—대한치과의사협회지 : Vol. 9, No. 5, May, 1971—

Alloxan糖尿病이 顎下腺의 機能에 미치는 影響

서울大學校 齒科大學 口腔病理學敎室
(指導敎授 金 東 順)
서울大學校 齒科大學 齒科藥理學敎室
(指導敎授 丁 東 均)

元 容 喆

Abstract

EFFECT OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES ON THE SECRETORY FUNCTION OF SUBMAXILLARY GLAND

Yong-Chul Won, D.D.S.

Directors: (*Prof.* **Dong-Soon Kim**, D.D.S., Ph.D.)
(*Ass. Prof.* **Dong-Kyun Cheong**, D.D.S., Ph.D.)

Department of Oral Pathology, Graduate School, Seoul National University.

Effect of insulin defficiency and insulin replacement therapy on body growth, the growth of submaxillary gland and chemical components in submaxillary gland of albino rats were observed. At the same time, the effects of single and 5 doses administration of isoproterenol on submaxillary gland following the change of insulin status were observed.

The results were as follow.

1) Compared with non-diabetic rats, the body weight, wet weight of submaxillary gland, amylase activity, total Nitrogen and Ca concentration were decreased markedly and Mg slightly in 5 and 10 days duration of diabetic rats. These changes were prevented partially by insulin replacement therapy.

2) In the experiment on the groups sacrificed at 2 hours after single injection of isoproterenol, the decreasing rate of Ca, N, and Mg concentration in submaxillary gland of 5 days duration of diabetic rats were less marked than non-diabetic rats. But these changes in diabetic rats were prevented by insulin replacement therapy.

3) In the experiment on the groups sacrificed at 24 hours after 5 doses administration of isoproterenol, the increasing rates of submaxillary gland weight, N and Ca concentration in 10 days duration of diabetic rats were more marked than non-diabetic rats. However, there was no difference in the increasing rates of amylase activity between two groups.

4) In non-diabetic rats, compared with the group sacrificed at 24 hours after 5 doses of isoproterenol administration, the submaxillary gland weight and N concentration were decreased less markedly but Mg and Ca concentration more markedly in the group sacrificed at 2 hours after 6 doses of isoproterenol administration.

The N and Mg concentration in submaxillary gland of 10 days duration of diabetic rats were decreased more markedly than non-diabetic rats. The decreasing rate of the other components were, however, almost same between two groups.

The increasing rates of amylase activity in submaxillary gland of 10 days duration of diabetic rats were less than non-diabetic rats. But these changes were prevented by insulinreplacement therapy.

In the course of these experiments, diabetes-induced changes of several inorganic substances and amylase activity in the submaxillary gland and the degree of the response of glandular components to isoproterenol administration in diabetic rats were prevented partially.

However, these results were shown that insulin has a significant role in the secretory function and maintaining some components of submaxillary gland.

序 論

糖尿病 또는 Insulin不足症이 臨床統計 또는 動物實驗에서 齲蝕罹患率을 增加시킨다는 것은 周知의 事實이다[1-7]. 이것은 糖尿로 招來된 利尿作用에 依한 全身脫水現象의 結果로서 惹起된 口渴症이 原因인지[8] 또는 顎下腺의 成長減退의 結果로서 惹起된 것인지[9] 또는 唾液腺自體의 機能減退로서 招來되었는지는 不明하다. 다만 齲蝕罹患率이 唾液腺의 分泌機能과 逆的關係에 있기 때문에 唾液分泌量의 減少로 惹起될것이라는 것은 推測할 수 있다.

白鼠唾液腺의 正常的構造와 機能을 維持하는 데는 Growth Hormone, Thyroxine, Adrenocorticosteroids, 및 Testosterone이 重要한 役割을 하며[10-13], Insulin이 白鼠唾液腺의 正常的構造를 維持하는데 重要하다는 것은 周知의 事實이다[9].

그러나 Insulin이 唾液腺의成分과 機能을 維持하는데 重要한 役割을 할 수 있는지 如否에 對해서는 아직도 報告된 바 없다.

한편 Isoproterenol의 唾液腺代謝에 關한 硏究는 許多하다. Isoproterenol을 長期間 投與하면 Rat[14-20], Guinea Pig[21], Mice[22]의 顎下腺과 耳下腺의 Hypertropy와 Hyperplasia를 招來한다. Isoproterenol을 一回만 投與해도 Rat와 Mice에 있어 唾液腺의 RNA, DNA 合成을 促進시키며[23,24,25] Endoplasmic Reticulum[17,26] 및 Mono Amine Oxidase[20,27-29]活性이 增加된다. 그러나 Peroxidase活性[30]이나 Norepinephrine[31,32]은 低下되며 α-amylase[33,36,36a]는 Isoproterenol에 依해서 分泌 및 合成이 促進된다. 顎下腺의 Ca 濃度는 一回의 Isoproterenol投與로 顯著하게 減少되나[37,38], 長期間의 投與로 增加되며[38,40], 顎下腺으로 부터 消失된 Ca量은 唾液中의 增加된 Ca量과 同一한 것으로 보아[37,38] Isoproterenol에 依해 顎下腺中의 Ca이 唾液中에 分泌된다는 것을 알수있다.

著者는 이런 點을 감안하여 Alloxan糖尿病이 體 및 顎下腺重量增加 및 Isoproterenol에 依한 顎下腺中의 amylase 및 其他 몇가지의 無機物의 變化에 미치는 影響을 觀察하고 Insulin投與가 이런 變化를 抑制할 수 있는지를 實驗하여 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定한 條件과 飼料로서 一定 期間 飼育한 體重 100~150g의 雌性白鼠를 使用하였으며 6~7마리를 一群으로 하여 對照群, Isoproterenol投與群, 糖尿病發生群, 糖尿病發生後 Insulin을 投與한 群, 糖尿病發生後 Isoproterenol投與群 및 糖尿病發生後 Insulin과 Isoproterenol同時投與群等 14群으로 나누어 實驗하였으며 實驗期間中 室內溫度는 可能한限 一定하게 維持하였다.

1. 糖尿病의 實驗的 發生

白鼠를 1~2日間 굶긴後 白鼠體重 100g當 15mg의 Alloxan을 皮下注射하고 24時間經過後 白鼠의 糖尿與否를 糖尿檢査用 paper strip으로 檢査하여 糖尿反應에 陽性反應을 하는 白鼠만을 糖尿病發生白鼠로 간주하여 實驗하였다.

2. 顎下腺의 重量測定

顎下腺의 重量測定은 白鼠의 頭部를 强打하여 犧牲시킨後 顎下腺을 摘出하고 周圍組織을 完全히 除去한 후 試料로서 提供하였다.

3. Amylase活性度 測定

白鼠顎下腺을 摘出하고 生理的 食鹽水로 洗滌한 후 顎下腺 100mg當 1.9ml의 蒸溜水를 加하여 組織연마기로 homogenize한後 3000rpm으로 5分間 遠心沈澱시켜 그 上清液에서 Gomori[41]法에 依하여 Coleman Junior ⅡA로 amylase活性度를 測定하였다.

4. Ca, Ma, Na 및 Total P의 測定

摘出한 顎下腺을 Pyrex試驗管內에 넣고 Pyrex試驗管을 500°C furnace內에 2時間동안 넣어 顎下腺을 完全히 연소시킨後 試驗管을 냉각시키고 試驗管內에 顎下腺重量(wet w.) 100mg當 0.5N HCl 0.6ml를 加하여 24時間동안 放置한 다음 顎下腺 100mg(wet wt.)當 1.3ml의 再蒸溜水를 再加하여 이 溶液內에서 Ca, Mg, Na 및 Total P의 量을 測定하였다.

Ca의 測定은 eriochrome Blue SE를 指試藥으로 使用하여 Kovács[42]法에 依하여 滴定方法으로 測定하였으며, Mg 및 Na量은 Coleman Model 21 Flame Photometer를 使用하여 測定하였고, Total P의 量은 Kuttner法[43]에 依하여 測定하였다. 本 實驗에서 使用한 약물은 Isoproterenol(Sigma Chemical Co.) Alloxan(Sigma Chemical Co.), NPH Insulin (Nordisk Insulinlaboratorium, Copenhagen)等이었다.

5. Nitrogen의 測定

Amylase活性度를 測定하기 위해서 만들었던 顎下腺硏磨溶液에서 遠心沈澱前에 0.2ml의 試料를 取하여 Microkjeldahl[44]法에 依해서 測定하였다.

實 驗 成 績

A) 5日間의 實驗的糖尿病이 體重, 顎下腺重量, 顎下腺內의 Amylase 및 數種 無機物에 미치는 영향

Table 1 및 Fig. 1에서 보는바와 같이 體重에 있어서 正常群이 5% 增加한데 反하여 糖尿病群은 1%가 減少되었으며 糖尿病 Rat에 Insulin Replacement Therapy를 한 群은 오히려 12%가 增加되었다. 顎下腺重量(體重 100gm當) N Amylase 및 Ca농도에 있어서 糖尿病群이 正常群에 比하여 各各 20% 10% 49% 44% 減少한데 反하여 Insulin Replacement Therapy를 한 群은 各各 8% 5% 6% 18% 減少함으로서 Insulin Replacement가 Diabetes때 招來되었던 顎下腺內 여러成分의 減少率을 1/2 或은 그以上 恢復시켜 주고 있다는 것을 보여주고 있다.

그러나 Mg Na P에 있어서는 Diabetes群이 正常群에 比하여 오히려 7% 128% 9% 增加하였고 Insulin Replacement Therapy를 한 群에서는 正常群보다 各各 7% 75% 22% 增加함으로서 다른 成分에서 보았던 Diabetes와 Insulin Replacement와의 相互關係는 볼 수 없었다.

Table 1 Effect of 5 days duration of different insulin status on the submaxillary glands of rats.

	Body Weight (gm.)		Submaxillary Gland Wt.		Total N.	Amy-lase***	Ca.**	Mg**	Na.**	Total P.***
	Initial	Final	Total Wt. (mg.)	mg/100 gm. of body wt.	mg./ gm.	Unit				(mg)
Control	143± 4.1	150± 3.5	416.4± 52.6	269.0± 12.8	60.6± 1.1	993± 262	15.2± 1.28	20.5± 1.44	34.8± 2.5	65.5± 7.6
Diabetes	149± 10.3	147± 9.5	308.3± 27.3	205.6*± 9.9	54.4± 1.6	506± 186	8.4*± 0.66	19.0± 0.8	79.5*± 9.1	71.1± 11.1
Diabetes+3unit Insulin	124± 18.2	139± 19.6	346.6± 51.9	248.6± 7.6	56.8± 3.62	1175± 117	12.4± 8.3	19.2± 2.4	61.0± 9.7	79.7± 6.2

* The difference from control value is statistically significant.
** mEq/kg. of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

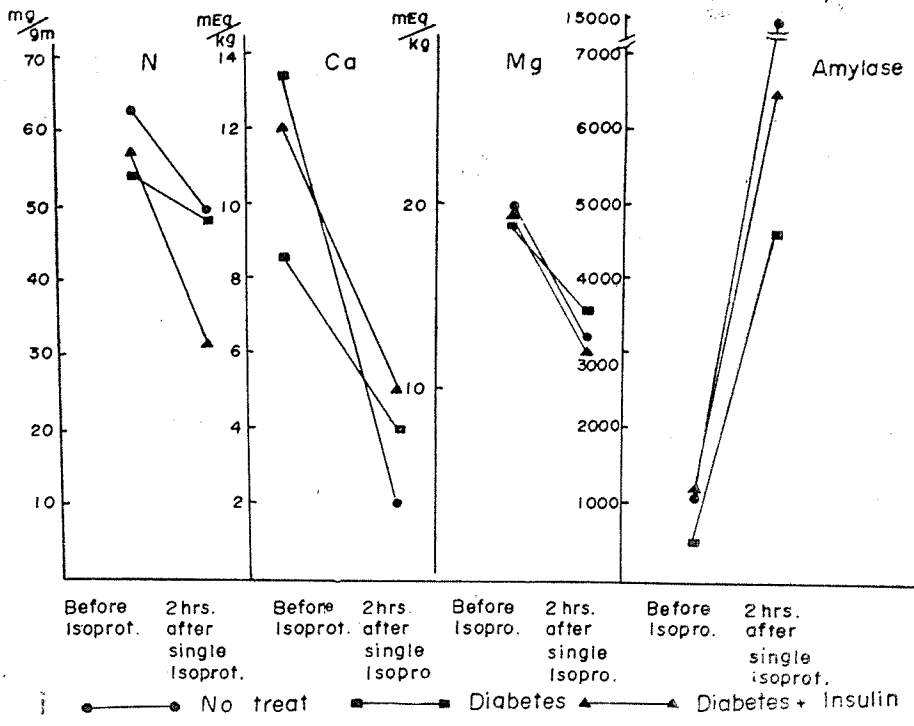

Fig. 1 Effect of 5 days duration of different insulin status on the change of submaxillary gland components induced at 2 hours after single dose of isoproterenol administration.

B) 10日間의 實驗的糖尿病이 體重, 顎下腺重量 顎下腺內의 Amylase 및 數種 無機物에 미치는 영향

Table 2 및 Fig. 2에서 보는바와 같이 體重에 있어서 正常群은 7%가 增加된데 反하여 糖尿病群은 變化가 없었으며 Insulin Replacement Therapy를 한 群은 25%가 增加되었다.

顎下腺重量(體重 100gm當) N, Amylase, Ca 및 Mg 농도에 있어서 糖尿病群이 正常群에 比하여 各各 19% 31% 44% 5% 減少한데 反하여 Insulin Replacement Therapy를 한 群은 各各 11% 26% 13% 13% 15%가 減少됨으로서 Mg를 除外하고는 比較的 長期間의 Diabetes에 있어서도 Insulin Replacement Therapy에 依하여 顎下腺內 여러 成分의 減少率을 1/2程度 或은 그

Table 2 Effect of 10 days duration of different insulin status on the submaxillary glands of rats.

	Body Weight (gm.)		Submaxillary Gland Wt.		Total N.	Amylase***	Ca.**	Mg.**	Na.**	Total P.***
	Initial	Final	Total Wt. (mg.)	mg/100 gm. of Body Wt.	mg./gm.	Unit				(mg)
Control	140± 4.1	154± 3.5	416.4± 52.6	269.0± 12.8	60.6± 1.1	993± 262	15.2± 1.28	20.5± 1.44	34.8± 2.5	65.5± 7.6
Diabetes	142± 17.6	142± 16.3	299.4*± 35.5	217.2*± 9.8	41.6*± 1.8	552± 187	8.5*± 2.8	19.4± 0.46	70.8*± 5.7	72.4± 4.9
Diabetes Plus 3 Unit Insulin	128± 9.7	160*± 10.2	366.2± 37.5	238.3± 9.9	44.9*± 3.9	867± 141	13.2± 1.2	17.4± 0.71	67.2± 9.1	78.6± 7.7

* The difference from control value is statistically significant.
** mEq/kg of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

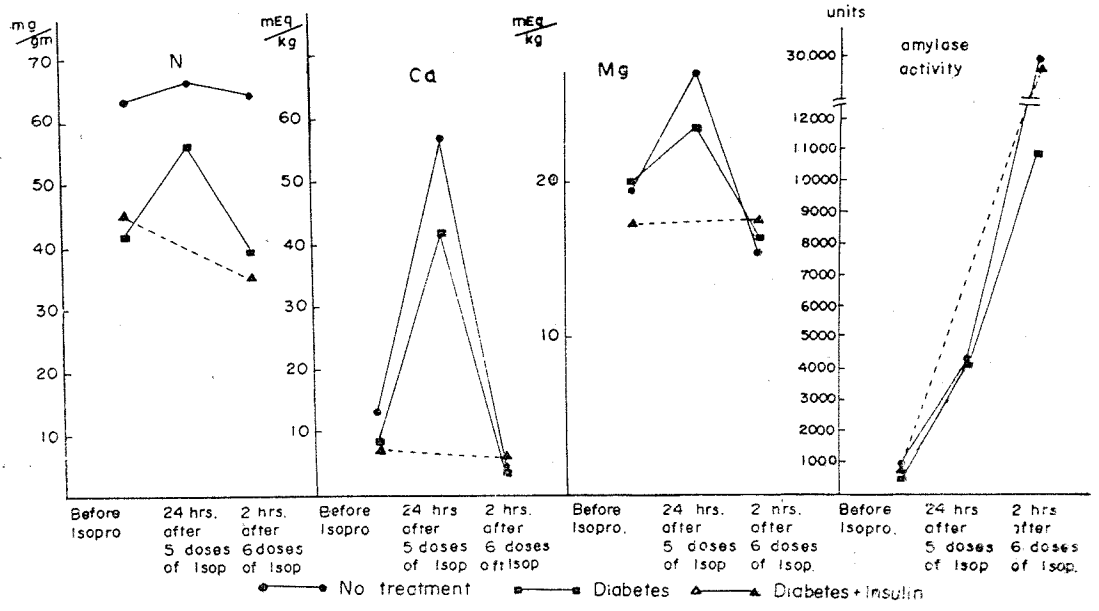

Fig. 2 Effect of 10 days duration of different insulin status on the change of submaxillary gland component induced at 24 hours after 5 doses and at 2 hours after 6 doses of isoproterenol administration.

以上 회복시켜 주었다.

그러나 Na나 P에 있어서는 糖尿病群이 正常群에 比하여 103% 11% 增加하였고 Insulin Replacement Therapy群에서는 96% 20% 增加하여 Diabetes와 Insulin Replacement와의 相互關係는 볼 수 없었다.

C) Isoproterenol의 一回 또는 長期投與가 顎下腺에 미치는 영향

Table 3 Effect of isoproterenol on the submaxillary glands of rats.

	Body Weight (gm)		Submaxillary Gland Wt.		Total N.	Amylase***	Ca**	Mg**	Na**	Total P.***
	Initial	Final	Total Wt. (mg)	mg/100 gm of body wt.	mg/gm	Unit				(mg)
Before Isop	143± 4.1	150± 3.5	416.4± 52.6	269.0± 12.8	60.6± 1.1	993± 262	15.2± 1.28	20.5± 1.44	34.8± 2.5	65.5± 7.6
2hr after single Isoproterenol,	140± 4.5	141± 4.4	328.6*± 18.8	221.5*± 8.6	49.1*± 0.77	15000*± 1120	2.08*± 0.18	12.7*± 0.58	78.3± 10.3	63.3± 6.4
24hr. after 5 doses of Isoproterenol	126± 5.2	125± 3.5	411± 31.8	390*± 11.8	66.2*± 1.29	4402*± 1048	57.1*± 2.7	26.6*± 0.4	33.8± 2.8	40.6± 4.1
2hr after 6 doses of Isoproterenol	137± 4.8	135± 15.5	375.8± 25.4	276.6± 10.4	64.5± 4.8	27,840± 408	4.32*± 0.28	16.4 ± 0.81	43.0± 4.8	86.3± 8.6

* The difference from control value is statistically significant.
** mEq/kg of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

Tabel 3 및 Fig. 1 및 2에서 보는바와 같이 體重에 있어서 正常群은 5% 增加하였는데 反하여 Isoproterenol 投與群에서는 다같이 若干 減少하였다. 顎下腺重量(體重 100g當), N, Ca, Mg 농도는 Isop投與後 2時間群이 投與前群에 比하여 各各 18% 19% 86% 38% 減少하였는데 反하여 Isop을 每日 1回 5日間 投여한後 24hr에 犧牲시킨 群은 投與前 群에 比하여 各各 45% 9% 276% 30%가 增加하였다. 이와같이 Isop 1回投與後 2時間群에 있어 腺重量, N, Ca, Mg등이 減少되는 것은 唾液成分으로서 分泌되기 때문이며 Isop의 5回 投與後 24時間群에 있어서 腺重量 및 各 成分의 增加는 Isop에 依하여 R.N.A., D.N.A., Protein合成이 增加됨으로서 間接的으로 增加하는 듯하다.

Isop 6回 投與後 2時間群은 Isop 5回投與後 24時間群에 比하여 腺重量 N, Ca, Mg등이 各各 29% 26% 92%및 41% 減少함으로써 腺重量이나 N를 除外하고는 Isoproterenol投與前群에 對한 Isop 1回投與後 2時間群의 減少率과 類似하였다. 이와같이 無機物의 變化에 있어서 Ca가 가장 뚜렷한 變化를 보이고 있다. Amylase activity는 投與前群에 比하여 Isop投與後 2時間群이 1410%가 增加되었고 5回投與後 24時間群은 340%가 增加 되었다. 6回投與後 2時間群은 投與前群에 比하여 2700%나 增加하였고 Isop의 5回投與後 24時間에 比하여 1900%나 增加하여 Isop投與後 2時間에 顯著한 Amylase activity의 上昇이 있음을 보여주고 있다.

D) 5日間의 Alloxan糖尿病이 Isoproterenol 1回投與後 2時間에 招來되었던 顎下腺變化에 미치는 영향

Table 1, Table 4및 Fig. 1에서 보는바와 같이 顎下腺重量(100gm當) N, Ca, Mg농도에 있어서 Isop 1回投與後 2時間群은 Isop投與前群에 比하여 各各 18% 19%

Table 4 Effect of 5 days duration of different insulin status on the submaxillary gland change induced at 2 hours after isoproterenol adminiatration.

	Body Weight (gm)		Submaxillary GlandWt.		Total N.	Amy-lase***	Ca**	Mg**	Na**	Total P.***
	Initial	Final	Total Wt. (mg)	mg/100 gm. of body wt.	mg/gm	Unit				(mg)
Control+Isoprot	140± 4.5	141± 4.4	328.6± 18.8	221.5± 8.6	49.1± 0.77	15,000± 1120	2.08± 0.18	12.7± 0.58	78.3± 10.3	63.3± 6.4
Diabetes for 5 days +Isoprot	146± 16.1	140± 17.9	362± 45.6	240.4± 9.7	49.1± 3.5	4603*± 852	3.5*± 0.26	14.2± 1.1	59.2± 10.4	66.3± 12.7
Diabetes for 5 days +Insul. +Isoprot.	133± 11.9	155± 7.8	349± 22.6	227± 12.7	31.4*± 1.63	6546*± 1758	4.8*± 0.44	12.0± 0.8	75.2± 7.6	46.2± 4.4

* The difference from Control Value is statistically significant.
** mEq/kg of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

86% 및 38%가 減少되었다. Alloxan糖尿病發生後 5日에 Isop 1回投與後 2時間에 犧牲된 群은 Alloxan糖尿病發生後 5日에 犧牲시킨 群에 比하여 顎下腺重量만은 17% 增加하였으나 N, Ca, Mg는 各各 10% 58% 25%減少함으로써 Alloxan을 投與하지 않은 非糖尿病群의 Isop에 對한 反應으로서의 여러 成分의 減少率이 糖尿病群의 Isop에 依한 여러 成分의 減少率보다 顯著하다는 것을 보여 주었다.

그러나 Insulin 3 unit를 糖尿病發生後부터 5日間投與한 群에 있어서 Isoproterenol에 對한 反應으로서 顎下腺重量 N, Ca, Mg등이 各各 9% 45% 61% 38%의 減少率을 보임으로서 Isop投與로서 오는 唾液分泌機能이 Insulin不足症에서 低下되고 Insulin을 投與함으로써 恢復되었다는 것을 알 수 있다. Amylase activity는 正常群에 Isop을 投與한 2時間後 1400%까지 增加하였으나 Diabetes群에서는 正常群의 1/2程度로 減少되었고 Diabetes에 Insulin을 投與한 群은 正常群의 3/5程度로 減少됨으로서 어느 程度 恢復되었다.

E) 10日間의 糖尿病이 Isop 5日間投與後 24時間에 招來되었던 顎下腺變化에 미치는 영향

Table 5 및 Fig. 2에서 보는바와 같이 體重에 있어서 10日間의 Diabetes群은 變化가 없었으나 Diabetes發生후 6日부터 5日間 每日 1回 Isop을 投與한 群은 17%의 增加率을 보임으로서 正常群의 增加率인 10%보다 더욱 많은 體重增加率을 보였다. 顎下腺重量(體重 100 gm當), N, Amylase, Ca, Mg등에 있어서 每日 1回 5日間 Isoproterenol을 投與한 後 24時間에 犧牲한 群은 正常群에 比하여 各各 45% 9% 340% 276% 및 30%가 增加했으나 Alloxan Diabetes 發生後 6日부터 每日 1

Table 5 Effect of 10 days duration of different insulin status on the submaxillary gland change induced at 24 hours after 5 doses of isoproterenol administration.

	Body Weight (gm)		Submaxillary Gland Wt.		Total N.	Amylase**	Ca*	Mg*	Na*	Total P.**
	Initial	Final	Total Wt. (mg)	mg/100 gm of body wt.	mg/gm	Unit				(mg)
24hrs. after 5 doses of Isoprot	126± 5.2	125± 3.5	411± 31.8	390*± 11.8	66.2*± 1.29	4403± 1048	57.1*± 2.7	26.6*± 0.4	33.8± 2.8	40.6*± 4.1
Diabetes for 10days +Isoprot.	126± 12.6	147± 8.0	560.4± 35.8	456*± 17.6	56.2± 3.3	4302± 271	41.8*± 2.9	23.4*± 1.0	35.3± 3.0	46.8*± 0.9
Diabetes for 10days	142± 17.6	142± 16.2	299.4± 35.5	217.2*± 9.8	41.6*± 1.8	552± 187	8.5*± 2.8	19.4± 0.46	70.8*± 5.7	72.4± 4.9
Control	140± 4.3	154± 4.7	416.4± 52.6	269.0± 12.8	60.6± 1.1	992± 262	15.2± 1.28	20.5± 1.44	34.8± 2.5	65.5± 7.6

* The difference from control value is statistically significant.
** mEq/kg of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

回 5日間 Isop을 投與한 群은 Isop非投與群에 比하여 各各 110% 35% 680% 392% 및 21%나 增加되었다. 이런 點으로 보아 Diabetes로 低下되었던 Amylase 및 數種 無機物의 顎下腺內濃度는 Isoproterenol에 依해서 顯著하게 上昇하여 正常群에 Isop을 投與한 群보다 높았다.

F) 10日間의 糖尿病이 Isop. 6日間投與後 2時間에 招來되었던 顎下腺變化에 미치는 영향

Table 6 Fig. 2에서 보는바와 같이 體重에 있어서 實驗期間인 10日間에 糖尿病群에 Isop을 投與한 群은 18% 增加하였고 Diabetes에 Insulin과 Isop을 같이 投與한 群은 30%까지 增加하였으나 正常群에 Isop을 投與한 群은 變化가 없었다. 顎下腺重量(體重 100g當) N, Ca, Mg에 있어서 Isop을 5日投與後 24時間에 犧牲시킨 群에 比하여 Isop을 6日投與後 2時間에 犧牲시킨 群이 各各 3% 3% 93% 및 35%의 減少率을 보였고 Alloxan Diabetes 發生後 6日부터 11日까지 Isop 投與後 2時間에 犧牲시킨 群이 各各 9% 42% 89% 38%의 減少率을 보였다. Alloxan Diabetes發生후 6日부터 11日까지 Insulin과 Isop을 같이 投與한 群은 各各 10% 47% 94% 47%의 減少率을 보였다. 이것으로 보아 唾液腺重量이나 N濃度는 糖尿病群에 있어 더욱 顯著하게 低下되었으며 이런 變化는 Insulin投與로 抑制치 못한다는 것을 알 수 있다.

그러나 Amylase activity에 있어서는 Isop 5日 投與後 24時間群에 比하여 6回投與후 2時間群이 530%가 增加 하였는데 反하여 糖尿病群에 6回投與후 2時間群

Table 6 Effect of 10 days duration of different insulin status on the submaxillary gland change induced at 2 hours after 6 doses of isoproterenol administration.

	Body Weight (gm)		Submaxillary Gland Wt.		Total N.	Amylase***	Ca**	Mg**	Na**	Total P.***
	Initial	Final	Total Wt. mg	mg/100 gm of body wt.	mg/gm	Unit				(mg)
Control	140± 4.3	154± 4.7	416.4± 52.6	269.0± 12.8	60.6± 1.1	992± 262	15.2± 1.28	20.2± 1.44	34.8± 2.5	35.5± 7.6
2 hrs after 6 doses of Isoproterol	137± 4.8	135± 15.5	375.8± 25.4	276.6± 10.4	64.5± 4.8	27,840* ±408	4.32*± 0.28	16.4*± 0.81	43.0± 4.8	86.3± 8.6
Diabetes for 10d +Isoprot.	104± 4.1	123± 8.1	449.0± 61.9	355.5*± 21.4	38.6*± 2.9	9927± 830	6.6*± 2.83	16.5*± 1.1	58.5*± 2.9	56.5± 4.2
Diabetes for 10days +Insulin+Isoprot.	122± 17.3	158± 12.2	553.8± 14.9	350.8*± 4.1	35.1*± 5.1	27,896* ±8017	3.4*± 0.22	14.5*± 0.43	52.3*± 4.8	51.0± 1.1

* The difference from control value is statistically significant.
** mEq/kg of Submaxillary Gland
*** per 100gm of Submaxillary Gland

은 125%의 적은 增加率을 보였으나 Insulin Replacement 함으로서 다시 530%가 增加되었다. 그럼으로 적어도 Amylase activity에 있어서는 Insulin이 絕對必要한 것으로 思料된다.

考　　察

白鼠에 있어서 Alloxan糖尿病을 誘導하는 많은 方法中에서 가장 發現率이 높고 致死率이 적은 方法은 皮下注射에 依해서 LD_{50}에 가까운 用量인 15mg/100gm을 投與하는 方法[45,46]이기 때문에 本 實驗에서도 本法을 採擇하여 糖尿病을 誘導하였다.

白鼠에게 Alloxan을 投與한 24時間內에 Langerhan's Islet의 β-cell의 壞死를 招來하고 Insulin欠乏이 惹起됨으로 永久的糖尿病이 誘導된다.

이와같이 Alloxan投與로 Insulin欠乏症이 招來되는데 Insulin은 末梢組織細胞에서 Glucose의 攝取를 促進함으로서 糖尿病時의 過血糖과 Amino Acids의 分解를 抑制할 뿐만아니라 末梢組織에서或種 Amino Acids의 攝取를 促進하여 protein으로의 incorporation을 亢進함으로서 여러 酵素와 構造蛋白質의 合成을 促進한다[47,48,49]. 그러나 이런 反應이 Puromycin에 依해서 抑制되는 것으로 보아 Insulin의 效果는 蛋白質合成過程을 仲介함으로서 惹起된다고 推測하고 있다[49].

Insulin의 이러한 蛋白質同化促進效果는 Growth Hormone, Adrenocorticosteroids, Thyroxine의 生理作用을 增强한다[9].

10日間의 實驗期間의 體重變動에 있어서 正常群이 10%增加한데 比하여 糖尿病群은 變動이 없었고 糖尿病白鼠에 3unit의 Insulin을 投與한 群에 있어서는 25% 增加하여 正常群보다 오히려 높은 增加率을 보였다. 이는 Alloxan糖尿病으로 減少된 Insulin血中濃度보다 더욱 많은 Insulin을 投與하였기 때문에 招來된 것이라고 思料된다.

Alloxan 糖尿病때 唾液腺重量이나 N농도가 減少되는 것은 Insulin欠乏에 依한 全身的 新陳代謝의 障害로 amino acids의 異化作用이 增加되고 Amino Acids의 protein으로의 incorporation이 抑制되며[9] RNA合成[50] 및 蛋白質合成[49]을 抑制함으로서 構造蛋白質과 酵素의 合成이 抑制되어 招來된다고 본다.

뿐만아니라 糖尿病白鼠의 腦下垂體前葉을 Glycine-2-C-14과 培養時 正常白鼠의 경우보다 훨신 적게 incorporation되는 것으로 보아[51] 糖尿病白鼠에서는 腦下垂體前葉호몬의 分泌가 減少되여 唾液腺의 成長에 必要한 Thyroid, Adrenocorticosteroid 및 Growth Hormone의 分泌가 減少되어 唾液腺重量 및 N농도가 減少된다고도 推測할 수 있다.

糖尿病白鼠에 Insulin을 持續的으로 大量을 投與하면 血糖量이 正常以下로 減少됨으로서 腦下垂體前葉에서의 Growth Hormone의 合成이 增加되고 分泌되어 血中 Growth Hormone이 顯著히 增加하여 外部에서 投與한 Insulin과 協同的으로 作用하여 唾液腺과 體重量의 增加를 惹起하는 듯하다[52,53].

Salter 및 Best[54]는 腦下垂體를 摘出한 白鼠에 있어서 大量의 Insulin을 投與하면 體重, 脂質, 蛋白質, Thymus, 心臟, 肝, 腎 等의 重量이 增加되어 Growth Hormone으로서 作用한다고 報告한바 있다.

糖尿病白鼠의 顎下腺內 Ca농도가 N농도와 並行해서 減少되는 것은 Ca가 protein과 結合型으로 存在하기 때문에[39,55] Ca이 結合할 protein이 減少함으로서 招來되는 듯하다.

本 實驗에 있어 糖尿病白鼠에 Insulin을 投與하면 糖尿病으로 低下되었던 唾液腺重量, 體重, N 및 Ca농도가 恢復된 것은 先賢의 業績과 一致된다.

顎下腺中의 Amylase活性度는 糖尿病白鼠에서 減少되었던바 이는 Abedeljlil et al[56]이나 或은

Snook et al[57]의 所見과 一致된다. 膵臟 Amylase의 合成促進物質인 鷄卵飼料로는 糖尿病에서 低下된 pancreatic amylase를 全혀 회복시키지 못하지만[57], Insulin으로는 膵臟 amylase를 顯著하게 亢進시켰다.[56] 이런 結果는 本 實驗에서 Insulin이 糖尿病으로 오는 顎下腺의 amylase低下를 恢復시킨 結果와 一致된다. 그러나 이런 amylase에 對한 Insulin의 調節이 Insulin 自體가 直接 amylase 生合成에 影響함으로서 招來되는 것인지 또는 Insulin의 glucose에 미치는 影響에 依해 二次的으로 招來된 것인지는 不明하다.

Mg농도는 Insulin에 依해서 左右되는 것 같지 않았고 Na 및 P는 正常群에 比해서 糖尿病群에서 더욱 적었는데 그 理由는 不明하다.

顎下腺內의 Ca농도가 血中濃度보다 높다는 것[38,58,59]은 周知의 事實로서 白鼠顎下腺內에 貯장된 Ca는 pilocarpine投與로 消失되고 消失된 Ca量은 唾液中의 Ca의 一時的인 初期上昇量과 一致되며[37] 이런 現象은 Isoproterenol投與後 더욱 顯著하였다[38]. 本 實驗에 있어서도 Isoproterenol 一回投與後 2時間의 顎下腺의 重量, N농도, Ca및 Mg濃度는 各各 12%, 22%, 93%, 32%가 下降되어 이中에서 Ca가 가장 顯著한 下降率을 보였다. Dreisbach[39]는 Isoproterenol 投與後에 Ca뿐만아니라 Mg, Sialic Acid, protein 및 N도 低下되는데 Ca와 protein의 下降率이 並行되는 것으로 보아 Ca는 唾液腺中에 protein과의 結合에 依해서 存在한다고 하

였다. 이런 結果는 本 實驗成績과 類似하다.

Alloxan 糖尿病發生後 5日에 Isoproterenol을 1回 投與한 後 2時間에 犧牲시킨 群에 있어서 顎下腺重量은 13% 增加하였으나 N, Ca 및 Mg 농도는 各各 9%, 53% 및 27%만 減少하였고, 糖尿病發生과 同時에 Insulin을 5日間 投與하고 Isoproterenol 1回投與後 2時間에 犧牲시킨 群의 顎下腺은 各各 12%, 40%, 59% 및 37%가 下降하였다. 即 糖尿病白鼠顎下腺의 N分泌機能低下가 Insulin 3 unit의 投與로 正常群보다도 더욱 顯著한 N分泌機能亢進効果를 招來하였고 Mg分泌機能은 正常群에 가깝게 恢復되었으나 Ca分泌機能은 若干 恢復되였다. 이와같이 비록 N 및 Mg分泌機能은 恢復되었으나 Ca分泌機能은 若干 恢復된 것으로 보아 糖尿病때 Insulin投與로 오는 顎下腺의 組織的인 正常化[9]가 唾液腺의 모든 成分의 分泌機能의 恢復을 뜻하는 것은 아니라고 思料된다.

Alloxan 糖尿病 發生後 5日에 Isoproterenol을 投與한 後 2時間에 犧牲시킨 群의 顎下腺重量이 正常群보다 오히려 增加한 理由는 不明하나 이 群에 있어서는 顎下腺分泌機能이 低下되었고 Insulin欠乏으로 RNA合成[50] 및 蛋白質合成[49]이 抑制됨으로서 構造蛋白質이 欠乏된 狀態이기 때문에 RNA 및 DNA合成[23, 24]을 亢進하는 Isoproterenol의 投與로 唾液腺의 重量이 恢復된 것으로 思料된다. 또한 Schneyer and Shackleford [60]는 Isoproterenol을 生後 1~4日된 白鼠에 投與하였을때 一般的인 體成長은 減少됐음에도 不拘하고 Acini의 成長은 正常群에 比해서 빨랐다. 即 未熟唾液腺이 Isoproterenol에 依하여 더욱 顯著하게 反應한다고 하였다. 이 所見은 本 實驗結果와 關聯性이 있는 것으로 思料된다.

Isoproterenol 10mg/kg을 每日 1回 5日間 投與後 24時間에 犧牲시킨 白鼠의 顎下腺重量은 44%나 增加하였다. 이 結果는 Selye et al,[5] Schneyer[6] 및 Seifort[7]등의 實驗成績과 類以하다. 그러나 Alloxan糖尿病發生後 6日부터 10日까지 Isoproterenol을 5回 投與한後 24時間에 犧牲시킨 群에서는 105%나 增加하여 正常群에 Isoproterenol을 投與한 結果보다 더욱 顯著하였다. 이는 Alloxan糖尿病發生後 5日에 Isoproterenol을 1回投與後 2時間에 犧牲시킨 群의 實驗結果와 類似하였다. Alloxan糖尿病發生後 6日부터 11日까지 6回 Isoproterenol을 投與한 後 2時間에 犧牲시킨 群의 顎下腺重量은 24時間群에 比해서 20%가 減少되었지만 非糖尿病群에 Isoproterenol을 6回投與後 2時間에 犧牲시킨 群은 28%나 減少하였다. 이것으로 보아 糖尿病이 Isoproterenol의 顎下腺重量減少作用에 抑制的으로 作用한다고 思料된다.

實驗期間인 10日間의 體重增加率에 있어서 正常群은 10%였고, 糖尿病發生後 10日에 犧牲시킨 群은 全혀 增加하지 않았다. 이에 反하여 糖尿病發生과 同時에 Insulin 3unit를 10日間 投與한 群은 25%였고, 糖尿病發生後 6日부터 5日間 Isoproterenol을 投與한 群은 17%였다. 糖尿病白鼠의 體重이 Insulin 3 unit의 投與에 依하여 正常群 以上으로 增加했던 것은 Lyu and Lin[9]의 實驗結果와 一致된다. 그러나 糖尿病白鼠의 體重增加率이 Isoproterenol 5回의 投與로 正常群 以上으로 上昇한 理由는 分明치 않다.

正常群에 Isoproterenol을 5回 投與한 後 24時間에 犧牲시킨 群은 N, Ca. Mg濃度가 各各 5%, 340%, 및 30% 增加하였다. 이런 結果는 Dreisbach[38]가 Isoproterenol의 持續的 投與로 顎下腺의 Ca濃度가 增加한다는 報告와 一致되며 增加된 Ca은 主로 顎下腺內의 Acinar cell로 된 部分에 가장 顯著하게 增加되므로[40] Isoproterenol의 持續的 投與로 Acinar cell의 部分이 가장 顯著하게 增殖하기 때문인 듯하다.

그러나 Diabetes發生後 6日부터 5日間 Isoproterenol을 投與한 後 24時間에 犧牲시킨 群에서 N, Ca, Mg농도가 各各 37%, 425%, 21% 增加하여 Mg농도를 除外하고는 糖尿病群이 오히려 Isoproterenol에 對해서 顯著한 反應을 보였다.

Isoproterenol을 1回 投與한 後 2時間에 犧牲시킨 群의 amylase活性度는 正常群에 있어서 顎下腺 100gm當 15,000unit까지 增加하였던 것에 反하여 5日群의 糖尿病群에 있어서는 正常群의 1/4程度까지 增加되었고 糖尿病發生後 5日間 Insulin을 投與한 群은 正常群의 約 1/2程度까지 增加하였다. 이것으로 보아 糖尿病으로 抑制되었던 Amylase의 增加率이 Insulin Replacement로 어느程度 恢復되었다.

그러나 Byrt[32]는 白鼠耳下腺에서 Whitlock[33]는 Mice의 耳下腺에서 Isoproterenol投與後 2~3時間에 α-amylase活性度가 가장 顯著하게 減少되었고 이 消失된 amylase는 거의 全部가 唾液中에서 發見되었으며 顎下腺이나 舌下腺에는 그다지 많은 Amylase가 含有되어 있지 않다고 報告한바 있다. 한편 Scott and Pease[26]는 組織學的檢査에 依해서 Pilocarpine投與後 Cytoplasm으로부터 Zymogen顆粒의 消失은 15~20分에 最高에 達하고 消失된 顆粒의 再生은 pilocarpine投與後 3時間, 食餌을 먹인後 6時間이 걸린다고 하였다.

이에 反하여 Byrt[32]나 Gronet-Elkanan and Winnick[36]는 耳下腺中의 Amylase를 直接 化學的으로 測定하여, Amylase의 再合成이 17~18時間 걸린다고 보고한바 있다.

Isoproterenol 投與後 耳下腺中의 Amylase가 初期減

少後 恢復된다는 Byrt[32]의 實驗成績과는 달리 本實驗에서는 Isoproterenol投與後 2時間에 顯著한 增加를 보였다. 이것은 本 實驗에서는 實驗前日 및 當日에 絕食시키지 않었기 때문에 夜間의 食餌攝取사이에 多量의 Amylase가 이미 分泌되었고 正常量까지 恢復되는데에는 17~18時間 걸리기 때문에[32,33] 耳下腺은 이미 Amylase가 枯渴된 狀態에 있다. 또한 Grand and Gross[35]에 依하면 Epinephrine投與로 耳下腺의 Amylase의 50%가 分泌되었을때 amylase의 合成率이 2倍로 增加된다는 것으로 보아 本 實驗에 있어서 取한 標本인 顎下腺內에는 正常時에도 amylase量이 耳下腺內보다도 적고 Isoproterenol投與時에는 이미 amylase가 枯渴되어 있었기 때문에 amylase의 分泌는 안되고 amylase合成이 顯著히 亢進된 것으로 思料된다.

Isoproterenol을 6回 投與후 2時間의 amylase値에 있어서 正常群은 投與前値의 30倍까지 增加하였는데 反하여 糖尿病群은 20倍가 增加되었다. 그러나 糖尿病白鼠에 Isoproterenol Replacement Therapy을 한 群은 正常群과 거의 類以하게 Amylase値가 增加하였다. 이것으로 보아 Isoproterenol의 Amylase合成促進作用은 Insulin 狀態에 依하여 左右되는 것으로 思料된다.

結　　論

Alloxan 投與로 오는 Insulin欠乏症이 體 및 顎下腺重量增加와 顎下腺中의 化學成分에 미치는 影響을 觀察하고 Insulin Replacement Therapy로 이런 變化가 恢復될 수 있는지를 實驗한과 同時에 正常狀態, Insulin欠乏狀態 및 Insulin Replacement Therapy時에 Isoproterenol의 1回 또는 長期投與가 顎下腺에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常群에 比하여 Alloxan糖尿病發生後 5日群 및 10日群의 體重, 唾液腺重量, Amylase活性度 N 및 Ca 濃度는 顯著하게 Mg濃度는 輕微하게 減少하였다. 顎下腺成分에 따라 程度의 差異는 있으나 Insulin Replacement Therapy로 모두 恢復하였다.

2) Isoproterenol(10mg/kg)의 1回投與後 2時間에 犧牲시킨 群에 對한 實驗에 있어서 Alloxan糖尿病發生後 5日群의 顎下腺內 Ca, N, 및 Mg농도의 減少率은 正常群에 比해서 적었으나 Insulin Replacement Therapy로 어느 程度 恢復되었다.

3) Isoproterenol을 5回 5日間 投與한 後 24時間에 犧牲시킨 群에 對한 實驗에서 Alloxan糖尿病發生後 10日에 犧牲시킨 群의 顎下腺內 N, Ca濃度 및 顎上腺重量의 增加率은 正常群(非糖尿病群)에서보다 더욱 亢進되었고 Amylase濃度의 增加率은 兩群間에 大差가 없었다.

4) 正常群에 Isoproterenol을 5日間 5回 投與後 24時間에 犧牲시킨 群에 比해서 Isoproterenol을 6回 6日投與後 2時間에 犧牲시킨 群의 顎下腺重量 및 N은 輕微하게 減少하였고 Mg, Ca値는 顯著하게 減少하였다. Alloxan糖尿病發生後 10日群의 顎下腺內 N 및 Mg의 減少率은 正常群보다 顯著하였고 其外 成分의 減少率은 正常群과 類以하였다.

Isoproterenol을 5日間 投與後 24時間에 犧牲시킨 群에 比해서 6日間 投與後 2時間에 犧牲시킨群의 Amylase 活性度의 上昇率은 Alloxan糖腺病 發生後 10日群이 正常群보다 顯著히 적었으나 Insulin Replacement Therapy로 正常群과 類以한 値로 恢復되었다.

이런 點으로 보아 Alloxan糖尿病으로 招來된 顎下腺內 數種無機物과 Amylase의 變化 및 Alloxan 糖尿病時 Isoproterenol에 對한 顎下腺의 化學的反應은 Insulin Replacement로 完全히 恢復되지는 못하였다. 그러나 顎下腺의 成分維持와 Isoproterenol에 依한 顎下腺으로부터의 分泌機能에 있어서 Insulin은 重要한 役割을 한다.

(本硏究를 完遂함에 있어 始終 懇曲한 指導와 校閱을 하여주신 恩師 金東順敎授 님과 丁東均助敎授께 深謝하오며 實驗過程에 있어 心身兩面으로 아낌없이 協助하여 주신 趙漢國助敎授, 朴魯喜先生 및 生化學敎室員들에게 感謝하는 바이다.)

References

1) Lederer, W.J.: The Relationship between Dental and Systemic Disturbances. New York J Med **89**:65, 1909.
2) Cohen, M.M.: Clinical Studies of Dental Caries Susceptibility in young Diabetics. JADA **34**:239, 1947
3) Ziskin, D.E.; Siegel, E.H.; and Loughlin, W.C.: Diabetes in relation to Certain Oral and Systemic Problems: 1. Clinical Study of Dental Caries, Tooth Eruption, Gingival Changes, Growth Phenomena and Related Observations in Juveniles, J Dent Res **23**:317, 1944.
4) Nichols, M.S.; and Shaw, J.H.: The Effect of Alloxan Diabetes on Caries Incidence in the Albino Rat. J Dent Res **36**:68, 1957.
5) Sweeney, E.A.; Shaw, J.D.; and Rubin R.P.: Effect of Alloxan Diabetes on Fluoride Retention and Caries Incidence in Rats. J Dent Res **41**:866, 1962.
6) Hartles, R.L.: Experimental Dental Caries in the Rat. Proc Roy Soc Med **53**:528, 1960.
7) Borghelli, R.F.; Devoto, F.C.H.; Foglia, V.G.; and Erausquin, J.: Dental Caries in Dia-

betic and Prediabetic Rats. J Dent Res **45**: 1105, 1966.

8) Shafer, W.G.; Clark, P.G.; and Muhler, J. C.: The Inhibition of Hypophysectomy-induced Changes in the Rat Submaxillary Glands. Endocrinology **59**:516, 1956.

9) Liu, F.T.Y.; and Lin, H.S.: Role of Insulin in Body Growth and the Growth of Salivary and Endocrine Glands in Rats. J Dent Res **48**:559, 1969.

10) Baker, B.L.; Clapp, H.W.Jr.; and Light, J. A.: "Hormonal Influences on the Cytology and Physiology of Salivary Glands", in Sreebny, L.M., and Meyer, J. (eds): International Series of Monographs on Oral Biology, Vol 2, New York: Macmillan Co., 1964, pp 63-82.

11) Shafer, W.G.; and Muhler, J.C.: Endocrine Influences upon the Salivary Glands. Ann N. Y. Acad Sci **85**:215-227, 1960.

12) Sreebny, L.M.; Meyer, J.; Bachem, E.; and Weinmann, J.P.: "Restoration of Enzymatic Activity in the Submaxillary Gland of the Hypophysectomized Albino Rats," in Sreebny, L.M., and Meyer, J. (eds): International Series of Monographs on Oral Biology, Vol 2, New York: Macmillan Co., 1964, p 80.

13) Ohlin, P.: Secretory Responses of Submaxillary Gland in Hypophysectomized Rats after Treatment with Thyroxine. Experientia **24**: 142, 1968.

14) Cataldo, E.; Shklar, G.; and Reid, D.P.: Submaxillary Salivary Glands treated with Isoproterenol. Arch Path **80**:3, 1965.

15) Bertaccini, G.; DeCaro, G.; and Cheli, R.: Enlargement of Salivary Glands in Rats after Chronic Administration of Physalaemin or Isoproterenol. J. Pharm Pharmac **18**:312, 1966.

16) Pohto, P.: Catecholamine-induced Salivary Gland Enlargement in Rats. Acta odont Scand 24:Suppl. 45.

17) Takahama, M.,; and Barka, T.: Electron Microscopic Alterations of Submaxillary Gland produced by Isoproterenol. J Ultrstruct Res **17**:452, 196 .

18) Selye, H.; Veilleux, R.; and Cantin, M.: Excessive Stimulation of Salivary Gland Growth by Isoproterenol. Science, N.Y. **133**:44, 1961.

19) Schneyer, C.A.: Salivary Gland Changes after Isoproterenol-induced Enlargements. Am. J Physiol **203**:232, 1962.

20) Seifert, G.: Experimentelle Speicheldrüsenvergrosserungennach Einwirkung von Noradrenalin. Beitr Path Anat **126**:321, 1962.

21) Campes, H.A.; and Parr, J.J.: Enlargement of the Guinea Pig Salivary Gland caused by Catecholamines or Tooth Amputation. Europ J Pharmac **2**:371, 1968.

22) Brown-Grant, K.: Enlargement of Salivary Gland in Mice treated with Isopropylnoradrenaline. Nature, London **191**:1076, 1961.

23) Barka, T.: Stimulation of DNA Synthesis by Isoproterenol in the Salivary Gland. Exp Cell Res **39**:355, 1965.

24) Baserga, R.: Life Sci. **5**:2033, 1966. Cited from Martin, A.P. and Baserga, R.: Changes in Peroxidase Activity in Salivary Gland after Administration of Isoproterenol, Proc soc exp Biol Med **131**:1022, 1969.

25) Kirby, K.C. Jr.; Swern, D.; and Baserga, R.: The Effect of Structural Modification of the Isoproterenol Molecule on the Stimulation of Deoxyribonuclic Acid Synthesis in Mouse Salivary Glands. Mol Pharmacol **5**:572, 1969.

26) Scott, B.L.; and Pease, D.C.: Electron Microscopy of the Salivary and Lacrimal Glands of the Rat. Amer J Anat **104**:115, 1959.

27) Baserga, R.; and Heffler, S.: Stimulation of DNA synthesis by Isoproterenol and its inhibition by Actinomycin D. Expl Cell Res **46**:571, 1967.

28) Seifert, G.: Beitr Pathol Anat Allgem Pathol **130**:295, 1964. Cited from G. Seifert: Experimental Sialadenosis by Isoproterenol and Other Agents: in Schneyer and Schneyer: Secretory Mechanism of Salivary Gland. Academic Press. 1967.

29) Mueller, A.R.; Champlain, J.; and Axelrod, J.: Increased Monoamine Oxidase Activity in Isoproterenol-stimulated Submaxillary Glands.

Biochem Pharmac **17**:2455, 1968.

30) Martin, A.P.; and Baserga R.: Changes in Peroxidase Activity in Salivary Gland after Administration of Isoproterenol. Proc Soc Exp Biol Med **131**:1022, 1969.

31) Klingman, G.I.; and Mckay, G.: The Effect of Isoproterenol on the Catecholamine Levels of Peripheral Tissues. Neuropharmacology **9**: 137, 1970.

32) Chau, R.; Friedman, E., Bhagat, B.; and Krukowsky, M.: Reduction of Endogenous Norepinephrine and Storage of H^3-norepinephrine in Myocardial Necrosis induced by Isoproterenol. Fedn Proc. **27**:1121, 1968.

33) Byrt, P.: Secretion and Synthesis of Amylase in the Rat Parotid Gland after Isoprenaline. Nature **212**:1212, 1966.

34) Whitlock, J.P. Jr.; Kaufman, R.; and Baserga, R.: Cancer Res **28**:2211, 1968. Cited from Byrt, P.: Nature **212**: 1212, 1966.

35) Grand, R.J.; and Gross, P.R.: Independent Stimulation of Secretion and Protein Synthesis in Rat Parotid Gland(The influence of Epinephrine and Dibutyryl Cyclic Adenosin 3-5-Monophosphate). J Biol Chem **244**: 5608, 1969.

36-a) Gromet-Elhanan, Z.; and Winnick, T.: Microsomes as sites of alpha-amylase synthesis in the Rat Parotid Gland. Biochim Biophys Acta, **69**:85, 1963.

36-b) Grand, R.J.; and Gross, P.R.:Translation-level Control of Amylase and Protein Synthesis by Epine phrine. Proc Nat Acad Sci **65**:1081, 1970.

37) Dreisbach, R.H.: Secretion of Calcium by Rat Submandibular Gland. Am J Physiol **196**:645, 1959.

38) Dreisbach, R.H.: Effect of Isoproterenol on Calcium Metabolism in Rat Salivary Gland. Proc Soc Exp Biol Med **116**:953, 1964.

39) Dreisbach, R.H.: Effect of Isoproterenol on Calcium, Protein, and Electrolytes of Rat Submaxillary Gland. Proc Soc Exp Biol Med **126**:279, 1967.

40) Dreisbach, R.H.; and Taugner, R.: Radioactivity of Ca^{45} in Rat Salivary Glands. Archs oral Biol **14**:1395, 1969.

41) Gomori, G.: Assay of Serum Amylase with small Amounts of Serum. Am. J. Clin. Path. **27**:714, 1957.

42) Kovăcs, G.S.; and Tranoky, K.E.: A Simple and Rapid Method of the Simultaneous Determination of Calcium and Magnesium from the Same Sample of Blood Serum. J Clin Path **13**:160, 1960.

43) Kuttner and Cohen: J Biol Chem **75**:517, 1947. Cited from Oser, D.L.: Hawk's physiological Chemistry, 14th Ed. p. 1113, 1965. McGraw-Hill Book Co.

44) Oser, B.L.: Hawk's physiological Chemistry 14th Ed. p.1219, 1965 McGrow-Hill Book Co

45) Houssay, B.A.; Foglia, V.G.; and Martinez, C.: Endocrinology **39**:361, 1946. cited from F.D.W. Lukens: Alloxan Diabetes. Endocrinology **28**: 304, 1948.

46) Kass, E.H.; and Wasibren, B.A.: A Method for Consistent Induction of Chronic Hyperglycemia with Alloxan. Proc soc exp Biol Med **60**:303, 1945.

47) Wool, I.G. and Krohl, M.E.: Incorporation of C^{14}-amino acids into Protein of isolated Diaphragms: An Effect of Insulin independent of Glucose Entry. Amer J Physiol **196**:961, 1959.

48) Levine, R.: Insulin-the Biography of a small Protein. New England J Med **277**:1059, 1967.

49) Hahn, T.J.: Sylvia, J.D.: and Phang, J.M.; Insulin Effect on Amino Acid Transport in Bone. Biochimica Biophysica Acta **184**:675, 1969.

50) Wool, I.G: Effect of Insulin on Nucleic Acid Synthesis in Isolated Rat Diaphragm. Biochim Biophys Acta **68**:28, 1963.

51) Goodner, C.J.: Effects of Insulin upon Glucose Metabolism and Protein Synthesis by the Anterior Pituitary in Vitro. Diabetes **15**:115-122, 1966.

52) Krulich, L.; and McCann, S.M.: Effect of Alterations in Blood Sugar on Pituitary Growth Hormone Content in the Rat. Endocrinology **78**:759, 1966.

53) Roth, J.; and Glick, S.M.: Yolow, R.S.; and Berson, S.A.: The Influence of Blood Glucose

on the Plasma Concentration of Growth Hormone. Diabetes **13**:355, 1964.

54) Salter, J.; and Best, C.H.: Insulin as a Growth Hormone. Brit Med J **2**:353, 1953.

55) Slater, E.C.; and Cleland, K.W.: The Effect of Calcium on the Respiratory and Phosphorylative Activities of Heart Muscle Sarcosomes. Biochem J **55**:566, 1953.

56) Ben Abdeljlil, A.; Palla, J.C.; and Desnuelle, P.: Effect of Insulin on, Pancreatic Amylase and Chymotrypsinogen. Biochem Biophys Res Commun **18**:71, 1965.

57) Snook, J.P.: Effect of Diet, Adrenalectomy, Diabetes and Actinomycin D on Exocrine Pancreas. Amer J Physiol **215**:1329, 1968.

58) Kraintz, L.: Comparison of the Calcium Concentration of Submaxillary Salivary Glands. Nature, London **209**:215, 1966.

59) Dreisbach, R.H.: Accumulation of $Calcium^{45}$ by Salivary Glands. Proc soc exp Biol Med **96**:555, 1957.

60) Schneyer, C.A.; and Shackleford, J.M.: Accelerated Development of Salivary Glands of early postnatal Rats following Isoproterenol. Proc soc exptl Biol Med **112**:320, 1963.