

# 당뇨유발 흰쥐 측뇌실에 Insulin, Muscarine 수용체 효현제 및 길항제 투여가 혈당 및 혈액 Pyruvic acid 변동에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

이 경 은 · 배 영 숙

= Abstract =

## The Role of the Central Parasympathetic Nervous System in Modulating Glucose Metabolism in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Kyung Eun Lee, Young Sook Pae

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Insulin controls the levels of blood sugar by inhibiting glucose release from liver and by stimulating glucose utilization in muscle and adipose tissues. In addition to its peripheral effects, insulin influences circulating glucose levels by modulating glucose production and its metabolism through central nervous system. But it is presently not well known whether the central effect of insulin on plasma glucose is mediated by directly or indirectly through CNS actions. The autonomic nervous system exerts a dual control over insulin secretion. The parasympathetic nervous system can augment insulin secretion and the sympathetic nervous system can produce a net impairment of insulin release.

In the present study, we measured the changes of blood glucose and pyruvic acid level to examine the effects of intracisternally injected insulin. Carbachol and scopolamine in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats.

The results are as follows :

- 1) Streptozotocin produced significant increase in blood glucose and pyruvic acid concentrations.
- 2) Intracisternally injected insulin markedly reduced blood glucose and pyruvic acid concentrations in STZ-induced diabetic rats.
- 3) Intracisternally injected cholinomimetics, carbachol, reduced blood glucose and pyruvic acid concentrations in STZ-induced diabetic rats.
- 4) Intracisternally injected anticholinergics, scopolamine, increased the concentration of the blood glucose and inhibited the concentration of the blood pyruvic acid in STZ-induced diabetic rats.

Therefore, it is suggested that central parasympathetic nervous system plays an partial role

in modulating peripheral blood glucose metabolism and insulin produces hypoglycemic action via central parasympathetic nervous system.

KEY WORDS : I.C.V., Carbachol · Scopolamine · Diabetes.

## 서 론

포도당의 정상적인 대사과정은 중추신경계의 구조 및 기능 유지의 주된 에너지 공급원으로서 필요하다<sup>1) 2)3)</sup>. 비 신경조직에서 insulin은 당원(glycogen) 및 pyruvic acid의 대사과정을 조절한다<sup>4)</sup>. 그러나 신경조직에서 insulin 및 insulin 수용체의 작용은 분명치 않다.

과거 insulin은 분자의 크기가 커서 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 없을 것이므로 중추신경계 대사과정에 insulin이 직접적인 영향을 미치지 못하리라 생각되었으나<sup>5)6)7)8)</sup> 최근 분자생화학 적 방법의 발달로 뇌조직에서 insulin 및 insulin 수용체의 존재가 확인되어 중추에서 insulin이 어떠한 기능을 담당하고 있음을 시사하였다<sup>9)</sup>. Insulin은 방사성면역법(radio-immunoassay) 및 면역세포화학법(immunocytochemistry)에 의하면 뇌에서 특히, 후구(olfactory bulb) 및 뇌하수체에 고농도로 분포하고<sup>10) 11)12)</sup> insulin 수용체는 양적 자가방사능법(quantitative autoradiography)에 의하면 뇌의 소혈관 및 정중융기(median eminence)와 같은 뇌실주위 조직에서 발견된다<sup>13)14)</sup>. 더우기 뇌조직에서 insulin의 mRNA가 발견되어<sup>15)16)</sup> 뇌 조직에서 insulin이 합성될 가능성도 완전히 배제할 수 없다<sup>9)17)</sup>.

말초 조직에서 insulin이 영양소의 섭취 및 대사에 주된 작용을 나타내는 것에 반하여 중추신경계 조직에서 insulin은 신경조정인자(neuromodulator)로서의 작용을 나타낼 것이라고 하는 실험적 증거들이 늘어가고 있다<sup>9)18)</sup>. 중추신경계 조직에서 insulin은 신경세포의 포도당 대사를 촉진하며<sup>19)</sup>, 해마(hippocampus)<sup>20)</sup>와 시상하부<sup>21)22)</sup>에서 신경세포 활성(neuronal activity)을 억제하며 insulin-like growth factor-1에 작용하여<sup>23)</sup> 중추신경계 발생(CNS development)에도 관여한다고 한다<sup>24)</sup> 또한 중추 신경계에서 insulin은 포만 신호(satiety signal)로 작용하여<sup>25)</sup> 식욕을 억제하고 체중의 조절에 관여한다<sup>26)27)</sup>.

이와같이 insulin 및 그 수용체가 중추에서 확인되어

insulin이 중추신경계에서 작용을 나타낼 수 있으리라 사료되나 말초에서 일어나는 작용과의 관련성이 잘 밝혀져 있지 않다.

말초에서 일어나는 insulin 분비는 자율신경계의 이중 조절을 받는다고 알려져 있다. 즉, 부교감 신경계는 insulin 분비를 촉진하며<sup>28)</sup> 교감신경계는 insulin 분비를 저하시킨다<sup>29)30)</sup>. Chowers 등<sup>31)32)</sup>은 insulin 주사전에 말초 vagus 신경을 절단하면 뇌척수액 내의 혈당변동없이 말초 혈당감소가 봉쇄됨을 보고하였다. 따라서 중추로 투여한 insulin이 결국은 말초의 부교감신경을 경유하여 혈당조절에 관여할 것을 시사하였으나 뇌조직내의 부교감신경에 대한 insulin의 작용을 규명하지는 못하였다.

따라서 이번 연구에서는 실험적 당뇨를 유발하고 insulin을 중추신경계로 투여하였을 때 나타나는 혈당 및 혈중 pyruvic acid 변동 양상을 관찰하고 이에 미치는 중추성 부교감신경계의 영향을 비교 검색함으로써 말초에서 일어나는 혈당조절에 미치는 insulin의 중추성 작용 기전을 밝히고자 하였다.

## 실험방법

### 1. 실험동물

실험동물로는 200g 내외의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 1주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 다음 사용하였다. 실험동물은 대조군, 당뇨 유발군, insulin 뇌실내 투여군, insulin/carbachol 동시투여군 및 insulin/scopolamin 동시투여군으로 나누었다.

### 2. 약물 투여 및 측뇌실내 삽관

#### 1) 당뇨 유발

당뇨는 50mg/kg의 streptozotocin(이하 STZ로 표기)(Sigma Chemical Co., St. Louis. MO. USA)을 꼬리정맥으로 2회(24시간 간격) 투여하여 유발시켰다.

#### 2) 측뇌실(lateral ventricle)내 삽관

흰쥐를 secobarbital sodium(30mg/kg.ip)으로 마취

시키고 고정장치(stereotaxic apparatus; Stoelting Co., USA)에 머리를 수평으로 고정시킨 다음, 정중절개(mid-sagittal incision)하여 정수리점(bregma)을 노출시켰다. 정수리점에서 우측 1.4mm되는곳에 송곳(drill)을 이용하여 뇌경막을 손상시키지 않도록 주의하면서 구멍을 뚫고 bulb가 있는 미세관(polyethylene tube; PE-20, Clay Adams Co., Parsippany, NJ, USA)을 측뇌실에 삽입하였다. 미세관의 한쪽은 bulb에서 3.5~4.0mm, 다른 한쪽은 15mm되게 잘랐으며 짧은 쪽 끝을 두개골내로 bulb 직전까지 넣어 끝이 측뇌실내에 위치하게 하였다. 이 tube를 고정하기 위하여 관상봉합약 2mm에 또 다른 한 구멍을 뚫어 지름이 0.5mm되는 작은 나사못을 두개골 두개만큼 삽입하여 측뇌실내 삽입한 tube와 함께 치과용 cement(Poly-F, England)로 고정한다. 피부절개부위를 봉합하였다(Fig. 1).

### 3) 뇌실내 약물 투여

실험동물은 24시간 동안 물을 제외하고 금식시킨 후 마취하고 Hemilton syringe(Jamilton Co., Reno, NE, USA)을 사용하여 insulin은 0.1unit/100g의 용량으로, carbachol은 0.01mg/kg 용량으로, 그리고 scopolamine은 0.1mg/kg 용량으로 20분 간격으로 2시간 동안 6회 투여하고 1시간 후에 혈액을 취하였다.

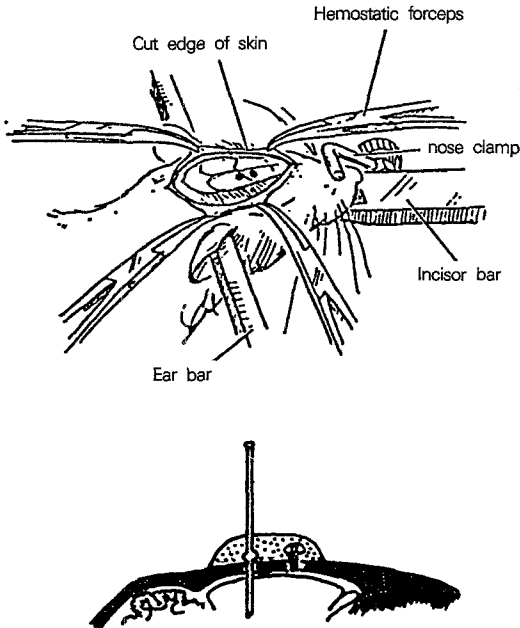


Fig. 1. Lateral ventricular injection.

### 3. 혈당 측정

혈당 정량은 o-toluidine법으로 측정하였다. 5ml의 toluidine시약에 0.1ml의 혈장을 넣고 끓는 수조에서 10분간 가열하고 식힌 후 spectrophotometer를 이용하여 625nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 4. Pyruvic acid정량

Pyruvic acid는 2,4-dinitrophenylhydrazine법으로 정량하였다. 10ml의 10% trichloroacetic acid가 들어 있는 원심관에 2ml의 혈액을 넣고 마개를 하여 잘 섞은 후 원침하여 3ml의 상층액을 25°C로 보온된 시험관에 옮긴다. 1ml의 2,4-dinitrophenylhydrazine을 가하고 실온에서 5분간 작용시킨 다음 3ml의 toluene을 가하여 2분 동안 공기를 혼합액에 통과시켰다. 모세관으로 물층을 제거하고 10% sodium carbonate 6ml를 가하고 다시 2분간 공기를 통과 시킨 후 5ml의 물층을 시험관에 옮기고 5ml의 1.5N-NaOH를 가하여 섞은 다음 5~10분 후 520nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

## 결 과

### 1. STZ 투여에 의한 혈당 및 혈중 pyruvic acid 농도 변동

대조군의 혈당은  $102.77 \pm 1.47$ mg/dl이었으며 STZ 투여에 의하여 혈당이  $346.66 \pm 23.19$ mg/dl로 3.37배 증가되었다(Table 1, Fig. 2).

혈중 pyruvic acid 농도는 STZ 투여시  $2.37 \pm 0.11$ mg/dl로 대조치  $0.81 \pm 0.07$ mg/dl에 비하여 2.93배 증가되었다(Table 1, Fig. 3).

### 2. 뇌실내 insulin 투여에 의한 혈당 및 혈중 pyruvic acid 농도 변동

당뇨가 유발된 흰쥐의 측뇌실에 insulin을 0.1unit/100g의 용량으로 2시간 동안 20분 간격으로 6회 반복 투여한 경우 1시간 후, 혈당이  $90.19 \pm 10.27$ mg/dl, 혈중 pyruvate 농도는  $1.06 \pm 0.05$ mg/dl로 당뇨 유발군에서 증가되었던 혈당과 혈중 pyruvate 농도가 의의있게 감소되어 대조군 수준을 회복하였다(Table 1, Fig. 2, 3).

### 3. 뇌실내 carbachol 투여에 의한 혈당 및 혈중 pyruvic acid 농도 변동

당뇨가 유발된 흰쥐의 측뇌실에 carbachol을 0.01

**Table 1.** The effect of insulin on the concentration of glucose and pyruvic acid in blood

	glucose(mg/dl)	Pyruvic acid(mg/dl)
Control	102.77 ± 1.47(5)	0.81 ± 0.07(5)
STZ	364.66 ± 23.19(5)*	2.37 ± 0.11(5)*
Insulin	74.12 ± 1.23(4)	0.38 ± 0.05(4)*
Carbachol	94.50 ± 3.31(5)	0.69 ± 0.09(4)
Scopolamine	94.13 ± 5.07(5)	0.94 ± 0.09(5)
STZ+Insulin	90.19 ± 10.27(5)†	1.06 ± 0.05(6)†
STZ+Carbachol	225.94 ± 21.44(5)*†	1.77 ± 0.28(5)*†
STZ+Scopolamine	416.30 ± 94.45(6)*†	1.51 ± 0.27(6)*†

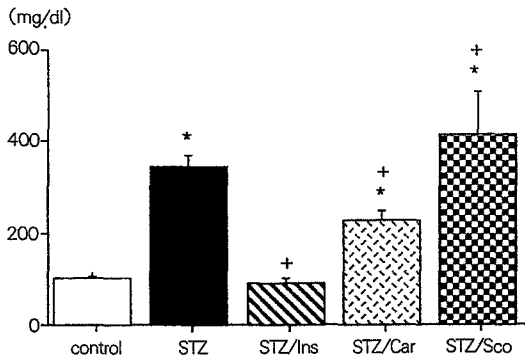
Numbers in parentheses denote the number of animals.

Values are mean ± SE expressed as mg/dl blood.

STZ : streptozotocin

\*p < 0.05 compared to Control. † p < 0.05 compared to STZ.

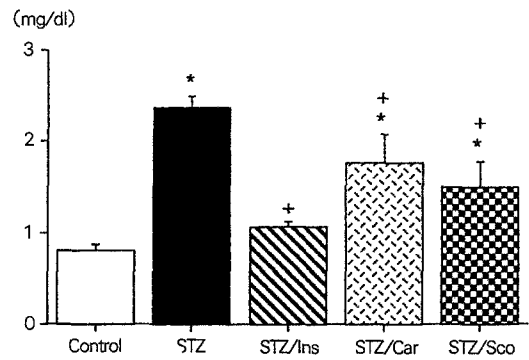
(Dunnet method for multiple contrast was used).



**Fig. 2.** Effects of insulin, carbachol, and scopolamine on the blood glucose level in the streptozotocin-induced diabetic rats.

Each point is mean S.E. expressed as mg/dl.

\*p < 0.05 compared to control, †p < 0.05 compared to STZ. STZ : streptozotocin, Ins : insulin, Car : carbachol, Sco : scopolamine



**Fig. 3.** Effects of insulin, carbachol, and scopolamine on the blood pyruvic acid level in the streptozotocin-induced diabetic rats.

Legends are the same as Fig. 2.

군에 비하여 오히려 36.4%의 증가를 나타내었다(Table 1, Fig. 2, 3).

mg/kg 용량으로 2시간 동안 20분 간격으로 6회 반복 투여한 경우 1시간 후 혈당이 225.94 ± 21.44mg/dl, 혈중 pyruvate 농도는 1.77 ± 0.30mg/dl로 당뇨 유발군에서 나타난 혈당 및 pyruvic acid 증가를 각각 34.8%, 25.1% 감소시켰다(Table 1, Fig. 2, 3).

#### 4. 뇌실내 scopolamine 투여에 의한 혈당 및 혈중 pyruvic acid 농도 변동

당뇨가 유발된 흰쥐의 측뇌실에 scopolamine을 0.1 mg/kg 용량으로 2시간 동안 20분 간격으로 6회 반복 투여한 경우 1시간 후 혈당이 416.30 ± 94.45mg/dl로 당뇨 유발군에 비하여 20.1% 더 증가하였다. 반면에 혈중 pyruvate 농도는 1.51 ± 0.27mg/dl로 당뇨 유발

## 고 찰

Streptozotocin(STZ) 투여에 의하여 실험적으로 당뇨를 유발할 수 있다<sup>33)34)</sup>. STZ는 췌장 랑게르한스 섬세포의 insulin 생합성 억제<sup>35)36)</sup>, insulin 수용체 인산화 단백질의 지가인산화 억제<sup>37)</sup> insulin resistance 유발<sup>38)</sup> 및 insulin-반응성 포도당 이동 억제<sup>39)</sup>를 초래하여 insulin에 의하여 야기될 수 있는 반응을 방해한다. 따라서 혈당이 증가되고 그 외에 근육에서 지방산 대사가 항진되며 pyruvate dehydrogenase, phosphofructo-kinase 및 hexokinase의 활성도가 저하되어 혈중 pyruvate, 유리지방산 및 케톤체가 증가

된다고 한다<sup>40)</sup>. 이 실험에서 STZ를 흰쥐의 꼬리 정맥으로 투여하였을 때 혈당과 혈중 pyruvate 농도가 대조군에 비하여 유의있게 증가하여 STZ에 의하여 당뇨가 유발되었음을 확인할 수 있었다.

뇌실내로 insulin을 투여하고 혈당 및 혈중 pyruvate 농도 변화를 측정하였을 때 유의있는 혈당감소 및 혈중 pyruvate 농도의 감소를 나타내었다. Margolis 및 Altszuler<sup>41)</sup>는 <sup>131</sup>I으로 lable된 insulin을 뇌실내로 투여하였을 때 혈당이 감소가 나타났으며, 뇌척수액으로 부터 혈액으로의 <sup>131</sup>I-labeled insulin의 유출이 일어남으로 보아 뇌실내로 투여한 insulin은 중추보다는 혈액으로 유출된 후 말초에서 일어나는 작용이라고 보고하였다. 그러나 최근에 이루어지는 많은 보고에서 뇌조직내에 insulin<sup>10)11)12)</sup> 및 그 수용체<sup>13)14)</sup>가 발견되고 insulin mRNA가 보고되므로<sup>15)16)</sup> 뇌실내로 투여된 insulin이 중추에 직접 작용할 수 있음이 시사되었다. 특히 시상하부(hypothalamus)에 병소(lesion)를 만들면 뇌실로 투여한 insulin의 효과가 봉쇄된다는 사실이 이를 더욱 뒷받침한다.

Chower 등<sup>31)32)</sup>은 뇌실내로 insulin을 투여하기애 앞서 미주신경을 절단하면 insulin에 의하여 나타는 혈당감소가 봉쇄되므로 insulin은 중추에서 부교감신경 중추에 작용하여 내인성 insulin 유리를 촉진시키고 중추에서의 포도당 이용율을 증가시킨다고 보고하였다. 그러나 중추에서 오히려 부교감 신경이 insulin 분비를 억제하는 양상을 보고한 결과들도 있다. Margolis 및 Altszuler<sup>41)</sup>는 당뇨가 유발되지 않은 정상 흰쥐에서 미주신경을 절단하고 insulin을 투여시 insulin 단독 투여시보다 혈당 감소가 더욱 심하였다. Igu-chi 등<sup>42)</sup>은 해마내로 부교감신경 유사약물인 neostigmine을 투여하였을 때 오히려 말초 혈당증가를 나타내었고 Miles 등<sup>43)</sup>도 choline ester 화합물인 carbachol을 뇌실내로 투여하였을 때 혈당의 증가를 보고하였다. 이번 실험에서 당뇨가 유발된 상황에서 choline ester 화합물인 carbachol을 뇌실내로 투여하였을 때 비록 insulin을 투여한 정도에는 미치지 못하였으나 당뇨군에 비하여 유의있게 혈당이 감소되어 중추성 부교감신경이 insulin 분비를 촉진하는 결과를 나타내었다. 이는 부교감신경 봉쇄제인 scopolamine 투여로 재차 확인이 가능하였는데 중추로 투여한 scopolamine은 당뇨시에 나타난 혈당증가를 더욱 악화시켰다.

이러한 결과로 볼 때, 중추의 부교감신경계는 insulin 분비를 촉진하여 말초 혈당을 하강시키는 효과 있음을 알 수 있었다. 또한 동시에 중추로 투여한 insulin은 말초에서의 마찬가지로 부교감신경계를 경유하여 혈당을 하강시킬 것으로 시사되었다.

## 결 론

Insulin 및 그 수용체가 중추신경계에서 확인되어 insulin이 중추신경계에서 작용을 나타낼 수 있으리라 생각되나 그 중추성 작용기전이 잘 밝혀져 있지 않다. 이번 연구에서는 실험적 당뇨를 유발하고 insulin을 중추신경계로 투여하였을 때 나타나는 혈당 및 혈중 pyruvic acid 변동을 관찰하고 이에 미치는 중추성 부교감 신경계의 영향을 비교 검색함으로써 말초에서 일어나는 혈당조절에 미치는 insulin의 중추성 작용기전을 밝히고자 하였다.

1) Streptozotocin 투여에 의하여 혈당 및 혈중 pyruvic acid 농도가 각각 3.37배, 2.93배 증가되었다.

2) 뇌실내 insulin 투여에 의하여 당뇨 유발군에서 증가되었던 혈당과 혈중 pyruvic acid 농도가 유의있게 감소되어 대조군 수준을 회복하였다.

3) 뇌실내 carbachol 투여에 의하여 당뇨 유발군에서 나타난 혈당 및 pyruvic acid 증가를 각각 34.8%, 25.1% 감소시켰다.

4) 뇌실내 scopolamine 투여에 의하여 혈당이 당뇨 유발군에 비하여 20.1% 더 증가하였고 혈중 pyruvate 농도는 당뇨 유발군에 비하여 오히려 36.4%의 증가를 나타내었다.

이러한 결과로 볼 때, 중추의 부교감신경계는 말초혈당을 하강시키는 효과를 나타내며 중추로 투여한 insulin은 부교감신경계를 경유하여 혈당을 하강시킬 것으로 시사되었다.

## References

- 1) Sokoloff L: *Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. J Neurochem* 1977; 29: 13-26
- 2) Sokoloff L: *The relationship between function and energy metabolism: its use in the localisation of functional activity in the nervous system. Neurosci Res Progr Bull* 1980; 19: 159-210

- 3) Siesjo BK : *Brain Energy metabolism*. Siesjo BK ed, Chichester, Wiley, 1978 : pp151-209
- 4) Kahn CR : *The molecular mechanism of insulin*. *Annu Rev Med* 1985 : 36 : 429-451
- 5) Elgee NJ, Williams RH, Lee ND : *J Clin Invest* 1954 : 33 : 1252
- 6) Haugaard N, Vaughan M, Haugaard ES, Stadie WC : *J Biol Chem* 1954 : 208 : 549
- 7) Mahon WA, Steinke J, McKhann GM, Mitchell ML : *Clin Exptl* 1962 : 11 : 416
- 8) Schrader A, Weingers KF : *Klin Wochschr* 1962 : 344 : 40
- 9) Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, Porte D, Dorsa DM : *Insulin in the brain*. *Annu Rev Physiol* 1987 : 49 : 335-347
- 10) Baskin DG, Porte D, Guest K, Dorsa DM : *Regional concentrations of insulin in the rat brain*. *Endocrinology* 1983 : 112 : 898-903
- 11) LeRoith D, Hendricks SA, Lesnaik MA, Rishi S, Becker KL : *Insulin in brain and other extrapancreatic tissues of vertebrates and non-vertebrates*. *Adv Metab Disorders* 1983 : 10 : 304-340
- 12) Yalow RS, Eng J : *Insulin in the central nervous system*. *Adv Metab Disorders* 1983 : 10 : 34-35
- 13) Van Houten M, Nance DM, Gauthier S, Posner BI : *Origin of insulin-receptive nerve terminals in rat median eminence*. *Endocrinology* 1983 : 113 : 1393-1399
- 14) Van Houten M, Posner BI : *Circumventricular organs : Receptors and mediators of direct peptide hormone action on brain*. *Adv Metab Disorders* 1983 : 10 : 269-289
- 15) Young WS : *Periventricular hypothalamic cells in the rat brain contain insulin mRNA*, *Neuropeptides* 1986 : 8 : 93-97
- 16) Marks JL, Porte D, Stahl WL, Baskin DG : *Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization*. *Endocrinology* 1990 : 127 : 3234-3236
- 17) Havrankova J, Roth J, Brownstein M : *Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat*. *Nature* 1978 : 272 : 827-829
- 18) Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM : *Insulin and insulin-like growth factors in the CNS*. *Trends Neurosci* 1988 : 11 : 107-111
- 19) Herz MM, Paulson OB : *Glucose transfer across the blood-brain barrier*. *Adv Metab Disorders* 1983 : 10 : 177-192
- 20) Palovick RA, Phillips MI, Kappy MS, Raizada MK : *Insulin inhibits pyramidal neurons in hippocampal slices*. *Brain Res* 1984 : 309 : 187-191
- 21) Oomura Y : *Glucose as a regulator of neuronal activity*. *Adv Metab Disorders* 1983 : 10 : 32-65
- 22) Shibata S, Liou SY, Ueki S, Oomura Y : *Inhibitory action of insulin on suprachiasmatic nucleus neurons in rat hypothalamic slice preparation*. *Physiol Behav* 1985 : 36 : 79-81
- 23) Clarke DW, Boyd FT, Kappy MS, Raizada MK : *Insulin stimulates macromolecular synthesis in cultured glial cells from rat brain*. *Am J Physiol* 1985 : 249 : C 484-489
- 24) Schechter R, Whitmire J, Holzclaw L, George M, Harlow R, Devaskar SU : *Developmental regulation of insulin in the mammalian central nervous system*. *Brain Res* 1992 : 582 : 27-37
- 25) Woods SC, Porte D, Bobbioni E, Ionescu E, Sauter JF : *Insulin ; its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight*. *Am J Clin Nutr* 1985 : 42 : 1063-1071
- 26) Brief DJ, Davis JD : *Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion*. *Brain Res Bull* 1984 : 12 : 571-575
- 27) Ikeda H, West DB, Pustek JJ, Figlewicz DP, Greenwood MRC : *Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of lean but not obese Zucker rats*. *Appetite* 1968
- 28) Bergman RN, Miller RE : *Direct enhancement of insulin secretion by vagal stimulation of the isolated pancreas*. *Am J Physiol* 1973 : 225 : 481-86
- 29) Girardier L, Seydoux J, Campfield LA : *Control of A and B cells in vivo by sympathetic nervous input and selective hyper- and hypoglycemia in dog pancreas*. *J Physiol(Paris)* 1976 : 72 : 801-14
- 30) Porte DJr, Girardier L, Seydoux J, Kanazawa Y, Posternak J : *Neural regulation of insulin secretion in the dog*. *J Clin Invest* 1973 : 52 : 210-14
- 31) Chowers I, Lavy S, Halpern L : *Effect of insulin administered intracisternally in dogs on the glucose level of the blood and cerebrospinal fluid*. *Exper Neurol* 1961 : 3 : 197-205
- 32) Chowers I, Lavy S, Halpern L : *Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs*. *Exper Neurol* 1966 : 14 : 383-389
- 33) Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE

- : Diabetogenic action of streptozotocin ; relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1968 : 48 : 2129-2139
- 34) Mordes JP, Rossini RA : *Animal models of diabetes. Am J Med* 1981 : 70 : 353-360
- 35) Bolaffi JL, Nagamatsu S, Harris J, Grodsky GM : *Protection by thymidine, and inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion. Endocrinology* 1987 : 120 : 2117-2122
- 36) Zucker PF, Archer MC : *Streptozotocin toxicity to cultured pancreatic islets of the Syrian hamster. Cell Biol Toxicol* 1988 : 4 : 349-356
- 37) Kadowaki T, Kasuga M, Akanuma Y, Ezaki O, Takaku, F : *Decreased autophosphorylation of the insulin receptor-kinase in streptozotocin-diabetic rats. J Biol Chem* 1984 : 259-14028-14216
- 38) Hussin AH, Skett P : *Lack of effect of insulin in hepatocytes isolated from streptozotocin-diabetic male rats. Biochem Pharmacol* 1988 : 37 : 1683-1689
- 39) Garvey WT, Huecksteadt TP, Birnbaum MJ : *Pretranslational suppression of an insulin-responsive glucose transporter in rats with diabetes mellitus. Science* 1989 : 245 : 60-63
- 40) Kahn CR, Shechter Y : *Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds., New York, Pergamon press. 1990 : 1463-1495*
- 41) Margolis RU, Altszuler N : *Effects of intracisternally administered insulin <sup>131</sup>I in normal and vagotomized dogs. Proc Soc Exp Biol Med* 1968 : 127 : 1122-1125
- 42) Iguchi A, Uemura K, Miura H, Ishiguro T, Nonogaki K, Tamagawa T, Goshima K, Sakamoto N : *Mechanism of intrahippocampal neostigmine-induced hyperglycemia in fed rats. Neuroendocrinol* 1992 : 55 : 44-50
- 43) Miles : *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 : 88 : 1296-30