

# 당뇨쥐에서 다시마와 Metformin의 급여가 지질과산화물과 항산화영양소 함량에 미치는 영향\*

이경순 · 배복선 · 배민정 · 장민아 · 서정숙 · 최영선\*

영남대학교 식품영양학과, 대구대학교 식품영양학과\*

## Effect of Sea Tangle and Metformin on Lipid Peroxide and Antioxidants Levels in Diabetic Rats

Lee, Kyeung-Soon · Bae, Bok-Sun · Bae, Min-Jeong · Jang, Min-A  
Seo, Jung-Sook · Choi, Young-Sun\*

Department of Food and Nutrition, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea  
Department of Food and Nutrition,\* Taegu University, Kyungbuk 712-714, Korea

### ABSTRACT

The present study was conducted to investigate the effect of sea tangle and hypoglycemic agent(Metformin) on lipid peroxidation and antioxidants levels in normal and diabetic rats. Male Sprague-Dawley rats were fed AIN-76 based experimental diets containing 5% (w/w) cellulose or 15%(w/w) sea tangle for 3 weeks, and then rats of diabetic groups were rendered diabetic by intramuscular injection of streptozotocin(STZ, 45mg/kg BW). After induction of diabetes Metformin(350mg/kg BW) was given once a day using a feeding tube for 5 days. Blood glucose level in diabetic rats fed sea tangle was significantly lower than that of diabetic rats fed cellulose. Metformin feeding resulted in further lowering blood glucose. Plasma and liver microsomal levels of lipid peroxides were increased significantly in diabetic rats as compared to normal rats, and the plasma level tended to be decreased by sea tangle feeding. Plasma level of retinol was reduced by STZ treatment, but it was increased by Metformin feeding in diabetic rats fed sea tangle. The liver contents of retinyl palmitate were reduced in diabetic rats but recovered by sea tangle feeding to some extent. Liver contents of total vitamin A were increased significantly by sea tangle in diabetic rats. Although difference in either plasma or liver level of  $\alpha$ -tocopherol by diet and STZ treatment was not significant,  $\alpha$ -tocopherol levels were the highest in the group with simultaneous feeding of sea tangle and metformin. Liver contents of zinc and copper were not influenced by either STZ treatment or sea tangle feeding. The present study indicates that the lowering blood glucose level could be attained by simultaneous trial of sea tangle diet and hypoglycemic agent and the increased oxidative stress caused by STZ treatment could be relieved by sea tangle feeding. (*Korean J Nutrition* 32(3) : 230~238, 1999)

KEY WORDS : sea tangle · metformin · diabetes · lipid peroxides · antioxidant.

### 서론

최근 우리나라 사람들의 식생활 양상이 서구화되면서 질병 발생의 유형과 사망원인이 크게 변화되고 있다. 이러한 식생활 패턴의 변화는 당뇨병, 심순환계 질환, 대장암 등 만성 퇴행성질환의 발병율이 점차 증가되고 있는 것과 밀접한 관계가 있다.<sup>1)</sup> 그 중에서 당뇨병의 유병율은 전체 인구의 약 2%를 상회하면서 현저하게 증가하고 있는 추세이다.<sup>2)</sup>

채택일 : 1999년 4월 8일

\*This research was supported by 1996 grant(No : KOSEF 96-0402-0901-3) from Korea Science and Engineering Foundation.

당뇨병의 대표적인 증상인 고혈당은 조직 성분을 당화시키고,<sup>3)</sup> 말초신경증과 관상동맥질환의 발병을 촉진하는 등 이로 인해 각종 합병증이 유발되므로 당뇨병은 국민건강에 심각한 문제로 지적되고 있다.<sup>4)</sup>

당뇨병에서는 산화적 스트레스에 대한 감수성이 높아져서 지질과산화물이 쉽게 일어난다고 보고되었으며,<sup>5)</sup> 이와 관련하여 노화에서의 유사하게 조직 단백질의 변성이 관찰되었다.<sup>6)</sup> 또한 당뇨병 환자에게서 관찰되는 advanced glycosylation endproducts(AGE)가 혈장 LDL의 산화적 변형을 촉진시킨다는 보고도 있다.<sup>6)</sup> 이러한 산화적 스트레스의 증가에 의한 조직 손상이 당뇨병에서 만성합병증을 유발시키는 주된 원인으로 여겨진다.<sup>7)</sup>

한편 alloxan이나 streptozotocin(STZ)을 사용하여 당뇨병을 유발시킨 실험동물이나 또는 당뇨병 환자들에게서 항산화영양소를 중심으로 체내 영양소 상태가 현저하게 변화된 것이 보고되고 있다.<sup>9,13</sup> 그러므로 비타민 E, C나 아연과 같은 항산화영양소를 보충하여 섭취시킴으로써 인슐린의 작용을 증가시켜 당뇨병의 진전을 완화시키고자 하는 시도들이 증가하고 있다.<sup>8,9</sup>

최근에 Palmer 등<sup>10</sup>은 STZ로 당뇨를 유발한 쥐에게 비타민 C와 E를 병합투여함으로써 산화적 스트레스는 감소되었지만 혈관 내피세포의 기능 이상은 개선되지 않았다고 보고하였다. 그리고 당뇨병의 경우에 total radical-trapping antioxidant parameter(TRAP)의 함량이 낮아져서 산화 방어기전이 저하된 것을 관찰하였다는 보고도 있다.<sup>11</sup> Dyer 등<sup>12</sup>은 당뇨병 환자의 진혈에서 비타민 C의 함량이 감소되었지만 비타민 E와 A의 함량은 유의적인 차이가 관찰되지 않았다고 하였다. 또한 Tribe와 Poston<sup>13</sup>은 당뇨병 상태에서 자유라디칼의 생성은 크게 증가되었지만, 체내의 항산화제 함량이 변화된 원인에 대해서는 다양한 견해가 있을 수 있다고 주장하였다.

당뇨병에서는 식이성분이 혈당의 조절에 매우 중요한 역할을 하며, 이와 관련하여 해조류의 섭취가 효과적이라는 보고가 대두되고 있다. 김, 미역, 다시마의 아미노산 조성은 클로렐라나 생선단백과 비슷하며 Fe, Zn과 같은 미량원소가 포함되어 있고 비타민 A, 그리고 비타민 C도 함유되어 있다.<sup>14</sup> 다시마, 김과 미역 등의 해조류는 식이섬유를 약 32~75% 함유하고 있으며, 그 중 51~85%가 수용성 식이섬유에 해당한다.<sup>15</sup> 수용성 식이섬유는 불용성 식이섬유에 비해 보수력이 커서 점도가 높은 겔(gel)을 형성하므로 위 내용물의 체류시간을 연장하고 흡수억제 작용을 함으로써 포도당의 흡수를 저하시키고 당뇨병 환자의 당내성을 증가시킬 수 있다.<sup>16</sup>

Camerson-Smith 등<sup>17</sup>의 보고에서는 STZ로 당뇨를 유발한 쥐에서 수용성 식이섬유인 guar gum을 공급하였을 때 불용성 식이섬유인 밀겨를 공급한 군보다 인슐린 민감도가 개선되었다고 하였다. 이 외에도 수용성 식이섬유가 미세용모에 인접한 unstirred water layer(UWL)의 두께를 증가시켜 포도당의 확산을 저해하여 당내성을 증가시킬 수 있다고 보고되었다.<sup>18</sup> 소장에서의 포도당 흡수는  $\beta$ -glucan 같은 복합다당류의 큰 점성으로 인해 점막에서의 확산을 저해받으며, 이는 막의 유동성과 소장의 용모를 크게 감소시켰다고 보고되었다.<sup>19</sup>

당뇨병 환자는 병의 진전에 따라 혈당강하제를 복용하는 경우가 많은데, 이 중 metformin은 인슐린 수용체에의 감

수성을 증진시키고 수용체 결합 후 결합(postreceptor defect)을 교정하는 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 또한 metformin의 혈당강하 효과는 간에서의 당신생을 억제하고,<sup>20</sup> 말초조직에서 포도당의 이용을 증가시키며 지방산의 산화를 억제시키기 때문으로 보고되었다.<sup>21</sup> 당뇨병은 식사요법에 의해 혈당을 조절하고 병의 진전을 완화시키는 것이 매우 중요하다는 점을 고려할 때 약물복용시의 영향에 관한 검토가 필요하다고 여겨진다.

따라서 본 연구에서는 다시마 분말을 급여한 흰쥐에게 당뇨를 유도하고 경구혈당강하제를 투여한 후 이들이 흰쥐의 체내 지질과산화와 항산화영양소 상태의 변화에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 식이

본 실험에서는 대한실험동물센터에서 체중이  $146 \pm 5g$ 의 Sprague-Dawley종 숫쥐 48마리를 분양 받아 고품사료(진양사료)로 적응시킨 후 8마리씩 6군으로 나누어 stainless steel-bottomed cage에 한 마리씩 분리·사육하였다(Table 1). 실험 전에 사육에 필요한 도구는 0.4% EDTA 용액으로 세척하고 탈이온수로 헹군 다음 건조시켜 사용하였다. 사육실의 온도, 습도 및 채광은 각각  $20 \pm 2^\circ C$ ,  $55 \pm 5\%$ 와 8:00~20:00의 명암주기로 조절하였다. 실험식은 AIN-76A diet<sup>22</sup>를 기본으로 하되, 지방 섭취량의 증가 추세를 감안하여 지방을 식이에 15%(w/w)로 증가시켜 공급하였다. 또한 다시마 급여군은 건조 다시마에 함유된 섬유소 함량을 약 30%로 계산하여 기본식이에 포함된 5%의  $\alpha$ -cellulose 함량과 같은 양만큼 다시마 분말을 함유한 식이를 급여하였다. 이 때 다시마는 수산업협동조합을 통해 일괄 구입한 후, 흐르는 물에 행구어 소금기를 씻어낸 다음 일광 건조시켰다. 건조된 다시마를 재차 열풍건조하여 가루로 만든 다음, 50mesh 체로 친 미세분말을 실험식이 조제

Table 1. Classification of experimental groups

| Group | Fiber               | Streptozotocin <sup>1)</sup> | Hypoglycemic agent <sup>2)</sup> |
|-------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|
| CC    | $\alpha$ -Cellulose | None                         | None                             |
| SC    | Sea tangle          | None                         | None                             |
| CDF   | $\alpha$ -Cellulose | Diabetes                     | None                             |
| SDF   | Sea tangle          | Diabetes                     | None                             |
| CDM   | $\alpha$ -Cellulose | Diabetes                     | Metformin                        |
| SDM   | Sea tangle          | Diabetes                     | Metformin                        |

1) Streptozotocin(45mg/kg BW) was injected to rats intramuscularly.  
2) Metformin(350mg/kg BW) as a hypoglycemic agent was given to rats using feeding tube.

에 사용하였다.

실험동물은 실험식으로 3주간 사육한 후 streptozotocin (Sigma, USA)을 신선한 0.1M citrate buffer(pH 4.3)에 용해시켜 체중 kg당 45mg을 대퇴부 근육에 주사하여 당뇨를 유도하였다. 48시간 후 요당시험용 strip(Glucotest, Germany)을 이용해서 요당이 300mg/dl 이상인 쥐만을 선별하여 혈당강화제인 metformin(대응제약)을 1일 1회씩 5일 동안 체중 kg당 350mg을 현탁액으로 만들어 feeding tube를 통해 투여하였다. 실험기간 동안 식이와 물은 자유로이 섭취시켰다.

## 2. 시료 조제

실험식으로 4주간 사육한 흰쥐를 12시간 절식시킨 후, 에테르로 가볍게 마취시켜 개복한 즉시 헤파린으로 처리된 주사기로 복부 대동맥에서 채혈하였다. 혈액은 3,000rpm에서 냉장·원심분리하여 혈장을 분리한 후 일정량씩 나누어 분석할 때까지 -70°C에서 보관하였다. 간 조직은 1.15% KCl 완충용액으로 관류시켜 적출한 후 여러번 세척하고 여과지로 수분을 완전히 제거시킨 다음, 간조직 무게를 측정하였다. 이중 일부는 비타민과 무기질 분석에 이용하였으며, 나머지 일부는 초원심분리로 마이크로솜 분획을 수집하여 과산화지질 함량의 측정에 사용하였다.

## 3. 실험방법

### 1) 혈당치 측정

혈당 측정은 glucose oxidase법으로 제조된 포도당 측정용 시약(Glucose-E kit, 영동제약)을 사용하여 505nm에서 비색정량하였다.

### 2) 지질과산화물 함량 측정

혈장에서의 지질과산화물 함량은 Yagi의 방법<sup>28)</sup>을 이용하여 측정하였다. 즉, 혈장 50 $\mu$ l를 취하여 fluorospectrophotometer(Perkin-Elmer, USA)를 사용하여 excitation 515nm, emission 553nm에서 측정하였다. 간 마이크로솜의 지질과산화물 함량은 Ohkawa의 방법<sup>29)</sup>에 준하여 thiobarbituric acid(TBA)와 반응하여 생성된 TBARS(thiobarbituric acid reacting substances)양을 측정하여 malondialdehyde(MDA)양으로 나타내었다. 이때 표준용액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 사용하여 함량을 구하였다.

### 3) 비타민 A 및 E 함량 측정

혈장내의 retinol 함량은 Bieri 등<sup>30)</sup>의 방법에 따라 정량하였다. 즉, 혈장 200 $\mu$ l에 internal standard로 retinyl ace-

tate 100 $\mu$ l(80 $\mu$ g/ml)와 에탄올을 가하여 잘 섞은 후 HPLC용 hexane으로 추출하였다. 그런 다음 1,500rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 취한 후 이 추출 과정을 몇 회 반복하여 얻은 최종의 시료액을 teflon lever의 syringe(5ml, hamilton, USA)를 사용하여 pore size 0.45 $\mu$ m의 membrane filter(hamilton, USA)로 여과한 다음 질소 가스 하에서 건조시켰다. 최종시료는 HPLC용 diethylether : methanol(50 $\mu$ l : 150 $\mu$ l)용액으로 용해시킨 후 HPLC에 주입하여 분석하였다. 이때 column은 micro Bondapak C<sub>18</sub>을 사용하였고, 이동상은 methanol : H<sub>2</sub>O (95 : 5)로, flow rate는 2.0ml/min로 하였으며, UV 280nm에서 분석하였다.

간에서의 retinol과 retinyl palmitate의 함량은 Furr 등<sup>30)</sup>의 방법으로 정량하였다. 즉, 간조직 일정량에 2~3배의 anhydrous sodium sulfate(w/v)를 가하여 잘 마쇄한 다음 HPLC용 dichloromethane을 가하고 2,500rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 취하였다. 이어서 하층 부위에 dichloromethane을 가하여 동일한 방법으로 추출을 몇 회 반복하여 얻은 최종의 상층액을 혈장과 동일한 방법으로 시료를 준비하여 HPLC로 분석하였다.

혈장과 간조직내  $\alpha$ -tocopherol의 함량은 tocopheryl acetate 100 $\mu$ l(100 $\mu$ g/ml)를 internal standard로 사용하여 추출, 정량하였다. 시료 준비, 방법 및 HPLC 조건은 비타민 A의 분석에서와 동일하게 시행하였다.

### 4) Zn와 Cu 함량 측정

혈장과 간 조직내 Zn와 Cu 함량은 Thomson과 Blanchflower<sup>31)</sup>의 방법으로 전처리하여 atomic absorption spectrophotometer(Varian, USA)를 이용하여 분석하였다. 즉 -70°C에 보관하였던 간조직 1.0g을 취해서 100ml kjeldahl flask에 넣고 저온에서 부터 서서히 열을 가하여 진한 질산과 70% 과염소산으로 습식분해시킨 다음 여과하여 3차 증류수로 희석하여 시료로 이용하였다. 무기질의 함량은 표준용액의 농도를 측정하여 얻은 검량선으로부터 간 조직내 무기질의 흡광도를 ppm 농도로 환산하여 계산하였다. 이들의 표준용액으로는 각각 zinc standard solution(Kantchemical Co., Japan)과 copper standard solution(Kantchemical Co., Japan)을 사용하였다.

## 4. 통계처리

모든 실험결과는 SAS 통계 package를 이용하여 평균치와 표준편차를 산출하였고, 이원분석(two way analysis of variance)과 Duncan's multiple range test를 사용하여 각 실험군 평균치간의 유의성을 검정하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 혈당치 변화

다시마와 약물투여에 의한 혈당 변화를 관찰하고자 실험 동물을 희생시키기 전 12시간을 절식시킨 후 혈당량을 측정 한 결과는 Fig. 1과 같다. 비당뇨시 cellulose 급여군의 혈당치는 150.9mg/dl였고, 다시마 급여군에서는 164.2mg/dl로 나타났다. 당뇨군중 cellulose 급여군에서는 446.9mg/dl이었고, 다시마 급여군에서는 375.5mg/dl로 감소되는 경향이었다. 모든 당뇨군이 정상군에 비해 약 3배 정도 혈당이 상승되었으며( $p < 0.01$ ), 그 중 cellulose 급여군보다 다시마 급여군에서 혈당 감소효과가 있는 것으로 나타났다( $p < 0.01$ ). 혈당강하제인 metformin을 투여한 군에서도 혈당치가 낮아졌다( $p < 0.01$ ).

다시마를 급여한 실험군에서 혈당 저하효과가 크게 나타난 것은 수용성 식이섬유를 다량 함유하고 있는 해조류가 보수력이 커서 겔 형성으로 점도가 높아지므로 포만감을 주고, 영양소의 흡수를 지연시키며, 당뇨병 환자에게 당내성을 증진시키는데 효과적이라는 보고<sup>15)</sup>와 관련되는 것으로 여겨진다. 또한 STZ로 당뇨를 유발한 쥐에서 수용성 식이섬유인 guar gum을 공급하였을 때 불용성 식이섬유인 밀겨를 공급한 군보다 인슐린 민감도가 개선되어 혈당 조절에 효과적이었다는 보고<sup>17)</sup>를 감안할 때 수용성 식이섬유의 역할이 크게 작용한 것으로 보여진다.

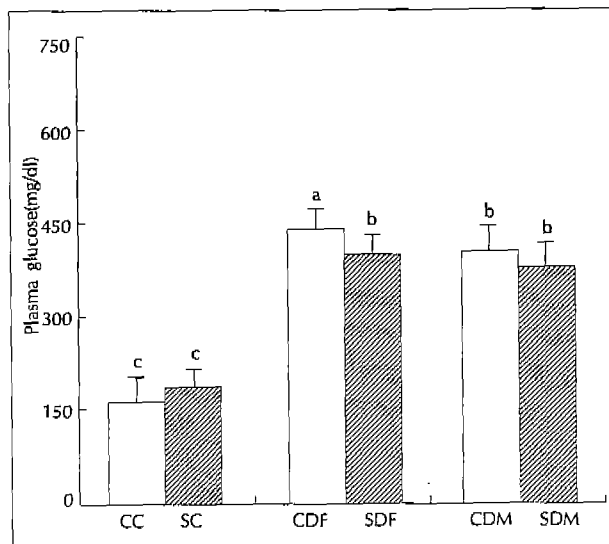


Fig. 1. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma glucose in normal and diabetic rats.  
 1) The same as the legend in Table 1. 2) Means  $\pm$  S.D.  
 3) Values with the same superscript letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ).

당뇨병 치료에 있어서 경구 혈당강하제는 인슐린과 함께 중요한 치료수단으로 사용되어 왔는데, 이 중 metformin은 저혈당이나 다른 약물에 대한 과민성 부작용이 거의 없으며,<sup>20)</sup> 인슐린비의존형 당뇨병인 비만 환자에게는 sulfonylurea계 약물이나 인슐린은 비만을 악화시키는 경향이 있으므로 체중 증가를 유발하지 않는 metformin을 비만 환자의 혈당강하제로 이용하고 있다.<sup>20)</sup> 최근에는 Carlsen 등<sup>20)</sup>이 metformin의 투여가 인슐린 저항성의 개선에 효과적이라고 보고하였는데, 본 연구에서도 metformin급여에 의해 혈당치가 유의적으로 감소되었다.

### 2. 혈장 및 간조직 중의 지질과산화물 함량

혈장의 지질과산화물 분해산물인 TBA-reacting substances(TBARS) 함량은 Fig. 2A에서와 같다. 혈장에서 지질과산화물 함량은 malondialdehyde(MDA)로 나타내었을 때 정상군 중 cellulose 급여군과 다시마 급여군에서 각각 7.34nmole/ml과 6.84nmole/ml였다. 당뇨군 중의 MDA값은 각각 10.18nmole/ml, 9.45nmole/ml로서 정상

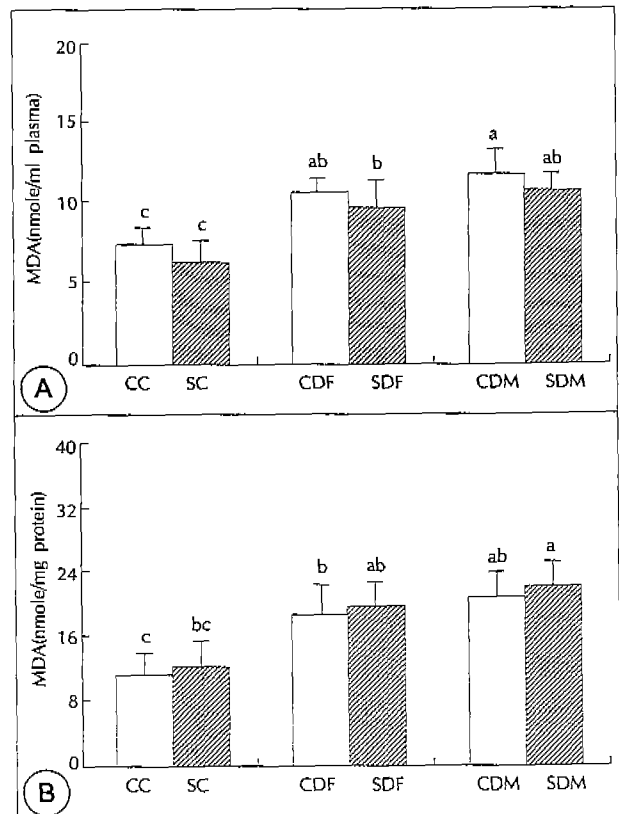


Fig. 2. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on lipid peroxide value in plasma(A) and liver microsomal fraction(B) of normal and diabetic rats.  
 1) The same as the legend in Table 1. 2) Means  $\pm$  S.D.  
 3) Values with the same superscript letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ).

군에 비해 당뇨병군에서 유의적으로 증가하였고( $p < 0.01$ ), 다시마에 의해서 지질과산화물 생성의 억제 효과는 나타나지 않았다. 또한 혈당강하제인 metformin을 급여한 경우에도 지질과산화물의 함량은 변화되지 않았다.

간조직 마이크로솜에서의 지질과산화물 함량은 Fig. 2B와 같다. 지질과산화물 함량은 정상군중의 cellulose 급여군은 11.3nmole/mg protein이었고, 다시마 급여군에서는 12.5nmole/mg protein으로 나타났다. 당뇨병군중 cellulose 급여군에서는 18.6nmole/mg protein이었고, 다시마 급여군에서는 19.0nmole/mg protein으로서 당뇨병군에서 유의적으로 증가하였으나( $p < 0.01$ ), 다시마와 약물에 의한 지질과산화물의 저하효과는 나타나지 않았다.

이상의 결과는 STZ로 유도한 당뇨병 쥐의 혈장에서 지질과산화물 함량이 증가하였다는 결과와 자유라디칼이 당뇨병의 유발인자로서 합병증 발생에 중요한 역할을 한다는 보고를 뒷받침한다고 볼 수 있다.<sup>31)32)</sup> 또한 합병증이 없는 당뇨병 환자에게서도 당뇨병이 지속되는 기간과는 무관하게 혈장에서 항산화영양소의 함량이 감소되고, 지질과산화물 함량은 증가된다고 하였다.<sup>33)</sup>

Freitas 등<sup>34)</sup>은 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게서 혈장의 지질과산화물이 증가되는 주된 원인으로 생체막 지질의 산화와 LDL 등 지단백질의 산화적 변형이 관련된다고 지적하였다. 그리고 합병증이 없는 당뇨병 환자에게서 혈장의 hydroperoxide 함량이 상승된 것은 성별, 나이, 흡연 등 다른 요인에 의해서는 차이를 나타내지 않았으므로 당뇨병

그 자체와 관련이 있으며, 산화적 스트레스는 당뇨병 발병 초기에 진행된다는 보고도 있다.<sup>35)</sup> 본 연구의 결과도 당뇨병 초기의 초기 증상을 감안할 때 지질과산화 반응은 당뇨병 초기에 일어나는 것으로 보여진다. 따라서 당뇨병 상태에서는 지질과산화가 유도되어 혈관 합병증의 발병에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

최근 보고에서도 STZ로 유도한 당뇨병 쥐의 혈장과 뇌조직에서 지질과산화가 유도되었고 항산화제의 농도가 변화되었다고 하였다. 이러한 지질과산화와 관련하여 볼 때 식이섭취의 생리활성 기전을 고찰한 자료<sup>36)</sup>에서 결장암을 예방하는 기전의 하나로서 식이섭취의 항산화작용을 제시하였으나 본 연구결과에서는 다시마 급여가 지질과산화에 대한 억제효과를 나타내지 못하였다. 당뇨병 유도 전후에 다시마 식이의 급여로 인해 혈당저하 효과가 나타났으므로 적극적인 방법으로 지질과산화를 억제하지 못하더라도 혈당조절을 통한 효과를 기대할 수도 있다. 그러나 이러한 가정 하에서도 지질과산화물의 생성 억제에 유의적인 영향을 미치지 못하였고, 혈당강하제가 당뇨병에 미치는 효과에 있어서도 지질과산화를 억제하는 데는 영향을 미치지 못한 것으로 여겨진다.

### 3. 혈장과 간조직 중의 비타민 A와 E 함량

혈장에서의 retinol 함량은 Fig. 3에서와 같이 대조군중에서 cellulose 급여군에서는 1.21µg/ml였고, 다시마 급여군에서는 1.16µg/ml이었다. 그러나 당뇨병유도에 의해 혈장에서의 retinol 함량이 유의적으로 감소되었다( $p < 0.01$ ). 이 때 다시마 급여에 의한 영향은 관찰되지 않았지만, metformin을 투여한 경우에는 retinol 함량이 증가되었다( $p < 0.05$ ).

간조직에서의 retinol 함량은 Table 2에 나타난 바와 같다. 대조군 중에서 cellulose와 다시마 급여군에서의 농도는 각각 14.9µg/g과 18.2µg/g이었으며, 당뇨병군에서는 각각 19.3µg/g, 21.4µg/g로서 당뇨병유도에 의해 간조직에서의 retinol 함량은 오히려 증가되었다( $p < 0.01$ ). 그러나 간조직에서의 총 비타민 A 함량과 비교하였을 때 retinol이 차지하는 비중은 매우 작은 것이다. 다시마 급여에 의해서도 그 함량이 증가되었지만( $p < 0.01$ ) 약물에 의한 효과는 없었다. 그리고 다시마와 metformin의 병합투여에 의해서는 유의적인 차이가 나타나지 않았다.

간에서 retinyl ester 형태로써 저장형의 대부분을 차지하는 retinyl palmitate의 함량은 Table 2에서와 같다. 당뇨병군중 cellulose 급여군에서는 252.5µg/ml였고, 다시마 급여군에서는 303.7µg/ml로서 다시마 급여에 의해 그 함량이 유의적으로 증가하였다( $p < 0.01$ ). 이와 같이 retinyl palmitate

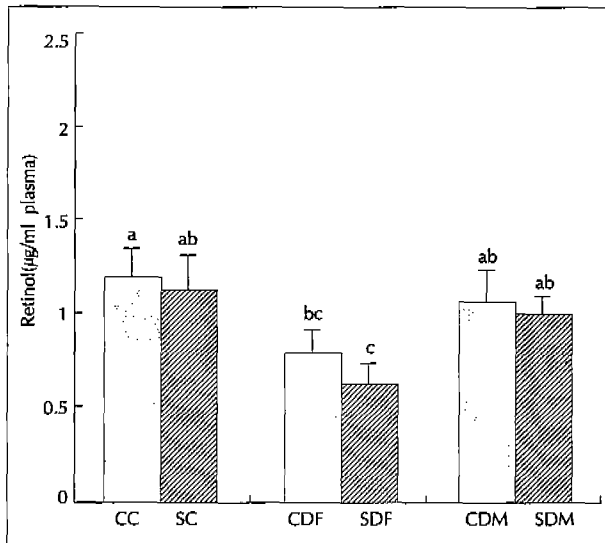


Fig. 3. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma levels of retinol in normal and diabetic rats.  
 1) The same as the legend in Table 1. 2) Means  $\pm$  S.D.  
 3) Values with the same superscript letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ).

tate의 함량은 당뇨나 약물에 의한 변화는 관찰되지 않았지만 다시마 급여에 의해서 증가하는 경향이 뚜렷하였으며, 특히 당뇨군에서 그러한 현상이 관찰되었다. Retinol과 retinyl palmitate 함량으로부터 계산한 총 비타민 A의 함량은 Table 2에 나타내었다. 간에서의 총 비타민 A 함량은 다시마 급여로 인해 유의적으로 증가되는 경향이었으나 약물에 의한 효과는 관찰되지 않았다.

이상의 결과에서와 같이 당뇨병 상태에서 간과 혈장의 비타민 A 함량이 유의적으로 변화되었지만, 당뇨시에 비타민 A의 항상성 변화와 관련된 가설은 아직 명확하지 않은 상태이다. 그러나 당뇨병 상태에서 비타민 A 대사 활성물질의 변화는 포도당 농도, 지질 및 인슐린의 상호작용이 복합적인 요인으로 작용하여 영향을 미치는 것으로 사료된다.

당뇨병 환자에게서 지질과산화물 함량은 증가하지만 항산화영양소 함량의 변화는 일정하지 않아서 비타민 C 함량은 감소하지만 비타민 A와 E의 절대적인 함량과 총 지질에 대한 함량은 대조군과 유의적인 차이를 나타내지 않았다는 보고도 있다.<sup>12)</sup> 또한 Basualdo 등<sup>38)</sup>은 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 혈장에서 비타민 A 함량이 대조군과 유사하였으나 retinol binding protein(RBP)은 당뇨병 환자에서 증가되었다고 하였다.

저장형 비타민 A의 대부분을 차지하는 retinyl palmitate 함량이 다시마 급여군에서 증가한 것은 의미가 크다고 볼 수 있다. 앞에서의 결과로 볼 때 다시마 급여가 당뇨상태에서 지질과산화 억제에 별다른 효과를 나타내지 못하였으므로 이는 다시마 섭취가 비타민 A의 대사 변화에 영향을 미치는 것이 아닌가 사료된다.

혈장에서의  $\alpha$ -tocopherol 함량과 총 지질함량에 대한  $\alpha$ -tocopherol 함량은 Fig. 4에서와 같다. 혈장에서의  $\alpha$ -tocopherol 함량은 대조군보다 당뇨군에서 그 함량이 유의적으로 증가되었는데( $p < 0.01$ ), 당뇨군 중에서 cellulose와 다시마 급여군의 함량은 각각 13.6 $\mu$ g/ml과 10.8 $\mu$ g/ml로 나타났

다. 그리고 당뇨군 중 metformin을 투여하고 cellulose를 급여한 군에서는 14.7 $\mu$ g/ml이었고, metformin을 투여하고 다시마를 급여한 군에서는 16.4 $\mu$ g/ml이었다. 이러한 실험결과를 이원분석법으로 통계처리한 결과 metformin 투여에 의해서는  $\alpha$ -tocopherol 함량이 유의적으로 증가하였으나 ( $p < 0.01$ ), 다시마 급여에 의한 영향은 없었다(Fig. 4A).

그러나 혈장에서 총 지질함량에 대한  $\alpha$ -tocopherol 함량은 절대적인  $\alpha$ -tocopherol 함량보다 당뇨군에서 낮게 나타

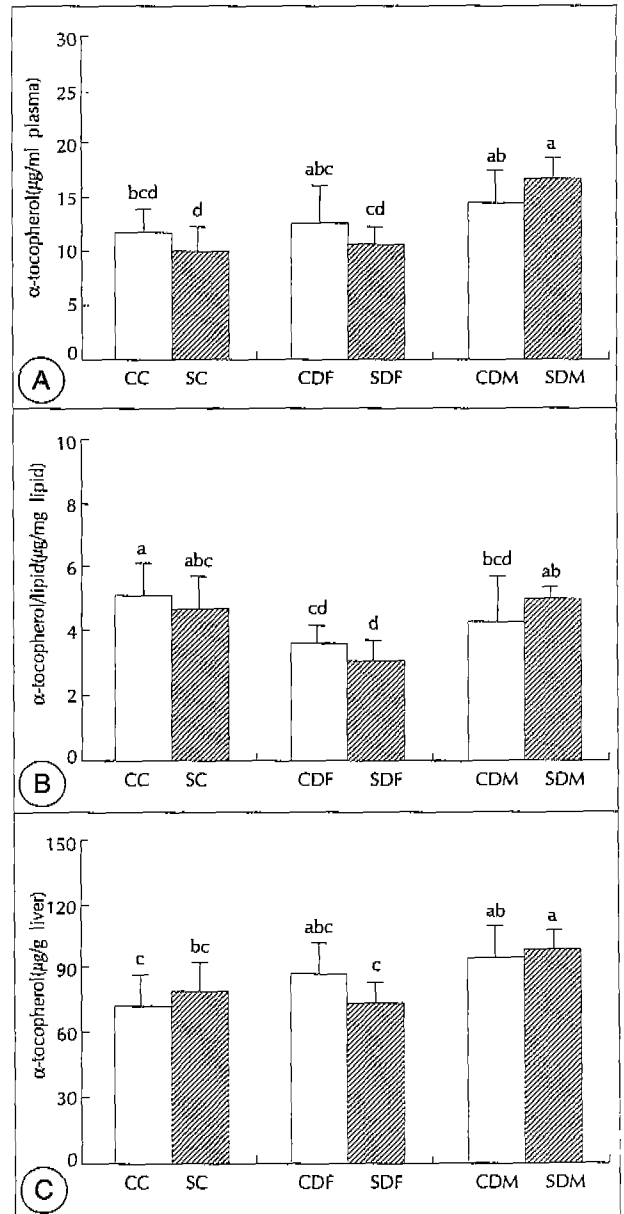


Fig. 4. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on plasma levels of  $\alpha$ -tocopherol(A),  $\alpha$ -tocopherol/lipid(B) and hepatic  $\alpha$ -tocopherol (C) in normal and diabetic rats.

1) The same as the legend in Table 1. 2) Means  $\pm$  S.D.  
3) Values with the same superscript letter are not significantly different( $p < 0.05$ ).

Table 2. Effect of Sea tangle and hypoglycemic agent on the content of liver vitamin A in diabetic rats

| Group <sup>1)</sup> | Retinol                         | Retinol palmitate              | Total vitamin A                 |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                     | $\mu$ g/g                       | $\mu$ g/g                      | R.E./g                          |
| CC                  | 14.9 $\pm$ 2.0 <sup>(2,3)</sup> | 280.9 $\pm$ 41.0 <sup>ab</sup> | 515.8 $\pm$ 74.6 <sup>abc</sup> |
| SC                  | 18.2 $\pm$ 3.6 <sup>bc</sup>    | 312.9 $\pm$ 35.9 <sup>a</sup>  | 581.6 $\pm$ 54.3 <sup>a</sup>   |
| CDF                 | 19.3 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>     | 252.5 $\pm$ 31.3 <sup>b</sup>  | 469.5 $\pm$ 55.8 <sup>c</sup>   |
| SDF                 | 21.4 $\pm$ 4.0 <sup>ab</sup>    | 303.7 $\pm$ 34.9 <sup>a</sup>  | 562.9 $\pm$ 60.7 <sup>ab</sup>  |
| CDM                 | 20.0 $\pm$ 3.4 <sup>ab</sup>    | 261.5 $\pm$ 38.8 <sup>b</sup>  | 491.9 $\pm$ 75.8 <sup>bc</sup>  |
| SDM                 | 23.4 $\pm$ 3.5 <sup>ab</sup>    | 287.9 $\pm$ 39.6 <sup>ab</sup> | 542.9 $\pm$ 73.2 <sup>abc</sup> |

1) The same as the legend in Table 1 2) Means  $\pm$  S.D  
3) Values with the same superscript letter within the column are not significantly different( $p < 0.05$ )

났다(Fig. 4B). 즉, 정상군 중 cellulose 급여군은 5.54 $\mu$ g/mg lipid, 다시마 급여군은 4.91 $\mu$ g/mg lipid 이었으나 당뇨병 중에서는 각각 3.86 $\mu$ g/mg lipid, 3.39 $\mu$ g/mg lipid로 감소되었다. 일반적으로 혈액 내에서는 지질함량에 대한 비타민 E의 함량이 체내 항산화영양소 상태를 나타내는데 더 의미있는 것으로 여겨진다. 이상의 실험결과를 이원분석한 결과, 당뇨병에 의해서 이 함량은 유의적으로 감소되었고 ( $p < 0.05$ ), metformin 투여군 중 cellulose 급여군이 4.32  $\mu$ g/mg, 다시마 급여군은 5.39 $\mu$ g/mg로 약물에 의한 효과도 나타났으며 ( $p < 0.05$ ), 특히 다시마와 약물의 병합투여로 인해 그 함량이 가장 증가되었다 ( $p < 0.05$ ). 따라서 metformin 투여로 인해 혈당강하 효과뿐만 아니라 항산화영양소인 혈액 중의  $\alpha$ -tocopherol 보유량도 증가시킬 수 있는 것으로 사료된다.

간 조직에서  $\alpha$ -tocopherol 함량을 측정된 결과는 Fig. 4C와 같다. 정상군 중의 cellulose 급여군은 78.2 $\mu$ g/g, 다시마 급여군은 82.2 $\mu$ g/g로 나타났다. 당뇨병 중 cellulose군은 88.8 $\mu$ g/g, 다시마 급여군이 79.6 $\mu$ g/g로서 다시마 급여에 의한 차이는 나타나지 않았다. 그러나 다시마 급여군에서는 약물에 의해 유의적으로 증가되었고 ( $p < 0.05$ ), 특히 다시마와 metformin을 동시에 투여한 군이 95.5 $\mu$ g/g로서  $\alpha$ -tocopherol 함량이 제일 높았다.

이는 만성 당뇨병합병증에서 조직 단백질의 산화적 손상이 증가되고  $\alpha$ -tocopherol의 함량이 감소되었다는 보고와도 관계된다.<sup>38</sup> 인슐린비의존형 당뇨병 환자에게서 지질과산화물이 증가된 만큼  $\alpha$ -tocopherol이 항산화제로 이용되어 그 함량이 저하된 것이며, 이는 비정상적인 지질대사와는 연관이 없다고 여겨진다.<sup>39</sup> 또한 당뇨병에서 적혈구와 혈장에서 대조군보다 비타민 E 함량과 glutathione 함량이 감소되었는데, 이는 산화적 스트레스의 증가와 함께 항산화제의 감소가 수반되었기 때문이라는 보고도 있다.<sup>39</sup> Sundaram 등<sup>39</sup>과 Maxwell 등<sup>40</sup>은 인슐린비의존형 당뇨병 환자의 혈액에서 2차적인 합병증이 진행되기 전인 당뇨병 초기상태에서 비타민 C와 E 등 항산화영양소의 저하가 일어났다고 하였다. 그리고 당뇨병에서 비타민 C의 함량은 감소되었지만 비타민 E의 함량은 유의적인 차이를 나타내지 않았다는 보고<sup>12</sup>도 있어서 항산화제의 상호적인 역할에 대한 지속적인 검토가 필요하다고 생각된다. 따라서 당뇨병 상태에서 항산화비타민의 항상성 변화 및 작용기전에 대해서는 앞으로 다양한 실험 조건에서 더 시도해야 할 것으로 여겨진다.

이와 같이 당뇨병에서 변화되기 쉬운 체내 산화상태는 당뇨병의 합병증 발생과도 밀접한 관계가 있으므로<sup>7</sup> 다시마나 혈당강하제의 급여로 유도된 혈당의 변화가 체내 항산화영

양상태에도 영향을 미치는지 검토할 필요가 있다. 본 연구에서  $\alpha$ -tocopherol의 함량은 다시마와 혈당강하제를 함께 급여하였을 때 가장 큰 증가를 보였다(Fig. 4). 식이섭유가 대장암을 예방할 수 있는 기전이 항산화작용 때문인 것으로 설명하는 보고<sup>41</sup>와 비교해 볼 때, 본 실험에서는 다시마의 항산화 효과가 단독으로 급여하였을 때 보다도 혈당강하제와 병합하여 급여하였을 경우 식이섭유에 의한 영향이 증가되었다고 생각된다. 혈당강하제의 급여로도  $\alpha$ -tocopherol의 함량이 보유되었으나 이러한 증가가 혈당강하 효과를 통한 이차적인 영향인지 또는 항산화영양상태를 직접적으로 개선시키는 효과인지는 더 연구해야 할 과제로 여겨진다. 그러나 본 실험의 결과에서는 혈당강하제인 metformin의 투여로 혈당 감소효과가 관찰되었고(Fig. 1), 이러한 혈당강하작용이 당뇨병과 같은 산화적 스트레스 상태에서 항산화영양소의 소모를 줄일 수 있었던 것으로 사료된다.

#### 4. 간조직 중의 Zn과 Cu 함량

본 실험에서 미량 무기질의 상태를 알아보기 위하여 아연과 구리의 조직 중 함량을 측정하였다(Table 3). 간조직 중의 아연과 구리의 함량은 전 실험군에서 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

Coudray 등<sup>42</sup>은 성인 남자에게 수용성 식이섭유원으로 inulin과 수용성 성질을 지닌 사탕무를 급여하여 무기질의 흡수상태와 균형에 대해 연구하였는데, 아연, 마그네슘과 철분의 흡수율에 변화가 없었다고 하였다. 본 실험에서도 정상군과 당뇨병군 간에 아연과 구리의 함량에 변화가 없었으며, 다시마나 혈당강하제의 급여시에도 별다른 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과는 당뇨병에 insulin 결핍이 glucagon, glucocorticoid, epinephrine 같은 호르몬의 합성을 유도하고, 이는 간의 methallothionein과 아연 수준을 증가시킨다는 보고<sup>43</sup>와는 차이가 있었다. 또한 식이섭유의 섭취가 증가되면 무기질의 흡착이 증가되어 철분과 아연 등

**Table 3.** Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on liver contents of Zn and Cu in normal and diabetic rats

| Group <sup>1)</sup> | Zn                             | Cu                               |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                     | $\mu$ g/g liver                |                                  |
| CC                  | 39.3 $\pm$ 9.4 <sup>NS4)</sup> | 5.44 $\pm$ 0.78 <sup>abz3)</sup> |
| SC                  | 37.9 $\pm$ 8.4                 | 4.51 $\pm$ 0.80 <sup>b</sup>     |
| CDF                 | 38.0 $\pm$ 7.8                 | 5.77 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>     |
| SDF                 | 36.1 $\pm$ 3.2                 | 5.42 $\pm$ 1.15 <sup>ab</sup>    |
| CDM                 | 34.6 $\pm$ 3.2                 | 5.46 $\pm$ 0.98 <sup>ab</sup>    |
| SDM                 | 33.0 $\pm$ 3.4                 | 5.51 $\pm$ 0.43 <sup>ab</sup>    |

1) The same as the legend in Table 1, 2) Means $\pm$ S.D

3) Values with the same superscript letter within the column are not significantly different( $p < 0.05$ ), 4) NS : Not significant

의 영양소결핍이 우려된다고 하나<sup>44)</sup> 본 연구의 다시마 급여 시에는 그러한 차이가 나타나지 않았다. 이는 다시마의 성분 중 무기질의 함량이 비교적 높은 것과는 관련이 있으리라 여겨진다.<sup>14)</sup>

Leonhardt 등<sup>45)</sup>은 당뇨병 환자에게서 LDL 산화에 따른 비타민과 무기질의 농도를 측정된 결과, 대조군과 당뇨병군의 혈장에서 구리와 마그네슘 함량에 차이가 없었으나 구리와 마그네슘의 농도가 증가할 수록 LDL 산화가 촉진된다고 하였다. 본 실험에서도 정상군과 당뇨병군의 간조직에서 구리의 함량에 차이가 없었으나 당뇨병 환자의 혈액에서 구리의 농도가 증가되었다는 보고도 있다.<sup>46)</sup> 최근 Lin<sup>47)</sup>은 백내장 환자의 수정체에서 구리이온의 농도가 정상인에 비해 높았는데, 당뇨병 환자의 수정체에서도 구리이온의 농도가 대조군에서 보다 현저히 높게 나타났다고 하였다. 본 실험에서는 cellulose를 급여한 당뇨병군에서 구리함량이 가장 높았으나 다른 실험군에 비해 유의적인 차이를 나타내지는 않았다.

## 요 약

본 연구는 최근 내당능 효과가 제기되고 있는 다시마를 급여한 흰쥐에게 당뇨를 유도하고 경구 혈당강하제를 투여한 후 이들이 체내 지질과산화물과 항산화영양소 상태의 변화에 미치는 영향을 조사하고자 하였다. 흰쥐에게 다시마 분말 식이를 3주간 급여하고 streptozotocin(STZ, 45mg/kg BW)으로 당뇨를 유도한 후 혈당강하제인 metformin (350mg/kg BW)을 투여한 다음 혈당치, 혈장과 간조직의 지질과산화물 함량과 비타민 A 및 E 함량, 그리고 무기질 함량을 측정하였다.

당뇨를 유도한 실험군 중 다시마 급여군이 cellulose 급여군보다 혈당감소 효과가 큰 것으로 나타났고, metformin 투여군도 혈당치가 감소되었다. 혈장과 간에서의 지질과산화물 함량은 당뇨병군에서 유의적으로 높았고, 다시마 급여에 의해 감소되는 경향이었으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 혈장에서의 retinol 함량은 당뇨병군에서 유의적으로 감소하였으나 다시마 급여에 의한 영향은 관찰되지 않았고, 당뇨를 유도한 다시마 급여군에서는 metformin을 투여한 경우에 그 함량이 증가되었다. 간조직에서의 retinol 함량은 다시마와 metformin에 의해 증가되는 경향이었으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 간에서 retinyl palmitate의 함량은 당뇨병군에서 감소하였으나 다시마 급여에 의해 유의적으로 증가되었다. 총 비타민 A의 함량은 당뇨병군에서 다시마 급여에 의해 유의적으로 증가되었으나 약물에 의한 효과는 관찰되지 않았다. 총지질함량에 대한  $\alpha$ -toco-

pherol의 함량은 당뇨병군에서 유의적으로 감소되었고, 다시마와 약물의 병합투여에 의해서 그 함량이 유의적으로 증가되었다. 간 조직에서의  $\alpha$ -tocopherol 함량은 다시마 급여에 의한 차이를 나타내지는 않았으나, 다시마와 metformin을 동시에 투여한 군에서 그 함량이 제일 높았다. 간조직중의 아연과 구리의 함량은 전군에서 차이를 나타내지 않는 경향이었으나 정상군 중 다시마 급여군은 cellulose를 급여한 당뇨병군에 비해 유의적으로 감소되었다.

이상의 결과에서와 같이 당뇨병에 있어서 다시마는 혈당강하 작용을 하는 식이요법의 좋은 보조제로 사용될 수 있는 것으로 여겨지며, 이러한 결과는 약물을 복용하고 있는 당뇨병 환자에게 다시마를 보충하여 급여함으로써 혈당조절과 항산화영양소 상태를 부분적으로 개선시키는 효과를 기대할 수 있는 기초자료로 이용되리라 생각된다.

## Literature cited

- 1) Kim SH, Kang HK. Change of korea RDAs. *Korean J Nutr* 30 : 1258-1277, 1997
- 2) Choi MS, Lee JH, Lee HC, Huh KB. Influence of duration of diabetes on nutritional status in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes(Korea)* 16 : 35-44, 1992
- 3) Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 18 : 807-816, 1995
- 4) Diraison F, Large V, Brunengraber H, Beylot M. Non-invasive tracing of liver intermediary metabolism in normal subjects and in moderately hyperglycemic NIDDM subjects. Evidence against increased gluconeogenesis and hepatic fatty oxidation in NIDDM. *Diabetologia* 41 : 212-220, 1998
- 5) Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21 : 160-178, 1998
- 6) Makita Z, Fuh H, Vlassra H. Circulating advanced glycosylation end-products(AGEs) react and promote oxidation of plasma LDL more efficiently than glucose. *Diabetes* 42 : 84-95, 1993
- 7) Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes* 40 : 405-412, 1991
- 8) Cunningham JJ. Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 17 : 7-10, 1998
- 9) Hirano R, Kondo K, Iwamoto T. Effect of antioxidants on the oxidative susceptibility of low-density lipoprotein. *J Nutr Sci Vitaminol* 43 : 435-444, 1997
- 10) Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, Dhir S, Anggard EE, Poston L, Tribe RM. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia* 41 : 148-156, 1998
- 11) Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, Bartoli E. Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes care* 20 : 194-197, 1997
- 12) Dyer RG, Stewart MW, Mitcheson J, George K, Alberti MM, Laker MF. 7-Ketocholesterol, a specific indicator of lipoprotein oxidation, and malondialdehyde in non-insulin dependent diabetes and peripheral vascular disease. *Clin Chim Acta* 260 : 1-13, 1997



- 13) Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes : A role in endothelium vasodilator dysfunction?. *Vasc Med* 1 : 195-206, 1996
- 14) National Rural Living Science Institute, Food composition table, 1996
- 15) Lahaye M. Marine algae as sources of fibres : Determination of soluble and insoluble dietary fibre contents in some 'sea vegetables'. *J Sci Food Agric* 54 : 587-594, 1991
- 16) Torsdottir I, Alpsten M, Holm G, Sandberg AS, Tolli J. A small dose of soluble alginate-fiber affects postprandial glycemia and gastric emptying in humans with diabetes. *J Nutr* 121 : 795-799, 1991
- 17) Camerson-Smith D, Habito R, Barnett M, Collier GR. Dietary guar gum improves insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr* 127 : 359-364, 1997
- 18) Hunninghake DB, Miller VT, LaRosa JC, Kinoshian B, Brown V, Howard WJ, DiSerio FJ, O'Connor RR. Hypocholesterolemic effects of a dietary fiber supplement. *Am J Clin Nutr* 59 : 1050-1054, 1994
- 19) Wursh P, Pi-Sunyer FX. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 20 : 1774-1780, 1997
- 20) DeFronzo RA, Goodman AM. The multicenter metformin study group : Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333 : 541-549, 1995
- 21) Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, Ferrannini E, Ventura MM, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Acute anti-hyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM : Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 43 : 920-928, 1994
- 22) AIN standard for nutritional studies report. *J Nutr* 107 : 1340-1348, 1977
- 23) Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 15 : 212-216, 1976
- 24) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95 : 351-361, 1979
- 25) Bieri JG, Tolliver JJ, Catilgnani GL. Simultaneous determination of tocopherol and retinol in plasma or red cell by high pressure liquid chromatography. *J Clin Nutr* 32 : 2143-2148, 1979
- 26) Furr HC, Amedee-Manesme O, Olson JA. Gradient reverse-phased high-performance liquid chromatographic separation of naturally occurring retinoids. *J Chromatography* 309 : 299-307, 1984
- 27) Thompson RH, Blanchflower WJ. Wet-ashing apparatus to prepare biological materials for atomic absorption spectrometry. *Lab Prac* 20 : 859-864, 1984
- 28) Bailey CJ. Biguanide and NIDDM. *Diabetes Care* 15 : 755-1222, 1993
- 29) Grosskope I, Ringel Y, Charach G, Maharshak N, Mor R, Iaina A, Weintraub M. Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. *Diabetes Care* 20 : 1598-1602, 1997
- 30) Carlsen SM, Grill V, Folling I. Evidence for dissociation of insulin-and weight-reducing effects of metformin in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 39 : 47-54, 1998
- 31) Karasu C, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdogan D, Omeroglu S. Antioxidant and triglyceride-lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 46 : 872-879, 1997
- 32) Garg MC, Ojha S, Bansal DD. Antioxidant status of streptozotocin diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 34 : 264-266, 1996
- 33) Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 46 : 1853-1858, 1997
- 34) Freitas JP, Filipe PM, Rodrigo FG. Lipid peroxidation in type 2 non-molipidemic diabetic patients. *Diabetes Res Clin Prac* 36 : 71-71, 1997
- 35) Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Halliwell B, Betteridge DJ. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 40 : 647-653, 1997
- 36) Anderson JW, Akanji AO. Dietary fiber-An overview. *Diabetes Care* 14 : 1126-1131, 1991
- 37) Laker MF, Velasquez E, Wincour PH, Kestevan P, Alberti KGMM. Lipid peroxides in non-insulin dependent diabetes with macrovascular disease. *Diabetic Med* 7 : 36-45, 1990
- 38) Basualdo CG, Wein EE, Basu TK. Vitamin A(retinol) status of first nation adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 16 : 39-45, 1997
- 39) Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanthan M, Mohan R, Shanmugasundaram, KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (cloth)* 90 : 255-260, 1996
- 40) Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GJ, Jones AF, Barnett AH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 27 : 484-490, 1997
- 41) Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Dietary fiber and health. *JAMA* 262 : 542-546, 1989
- 42) Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, Remesey C, Vermorel M. Effect of soluble or partly soluble dietary fiber supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in health young men. *Eur J Clin Nutr* 51 : 375-380, 1997
- 43) Tuitoek P, Lakey J, Rajotte R, Ziari S, Tsing A, Basu T. Effect of insulin treatment or zinc supplementation on vitamin A status in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Biochem. Nutr* 19 : 165-173, 1995
- 44) Park EY, Lee SS. Effect of dietary fiber on the serum lipid level and bowel function in aged rats. *Korean J Nutr* 29(9) : 934-942, 1996
- 45) Leonhardt W, Hanefeld M, Hora C, Meissner D, Latke P, Jaross W. Impact of concentrations of glycated hemoglobin, alpha-tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low-density lipoproteins in patients with type I diabetes, type II diabetes and control subjects. *Clin Chim Acta* 254 : 173-186, 1996
- 46) Itokawa Y. Diabetes mellitus and trace elements. *Diabetes Frontier* 3 : 425-433, 1992
- 47) Lin J. Pathophysiology of cataracts : Copper ion and peroxidation in diabetics. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 130-137, 1997