disaccharidase and supression of blood glucose by a new  $\alpha$ -glycosidase inhibitor-MDL25, 637. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **241(3)**: 915.  
 송주경(1997) 누에오줌의 혈당강하활성과  $\alpha$ -glycosidase inhibitors의 분리. 석사논문.  
 Vasselli, J. R., Haraczkiwicz, E., Maggio, C. A. and M. R. C. Greenwood(1983) Effects of a glucosidase inhibitor(Acarbose, BAY g 5421) on the development of obesity and food motivated behavior in Zucker(fafa) rat. *Pharmacol Biochem Behavior* **19**: 85.  
 Younoszai, M. K. and H. P. Schedl(1972) Effect of diabetes on intestinal disaccharidase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, **79**: 579.