

1.

구척 에탄올 추출물이 Streptozotocin 유발 당뇨 흰쥐에 대한
항당뇨 및 항산화 작용에 미치는 효과

김옥경[†]

대전대학교 자연과학대학 식품영양학과
(2015년 8월 3일 접수; 2015년 9월 1일 수정; 2015년 9월 17일 채택)

Antidiabetic and Antioxidative Effects of *Cibotium barometz*
in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ok-Kyung Kim[†]

Department of Food Science and Nutrition, Dae Jin University,
Pochon 487-711, Korea

(Received August 3, 2015; Revised September 1, 2015; Accepted September 17, 2015)

요약 : Streptozotocin(STZ)으로 유도된 당뇨 흰쥐에게 구척 에탄올 추출물을 1일 1회 7일간 1,000 mg/kg.b.w의 용량으로 투여 후 glucose함량과 당대사에 관여하는 효소인 glucose-6-phosphatase (G-6-Pase), glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH)과 glucokinase(GK)활성과 glycogen 함량과 triglyceride(T.G), total cholesterol 등의 지질대사에 관여하는 물질들과 항산화작용에 관여하는 glutathione-s-transferase(GST),Catalase(CAT), glutathione peroxidase(GSH-Px)활성과 glutathione (GSH)함량을 측정한 결과 구척 에탄올 추출물 투여군이 glucose, T.G, total cholesterol 등의 함량과 G-6-Pase 활성의 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었으며 glycogen 함량과 G-6-PDH, GK의 활성이 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었다. 이와 같이 구척 에탄올 추출물이 항당뇨, 항산화작용의 개선효과를 갖는 유효성분을 함유하고 있음을 알 수 있었다.

주제어 : 구척, 스트렙토조토신, 항당뇨, 항산화 효과.

Abstract : This study was done to investigate the antidiabetic and antioxidant effects of *Cibotium barometz* in Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Diabetes was induced by intravenous injection of STZ at a dose 45mg/kg.b.w. dissolved in citrate buffer(pH4.5). The ethanol extract of *Cibotium barometz* was orally administrated once a day for 7 days. The contents of serum glucose, triglyceride(TG) and total cholesterol were significantly decreased($p < 0.05$) in *Cibotium barometz* treated group compared to the those of STZ-control group, The content of glutathione(GSH) and activity of glutathione-s-transferase(GST) were significantly increased ($P < 0.05$) in *Cibotium barometz* treated group compared to the those of STZ-control group. and

[†]Corresponding author
(E-mail: okkim@daejin.ac.kr)

activities of catalase(CAT) and glutathione peroxidase(GSH-Px) were significantly decreased ($P < 0.05$) in *Cibotium barometz* treated group compared to the those of STZ-control group. Also the content of hepatic glycogen and activities of glucose-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH) and glucokinase(GK) were significantly increased ($p < 0.05$), but activity of glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) was significantly decreased ($p < 0.05$) in *Cibotium barometz* treated group compared to the those of STZ-control group. These results indicated that ethanol extract of *Cibotium barometz* would have antidiabetic and antioxidant effects in STZ-induced diabetic rats.

Keywords : streptozotocin, antidiabetic, antioxidant effects, *Cibotium barometz*

1. 서론

식생활의 서구화에 기인하는 생활환경의 변화로 인해 여러 가지 생활습관병이 전 세계적으로 증가하는 추세이다. 특히 비만, 당뇨병, 심순환계 질환, 대장암 등의 만성 질환의 발병율이 높아지고 있다[1]. 그 중 당뇨병은 현재 근본적으로 치료할 수 있는 방법이 개발되지 않은 질병으로써 운동 및 식이요법과 함께 약물요법이 필요하다. 당뇨병 관리에는 인슐린 제제, sulfonylurea 제제, biguanide 제제 등의 경구혈당제가 쓰이지만 장기간 복용시 젖산 축적의 위험성, 신부전 증상의 악화 및 피부질환, 알레르기 등의 부작용이 생기므로 당뇨병과 관련된 성인병 문제가 중요한 사회문제로 대두되어 이에 대한 관심이 날로 증가되고 있는 추세이다. 최근에는 천연물로부터 혈당강화 소재를 개발하기 위한 연구가 국내 뿐 아니라 일본, 미국에서도 활발히 이루어지고 있다. 식품의 기능성이라는 과제가 대두되면서 특히 식물성 물질에 포함되어 있는 미량 성분의 phytochemical 물질이 여러 가지 질병을 억제하는 것으로써 활발한 연구가 이루어지고 있다 [2-4]. 본 실험에 사용한 구척은 고사리과에 속하는 금모구척의 뿌리 줄기를 말린 것으로 그 성분으로는 무수물 100g 중 멘토산 4.13%, 단백질 20.3%, 탄수화물 75.5%, 섬유질 90.8%, Sstragalin, Isogingetin, Kaemferol, Diterpene, Xylan, Cellulose, Pectin, Glucosemannan 등을 함유[5]하고 있으며, 약리작용으로는 항염증 및 항산화 작용[6], 성장에 미치는 영향[7] 등이 보고되었다. 당뇨 유발시 고혈당으로 인한 superoxide anion($\cdot O_2$), hydroxyl radical($\cdot OH$), peroxy radical($ROO\cdot$), alkoxyl radical($RO\cdot$) 등의 활성산소종들(reactive oxygen species, ROS)이 생성된

다. 이들 활성산소종들은 체내에서 끊임 없이 생성되어 유해 세균의 살균작용이나 노화된 단백질의 제거 등에 이용되지만 과량으로 만들어진 이들 활성산소종들이 소거되지 않으면 일시적 혹은 영구적으로 생체조직에 손상을 주어 최근에 많은 문제가 되고 있는 동맥경화증(atherosclerosis), 암(cancer), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 염증(inflammation) 등을 일으키는 원인이 보고되고 있다[8,9]. 한편, 생체내에는 이러한 활성산소종들의 항상성 유지를 위해 superoxide dismutase(SOD), glutathione-s-transferase(GST), Catalase(CAT) glutathione peroxidase(GSH-Px), 및 glutathione(GSH) 등과 같은 내인성 제거제[10] 등에 의해 과잉 생성된 활성산소종들에 의한 조직손상을 방어한다는 보고에 따라 본 연구에서는 당뇨 유발에 따른 구척 에탄올 추출물의 항당뇨, 항산화작용을 실험한 결과 유효한 결과를 얻었기에 보고 하고자 한다.

2. 실험

2.1. 시료, 시약 및 기기

본 실험에 사용한 구척은 경동시장에서 구입(베트남산) 하였으며 시약은 streptozotocin (STZ), sodium azide, glutathione, glutathione reductase, NADPH, cumene hydroperoxide, 1-chloro-2,4-dinitro-benzen (CDNB), 5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoic acid (DTNB), xanthine, xanthine oxidase, cytochrome C, sodium deoxycholate, 1,1,3,3,-tetraethoxypropane, thiobarbituric acid, amyloglucosidase, glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, cacodylate, ascorbic acid,

glycylglycine, tris-HCl, NAD, ATP, bovine serum albumin (Sigma Co., U.S.A.)을 사용하였으며, glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride (TG) kit는 영동계약의 것을 사용하였고, 나머지 기타 시약은 특급시약을 구입하여 사용하였다.

기기는 Rotary vacuum evaporator (Eyela Co., Japan), Deep freezer (Hannil Co., Korea), Centrifuge (Hannil Co., Korea), UV spectrometer (Kontron 927, Italy), Homogenizer (Omni, U.S.A.), Ultracentrifuge (Sorval, U.S.A.) 등을 사용하였다.

2.2. 추출 실험

구척 200g을 에탄올 1,000ml를 넣고 85°C의 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 구척 에탄올 추출물을 얻었다.

2.3. 당뇨유발 및 검액의 조제

체중 215±15 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 1주일간 적응시킨 후 3군으로 나누어 하룻밤 동안 절식시킨 후 당뇨 유발군은 streptozotocin(STZ)을 45mg/kg, b.w 용량으로 0.01M citric acid buffer(pH 4.5)에 녹여 2ml/kg, b.w.의 용량으로, 정상군은 0.9%saline을 꼬리 정맥에 주사를 하였다. STZ 주사 48시간 후에 눈의 정맥으로 부터 혈액을 채취하여 3000rpm/20분 원심분리하여 혈당 수준이 300mg/dl 이상인 것을 당뇨 유발 흰쥐로 간주하였다. 정상군(normal), 당뇨 유발 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 실험군(STZ-sample)의 4그룹으로 나누고 그룹당 7마리씩 나누어 정상군과 당뇨 유발 대조군에는 0.5% CMC 용액만을, 실험군은 구척 에탄올 추출물을 1,000mg/kg body weight(b.w) 용량으로 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10ml/kg b.w.씩 1일 1회 7일간 경구 투여 하였다.

2.4. 효소원 조제 및 분석

혈청중의 glucose, TG, total cholesterol, HDL-cholesterol 함량과 측정, 간 조직의 cytosol 분획중의 GST, SOD, CAT 활성의 효소원 조제를 위한 시료의 전처리와 간조직중의 glycogen 함량과 당대사를 위한 G-6-pase, G-6-PDH, GK 측정은 Kim[11,12]과 같은 방법으로 측정하였다.

2.5. 통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 ± 표준 오차로 계산하였고, 각 군간의 차이는 Student's t-test를 실시하여 p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 구척 에탄올 추출물

구척 200g을 에탄올 1,000ml에 넣고 85°C가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 20.1 g의 에탄올 추출물(수율10.1%)을 얻었다.

3.2. 혈당 저하 효과

혈청내의 혈당저하 효과는 Table 1과 같다. 정상군이 107.63±9.36 mg/dl에 비해 당뇨 대조군은 519.03±5127 mg/dl로 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었으나 구척 추출물 1,000 mg/kg 을 투여한 군에서는 286.52±56.09mg/dl로 당뇨 대조군과 비교하여 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다.

3.3. 지질성분 함량 분석

추출물 투여에 의한 혈청지질 성분 함량은 Table 2와 같다. TG와 Total cholesterol 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었다 이는 goldberg¹³⁾, Cho¹⁴⁾ 등의 보고와 유사하였다. 추출물 투여에 의해 TG와 Total cholesterol 함량은 각각 83.02±11.13mg/dl와 78.04±12.98mg/dl로 유의성 있는 감소(p<0.05)를 나타내었다.

3.4. 간 조직 중의 과산화 지질(MDA) 및 GSH 함량

Lipid peroxide 반응은 유리기들에 의해 세포막 지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로, lipid peroxide의 지표가 되는 MDA 함량은 Table 3 와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 증가를 나타내었다. 이는 당뇨 유발시 oxygen free radical 의 생성과 산화적 스트레스가 증가하여 조직내의 과산화 지질이 증가된 결과 간 조직에서 함량이 증가된 결과로 사료된다. 추출물 투여시 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다. 당뇨가 유발되면 지질대사 이상으로

Table 1. The Serum Glucose Level of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Cibotium barometz*

Experimental group	Dose(mg/k.g.b.w.p.o)	Glucose((mg/dL)
Normal	-	107.63±9.36 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	519.03±51.27 [#]
STZ+Cb ³⁾	1000	286.52±56.09 [*]

¹⁾Values are the mean±S.E.(n=7)

²⁾Streptozotocin(45mg/kg, b.w) [0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was i.p. injected into the tail vein. [#]Significantly different from normal at p<0.05, ^{*}Significantly different from STZ-control at p<0.05 by student's *t*-test.

³⁾The ethanol extract of *Cibotium barometz*. was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

Table 2. The Serum Lipid Profile of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Cibotium barometz*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w.p.o)	Triglyceride (TG)	Total cholesterol	HDL-cholesterol
		(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
Normal	-	82.93±8.24 ¹⁾	53.20±4.32	32.42±2.08
STZ ²⁾ -control	-	321.83±9.85 [#]	128.03±12.92 [#]	28.13±3.14 [#]
STZ + Cb ³⁾	1,000	83.02±11.13 [*]	78.04±12.98 [*]	30.18±6.03

^{1,2,3)} : See the legend of Table 1.

Table 3. The contents of MDA and GSH in Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Cibotium barometz*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w.p.o)	MDA ¹⁾	GSH ²⁾
Normal	-	1.84±1.10 ³⁾	12.83±0.14
STZ ⁴⁾ -control	-	8.75±2.18 [#]	5.42±0.36 [#]
STZ + Cb ⁵⁾	1,000	5.18±2.38	9.31±0.72 [*]

¹⁾: Lipid Peroxide :nmoles/g of tissue

²⁾ : Glutathione : moles/g of tissue

^{3,4,5)} : See the legend of Table 1

혈액중의 지질이 증가되고 과다한 lipid peroxide 생성에 의한 혈관계 및 동맥경화증의 조직손상 가능성 등이 보고 되고 있다[15-17].

한편, GSH 의 함량은 Table 3 같이 정상군에 비하여 당뇨 대조군에서 감소를 나타내었으나 추출물 투여에 의하여 9.31 ± 0.72 moles/g of tissue를 나타내어 당뇨대조군과 비교하여 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 나타내었다. 특히, glutathione은 세포내의 reactive oxygen species 제거, H_2O_2 와 과산화지질등의 독성 물질을 전이, 분해하며 이물질의 포합 형성 반응등에 쓰이며 또한 단백질이나 DNA의 합성, 아미노기의 이동, 효소 활성의 조절등 체내의 중요한 반응에 관여 하는 물질[18,19]이다. 따라서 본 실험 결과 추출물이 STZ 투여로 생성된 free radical 등의 제거로 glutathione의 소모를 덜어주어 그 함량이 증가된 결과로 사료된다.

3.5. 간조직중의 GST, CAT 및 GSH-px의 활성

추출물 투여에 의한 이들 물질들의 활성변화는 table 4 와 같다. GST는 정상군과 비교하여 당뇨 대조군에서 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내어 Bang등[20]과 agius등[21]의 실험과 반대되는 결과를 나타내었으나, Latha 등[22]의 실험과 비슷한 결과를 나타내었다. 이는 GST가 체내에서 생성된 친전자성 독성 물질에 glutathione의 thiol기를 포집시켜서 독성 물질을 전이 분해시키는 작용을 한다는 보고[23]에 따라 추출물이 독성 물질을 glutathione에 포집시켜 배설을 촉진시킴으로써 STZ 투여에 의한 간손상을 보호하여 그 함량이 증가된 결과로 사료된다.

CAT는 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유

의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내어 Lee등[24], Kakkar 등[25]의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. CAT는 체내에서 지방의 자동산화, 유기물의 산화 또는 지방분해에 의해 생성된 H_2O_2 를 분해하기 위한 것이라는 보고[26]에 따라 본 실험 결과 당뇨대조군에서 CAT 활성도가 유의적으로 ($p < 0.05$), 증가한 것으로 사료된다. 그러나 추출물 투여에 의해 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었으며, 이 원인은 STZ 투여에 의한 자유라디칼의 생성을 억제시킨 결과로 사료된다.

GSH-px는 H_2O_2 를 제거하면서 환원형 GSH을 산화형 GSH으로 전환시키는 효소[25]로써 본 실험 결과 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었으나 추출물 투여군에서 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다. 이 결과는 추출물이 H_2O_2 의 생성을 억제시켜 GSH-Px의 활성을 감소시킨 결과로 사료된다.

3.6. 간 조직 중의 Glycogen 함량

간 조직 중의 glycogen 함량은 Table 5와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다. 이것은 Bang 등[20], Chung 등[27], peter[28] 등, Lim등[29], Vat등[30]의 보고와 유사한 결과를 나타내었으며, 감소 원인은 STZ 투여에 의해 β -cell이 파괴되어 인슐린 분비가 저하되어 간내의 glycogen synthase 활성이 감소되고 glycogen을 분해하는 효소인 glycogen phosphorylase의 활성이 증가되어 간내의 glycogen 함량을 감소시킨다는 보고[31]에 따라 당뇨대조군에서 유의적 감소($p < 0.05$)를 나타내었으나 추출물을 투여한 군에서 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었으며, 이것은 Table 1의 혈

Table 4. The Hepatic Cytosolic GST, CAT and GSH-Px Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Cibotium barometz*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	GST ¹⁾	CAT ²⁾	GSH-px ³⁾
Normal	-	$152.34 \pm 8.24^4)$	792.43 ± 25.82	1.82 ± 0.13
STZ ⁵⁾ -control	-	$112.48 \pm 17.69^{\#}$	$1015.81 \pm 79.83^{\#}$	$2.94 \pm 0.14^{\#}$
STZ + Cb ⁶⁾	1,000	$169.48 \pm 12.73^*$	$517.04 \pm 52.32^*$	$1.91 \pm 0.15^*$

¹⁾Glutathione-S-transferase : nmoles/mg/protein/min,

²⁾catalase : moles/mg/protein/min. ³⁾moles/mg/protein/min

^{4,5,6)} : See the legend of Table 1.

당저하 실험에서 추출물 투여시 유의적으로 혈당치를 감소시킨 결과 간의 glycogen 함량을 증가시킨 것으로 사료된다.

3.7. 간 조직 중의 G-6-Pase 활성

체내의 당대사와 관련이 있는 G-6-Pase는 주로 간과 신장에 분포하며 활성은 Table 5와 같다. 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었다. 이는 Bang등[32], Cho등[33], Ghosh등[31], Kim등[34], Shibib[35]등의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. G-6-Pase는 microsome에 존재하는 막부착 효소로서 탄수화물 대사에 중요하게 관여하며, 또한 glycogen의 분해 및 포도당 신생 작용의 촉매 효소이며 cyclicAMP, glucocorticoids, glucose, fatty acid 및 간 췌장 부분의 절개에 의해 발현이 증가되는 반면에 insulin, tumor necrosis factor 및 interleukin-6에 의해 억제 된다[36]. 특히 STZ 투여는 G-6-Pase mRNA의 발현을 증가시키고 그 결과 당뇨병에서 G-6-Pase 활성을 증가시키며 고혈당과 함께 혈장의 protein Kinase 활성도와 insulin 농도를 감소시킨다고 보고[37]하였다. 그러나 추출물 투여에 의해 유의성 있는 감소($p < 0.05$)를 나타내었다.

3.8. 간 조직 중의 G-6-PDH활성과 GK 활성

이들 효소들의 활성은 Table 5와 같다. G-6-PDH활성은 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다. 이는 Shibib등[23], Kim등[38]의 보고와 유사하였다. 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었으며, 이는 Vats 등[30],

Kim 등[34]의 보고와 유사하였다. G-6-PDH는 체내의 모든 세포에 glucose 대사 과정의 pentose phosphate 경로로 들어가는 최초의 과정에 관여하는 효소로써, STZ 투여에 의해 유발된 당뇨군은 G-6-PDH의 효소 활성 감소에 따른 ribose-5-phosphate와 NADPH의 생성 감소를 유발한다. 추출물 투여군이 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가($p < 0.05$)를 나타내었다. GK활성은 table5과 같다. GK는 당대사 항상성 유지에 관여하고 insulin에 의해 조절되며, 특히 당뇨병에 있어서 GK 활성 감소가 특징적으로 나타나며, 활성 감소시 당대사 이용율을 저하시킨다[41] 본 실험 결과 추출물을 투여한 군에서 유의성 있는 증가($p < 0.05$)를 나타내었다. 이는 Vats 등[30], Grovwe 등[42], Vessal 등[43], Xu 등[44]의 실험과도 비슷한 결과를 나타내었다.

4. 결론

Streptozotocin(STZ)으로 유발된 당뇨 흰쥐에게 구척 에탄올 추출물을 1,000mg/kg(b.w) 용량으로 1일 1회 7일간 경구 투여 후 항당뇨 및 항산화 작용에 미치는 효과는 다음과 같았다.

1. 증가된 glucose 함량이 구척 추출물 1,000mg/kg, b.w. 투여군에서 당뇨대조군과 비교하여 유의성 있는 감소($p < 0.05$)를 나타내었다.
2. 당뇨 유발로 인하여 증가된 TG, 총 콜레스테롤함량은 추출물 투여에 의하여 유의적인 감소($p < 0.05$)를 나타내었다.

Table 5. The Hepatic Glycogen, Cytosolic G-6-Pase, G-6-PDH, GK Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Cibotium barometz*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glycogen ¹⁾	Glucose-6-Pase ²⁾	Glucose-6-PDH ³⁾	Glucokinase ⁴⁾
Normal	-	123.26 ± 3.15 ⁵⁾	1.65 ± 0.42	0.71 ± 0.03	0.53 ± 0.17
STZ ⁶⁾ -control	-	49.13 ± 10.14 [#]	4.27 ± 0.73 [#]	0.05 ± 0.02 [#]	0.06 ± 0.01 [#]
STZ + Cb ⁷⁾	1,000	17.19 ± 12.78 [*]	1.72 ± 0.17 [*]	0.23 ± 0.02 [*]	0.47 ± 0.12 [*]

¹⁾mg/g of tissue, ²⁾Glucose-6-phosphatase : nmoles/mg/ protein/min

³⁾Glucose-6-phosphatedehydrogenase: moles/mgprotein/min), ⁴⁾nmoles/mg/protein/min

^{5),6),7)} : See the legend of Table 1.

3. MDA는 추출물 투여에 의한 감소를, GSH은 유의성 있는 증가($p<0.05$)를 나타내었다.
4. GST 활성도는 추출물 투여에 의해 유의적인 증가($p<0.05$)를, CAT와 GSH-Px 활성도는 유의적인 감소($p<0.05$)를 나타내었다.
5. 당뇨유발로 인해 감소된 glycogen함량, G-6-PDH와 GK 등의 활성도는 추출물 투여로 각각 유의적인 증가($p<0.05$)를 나타내었다.

이상의 실험을 통하여 구척 에탄올 추출물이 STZ로 유발된 흰쥐의 항당뇨 및 항산화작용을 갖는 유효성분을 함유하고 있음을 알 수 있었다.

References

1. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention, *Korea Health Statistics*(2013).
2. M.S. Akash, K. Rehman, S. Chen, Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. cell biochem.* **114**93,525(2013).
3. S.P Wolff, Z.Y. Jiang, J.V.Hunt, Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging. *Free Radic. Biol. Med.* **10**, 339(1991).
4. O.K. Kim, Antidiabetic and Antioxidative effects of Lycii fructus in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Oil Chemists Soc.* **25**,73(2008).
5. X.H. Zhang, S.K. Choi, J.S. Seo. Effect of dietary grape pomace on lipid oxidation and related enzyme activities in rats fed high fat diet. *J. Nutr.* **42**950, 534(2009).
6. H.S. Abdillahi, F. Finniaj, J. Vanstaden. Anti-inflammatory, Antioxidant, Antityrosinase and phenolic contents of four podocarpus used in traditional medicine in south Africa. *J. Ethnopharmacol.* **136**, 496(2011).
7. Z. Haox, X. Wuz, Y. Zang, Y.B. Yan, Q. He. Antiosteoporosis activity of *cibotium barometz* extract on ovariectomy-induced bone loss in rats *J. Ethnopharmacol.* **137**, 3, 1083(2011).
8. K. J. park, S. E. Hong, M. S. Do and C. K. Hyun, stimulation of insulin secretion by silk fibroin hydrolysate in streptozotocin induced diabetic rats and db/db mice. *Kor. J. Pharmacogn.* **33**, 21(2002).
9. Y. Osida, L. Li, M. K Sunoki, K. Yamanouchi, B. L. Johansson, J. Wahren and Y.Sato, rat C-peptide I and II stimulate glucose utilization in STZ induced diabetic rats. *Diabetologia* **42** 958(1999).
10. M. Latha and L. Pari, Modulatory effect of Scoparia dulcis in oxidative stress-induced lipid peroxidation in streptozotocin diabetic rats. *J. Med. Food.* **6**(4): 379(2003).
11. O.K. Kim, Antidiabetic Effect of *Glechoma hederacea* LINNAEUS in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Kor. J. Pharmacogn.*, **35**, 300(2004).
12. O.K. Kim, Antidiabetic and antioxidative effects of *Lycii fructus* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J. Oil Chemists Soc.* **25**, 73(2008).
13. R.B. Goldberg, Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care*, **4**, 561(1981).
14. S.Y. Cho, J.Y. Park, E.M. Park, M.S. Choi and M.K. Lee, Alternation of Hepatic Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Profile in Streptozotocin Induced Diabetic Rats by Supplementation of Andelion Water Extract. *Clin Chim Acta.*, **317**, 109 (2002).
15. I. Frielovich, The Biology of Oxygen Radicals. the Superoxide Radical as an Agent of Oxygen Toxicity : Superoxide Dismutase Provides an Important Defense. *Science*, **20**1, 875 (1978).
16. Y. Levy, H. Za : atsberg, A. Ben-Amotz, Y. Kanter, M. Aviram, Dietary Supplementation of a Natural Isomer Mixture of Beta-Carotene Inhibits Oxidation of LDL Derived from Patients with Diabetes Mellitus. *Ann. Nutr. Metab.*

- 44, 54 (2000).
17. M. Kinalsaki, A. Sledziewski, B. Telejko, W. Zarzycki, I. Kinalska, Lipid Peroxidation and Scavenging Enzyme Activity in Streptozotocin-Induced Diabetes *Acta. Diabetol.*, **37**, 179 (2000).
 18. G.M. Cohen, and R.B. Freedom, Roles and Functions of Glutathione. *Biochem. Soc. Trans.*, **10**, 78 (1982).
 19. A. Meister, Selective Modification of Glutathione Metabolism. *Science*. **220**, 472 (1983).
 20. M.A. Bang, Y.J. Cho and H.A. Kim, Effect of Indongcho on Glucose and Lipid Metabolism and Antioxidative Enzyme System in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Korean J. Dietary Culture.*, **17**, 377 (2002).
 21. C. Agius, and A.S. Gidari, Effect of Streptozotocin on the Glutathione S-transferases of Mouse Liver Cytosol. *Biochem Pharmacol.*, **34**, 811 (1985).
 22. M. Latha, and L. Pari, Modulatory Effect of *Scoparia dulcis* in Oxidative Stress-Induced Lipid Peroxidation in Streptozotocin Diabetic Rats. *J. Med. Food*, **6**, 379 (2003).
 23. B.A. Shibib, L.A. Khan and R. Rahman, Hypoglycaemic Activity of *Coccinia india* and *Morordica charantia* in Diabetic Rats : Depression of the Hepatic Gluconeogenic Enzymes Glucose-6-phosphatase and Fructose-1,6-bis phosphatase and Elevation of Both Liver and Red Cell Shunt Enzyme Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. J.*, **15**, 267 (1993).
 24. I.S. Lee, S.O. Lee and I.Z. Lee, Effects of Tissue Cultured Ginseng on Blood Glucose and Lipids in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Korean J. Food Sci. Technol.*, **35**, 280 (2003).
 25. R. Kakkar, J. Kalra, S.V. Mantha and K. Prasad, Lipid Peroxidation and Activity of Antioxidant Enzymes in Diabetic Rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. **151**, 113 (1995).
 26. O.K. Kim, S.Y. Park, and K.H. Cho, Effect of *Commelina communis* extract on blood glucose level and changes in enzymatic activity in alloxan diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.*, **22**, 225 (1991).
 27. Y.E. Chung, S.W. Kim, J.Y. Lim., E.S. Kim and J. Y. Park (1999) Effect of decreased plasma glucose free fatty acids by an antilipolytic agent on plasma glucose level and liver glycogen content in streptozotocin induced diabetic rats. *The Korean diabetic society*. **23**(1):46(1999).
 28. N.P. Peter, K.H.T. Benny. H.T. Chee. The metabolism of hypoglycemic action of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sciences*. **70**: 535(2001).
 29. S.J. Lim, H.K. Han. J.H. Ko, Effects of edible and medicinal plants on blood glucose, glycogen and protein levels in streptozotocin induced diabetic rats. *The Korean Nutrition Society*. **36**(1): 981(2003).
 30. V. Vats, S.P. Yadav, J.K Grover, Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. *Journal of ethnopharmacology*. **90**: 155(2004).
 31. R. Ghosh, B. Mukherjee, M.A. Chattejee, Novel effect of selenium on streptozotocin induced diabetic mice. *Diabetes Res*. **25**: 165(1994).
 32. M.A. Bang, Y.J. Cho, H.A. Kim, Effect of Indongcho on glucose and lipid metabolism and antioxidative enzyme system in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J. Dietary Culture*. **17**(40): 377(2002).
 33. S.Y. Cho., J.Y. Park, E.M. Park, M.S. Choi, M.K. Lee, S.M. Jeon, M.K. Jang, M.J. Kim, Y.B. Park Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin induced diabetic rats by supplementation of dandelion

- water extract. *Clin. Chim. Acta.* **317**: 109(2002).
34. Y.Y. Kim, H.J. Kang, S.K. Ko, S.H. Chung, Sopungsungi-won(SP) prevents the onset of hyperglycemia and hyperlipidemia in Zucker diabetic fatty rats. *Arch Pharm Res.* **25**(6):923(2002).
 35. B.A. Shibib, L.A. Khan, R. Rahman, Hypoglycaemic activity of *Coccinia india* and *Morordica charantia* in diabetic rats : depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. J.* **15**(292): 267(1993).
 36. G. Mithieux, H. Vidal, C. Zitoun, N. Bruni, N. Daniele, C. Minassian, Glucose-6-phosphatase m-RNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. *Diabetes* **45**(7): 891(1996).
 37. Z. Liu, E.J. Barrett, A.C. Dalkin, A.D. Zwart, J.Y. Chou, Effect of acute diabetes on the rat hepatic glucose-6-phosphatase activity and its messenger RNA level. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **38**: 680(1994).
 38. O.K. Kim, S.Y. Park and K.H. Cho, Effect of *Commelina communis* extract on blood glucose level and changes in enzymatic activity in alloxan diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **22**(4): 225(1991).
 39. S.Y. Park and K.H. Cho, Effets of *Commelina communis* L. on blood glucose level in alloxan induced diabetic rats and the biochemical propertics of glucose-6-phosphate dehydrogenase from the rats liver. *Kor. J. Pharmacogn.* **22**(4): 225(1994).
 40. M.J. Kim, S.Y. Cho, M.K. Lee and K. H. Shin, Effects of *Aralia elata* water extract on activities of hepatic oxygen free radical generating and scavenging of hepatic oxygen streptozotocin induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **33**(4): 653(2004).
 41. S.Y. Kim, H.I. Kim, T.H. Kim, S.S. Im, S.K. Park, I.K. Lee, K.S. Kim and Y.H. Ahn SREBP-1c mediates the insulin dependent hepatic glucokinase expression. *J. Bio. Chem.* **279**(29): 30823(2004).
 42. J.K. Grovwe, V. Vats and S.S. Rathi. Antihyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Journal of Ethnopharmacology.* **73**: 461(2000).
 43. M. Vessal, M. Hemmati, and M. Vasei, Antidiabetic effects of quercetin in streptozotocin induced diabetic rats. *Comp. Biochem Physiol. Toxicol Pharmacol.* **135**(3): 357(2003).
 44. M.Z. Xu, A.Z. Zang, X.R. Li, W. Xu, and L.W. Shen, (2003) Hypoglycemic effects of sodium metavanadate in diabetic mice and its effect on glucose phosphorylation. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* **37**(3): 174(2003).