

Streptozotocin으로 유발된 당뇨 흰쥐에 대한 연근 에탄올 추출물의 당대사 효소활성과 항산화 작용에 미치는 영향

김옥경[†]

[†]대진대학교 자연과학대학 식품영양학과
(2014년 8월 29일 접수; 2014년 9월 19일 수정; 2014년 9월 19일 채택)

Ethanol Effect of *Nelumbo nucifera* Root on Carbohydrate Metabolism Related Enzyme Activities and Antioxidative Effect in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ok-Kyung Kim[†]

[†]*Department of Food Science and Nutrition, Dae Jin University,
Pochon 487-711, Korea*

(Received August 29, 2014; Revised September 19, 2014; Accepted September 19, 2014)

Abstract : This study was done to investigate the carbohydrate metabolism related enzyme activities and antioxidative effects of *Nelumbo nucifera*(N.N) Root in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. The contents of serum glucose, triglyceride (TG) and Total cholesterol were significantly decreased in N,n treated group compared to the those of STZ-control group. The activity of glucose-6-pase(G-6-Pase) was significantly decreased in N,N treated group. Also the activity of glucokinase(Gk) was significantly increased in N,N treated group. The content of hepatic glycogen was significantly increased in N.N treated group, in addition, content of malondialdehyde(MDA) was significantly decreased in N.N treated group. Also, content of glutathione(GSH) was significantly increased in N,N treated froup. whereas, activity of catalase(CAT) was significantly decreased in N.N treated group compared to the those of STZ-control group. activity of glutathione peroxidase(GSH-Px) was increaed. In conclusion, these results indicated that ethanol extract of N.N would have carbohydrate metabolism antioxidative effects in STZ-induced diabetic rats.

Keyword : *Streptozotocin, Nelumbo nucifera* Root, *Carbohydrate metabolism, and Antioxidative effects*

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

1. 서론

경제발전과 소득의 증대로 육체적 활동이 줄어드는 생활방식으로 변해가면서 전 세계적으로 심각한 대사성 질환이 대두되고 있다. 특히 우리나라도 통계청 보고에 따르면 2000년도의 6위였던 당뇨병이 2010년도에는 5위로 상승하였으며 그 사망율도 전년도에 비해 5.6%가 증가하였다[1]. 당뇨병은 질병 자체가 큰병이라기보다는 특징적인 만성적 대사장애로 인하여 발생하는 여러 합병증이 삶의 질을 저하시키며 수명도 단축시킨다. 인간의 생명유지에 필수성분중의 하나인 산소는 전자전달계의 최종전자 수용체가 되며 체내의 각종 대사과정에서 superoxide anion, hydroxyl radical, hydrogen peroxide, alkoxyl radical 등의 활성산소종들을 생성한다. 그러나 체내의 정상적인 상태에서는 glutathione peroxidase(GSH-px), superoxide dismutase(SOD), Catalase(CAT)와 같은 인체의 항산화체계에 의해 조절되지만 과다 생성된 활성산소종 또는 항산화 체계의 활성이 저하될 경우 세포손상을 일으킬 수 있다. 특히 당뇨병과 같은 고혈당이 오랫동안 지속될 경우 혈관손상으로 인한 죽상동맥경화증은 뇌혈관 및 관상동맥질환의 주요원인으로 지질산화와 같은 산화반응으로 인하여 발생된다[2]. 따라서 본 실험에서는 당뇨병으로 인해 일어날 수 있는 항산화체계의 활성이 감소되어 증가된 산화반응을 억제하기 위하여 문헌상으로 항산화작용이 있는 [3,4] 연근의 ethanol 추출물을 당뇨쥐에게 투여하여 당, 항산화대사와 관련되는 몇몇 효소를 측정하여 연근의 항당뇨작용을 검색하였다. 한편, 본 실험에 사용한 연근은 수련과에 속하는 다년생 초본으로 생약명은 연(蓮)이고 학명은 *Nelumbo nucifera*이며, 동의보감에서는 성질이 따뜻하고 맛은 달며, 그 효능은 지혈, 소염, 강장, 갈증해소, 피로회복, 감기, 기침, 천식에 효과가 있음이 알려져 있고, 성분은 당질15%, 수분80%, vit.C, vit.B가 풍부히 들어 있으며, 특히 연뿌리에는 hyperoside, kaempferol, quercetin 등이 함유되어 있음이 보고[5]되었다. 한편 연근의 생리활성 연구로는 박등[6]의 혈압강화작용, 조등[7]의 신장보호작용, 이등[8]의 고지혈증예방, 권등[9]의 HT-29 인체 대장암세포 증식 억제 및 사멸효과 등이 보고되었다. 또한 당질은 저항성 전분(흡수되지 않는 전분)이 많아 대장암, 당뇨병 예방에 좋으며 체중감량을 위한 다이어트에 효과

적이다. 이에 본 연구는 천연 항산화제로서의 기능성 식품으로 이용을 위한 기초자료를 얻고자 streptozotocin(STZ)으로 유발된 당뇨 흰쥐에게 연근의 ethanol 추출물을 1일 1회 7일간 경구 투여한 후, 혈중의 혈당 강하 작용과 간의 항산화 효소 활성에 미치는 영향을 분석하였다.

2. 실험

2.1. 시료, 시약 및 기기

본 실험에 사용한 연근은 서울 경동시장에서 구입(대구산)하였으며 시약 및 기기는 Kim[10]의 방법에 따라 사용하였다.

2.2. 추출 실험

잘썰어 말린 연근 300g을 95% ethanol 1000mL를 넣고 85°C가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 ethanol 추출물을 얻었다.

2.3. 당뇨유발 및 검액의 조제

체중 215±10 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 (주)오리엔트바이오에서 구입하였으며, 고행사료((주)삼영사)를 먹였다. 1주일간 적응시킨 후 3군으로 나누어 하룻밤 동안 절식시킨 후 당뇨 유발군은 STZ을 45 mg/kg용량으로 정상군은 0.9 % saline을 꼬리정맥(미정맥)에 주사를 하였다. 미정맥 주사 48시간 후에 눈의 정맥(안와정맥)으로부터 채혈, 3000 rpm/ 20분 원심 분리하여 얻은 혈청으로부터 포도당 측정용 키트를 사용하여 혈당수준이 300 mg/dL 이상인 것을 당뇨 유발 흰쥐로 간주하였다. 실험군은 정상군(normal), 당뇨 유발 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 실험군(STZ-sample)의 3군으로 나누고 그룹 당 5마리씩 나누어 정상군과 당뇨 유발 대조군에는 0.5% carboxy methyl cellulose sodium(CMC) 용액만을, 실험군은 연근 에탄올 추출물을 1,000 mg/kg B.W의 용량으로 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10 ml/kg B.W.씩 1일 1회 7일간 경구 투여 하였다.

2.4. 효소원 조제 및 분석

혈청중의 glucose, triglyceride(TG), total-cholesterol 함량, 간조직 중의 glycogen함량과 당대사를 위한 glucose-6-phosphatase(G-6-pase),

Table 2. The effect of ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root on the level of serum T.G, Total cholesterol, HDL-cholesterol in streptozotocin induced diabetic rats

Experimental group	Dose (mg/kg, B.W, p.o)	Triglyceride(TG)	Total cholesterol	HDL-cholesterol
		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
Normal	-	125.70±9.15 ¹⁾	75.36±5.04	122.06±7.32
STZ ²⁾ -control	-	768.34±14.73 [#]	113.84±8.04 [#]	64.81±7.05 [#]
STZ + N.n ³⁾	1000	464.47±13.11 [*]	64.47±13.12 [*]	82.31±10.30

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

glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6-PDH), glucokinase(GK) 효소활성과 항산화 대사를 위한 glutathione peroxidase (GSH-px), catalase(CAT) 효소 활성과 glutathion(GSH), malondialdehyde(MDA) 함량 측정은 Kim[10]과 같은 방법으로 측정하였다. 즉, Glycogen 함량과 당대사를 위한 효소원 전처리하는 간 2g을 0.1M ice-cold citrate buffer(pH 4.2) 6mL를 넣어 균질화시킨 후 3,000rpm, 10분간 원심분리하여 상층액에서 Glycogen 함량, Glucose-6-phosphatase (G-6-Pase)과 Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) 활성을 측정하였고, Glucokinase 측정은 간 2g을 1mM EDTA가 혼합된 buffer 6 mL에 넣어 균질화한 다음, 12,000×g에서 1시간 동안 원심분리하여 상층액을 취하여 Glucokinase 활성을 측정하였다.

2.5. 통계처리

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

3. 결과 및 고찰

3.1. 연근 에탄올 추출물

연근 300 g을, 1,000 mL ethanol에 넣고 4시간씩 3회 추출 후 일반 여과지에서 여과, 회전농축기에서 농축, 39.41 g (수율 8.21 %)의 에탄올 추출액을 얻었다.

3.2. 혈당 저하 효과

Table 1. The serum glucose level of normal and diabetic rats fed on ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root

Experimental group	Dose(mg/k.g, b.w, p.o)	Glucose(mg/dL)
Normal	-	120.15±22.31 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	525.60±28.47 [#]
STZ+N.n ³⁾	1000	229.77±11.69 [*]

¹⁾Values are the mean±S.E.(n=5)

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 *Nelumbo nucifera* Root was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

혈청내의 혈당저하 효과는 Table 1과 같다. 정상군의 혈당치가 120.15 ± 22.31 mg/dL에 비해 당뇨 대조군은 525.60 ± 28.47 mg/dL으로 유의적인 증가를 나타내었으나 연근 추출물 1,000 mg/KG을 투여한 군에서는 229.77 ± 11.69 mg/dL로 유의적인 감소를 나타내었다.

3.3. 지질성분 함량분석

당뇨 흰쥐에게 추출물 투여 후 지질함량의 변화는 Table 2와 같다. 혈중 T.G 농도는 당뇨대조군이 768.34 ± 14.73 mg/dL로 정상군의 125.70 ± 9.15 mg/dL보다 유의적으로 높게 나타났다. 이는 당뇨 유발시 insulin분비의 감소로 very

3.4. Glycogen 함량

간 조직중의 glycogen 함량은 Table 3 과 같다. 정상군의 glycogen 함량은 213.92 ± 20.48 mg/g of tissue인 것에 비해 당뇨대조군은 98.16 ± 16.32 mg/g of tissue로 유의적으로 낮았다. 이는 당뇨유발시 insulin분비 장애가 나타나 간에서 glycogen 합성에 관여하는 glycogen synthase가 glycogen synthase phosphatase로 활성이 저하되어 간 조직내의 glycogen합성이 감소되기 때문이다[14]. 한편 추출물 투여군에서 glycogen함량이 249.43 ± 39.52 mg/g 로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가를 나타내었는데, 이것은 Table 1의 혈당저하 실험에서 당뇨대조군

Table 3. The content of hepatic glycogen in normal and diabetic rats fed on ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root

Experimental group	Dose (mg/kg,B.W,p.o)	Glycogen ¹⁾
Normal	-	213.92 ± 20.48 ²⁾
STZ ³⁾ -control	-	98.16 ± 16.32 [#]
STZ + Nn ⁴⁾	1,000	249.43 ± 39.52 [*]

¹⁾mg/g of tissue ^{2,3,4)#,*} : See the legend of Table 1

low density lipoprotein(VLDL)생성이 증가되고, 말초조직에서의 lipoprotein lipase활성이 저하되어 VLDL과 chylomicron대사가 원활히 이루어지지 않기 때문[11]이다. 반면에 추출물 투여군은 464.47 ± 13.11 mg/dL 으로 당뇨대조군과 비교하여 유의적으로 낮게 나타나 혈중 T.G 농도 감소에 효과가 있음을 알 수 있었다. 혈중 Total cholesterol 농도는 당뇨대조군이 113.84 ± 8.04 mg/dL로 정상군의 75.36 ± 5.04 mg/dL 보다 유의적으로 높게 나타났다. 이는 당뇨 유발시 체내에 당대사가 정상적으로 이루어지지 않아 간내의 hydroxy methyl glutaryl-coA(HMG-CoA) reductase활성이 감소되고 장내의 HMG-CoA활성 증가에 기인한다[12]. 추출물 투여시 당뇨대조군보다 낮게 나타났지만 유의성은 없었다. HDL-cholesterol의 경우 당뇨대조군이 정상군보다 유의적으로 낮게 나타났다. 이는 당뇨유발시 lipoprotein lipase활성 저하로 인한 지단백질 분해의 감소로 HDL-cholesterol 생성이 억제되기 때문이다[13].

과 비교하여 추출물 투여시 유의적으로 혈당치를 감소시킨 결과 간의 glycogen 함량을 증가시킨 것으로 사료된다.

3.5. 당대사관련 효소활성 측정

가. G-6-Pase 활성

G-6-Pase 활성은 Table 4와 같다. G-6-Pase는 microsome에 존재하는 막부착효소로서[15] 탄수화물 대사에 중요하게 작용, 특히 이것은 glycerol의 분해 및 포도당 신생작용의 촉매 효소이며 cyclic AMP, glucocorticoids, glucose, fatty acid 및 간 췌장 부분의 절개에 의해 억제된다[16]. 특히 STZ투여는 G-6-Pase mRNA의 발현을 증가시키고 그 결과 당뇨병에서 G-6-Pase 활성을 증가시키며 고혈당과 함께 혈장의 protein kinase 활성도와 insulin 농도를 감소시킨다는 보고[17]에 따라 본 실험에서도 당뇨유발로 인해 정상군과 비교하여 유의적인 증가를 나타내었으나 추출물 투여로 인해 유의적인 감소를 나타내었다.

나. G-6-PDH 활성

G-6-PDH의 활성은 Table 4와 같다. G-6-PDH는 glucose 대사 과정의 pentose phosphate pathway로 들어가는 최초 과정에 관여하는 효소이며, 또한 GSH-Px가 GSSG를 GSH로 환원시키는데 필요한 NADPH를 생성하는 효소[18]로서 본 실험에서는 STZ 투여로 정상군에 비하여 당뇨대조군에서 증가를 나타내었으나 추출물 투여로 변화를 나타내지 않았다.

다. GK 활성

GK활성은 Table 4와 같다. GK는 당대사의 항상성 유지에 관여하고 insulin에 의해 조절되며, 특히 당뇨병 유발시에 gk 활성 감소가 특징적으로 나타나며, 활성 감소시 당대사 이용율을 저하시킨다는 보고[19]에 따라 본 실험에서도 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서도 감소를 나타내었으나 추출물 투여군에서 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가를 보였다.

3.6. 간 조직의 항산화 효소 분석

가. GSH 함량 측정

GSH 함량은 Table 5과 같다. GSH은 비효소계 물질로써 생체내에서 친전자성 물질, hydroxyl radical과 같은 물질의 강력한 소거제이며, GSH-pX의 기질로 알려져있다[20]. 또한 세포내의 자유라디칼의 제거, H₂O₂와 lipid peroxide 등의 독성물질을 전이, 분해, 이물질의 포합 형성 반응등에 쓰이며 또한 단백질이나

DNA의 합성, 아미노기의 이동, 효소활성의 조절 등 체내의 중요한 반응에 관여하는 물질[21,22]이다. 정상군은 7.52±0.18 moles/g of tissue이며 당뇨 유발 대조군은 6.17±0.09 moles/g of tissue로 정상군과 비교하여 유의적인 감소를 나타내었으나 본 실험 결과 추출물 투여군에서 유의적인 증가를 나타내 GSH 함량에 대한 연근 ethanol 추출물의 효과를 볼 수 있었다.

나. Malondialdehyde(MDA) 함량 측정

유리기들에 의해 세포막 지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로 과산화지질의 지표가 되는 MDA 함량은 Table 5와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 증가를 나타내었다. 이는 STZ 투여로 인한 당뇨발시 oxygen free radical의 생성과 산화적 스트레스가 증가하여 조직내의 과산화지질이 증가된 결과 간 조직에서 함량이 증가 한다는 보고[23]와 비슷한 결과를 나타내었다. 한편 추출물 투여군은 7.22±0.65 MDA nmoles/g of tissue로 당뇨 유발 대조군에 비하여 유의적인 감소를 나타내었다.

다. GSH-Px 활성

GSH-Px는 모든 포유동물에서 발견되며 지질 과산화물과 H₂O₂가 일으키는 산화 스트레스를 방어하는 역할을 한다. 또한 세포내에서 과산화수소 제거와 지질과산화물의 분해를 촉진하여 손상된 세포막을 보호한다[24]. GSH-Px의 활성도는 Table 6과 같다. 당뇨 유발 대조군은 2.32±0.73

Table 4. The cytosolic glucose-6-pase, glucose-6-pdh, gk activities of normal and diabetic rats fed on ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root

Experimental group	Dose (mg/kg, B.W, p.o)	Glucose-6-Pase ¹⁾	Glucose-6-PDH ²⁾	Glucokinase ³⁾
Normal	-	7.51±0.26 ⁴⁾	0.01±0.01	0.13±0.12
STZ ⁵⁾ -control	-	14.03±0.19 [#]	0.02±0.01	0.01±0.01
STZ + Nn ⁶⁾	1000	10.99±0.28 [*]	0.02±0.01	0.11±0.01 [*]

¹⁾Glucose-6-phosphatase: nmoles/mg/protein/min

²⁾Glucose-6-phosphate dehydrogenase: moles/mg/protein/min,

³⁾nmoles/mg/protein/min

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

Table 5. The contents of hepatic GSH and MDA in normal, and STZ-induced diabetic rats fed on ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root

Group	GSH (moles/g of tissue)	MDA (MDA nmoles/g of tissue)
Normal	7.52±0.18 ¹⁾	8.12±0.72
STZ ²⁾ -control	6.17±0.09 [#]	20.34±1.27 [#]
STZ-Nn ³⁾	8.92±0.02 [*]	7.22±0.65 [*]

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

Table 6. The activities of hepatic GSH-Px and CAT in normal, and STZ-induced diabetic rats fed on ethanol extract of *Nelumbo nucifera* Root

Group	GSH-Px (nmoles NADPH/mg protein/min)	CAT (moles/mg protein/min)
Normal	1.83±0.37 ¹⁾	93.42±0.98
STZ ²⁾ -control	2.32±0.73	117.81±8.34
STZ-Nn ³⁾	0.87±0.17	58.94±3.46 [*]

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

nmoles NADPH/mg protein/min으로 증가되었으며, 연근 에탄올 추출물 투여군은 0.87±0.10 nmoles NADPH/mg protein/min으로 당뇨 대조군에 비해서 감소하였으나 유의성은 없었다.

라. Catalase(CAT) 활성도 측정

CAT는 유기물 산화, 지방의 자동산화 및 superoxide dismutase(SOD)에 의하여 생성된 과산화수소를 GSH-Px와 함께 물이나 산소로 분해하여 배설시킴으로써 조직을 보호하는 산화환원 효소의 하나이다[25].

CAT 활성도는 Table 6과 같다. 당뇨 유발 대조군은 117.81±8.34 moles/mg protein/min으로 정상군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었다. 이는 Lee등[26]과 KaKka등[27]의 보고와 유사한 결과를 나타내었다. 연근 ethanol 추출물 투여군의 경우 58.94±3.46 moles/mg protein/min으로 당뇨 유발 대조군과 비교하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

4. 결론

본 연구는 STZ로 유발된 당뇨 흰쥐에게 연근 ethanol 추출물의 혈당저하, 당대사, 항산화 작용을 분석 한 결과는 다음과 같았다.

1. STZ 투여로 증가된 혈당치와 TG 함량이 추출물 투여에 의해 유의적인 감소를 나타내었다.
2. STZ 투여로 Total cholesterol은 감소를, HDL-cholesterol은 증가를 나타내었다.
3. STZ 투여로 Glycogen 함량의 유의적인 증가와 G-6-Pase 활성의 유의적인 감소를 나타내었다.
4. GK활성은 유의적인 증가를 나타내었다.
5. MDA 함량과 CAT 활성은 추출물 투여로 각각 유의적인 감소를 나타내었다.
6. 추출물 투여로 인한 GSH-Px 활성은 감소를 GSH 함량은 유의적인 증가를 나타내었다.

이와같이, 연근 ethanol 추출물 1,000 mg/kg 을 당뇨 흰쥐에게 투여한 결과 혈당 저하, 지질 대사의 개선 효과 및 정상적인 당 대사 활성화와 항산화작용을 갖는 유효성분을 함유하고 있음을 알 수 있었으며, 앞으로 추출물에 대한 성분분리 와 효능검사를 위한 세부연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

References

1. Statistics Korea, mortality database, 6 (2011).
2. V. A, Koivisto, Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* **16**, 29 (1993).
3. H.Y.Choi, K.H.Jung, H.S.Shin, Antioxidant activity of the various extracts from different parts of *Lotus(Nelumbo nucifera Gaertner)*. *food Science and Biotechnology* **18**,1051 (2009).
4. K.S.Lee, Y.J.Kwon, K.Y.Lee, Analysis of chemical Composition, vitamin, mineral and Antioxidative effect of the *Lotus* leaf. *J Kor.Soc. Food Sci.Nutr.* **37**,1622 (2008).
5. H.A.Jung, J.E.Kim, H.Y.Chung, J.S.Choi, Antioxidant principles of *Nelumbo nucifera stamens*. *Arch. pharm. res.* **26**, 279 (2003).
6. S.H.Park, T.S.Hahm, J.H.Han, Effect of ethanol-extract of *Lotus* Root on the renal function and blood pressure of fructose-induced hypertensive rats. *J. East Asian Soc. Dietary Life* **15**, 165 (2005).
7. S.I.Cho, H.W.Kim, Beneficial effect of *Nodus neoumbinis rhizomatis* extracts on cisplatin-induced kidney toxicity in rats. *J. Kor. herbology* **18**, 127 (2003).
8. J.J.Lee, S.E.Park, M.Y.Lee, Effects of *Lous root(Nelumbo nucifera G.)* on lipid metabolism in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *J. Kor. food Preservation* **13** 634 (2006).
9. T.E.Guon, H.S.Chung, Effect of *Nelumbo nucifera* Root extract on proliferation and Apoptosis in HT-29 Human Colon cancer Cells. *J. East Asian Soc. Dietary Life* **24**,20 (2014).
10. O. K. Kim, Antidiabetic antioxidative effects of *Lycii fructus* in streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J. kor. Oil chemists's Soc.* **25**, 73 (2008).
11. N.Y.Kim, H.K.Jung, Effects of fomes fomentarius extract on blood of pinus densiflora extract on blood glucose level, OGTT and biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Kor. soc. food sci. nutr.* **34**, 973 (2005).
12. W.G.Kim, H.J.Kim, M.S. Chung, Effects of Germanium-forified tricholoma matsutake mycelium and yeast on blood glucose and serum lipid in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Kor. Oriental preventive medical society.* **13**. 89 (2009).
13. H.K. Han, Yoon S.J.Yoon, Kim G.H.Kim , Effects of composite plants on plasma glucose and lipid level in streptozotocin induced diabetic rats. *J. kor. soc. food sci. nutr.* **38**, 674 (2009).
14. M. D. Meglasson, P. T. Burch, D. K. Berner, H. Najafi, F.M, Matschinsky, Identification of glucokinase as an alloxan-sensitive glucose sensor of the pancreatic-cell. *Diabetes* **35**, 1163 (1986).
15. Y.J. Jo., M.A.Bang, Effect of dietary seaweed on blood glucose, lipid and glutathione enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.***33**, 987 (2004).
16. S. 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).
17. S. Himeno, A. Takekawa, N. Imura, Species Diffence in Hydroperoxide Scavenging Enzymes with Special Reference to Glutathione Peroxidase in Guinea-Pigs. *Comp. Biochem. Physiol. B.* **104**, 27 (1993).
18. A. V. Alabro, : Liver glukinase(A4564) induces potent hypoglycemia without dyslipidemia through a paradoxical

- induction of the catalytic subunit of glucose-6-phosphatase *Int. J. Endocrinol.*, **707928** (2011).
19. 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, *J. of ethnopharmacology*, **90**, 155 (2004).
 20. M. J. Burkitt J. Duncan, effects of Trans Reveratrol on Copper dependent hydroxyl radical formation and DNA damage: evidence for Hydroxyl radical scavenging and a novel, glutathione sparing mechanism of Action, *Archives of Biochem. Stry. and Biophysics* **381**,253 (2000).
 21. G. M. Cohen, and R. B. Freedom, Roles and functions of glutathione. *Biochem. Soc. Trans.* **10**, 78 (1982).
 22. A.Meister, Selective modification of glutathione metabolism. *Science.* **220**, 472 (1983).
 23. S. Z. Lee, S. H. Park, and H. S. Lee, Changes in vivo lipid peroxidation and antioxidation defense in streptozotocin induced rats : a time course study. *J. Kor. Nutrition Society.* **34**, 253 (2001).
 24. S. J. Lee , W. K. Choe, B. K.Cha, J. A. Yang, Kim K. Y.Kim, Effects of vitamin E and selenium on the antioxidative defense system in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Kor. Nutrition* **29**, 22. (1996).
 25. A.Deisseroth, & A. L Dounce, Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role. *Physiological, Reviews*, **50**, 319 (1970).
 26. S. Z.Lee, S.H.Park, H.S.Lee, Changes in vivo lipid peroxidation and antioxidation defense in streptozotocin induced rats : a time course study. *J. Kor. Nutrition Society.* **34**, 253 (2001).
 27. R. Kakkar, J. Kalra, S.V. Mantha, K. Prasod, Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Molecular and Celluar Biochemistry.* **151**, 113 (1995).