

차가버섯 추출물이 당뇨생쥐 (C57BL/KsJ^{-m^{+/+}Lepr^{db}})의 혈당수준에 미치는 영향*

홍 희 옥[§]

상명대학교 생활환경학부 외식영양학과

Effects of *Inonotus Obliqua* Extract on Blood Glucose Levels in Genetically Diabetic Mice*

Hong, Heeok[§]

Department of Food Service Management and Nutrition, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

ABSTRACT

This study investigated the therapeutic effects of *Inonotus obliqua* extract on blood glucose, insulin, and other biochemical parameters in genetically diabetic mice (C57BL/KsJ^{-m^{+/+}Lepr^{db}}). The mice were divided into four groups - control, Chaga 1 (dose of 0.09 mg/kg of body weight), Chaga 5 (5 times of Chaga 1), and Chaga 10 (10 times of Chaga 1) - according to supplemented dose. *Inonotus obliqua* extract was orally administered to the animals for 6 weeks. The body and organ (liver and kidney) weights were not different among groups. Fasting blood glucose level was significantly lower in the Chaga 5 group compared with the control (p < 0.05). Hemoglobin A1c content was significantly lower in the Chaga 5 group compared with either the control and Chaga 1 group (p < 0.05). There was no significant difference in serum insulin level among groups. The glucose-6-phosphatase activity in liver was significantly the lowest in Chaga 10 group and was significantly lower in Chaga 5 group as compared with those of control and Chaga 1 groups. Therefore, the results of this study demonstrate that *Inonotus obliqua* extract alleviates many of the symptoms of diabetes in genetically obese mice and may offer a possibility as a therapeutic supplement for the normalization of blood glucose levels in human with hyperglycemia and have beneficial effects in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. (Korean J Nutr 2007; 40 (7) : 601~605)

KEY WORDS : C57BL/KsJ^{-m^{+/+}Lepr^{db}}, *Inonotus obliqua* extract, blood glucose level, glucose-6-phosphatase, hemoglobin A1c.

서 론

현대사회는 점점 복잡해지고 다양화되며 무한경쟁과 정보의 홍수 속에서 인류의 건강에 해가 되는 온갖 스트레스의 원인을 제공하고 있을 뿐만 아니라, 산업과 교통수단 등의 발달로 인하여 신체 활동량은 상대적으로 줄어드는 실정이다. 이와 더불어 특히 우리의 식생활이 서구화 되어 가면서 인스턴트식품이나 과다한 동물성 식품을 섭취하는 형태로 변화되고 있다.

최근 들어 우리나라는 고혈압과 함께 침묵의 살인자 또

는 일명 사치성 질환¹⁾이라는 당뇨병의 발병률이 급격히 증가되면서 당뇨병에 의한 사망자수가 지난 1993년 인구 10만명당 16.3명에서 2003년 25명으로 증가되었고 10년 후에는 4명 중 1명이 당뇨병으로 고통을 받을 것으로 예측된다.²⁾ 이처럼 당뇨병은 고혈압과 비만과 함께 대표적인 성인성 질환의 하나로서 성인의 약 10%가 당뇨병을 앓고 있으며 연령 증가와 더불어 발병률이 증가하고 있다.³⁾

당뇨병은 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형으로 분류하며 당뇨병 환자의 90~95%를 차지하는 성인 당뇨병은 그 원인이 명확하게 밝혀져 있지 않으나 당대사의 이상으로 초래되는 것이기 때문에 식품의 섭취 조절로 예방과 치료에 영향을 받는다. 이와 관련하여 천연물질에서의 항당뇨 인자들을 탐색하는 연구가 오래전부터 진행되어 왔으며⁴⁻⁷⁾ 현재 혈당 강하에 효과가 있다고 보고된 식물의 종류는 약 400여종에 이르고 있다.⁸⁾

버섯류 중 검은 자작나무버섯 (일명 차가버섯, 학명

접수일 : 2007년 9월 20일

채택일 : 2007년 10월 15일

*This research was supported by grants from Doosan Corporation Biotech Res. Lab.

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail : hhong5802@hanmail.net

Inonotus obliqua 혹은 *Fuscoporia obliqua*)은 시베리아와 북아메리카, 북유럽 등 북위 45도 이상 한랭지대의 자작나무 줄기에 기생하여 대개 15~20년 동안 자라는 버섯의 일종으로 성인병 치료에 효능이 뛰어나다고 알려져 있어 러시아, 핀란드에서는 16~17세기부터 당뇨병의 민간요법으로 사용되어 오고 있다.^{9,10)}

특히 식물성 식품에 포함되어 있는 phytochemical들은 영양학적, 생화학적, 의약적으로 활성이 매우 커서 여러 가지 질병을 억제하는 것으로 생각되어지고 있어 최근 혈당강하를 위한 소재들의 탐구 및 이들을 이용한 기능성 식품 개발과 실용화 작업들이 활발하게 진행되고 있다.¹¹⁻¹⁶⁾ 그러나 당뇨병에 대해 버섯의 혈당강하 효과에 대한 관심과 민간요법의 사용이 증대되고 있음에도 불구하고 차가버섯에 함유되어 있는 성분 규명에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있는 반면에 생리활성에 대한 연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 당노 유발 생쥐 (C57BL/KsJ^m ^{+/+}Lepr^{db})를 이용하여 차가버섯 추출물이 혈당조절에 미치는 영향을 조사 분석하였다.

실험재료 및 방법

실험동물 및 사육

실험동물은 생후 7주령 된 NIDDM 모델 당뇨생쥐 (C57BL/KsJ^m ^{+/+}Lepr^{db}) 수컷 40마리를 한국생명공학연구원으로부터 분양받아 생쥐용 고형사료 (Lab Diet 5053, Pico Lab, USA)로 1주일 동안 적응시킨 후 평균체중이 45.69 ± 0.63 g의 동물을 10마리씩 4군으로 나누어 실험을 실시하였다. 식이는 생쥐용 고형사료를 사용하였고 식이와 음료는 무제한으로 자유롭게 섭취하도록 하여 총 6주간 사육하였으며 동물실험실의 사육조건은 온도 25 ± 2°C, 습도 60 ± 5%로 유지시키고 암주기와 광주기를 12시간이 되도록 자동조절 하였다. 체중은 매주 1회 일정한 시간에 측정하였다.

실험 시료 준비

차가버섯추출물은 (주)두산 Biotech 연구소로부터 제공받아 사용하였다. 추출방법은 차가버섯 원료량에 대하여 10배의 40% 에탄올을 첨가하여 40°C를 유지하며 2시간 동안 진탕 추출방법 (mechanical stirring)으로 3회 반복하여 추출하였고 에탄올 농축 후 동결 건조시켜 추출물을 얻었다.

시료 투여

차가버섯추출물의 투여량은 러시아인들이 일반적으로 복

Table 1. Experimental material composition (mg/ml)

Experimental additive	Group			
	Control*	Chaga 1	Chaga 5	Chaga 10
Chaga	-	0.45	2.25	4.5

*: In the control group, 200 μ l of water administered orally

용하고 있는 양을 근거로 (주)두산 Biotech 연구소에서 실험 결과 얻은 권장량, 즉, 성인 대상 차가버섯추출물 1일 120 mg 권장하고 있다. 이양을 체중 60 kg의 성인이 섭취하는 양으로 간주하여 실험동물 평균체중 45 g을 기준으로 체중의 비율에 따라 차가버섯추출물의 1일 투여량을 계산한 0.09 mg을 기준으로 1배, 5배, 10배에 해당하는 양을 증류수 200 μ l에 각각 녹인 후 이를 매일 경구 투여하였다 (Table 1).

분석 시료 채취 및 분석

실험 종료 시 심장으로부터 채취한 혈액 중 전혈 200 μ l는 Chromatography법¹⁷⁾을 이용하여 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 함량을 Micromat Reader (Bio-Rad, U.S.A.)로 측정하였고, 나머지 혈액은 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 취한 후 분석 시까지 -80°C에서 냉동 보관하였다. 혈액 채취 후 간과 신장을 적출하여 무게를 측정 후 급속 냉동을 하여 -80°C에서 냉동 보관하였다. 혈청 인슐린 함량 측정은 mouse insulin ELISA (U-type) kit (Shibayagi Co., Gunma, Japan)로 정량하였으며,¹⁸⁾ 혈청 내 포도당 함량은 효소법¹⁹⁾에 의해 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)으로 측정하였다.

간의 glucose 6-phosphatase activity는 Baginski's method²⁰⁾로 측정하였다.

통계처리

모든 실험 결과는 SAS (statistical analysis system, version 9.1) package program을 이용하여 통계처리 하였으며, 실험결과는 실험군별로 평균과 표준오차 (standard error, SE)로 제시하였다. 실험군 간의 차이는 one way analysis of variance (ANOVA)를 실시하여 검증하였고 $\alpha = 0.05$ 수준에서 유의성이 관찰된 경우 각 실험군 간의 평균값의 차이에 대한 유의성은 Duncan's multiple range test를 이용하여 평가하였다.

결과 및 고찰

체중 및 장기 무게

체중, 간, 신장 무게는 Table 2에 나타내었다. 전체 실험 기간에 걸쳐 스트레스를 동일하게 유지하기 위하여 control

Table 2. Effects of *Inonotus obliqua* extract on body weight and organ weights in genetically diabetic mice

Group	Body weight (g)		Liver weight		Kidney weight	
	Initial	Final	g	g/100 g of body weight	g	g/100 g of body weight
Control	45.27 ± 0.92 ^{1)NS2)}	56.38 ± 0.95 ^{NS}	3.11 ± 0.14 ^{NS}	5.50 ± 0.15 ^{NS}	0.40 ± 0.01 ^{NS}	0.71 ± 0.02 ^{NS}
Chaga 1	45.80 ± 0.65	56.01 ± 0.72	3.35 ± 0.17	5.97 ± 0.19	0.40 ± 0.01	0.71 ± 0.02
Chaga 5	45.76 ± 0.68	55.09 ± 0.70	2.91 ± 0.23	5.28 ± 0.21	0.41 ± 0.01	0.74 ± 0.04
Chaga 10	45.91 ± 0.59	55.91 ± 1.10	3.18 ± 0.13	5.67 ± 0.14	0.41 ± 0.01	0.73 ± 0.03

1) Mean ± SE

2) NS: Not significant

군을 포함한 모든 실험동물에게 경구 투여를 실시하였으며 그 결과 실험 종료 시 체중이 55.09~56.38 g으로 실험군들 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 간과 신장의 무게 및 체중 100 g 당 장기의 무게는 실험군들 간에 차이를 나타내지 않았다. 그러나 체중 100 g당 신장무게가 0.71~0.73 g을 나타내었으며 이와 같은 결과는 발아보리추출물과 바나나추출물을 NIDDM 모델 당뇨병쥐 (C57BL/KsJ^m ^{+/+} *Lepr*^{db})에게 급여하였을 때 체중 100 g당 신장무게가 0.76~0.85 g으로 증가하였다는 연구결과²¹⁾와 유사하였다. 또한 차가버섯 추출물을 투여한 streptozotocin 유발 당뇨병 쥐에서도 신장 무게가 증가하였다는 연구결과²²⁾와 일치하였다. 이와 같은 신장무게의 증가는 당뇨병 초기에 신사구체 여과율이 증가하면서 신장의 크기와 용적이 증가하는 병태적 특징을 나타내기 때문이라고 한다.²³⁻²⁵⁾ 이와 비교하여 본 실험에 이용된 NIDDM 모델 당뇨병쥐 (C57BL/KsJ^m ^{+/+} *Lepr*^{db})들이 8주령에 실험이 시작되어 14주령일 때 실험이 종료된 것을 고려해 볼 때 이미 당뇨가 유발된 지 두달 정도 되어 신장 비대가 초래되었던 것으로 생각된다.

혈청 포도당 농도

Fig. 1에 나타난 바와 같이 차가버섯추출물을 투여한 실험군들의 혈청 내 포도당 농도가 control군에 비하여 낮은 경향을 나타내었다. 이는 차가버섯으로부터 분리해낸 다당류를 급여 받은 생쥐에게서 혈당강하 효과가 있었다는 보고²⁶⁾와 유사한 결과였다. 특히 5배의 차가버섯추출물을 투여한 Chaga 5군의 혈청 내 포도당 농도는 454.20 mg/dl를 나타내며 나머지 실험 군들에 비하여 유의적으로 가장 낮았는데 (p < 0.05) 이는 차가버섯추출물을 투여하지 않은 당뇨 생쥐들에 비하여 혈당 강하작용이 29.4%로 나타나 streptozotocin 유발 당뇨병쥐에게 차가버섯추출물을 한달 동안 투여한 결과 투여하지 않은 쥐에 비하여 약 32%의 혈당강하 작용이 나타났다는 연구결과²²⁾와 유사한 결과를 보였다. Chaga 1군과 Chaga 10군의 혈청 내 포도당 농도는 비슷한 수준을 나타내었으며 이들 중 10배를 투여한 Chaga 10군이 다소 낮게 나타났다. 또한 Chaga 10군에서 Chaga 5군보다 혈당강하 효과가 뚜렷하게 나타나지 않

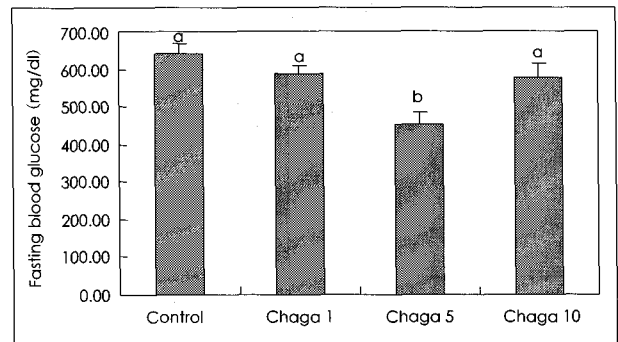


Fig. 1. Effects of *Inonotus obliqua* extract on fasting blood glucose levels in genetically diabetic mice. Data points with different letter notations (a, b) are significantly different at $\alpha = 0.05$ level by Duncan's multiple range test.

았는데 이는 10배의 차가버섯추출물 투여가 과다 투여량으로 5배 차가버섯추출물 투여와 비교해서 혈당강하 효과가 적었던 것으로 생각된다.

혈중 HbA1c 수준과 혈청 insulin 농도

당뇨병 환자 및 당뇨병이 유발된 동물에서 당화 혈색소 (glycated hemoglobin)의 수준이 높아진다. 즉 혈액 내 포도당 농도가 증가하면 포도당이 헤모글로빈의 아미노산에 결합되어 당화 혈색소가 된다. 이렇게 결합된 포도당은 헤모글로빈을 운반하는 적혈구의 반감기인 7~8주간 헤모글로빈에 남아 있기 때문에 단기간의 혈당치에 따라 헤모글로빈 내 포도당 농도가 쉽게 변하지 않으므로 이를 토대로 당뇨병 관리시 혈당의 수치보다 훨씬 신뢰성이 높다. 따라서 의사들은 과거 2~3개월 동안의 당뇨 조절을 반영하는 중요한 인자로 당화 혈색소를 측정함으로써 체내에서의 혈당조절을 평가한다.²⁷⁻²⁹⁾ 가장 흔하게 측정하는 당화 혈색소는 헤모글로빈 A1c (HbA1c)이다.

Table 3에 제시된 HbA1c 수준에 의하면 혈청 내 포도당 농도가 유의하게 낮았던 Chaga 5군의 HbA1c 수준은 4.53 ± 0.14%로 control군과 Chaga 1군 보다 유의하게 낮았으며 (p < 0.05) 차가버섯추출물을 10배 투여한 Chaga 10군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다. Chaga 10군의 HbA1c 수준이 5.05 ± 0.27%로 Chaga 5군보다 다소 높게 나타났지만 control군과 Chaga 1군보다는 낮은 경향을

Table 3. Effects of *Inonotus obliqua* extract on serum insulin and blood HbA1c levels in genetically diabetic mice

Group	Serum insulin (ng/ml)	Blood HbA1c (%)
Control	1.58 ± 0.28 ^{1)NS2)}	5.57 ± 0.16 ³⁾
Chaga 1	2.50 ± 0.14	5.36 ± 0.28 ^{a)}
Chaga 5	1.64 ± 0.46	4.53 ± 0.14 ^{b)}
Chaga 10	1.48 ± 0.35	5.05 ± 0.27 ^{ab)}

1) Mean ± SE

2) NS: Not Significant

3) Values with different superscript are significantly different at $\alpha = 0.05$ level by Duncan's multiple range test**Table 4.** Effects of *Inonotus obliqua* extract on liver glucose-6-phosphatase activity in genetically diabetic mice

Group	Liver glucose-6-phosphatase activity (U/ml)
Control	5.47 ± 0.48 ¹⁾³⁾
Chaga 1	4.29 ± 0.30 ^{b)}
Chaga 5	1.59 ± 0.13 ^{c)}
Chaga 10	1.02 ± 0.04 ^{d)}

1) Mean ± SE

2) Values with different superscript are significantly different at $\alpha = 0.05$ level by Duncan's multiple range test

보였다. 이러한 결과로 미루어 볼 때 차가버섯추출물이 혈당조절에 긍정적으로 작용하여 혈당치를 낮추는데 효과가 있으며, 일반적으로 복용하는 양의 10배 이상을 투여할 필요는 없는 것으로 사료된다. 그러나 본 실험결과로부터 5 배 이상에서 어느 정도의 투여량이 혈당을 낮추는데 가장 효과가 있는지는 알 수가 없다.

한편 혈청 인슐린 농도는 모든 실험군들 간에 차이를 나타내지 않았다. 이러한 실험결과로 미루어 볼 때 차가버섯추출물 투여가 인슐린에 영향을 미쳐 혈당 수준을 감소시킨 것이 아니라 다른 기전을 활성화시켜 세포내로의 포도당이전을 증가시킨 결과라 생각된다. 즉 간조직, 지방조직 그리고 근육조직에서 에너지 대사과정에 중요한 역할을 하는 AMPK (Adenosine-5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase)를 활성화 시키는 약물을 투여하거나 운동 등을 행하게 되면 에너지대사가 활성화가 되어 인슐린 농도와는 상관없이 근육 세포내로 포도당의 진입을 촉진시켜 혈중 포도당 농도를 감소시킨다는 연구보고들이 있다.³⁰⁻³²⁾ 본 실험에서는 AMPK 활성도를 측정하지 않아서 확인할 수 없었지만 차가버섯추출물의 투여가 AMPK의 활성도를 증진시켜 근육 세포 내로 포도당의 진입을 증가시키므로 혈중 포도당 농도의 감소로 인한 혈당강하 효과를 초래한 것이라 생각된다.

간 내 Glucose-6-Phosphatase 활성도

Glucose-6-phosphatase는 주로 간이나 신장에 분포하

고 있으며 체내에서의 탄수화물대사에 중요하게 관여하는 효소이다. 일반적으로 당뇨쥐에서의 glucose-6-phosphatase 활성도가 증가한다고 알려져 있다. 이러한 glucose-6-phosphatase 활성의 증가는 고인슐린혈증과 glucose intolerance가 원인이 되어 나타난다는 선행 연구결과가 있다.³³⁾ 따라서 본 실험에서도 glucose-6-phosphatase 활성도를 간에서 측정하였는데 control군이 5.47 ± 0.48 U/ml를 나타내며 4.29 ± 0.30 U/ml를 나타낸 Chaga 1군보다 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 반면에 Chaga 5군과 Chaga 10군의 glucose-6-phosphatase 활성도는 Control과 Chaga 1군에 비하여 유의적으로 낮게 나타났으며 ($p < 0.05$) 또한 Chaga 10군의 glucose-6-phosphatase 활성도가 1.02 ± 0.04 U/ml로 Chaga 5군 보다 유의적으로 낮게 나타났다 ($p < 0.05$). 이수치는 차가버섯추출물을 투여하지 않은 실험군의 1/5 수준에 불과하였다. 따라서 차가버섯추출물이 혈당조절에 긍정적인 효과가 있음을 알 수 있었다.

요약 및 결론

본 실험은 차가버섯추출물이 혈당조절에 미치는 영향을 알아보고자 실시하였다. 7주령의 NIDDM 모델 당뇨 생쥐 (C57BL/KsJ^m ^{+/+} *Lepr*^{db})에게 투여한 차가버섯추출물의 양에 따라 4군 즉, control, Chaga 1 (0.09 mg/일), Chaga 5 (0.45 mg/일), 그리고 Chaga 10 (0.90 mg/일)으로 나누어 총 6주간 사육하였으며 그 연구 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 체중, 간, 신장무게는 모든 실험군들 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 간과 신장의 체중 100 g당 장기 무게도 실험군들 간에 차이를 나타내지 않았다.

2) 혈청 포도당의 농도는 Chaga 5군이 나머지 실험군들에 비하여 유의적으로 가장 낮았다.

3) 헤모글로빈 A1c (HbA1c) 수준은 Chaga 5군이 control군과 Chaga 1군보다 유의하게 낮았으며 Chaga 10군과는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

4) 혈청 insulin농도는 실험군들 간에 차이를 나타내지 않았다.

5) 간 내 glucose-6-phosphatase 활성도는 Chaga 10군이 다른 실험군들 보다 유의하게 가장 낮았으며 Chaga 5군은 Chaga 10군보다 다소 높았으나 Control군과 Chaga 1군보다 유의적으로 낮았다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 차가버섯추출물이 NIDDM 모델 당뇨 생쥐의 혈당 강하작용에 뚜렷한 영향을 미치고 있어 당뇨병의 예방 및 치료에 도움이 되리라 사료된다.

■ 감사의 글

본 실험을 수행함에 있어서 시료 제공 및 조언을 해주신 (주) 두산 Biotech 연구소 정국훈 박사님께 감사드립니다.

Literature cited

- 1) Zabriskie P. Diabetes is becoming an asian epidemic, and its victims are younger than ever. What's behind the crisis? *Time* 2002; 160
- 2) National health and nutrition survey report in summary report of the cause of death statistics in 2003, Korea National Statistical Office, Seoul, 2004
- 3) Ministry and health welfare. '98 National health and nutrition survey report. Korea Institute for Health and Social Affairs, 1999
- 4) Furuse H, Kimura C, Mabayo RT, Takahashi H, Okumura J. Dietary sorbose prevents and improves hyperglycemia in genetically diabetic mice. *J Nutr* 1993; 123: 59-65
- 5) Mizuno T, Zhuang C, Abe K, Okamoto H, Kiho T, Ukai S, Leclerc S, Meijer L. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: t.) Pil (Aphyllphoromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 1999; 1: 301-318
- 6) Babitskaya VG, Scherba VV, Ikonnikova NV, Bisno NA, Mitropolskaya NY. Melanin complex from medicinal mushroom *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pilat (Chaga) (Aphyllphoromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 2002; 4: 139-145
- 7) Takashi M, Cun Z, Kuniaki A, Hidehumi O, Tadash K, Shigeo U, Sophie L, Laurent M. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil (Aphyllphoromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 1999; 1: 301-316
- 8) Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetic Care* 1989; 12: 553-564
- 9) Cui Y, Kim DS, Park KC. Antioxidant effect of *Inonotus obliquus*. *Journal of Ethnopharmacology* 2005; 96: 79-85
- 10) Kahlos K. *Inonotus obliquus* (Chaga Fungus): Culture and the production of inotodio, sterols, and other secondary metabolites. *Biotechnology in Agriculture and Forestry* 1994; 26: 179-198
- 11) Sliva D. Cellular and physiological effects of ganoderma lucidum (Reishi). *Medicinal Chemistry* 2004; 4: 873-879
- 12) McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention-an update. *Med Hypotheses* 2005; 64: 151-158
- 13) Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA., Wing AJ, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477
- 14) Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 728-733
- 15) Lee SC, Gepts PL, Whitaker JR. Protein structures of common bean (*Phaseolus vulgaris*) alpha-amylase inhibitors. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6618-6627
- 16) Fryer LG, Parbu PA, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 25226-25232
- 17) Gabbay KH, Hasty K, Breslow HL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 44: 859-864
- 18) Miyake K, Ogawa W, Matsumoto M, Nakamura T, Sakaue H, Kasuga M. Hyperinsulinemia, glucose intolerance, and dyslipidemia induced by acute inhibition of phosphoinositide 3-kinase signaling in the liver. *J Clin Invest* 2002; 110: 1483-1491
- 19) Robbo E, Terkildsen TC. On the enzymatic determination of blood glucose. *Scand J Lab Invest* 1968; 12: 402-407
- 20) Baginski ES, Foa PP, Zak R. Glucose 6-phosphatase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press; 1993. p.876-880
- 21) Hong H, Maeng WJ. Effects of malted barley extract and banana extract on blood glucose levels in genetically diabetic mice. *J Med Food* 2004; 7: 487-490
- 22) Hyun DY. Effects of Tchaga (*Inonotus-obliquus*) extract on Streptozotocin induced diabetic rats. Ph. D. thesis, Chungnam National University, 2004
- 23) Im SJ, Kim GJ. Hypoglycemic effect of polygonatum odoratum var. pluriflorum ohwi extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Nutr* 1995; 28: 727-736
- 24) Seyer-Hansen K. Renal hypertrophy in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 551-555
- 25) Mogensen CE, Annderson MJE. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973; 22: 706-712
- 26) Mizuno T, Zhuang C, Abe K, Okamoto H, Kiho T, Ukai S, Leclerc S, Meijer L. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides isolated from sclerotium "Chaga" and mycelium of *Fuscoporia obliqua* mushroom fungus. *きのこの科学* 1996; 3: 53-60
- 27) Lee YS. *Laboratory animal medicine*: Press of Seoul National University. Seoul; 1997. p.156-157
- 28) Kim WJ, Min HG, Choi YK, Lee TH, Huh KB, Shin SH. *Diabetes*: Korean Diabetes Association. Seoul; 1998. p.307
- 29) Suzuki Y, Unno T, Ushitani M, Hayashi K, Kakuda T. Anti-obesity activity of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves on female KK-Ay mice. *J Nutritional Science and Vitaminology* 1999; 45: 791-795
- 30) Fryer LGD, Hajduch E, Rencurel F, Salt IP, Hundal HS, Hardie DG, Carling D. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase. *Diabetes* 2000; 49: 1978-1985
- 31) Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in Type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277: E1-E10
- 32) Ojuka EO, Jones TE, Nolte LA, Chen M, Wamhoff BR, Sturex M, Holloszy JO. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca²⁺. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1008-E1013
- 33) Massillon D, Barzilai N, Chen W. Glucose regulates in vivo glucose 6-phosphatase gene expression in the liver of diabetic rats. *J Biol Chem* 1996; 71: 9871-9874