

고려인삼과 당뇨병: 세포와 동물 및 인체실험을 통한 고려인삼의 당뇨병에 대한 효능

서성호 · 박건국 · 박종대*
(주)리바이오 연구소

Korean Ginseng and Diabetes: An Insight into Antidiabetic Effects of Korean Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) in Cultured Cells, Animal Models and Human Studies

Seong Ho Seo, Gun Kook Park, and Jong Dae Park*
R&D Center, REBIO Co., Ltd., Seoul 06181, Korea

Abstract – Diabetes mellitus, commonly known as diabetes, is a group of metabolic disorders characterized by high blood sugar levels over a prolonged period. Diabetes has been found to show many acute complications such as cardiovascular disease, stroke, chronic kidney disease, foot ulcer and damage to eyes. Korean ginseng (*Panax ginseng*) has been traditionally known to normalize the functional deficiencies of the lung, spleen and stomach, and thus improve the secretion of body fluids, thereby quenching thirst, suggesting it to be effective in the treatment of diabetes. Experimental studies (*in vitro* and *in vivo*) have recently shown that Korean ginseng and its extracts exhibit antidiabetic effects, and also insulin secretion and sensitizing effects related to blood glucose control. Moreover, clinical trials on antidiabetic effects of Korean ginseng have been reported to show blood glucose control, improvement of insulin resistance, reduction of postprandial blood glucose level and improvement of serum lipids (TG, TC, LDL-C). These will be critically examined by means of *in vitro* studies, cell experiment, animal models and human trials with a focus on understanding of molecular mechanisms.

Keywords – *Panax ginseng*, Diabetes, Ginsenosides, Antidiabetic effects, Animal studies, Clinical trials, Mechanisms

당뇨병 치료에는 주로 생활습관의 개선이나 운동요법, 약물치료 및 인슐린 치료가 포함되지만, 일반적으로 당뇨병은 평생 관리를 요하는 만성질환이다.¹⁾ 특히 당뇨병 환자 치료를 위한 많은 약물요법이 이용되고 있지만, 부작용 외에도 당뇨병 환자의 정상혈당 유지와 후기 합병증 예방을 위해서 만족할만한 효과를 얻기 어려운 경우가 많다.²⁾ 전통적으로 인삼을 포함한 한방제가 당뇨병 치료에 이용되어 왔으며, 구성생약 중 인삼이 주요 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.³⁾ 중국 명나라(1368-1644), 이시진(李時珍, 1518~1593)이 저술한 본초강목(本草綱目)에 인삼이 당뇨증상을 치료한다고 기술되어 있다. 그 증상은 다음(多飮), 다식(多食), 에너지와 체중 감소를 유발하는 소갈증(消渴症)으로 기술되어 있다. 한방의학에서 소갈(消渴)은 다뇨(多尿)와 구갈(口渴)

을 주증상(主症狀)으로 하는 오늘날 당뇨병에 상당하는 개념으로 이해되고 있다. 중국 양(梁) 나라(AD 500), 도홍경(陶弘景)이 저술한 명의별록(名醫別錄)에는 인삼은 [소갈을 멈추게 한다.]라고 기술되어 있다. 인삼은 한방에서 지갈생진(止渴生津)의 효능이 있는 것으로 잘 알려져 있다.⁴⁾ 동의보감(許浚 저술, 1610년)에 수재되어 있는 소갈(消渴)에 적용하는 총 처방수 48개 중 인삼배합 처방수는 22개 처방(약 46%)정도가 있다.⁵⁾ 최근 대체요법제로서 부작용이 적은 항당뇨 활성을 가진 약초요법을 찾는 당뇨병 환자나 건강관리 전문가들이 점점 많아지고 있다. 지금까지 당뇨병에 대한 400여 종 이상의 전통약초 요법이 보고되었지만, 단지 소수만이 그 효능에 과학적/의학적 평가가 이루어졌다. 이들 약초 중 인삼은 동물실험과 임상적 시험을 통해 당뇨병에 대한 유용성이 제시되고 있는 대표적인 약초로 알려지고 있다.⁶⁾ 그동안 현대 과학적 많은 연구를 통해 인삼은 항당뇨 효과를 비롯한 다양한 약리활성을 나타내고 있으며,

*교신저자(E-mail): jdpark0901@rebio.co.kr
(Tel): +82-70-4110-0300

주요 약효 성분은 인삼배당체 성분인 ginsenoside(G)로 알려지고 있다. 인삼의 dammarane-type ginsenosides는 protopanaxadiol(PPD)과 protopanaxatriol(PPT)의 두 그룹으로 나눌 수 있다. PPD형 ginsenosides는 G-Rb1, -Rb2, -Rc, -Rd, -Rg3, -F2, -Rh2, Compound-K(C-K) 및 PPD를 포함하는 반면, 일반적인 PPT 유형 ginsenosides는 G-Re, -Rf, -Rg1, -Rg2, -F1, -Rh1 및 PPT를 포함한다. Ginsenosides는 장내 세균의 작용으로 탈글리코실화(deglycosylation)된 형태로 분해될 수 있다.⁷⁾ 일반적으로 경구로 섭취된 ginsenosides는 C-K와 Rh1, F1, PPD와 PPT형으로 변환되어 순환계로 흡수될 수 있다.⁸⁾ 본 논문은 최근에 발표된 NCBI Pubmed, Science Direct, Google Scholar 등의 문헌검색을 통해 인삼/추출물과 사포닌(진세노사이드) 및 비사포닌 성분의 당뇨병과 관련된 실험적 연구(세포 및 동물실험)와 임상적 효능 연

구결과를 종합 고찰하여 당뇨병 관리의 활용성 제고에 도움을 주고자 하였다.

세포주를 이용한 인삼의 항당뇨 효과(*In Vitro*)

인삼의 생체 외 실험(*in vitro*)은 인슐린 호르몬을 분비하는 췌장세포를 비롯한 간세포, 지방세포, 근육세포 등을 사용하여 인삼 추출물과 그 성분의 β -세포기능과 포도당의 수송, 그리고 당대사와 지방대사와 관련된 생리활성과 그 분자적 유효 작용기전 연구가 이루어졌다. 이들 연구를 통해 인삼 추출물과 인삼의 주요 약효성분으로 알려진 진세노사이드(ginsenosides: G)들이 항당뇨 활성을 나타내는 실험적 증거들이 제시되었으며, 주요 연구결과를 Table I에 요약하였다.

Table I. Antidiabetic effect of ginseng and its components(*in vitro*)

Ginseng types	Cell line	Effects and possible mechanisms	Reference
G-E	Mice pancreatic islets	· Insulin secretion, β -cell proliferation (\uparrow) · Improved IRS2 induction	Park S. M. et al., (2008) ¹¹⁾
	Rat adipocytes	· Inhibited lipolysis · Activation of phosphodiesterase(PDE4)	Wang H. et al., (2006) ¹⁸⁰⁾
KRG-E	Rat pancreatic islets	· Insulin release (\uparrow)	Yoon S. H. et al., (2008) ¹⁰⁾ Kim K. et al., (2008) ¹²⁾
G-E	β -cell line (MIN6N8 cell)	· Cytokine-induced beta-cell apoptosis (\downarrow) · NO, ROS production (\downarrow) · p53/p21 expression, cleavage of caspases and poly(ADP-ribose) polymerase(PARP) (\downarrow)	Kim H. Y. & Kim K., (2007) ¹³⁾
FG-Ex	RINm5F insulinoma cells	· Prevention of STZ-induced pancreatic beta-cell damage · Inhibition of NF- κ B signal pathway · INOS, COX-2, TNF- α	Yuan H. D. & Chung S. H., (2010) ⁸¹⁾
BG-Ex	C2C12 myotubes	· Glucose uptake (\uparrow), GLUT1, GLUT4 (\uparrow) · p-IRS1, p-AMPK, p-mTOR (\uparrow)	Seo Y. S. et al., (2016) ⁴⁴⁾
G-Rb1	MIN6N8 cells	· Insulin secretion (\uparrow)	Park S. et al., (2008) ¹⁸²⁾
	3T3-L1 adipocytes	· Glucose uptake (\uparrow) · GLUT4 translocation (\uparrow) · IRS-1, PKB, PI3K (\uparrow)	Shang W. et al., (2008) ²⁸⁾
	3T3-L1 adipocytes	· UCP-1, PGC-1 α and PRDM16 (\uparrow) · PPAR γ activity (\uparrow)	Mu Q. et al., (2015) ³⁷⁾
	Rat mesangial cells	· High glucose-induced increase of fibronectin expression (\downarrow) · Increase of fibronectin: a hallmark of diabetic nephropathy · The inhibition of MAPK-Akt signaling cascade	Park M. J. et al., (2010) ⁴⁸⁾
G-Rb2	At hepatoma cell line (H4IIE cells)	· Hepatic gluconeogenesis (\downarrow) · Activation of AMPK	Lee K. T. et al., (2011) ²¹⁾
G-Rc	C2C12 myotubes	· Glucose uptake (\uparrow) · Activation of AMPK, p38 MAPK	Lee M. S. et al., (2010) ⁴³⁾
G-Rb1, Rg1	Min6 β -cells	· Glucose-stimulated insulin secretion and cell viability (\uparrow) · Activation of a PKA	Park S. M. et al., (2008) ¹¹⁾
	Rattus pancreatic β -cell line Rin-m5F Cells, (25 mM)	· Regulation of apoptosis-related genes · Rb1: Caspase-3 gene expression (\downarrow) · Rg1: Fas gene expression (\downarrow)	Chen F. et al., (2012) ¹⁹⁾

Table I. Continued

Ginseng types	Cell line	Effects and possible mechanisms	Reference
G-Rg3	Pancreatic β -cells (MIN6N8)	· Palmitate-induced β -cells apoptosis (\downarrow) (Modulating p44/42 MAPK activation)	Kim K. et al., (2009) ¹⁴⁾
	Hamster pancreatic β -cell	· Insulin secretion, AMPK activation (\uparrow)	Park M. W. et al., (2008) ¹⁵⁾
G-Rg3	3T3-L1 adipocytes (20-80 mM)	· Adipocyte differentiation (\downarrow) · AMPK (\uparrow), PPAR γ (\downarrow)	Hwang J. T. et al., (2009) ¹²⁹⁾
	C2C12 myotubes	· Effects in insulin secretion and AMPK activation: 20(S)-Rg3 > 20(R)-Rg3	Park M. W. et al., (2008) ¹⁵⁾
	L6 myotubes	· Insulin signaling and glucose uptake (\uparrow) - phosphorylation of IRS-1 and Akt (\uparrow) - IRS-1 protein levels, GLUT4 mRNA (\uparrow)	Kim M. et al., (2009) ⁴⁶⁾
	3T3-L1 adipocytes	· Glucose uptake (\uparrow) · GLUT4 translocation (\uparrow) · Activation of AMPK and PI3K pathway · TG accumulation (\downarrow)	Huang Y. C. et al., (2010) ³⁹⁾
Comp-K	3T3-L1 adipocytes	· Glucose uptake (\uparrow) · GLUT4 translocation (\uparrow) · Activation of AMPK and PI3K pathway · TG accumulation (\downarrow)	Huang Y. C. et al., (2010) ³⁹⁾
	HIT-T15 cells and primary cultured islets	· Insulin secretion	Han G. C. et al., (2007) ¹⁶⁾
	NCI-H716	· GLP-1 secretion (\uparrow)	Kim K. et al., (2014) ⁴⁰⁾
G-Rb3	MIN6 pancreatic β -cell	· Insulin secretion, GLT2, cellular ATP (\uparrow)	Gu J. et al., (2013) ¹⁷⁾
	HepG2 cells	· Hepatic gluconeogenesis (\downarrow) · AMPK activity (\uparrow)	Meng F. et al., (2017) ²⁴⁾
G-Re	Human HepG2 hepatocytes	· Hepatic glucose production (\downarrow) · activation of AMPK	Quan H. Y. et al., (2012) ²²⁾
	3T3-L1 adipocytes	· Glucose uptake, GLUT4 expression (\uparrow) · Insulin resistance (\downarrow) · Expression of JNK and NF- κ B activation (\downarrow)	Zhang Z. et al., (2008) ³⁶⁾
G-Rg1	HepG2 cells	· Hepatic glucose production (\downarrow) · Glucose-6-phosphatase (G6Pase) and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) activities (\downarrow)	Kim S. J. et al., (2010) ²⁶⁾
G-Rg3, Re	3T3-L1 adipocytes	· Glucose uptake, GLUT4 (\uparrow) · Expression of IRS-1 and PI3K-110 α protein (\uparrow)	Lee O. H. et al., (2011) ³⁰⁾
G-Rk1, Rg5 mixture	3T3-L1 adipocytes	· Amelioration of insulin resistance (endoplasmic reticulum stress conditions)	Ponnuraj S. P. et al., (2014) ⁴¹⁾
Comp-K G-Rg1	Caco-2 cells	· Glucose transport rate: Comp-K (\uparrow), G-Rg1 (\downarrow) · Na ⁺ /glucose cotransporter 1 (SGLT1) · Gene expression: Comp-K or G-Rg1 (\uparrow)	Chang T. C. et al., (2007) ³¹⁾
G-Rg5, Rk1 mixture	3T3-L1 adipocytes	· Lipid droplet accumulation, TG content (\downarrow) · STAT3, PPAR γ and CEBP α · Protein expression (\downarrow)	Simu, S. Y. et al., (2017) ⁴²⁾
Malonyl ginsenosides	L6 myotubes	· Glucose consumption (\uparrow) · AMPK α 2 β 1 γ 1 (\uparrow)	Qiu S. et al., (2017) ⁴⁷⁾

*G-E: ginseng extract; KRG-Ex.: Korean red ginseng extract; FG-Ex.: fermented ginseng extract; BG-Ex.: black ginseng extract; Comp-K; compound K; IRS2: insulin receptor substrate-2; STZ: streptozotocin; NF- κ B: nuclear factor- κ B; INOS: Inducible nitric oxide synthase; COX-2; prostaglandin-endoperoxide synthase-2; TNF- α ; tumor necrosis factor alpha; GLUT: Glucose transporter; p-: phosphorylated-; IRS1: Insulin Receptor Substrate-1; AMPK: adenosine monophosphate (AMP)- activated protein kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; PKB: protein kinase B; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; UCP-1: uncoupling protein; PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; PRDM16: PR domain containing 16; PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma; MAPK: mitogen-activated protein kinase; TG: total glycerin; GLP-1: glucagon-like peptide-1; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; CEBP α : CCAAT-enhancer-binding protein- α ; (\uparrow): stimulatory effect; (\downarrow): inhibitory effect.

췌장세포 배양실험을 통한 섬세포 보호 및 인슐린분비 촉진 - 2형당뇨병 발생에 β -세포 기능 부전과 인슐린 저항성이 중요 요인으로 알려지고 있다.⁹⁾ 랫드의 췌장섬 배양실험에서 인삼/홍삼추출물 첨가는 인슐린분비 및 β -세포 증식 촉진 효과를 보였다.¹⁰⁾ 이러한 효과는 β -세포기능에 중요한 역할을 하는 인슐린 수용체 기질-2(IRS-2)와 포도당인산화 효소(glucokinase)의 활성화를 통해 발현되었다.^{11,12)} 또한 β -cell line(MIN6N8 cell)에서 인삼 추출물 처리는 cytokine 유도 apoptosis를 억제하는 효과를 보였으며, 이러한 효과 기전은 NO, ROS생성 저하와 세포사멸에 관여하는 p53/p21, caspases와 poly(ADP-ribose) polymerase(PARP)의 발현의 억제와 관련되었다.¹³⁾ 췌장세포에서 G-Rg3는 p44/42 mitogen-activated protein kinases(MAPK) 활성화를 통한 베타세포 사멸 억제¹⁴⁾와 AMP-activated protein kinase(AMPK) 활성화를 통한 인슐린분비 촉진효과를 보였다.¹⁵⁾ G-Rb1의 대사체 성분인 Compound-K(C-K)은 HIT-T15 세포 배양실험에서 인슐린 분비촉진효과를 보였으며¹⁶⁾ 이러한 효과는 칼륨 채널 개방제(K⁺ Channel Opener)인 diazoxide 처리에 의해 완전 소실되는 것으로 보아 ATP의존성 K⁺이온통로의 억제를 통해 유도되는 것으로 여겨졌다. 또한 MIN6 β -cells에서 C-K는 glucose transporter isoform-2(GLUT2)의 발현을 증가시키고 인슐린분비를 촉진하였다.¹⁷⁾ G-Rg1은 protein kinase A(PKA) 활성화를 통한 β -세포 사멸 억제 등 췌장세포 기능부전에 유용한 효과를 보였다.¹⁸⁾ Rattus pancreatic β -cell line, Rin-m5F를 이용한 실험에서 20 mM의 G-Rb1 또는 G-Rg1 처리는 NO(nitric oxide) 생성을 억제하고 세포 사멸 유도 관련 유전자(Bax, Fas 및 Caspase-3)를 조절함으로써 고농도 포도당(25 mM)/cytokines(IL-1 β , 1000 U/mL TNF- α , 1000 U/mL IFN- γ)으로 유도되는 베타 세포 사멸을 억제하였다. 이들 유전자 중 G-Rg1은 Fas 유전자 발현을, G-Rb1은 Caspase-3 유전자 발현을 감소시켰다. 이로써 Fas 신호 경로와 미토콘드리아 스트레스는 대부분 G-Rg1의 항당뇨병 효과와 관련이 있으며 G-Rb1은 Caspase-3 경로에 관여하는 것으로 여겨졌다.¹⁹⁾ Rin-m5F세포 실험계에서 STZ-유도 췌장세포 손상에 대한 발효삼 추출물 처리는 NF- κ B 신호경로의 활성화 억제를 통해 iNOS, COX-2, TNF- α 유전자 발현의 감소를 유도하여 췌장세포의 손상 방어 효과를 보였다.²⁰⁾

간세포 배양실험을 통한 포도당 신생억제 - 간세포주(H4IIE, HepG2) 배양실험에서 G-Rb2와 G-Re, G-Rg1은 AMPK 활성화를 통해 포도당 신생억제 효과를 보였다.^{21,22)} AMPK는 세포내 에너지 항상성 유지에 센서 역할을 하는 주요 효소로서 AMPK 활성화는 지방산 산화를 촉진하고 포도당과 콜레스테롤, 중성지방 생성을 감소시킨다. 따라서 2형 당뇨병이나 대사질환의 중요한 약리학적 표적(target)이 되고 있다.²³⁾ G-Rb3와 C-K는 AMPK 활성화와 PPAR γ

coactivator 1 α (PGC-1 α), hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α), forkhead box class O1(FOXO1) 활성 감소를 통해 간의 포도당 신생을 억제하였으며, 이러한 억제 효과는 AMPK 저해제에 의해 부분적으로 저해되었다.^{24,25)} G-Rg1은 HepG2 세포에서 간 포도당 신생을 억제하였고, 포도당생성 주요 효소(Gluconeogenic enzymes)인 glucose-6-phosphatase(G6Pase)와 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)의 활성을 억제하였다. 이러한 효과는 포도당생성 효소의 주요 전사인자인 liver kinase B1(LKB1), AMPK, FoxO1의 인산화 유도에 의해 발현되는 것으로 여겨졌다.²⁶⁾

지방세포 및 근관세포 등을 통한 포도당 수송 및 흡수 촉진 - 조직에서 인슐린에 의해 매개되는 포도당 수송은 전신의 포도당 항상성 유지에 필수적이다. 지방세포와 근육세포는 고도로 인슐린에 민감한 세포들이다. 포도당 수송은 혈당 수준을 조절하는데 중요한 역할을 한다.²⁷⁾ 포도당 수송체(transporter)는 2종류 즉 농도차이에 따른 확산적 방식의 당 수송체인 glucose transporters(GLUTs)와 농도구배에 따라 능동적 수송을 담당하는 sodium-glucose cotransporters(SGLTs)가 있다. 인슐린 민감성 지방세포(3T3-L1)와 근관세포(C2C12 myotubes)에서 G-Rb1처리는 포도당 수송체인 GLUT1, GLUT4의 수송과 단백질 발현을 증가시키고 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3-K)/AKT 신호전달 경로의 활성화를 유도하였다.^{28,29)} 최근 흑삼이나 고온처리 가공삼의 중요 성분인 G-Rg3는 지방세포에서 포도당 흡수를 촉진하고 GLUT4 발현을 증가시켰다. 이러한 효과는 Insulin Receptor Substrate 1(IRS-1)의 발현과 PI3K 신호전달 경로의 활성화를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.³⁰⁾ 그런데 Caco-2 세포 실험계에서 PPD계 사포닌의 주요 장내세균 대사체인 C-K는 포도당 흡수를 촉진하는 효과를 보였으나 G-Rg1은 억제 효과를 보였다. 이러한 억제효과는 포도당 수송체 중 GLUTs가 아닌 SGLT1 단백질 발현의 조절을 통해 촉진 또는 억제효과를 나타내었다.³¹⁾ Na⁺/글루코스 공수송체(SGLT1)는 장상피 세포에서 포도당 섭취를 담당하며^{32,33)} 장내 SGLT1 수준이 당뇨병 환자에서 유의하게 증가하여 당뇨병의 발병 기전과 양의 상관관계가 있음이 밝혀졌다.³⁴⁾ 따라서 장내 SGLT1 발현 수준을 감소시킬 수 있는 표적 치료제의 개발이 중요하다. *In vivo*에서 G-Rg1투여(20 mg/kg, po, mice) 및 *in vitro*(Caco-2 cells), G-Rg1 첨가(0.1 μ M)에서 SGLT1 유전자 발현을 억제함으로써 장내 포도당 흡수를 효과적으로 감소시킨다는 것이 관찰되었다. 또한 G-Rg1에 의한 SGLT1 발현의 감소는 표피성장인자 수용체(EGFR)-cAMP 응답 요소(CRE)-결합단백질(CREB) 신호전달 경로의 억제를 통해 발현됨이 제시되었다.³⁵⁾ 3T3-L1 세포에서 G-Re 처리는 포도당 흡수 증가와 인슐린 저항성을 감소시켰다.³⁶⁾ 백색지방조직(WAT)의 갈색지방화는 비만 및 관련 동반질환의 예방과 관련되는데, 3T3-L1 지방세포에서

G-Rb1(10 μ M)은 포도당 흡수를 증가시키고 uncoupling protein-1(UCP-1), PPAR γ coactivator 1 α (PGC-1 α), PRD1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16(PRDM16)의 mRNA의 발현 촉진 그리고 PPAR γ 발현의 유도를 통해 지방세포의 갈변을 촉진하는 것으로 보고되었다.³⁷⁾ 3T3-L1 adipocytes에서 G-Rg3 처리(20-80 mM)는 에너지대사 조절 센서 역할을 하는 AMPK 활성화와 지방산 생성에 관여하는 PPAR- γ 의 억제를 통해 지방세포 분화를 억제하여 항비만 효과를 발현하는 것으로 여겨졌다.³⁸⁾ 또한 C-K와 G-Rg1는 AMPK와 PI3K 신호전달 경로의 활성화를 통해 GLUT4의 포도당 흡수를 촉진하고, TG 축적을 억제하여 인슐린 유사 효과를 보였다.³⁹⁾ 더욱이 C-K처리(10, 50, and 100 μ M)는 장내분비세포주(NCI-H716 cells)에서 GLP-1분비를 용량 의존적으로 촉진하였다.⁴⁰⁾ 인삼의 반복적 열처리에 의해 생성되는 G-Rk1와 G-Rg5의 혼합물이 인슐린저항성 세포 모델인 3T3-L1 지방세포 배양실험에서 인슐린 유사성장인자 수용체-2(insulin-like growth factor receptor-2: IGF-2R)의 결합부위를 증가시키고 포도당 이용률을 촉진시켜 인슐린 저항성을 개선시키는 효과를 보였다. 더욱이 ERS(Endoplasmic reticulum stress)는 인슐린 신호전달 경로를 손상시켜 당뇨병 상태를 악화시키는 것으로 알려져 있는데 G-Rk1+G-Rg5 처리(50 μ M)는 ERS에 대한 잠재적 보호기능 보였다.⁴¹⁾ G-Rg5/Rk1 처리는 3T3-L1 지방 세포주에서 지방생성 마커인 STAT3, PPAR- γ , CCAAT enhancer-binding protein- α (CEBP- α) 발현의 신호전달 경로의 하향 조절에 의해 지방 항성(anti-adipogenic activity)을 보였다.⁴²⁾ 근관배양세포(C2C12 myotubes) 실험에서 G-Rc는 근육세포내로 포도당 유입촉진 효과를 보였고, 이러한 효과는 AMPK, P38 mitogen-activated protein kinases(p38 MAPK) 활성화에 의해 유도되는 것으로 제시되었다.⁴³⁾ 또한 근관세포에서 흑삼 추출물은 AMPK, silent information regulator 1(Sirt1), PI3-K 신호전달 경로의 활성화를 통해 포도당 흡수를 촉진하였으며,⁴⁴⁾ 흑삼 추출물 중 다량 함유되어 있는 G-Rg3도 인슐린 분비와 AMPK 활성화 효과를 보였으며, 그 효과는 20(S)-Rg3가 20(R)-Rg3보다 우수하였다.⁴⁵⁾ L6 myotubes 배

양실험에서 G-Rg3는 IRS-1과 GLUT4의 발현을 자극하여 인슐린 신호전달과 포도당 섭취를 향상시키는 효과를 보였다.⁴⁶⁾ 인삼 꽃봉오리로부터 분리된 malonylginsenosides, malonylfloral-ginsenosides에서도 근관세포(L6 myotubes)의 포도당 소비 촉진과 AMPK 아형인 AMPK α 2 β 1 γ 1을 활성화 효과가 관찰되었다.⁴⁷⁾ Park MJ 등은 신사구체 간질세포(mesangial cells) 배양실험을 통해 G-Rb1, Rb2, Rg3 처리는 포도당 부하로 야기되는 fibronectin 함량 증가를 억제하는 효과를 관찰하였다. 피브로넥틴(fibronectin) 함량 증가는 당뇨병성 신증의 주요 특징으로 알려져 있다. 특히 G-Rb1이 강한 활성을 보였으며, 이는 포도당 부하에 의한 mitogen-activated protein kinase(MAPK), p38MAPK, Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase(JNK/SAPK), Akt의 인산화의 억제(MAPK-Akt signaling cascade의 억제)를 통해 발현되는 것으로 보였다.⁴⁸⁾ 또한 G-Rh2는 고평도당 첨가 배양 심근 세포(H9c2)에서 peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ)의 발현 감소를 회복시켰고, 신호 전달자와 전사 인자 3(signal transducer and activator of transcription 3: STAT3), connective tissue growth factor: CCN2), 피브로넥틴(fibronectin)을 포함한 섬유성 신호(fibrotic signals)의 단백질 수준의 증가를 억제하였다. 이로써 G-Rh2는 PPAR δ 신호전달을 증가시킴으로써 고혈당증으로 인한 심장 기능 손상과 심근 병증인 섬유화를 개선시키는 효과가 제시되었다.⁴⁹⁾

당뇨병 동물모델을 이용한 항당뇨 효과(In Vivo)

당뇨병 유도 실험동물 모델에서 인삼 추출물과 그 추출 성분들이 고혈당 감소효과를 보이고, 당대사(糖代謝)와 관련된 효소활성을 개선시키는 효과를 나타내었다. 장관에서 포도당의 흡수억제와 간에서 당 신생의 억제, 그리고 췌장에서 인슐린 분비촉진과 지방세포와 골격근에서 포도당 수송체 단백질 발현과 인슐린 저항성과 관련된 유전자 발현의 조절, 지방산 산화 촉진과 이상지질 개선 등을 통해 당뇨병에 유용성을 제시하는 많은 실험적 결과들이 보고되었으며, 그 결과들은 Table II에 요약하였다.

Table II. Antidiabetic effects of ginseng and ginseng extracts(*in vivo*)

Ginseng type	Animal model/dose	Effects and possible mechanisms	References
Ginseng radix and rootlet	KKay mice (500 mg/kg, po, 4 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Fasting blood glucose levels (\downarrow) · Intestinal glucose absorption (\downarrow) · Hepatic glucose-6-phosphatase (\downarrow) · PPAR-γ expression (\uparrow) 	Chung S. H. et al., (2001) ⁷⁶⁾
KRG	OLETF rats (200 mg/kg, po, 40 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Insulin sensitivity, AMPK activation (\uparrow) · Body weight, visceral fat mass (\downarrow) · Expression of PPAR-γ, α and GLUT4 (\uparrow) 	Lee H. J. et al., (2009) ⁸¹⁾
KRG	STZ-induced diabetic rats with retinopathy (200 mg/kg, po, 10 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Alleviating the mRNA levels of retinopathy-related genes 	Yang H. et al., (2016) ¹⁶³⁾

Table II. Continued

Ginseng type	Animal model/dose	Effects and possible mechanisms	References
KRG-Ex.	db/db mice (0.5% of diet)	· Blood glucose level and insulin resistance (↓) · Liver PPAR-α and adipose tissue PPAR-γ expression (↑)	Park M. Y. et al., (2005) ⁷⁹⁾
KRG-Ex.	STZ-induced T1D mice model (25mg/kg, po, 2 wks)	· Blood glucose levels (↓) · Restored insulin secretion and immune function	Hong Y. J. et al., (2012) ⁵⁰⁾
FG-Ex.	C57BLKsJ-db/db mice (0.1% of diet, po, 8 wks)	· OGTT: blood glucose level, HbA1c, AUC (↓), adiponectin and serum insulin (↑) · PPAR-γ2, GLUT2 mRNAs (↑), TNF-α and lymphocytes in pancreas (↓)	Jeon W. J. et al., (2013) ⁸³⁾
Ginsam	OLETF rats (300, 500 mg/kg, po, 8 wks)	· Fasting glucose and postprandial glucose level, Plasma insulin, HOMA-IR (↓) · Overall glucose excursion, glucose AUC (↓) · PPAR-γ, GLUT2, GLUT4 (↑) · AMPK phosphorylation (↑)	Lim S. et al., (2009) ⁸⁴⁾
KRG-Ex.	T2D-rat model (Goto-Kakizaki rats) (200 mg/kg, po, 12 wks)	· Blood glucose level (↓) · Adipose tissue: GLUT4 (↑), PTP-1B (↓) · Skeletal muscle: PTP-1B (↓) · Pancreata: insulin secretion (↑), Bax (↓), UCP-2 (↓), Cleaved PARP (↓)	Kim H. Y. & Kim K., (2012) ⁸⁸⁾
KRG	C57BL/KsJ db/db mice (100 mg/kg, po, 10 wks)	· Fasting blood glucose level (↓) · Insulin, insulin resistance index, HbA1c (↓) · Adiponectin and leptin level (↓) · AMPK and acetyl-CoA carboxylase(ACC) phosphorylation (↑)	Yuan H. D. et al., (2008) ⁸²⁾
KRG-Ex.	HFD-induced metabolic syndrome rat model	· Intracavernosal pressure(ICP)/mean arterial pressure (MAP)(%) (↑) · cGMP levels of the corpus cavernosum (↑)	Kim S. D. et al., (2013) ⁷¹⁾
KRG-Ex.	STZ-induced T1D mice model and T2D mice model(db/db mice) (100, 200 mg/kg, p.o, 8 wks)	· Improvement of auditory functional damage in type 2 diabetic mice than in type 1 diabetic mice model	Hong B. N. et al., (2013) ⁸⁶⁾
KRG	HFD-induced obese mice(KRG 500 mg/kg, po; rosiglitazone (ROSI): 15 mg/kg bw, po, 4 days)	· OGTT: glucose AUC (↓) - AUC lowering effect: KRG + ROSI > ROSI	Oh M. J. et al., (2017) ⁶⁷⁾
KRG	SD rat (200 mg/kg, po, 10 wks)	· Gene expression related to retinopathy (↓)	Yang H. et al., (2016) ¹⁶³⁾
KRG	C57BL/KsJ db/db mice (100 mg/kg, po, 12 wks)	· Fasting blood glucose, HbA1c, insulin, and LDL-C (↓) · mtDNA copy number (↑) · Inflammatory marker (IL-6, COX-2, and C-reactive protein) expression levels (↓)	Park J. K. et al., (2018) ⁷⁵⁾
FRG	Old-aged ob/ob mice (drinking water containing 0%, 0.5%, and 1.0% FRG, 16 wks)	· Body weight and blood glucose levels (↓) · mRNA expressions of IR, LPL, GLUT1, GLUT4, PPAR-γ, and PEPCK in the liver and in muscle (↑)	Cheon J. M. et al., (2015) ⁸⁵⁾
SG-Ex.	STZ-induced diabetic rat (50,100 mg/kg, po, 15 days)	· Water intake and urine excretion (↓) · Serum glucose, serum glycosylated protein and urinary protein levels (↓) · AGE formation, TBARS levels in the kidneys of diabetic rats (↓) · Expression of COX-2, iNOS, Nf-kB (↓)	Kang K. S. et al., (2006) ⁵¹⁾ & Kang K. S. et al., (2013) ⁷⁴⁾
BG	C57BLKS/J-db/db mice (300 mg/kg, ip, 6 wks)	· Fasting blood glucose level (↓) · Serum insulin level (↓)	Kang S. J. & Kim A. J. (2011) ⁹²⁾
BG-Ex.	STZ-induced diabetic mice model (200 mg, ig, 5 wks)	· Hyperglycemia (↓), insulin/glucose ratio (↑) · Improved islet architecture and β-cell function · The inhibition of β-cell apoptosis by suppression of Nf-kB signaling pathway in the pancreas	Kim J. H. et al., (2016) ⁹⁰⁾

Table II. Continued

Ginseng type	Animal model/dose	Effects and possible mechanisms	References
BG-Ex.	STZ-induced diabetic mice (300, 900 mg/kg, po, 5 wks)	· Fasting blood glucose level (↓), improved glucose tolerance · HbA1c, TG and T-C (↓) · G6pase, PEPCK (↓); GLUT2, GLUT4, Sirt6(↑); ACO, CPT1a, MCAD (↑)	Seo Y. S. et al., (2016) ⁴⁴⁾
BG-Ex.	HFD-fed mice (1, 3, 5% diet: po, 12 wks)	· Food intake (↓), BW gain (↓) · Fat accumulation(liver) (↓), liver lipid(↓)	Lee M. R. et al., (2013) ⁹⁴⁾
PRG	STZ-induced diabetic rats (500 mg/kg, po, 7 wks)	· Fasting blood glucose levels (↓) · Serum insulin level (↑), TG levels (↓)	Kim S. H. et al., (2008) ⁵²⁾
KRG	HFD-fed rats (200mg/kg, po, 18wks)	· Body weight, fat mass (↓) · Insulin sensitivity and insulin signalling (↑)	Lee S. H. et al., (2012) ⁷⁰⁾
	OLETEF rats (200 mg/kg, po, 32 wks)	· Expression of AMPK; ACC, PPAR α and glucose transport (GLUT)-4(in Skeletal Muscle and Liver) (↑)	Lee H. J. et al., (2007) ⁷⁸⁾
G-Ex.	STZ-induced diabetic rats (10, 50, 100, 200 mg/kg ip, 3 days)	· Body weight loss (↓) · Cell proliferation in the dentate gyrus (↑)	Lim B. V. et al., (2002) ⁵⁷⁾
G-Ex.	STZ-induced diabetic rats (10~100 mg/kg, ip, 5~10 days)	· Suppression of STZ-induced inhibition of c-Fos expression(hippocampus CA region) (c-Fos : a marker in the metabolic activity of neurons)	Jang M. H. et al., (2003) ⁵⁸⁾
KRG	STZ-induced diabetic rats (25~100 mg/kg, po, 6 wks)	· Ameliorated diabetes-induced renal dysfunction - Urea albumin, 8-OHdG, AGE and α -SMA expression(in renal tissue) (↓)	Kim C. S. et al., (2017) ⁶²⁾
PG	Fructose-rich diet rat (125 mg/kg, po, 3 days)	· Glucose, insulin level(↓), insulin sensitivity (↑) · Delayed the development of insulin resistance	Liu T. P. et al., (2005) ⁶⁹⁾
PG	High-fat (HF) diet-fed mice(0.5g/kg diet)	· Body fat mass gain (↓); fatty acid oxidation (↑); improved glucose tolerance · Insulin sensitivity (↑), plasma insulin and leptin (↓) · Expression of C/EBP α and PPAR γ (↓)	Li X. et al., (2014) ⁶⁴⁾
PPG-Ex.	HFD-fed ICR mice (300 mg/ kg, po, 5 wks)	· OGTT: fasting plasma glucose, insulin and HOMA-IR (↓) · Phosphorylation of AMPK and GLUT4 expression (↑)	Yuan H. D. et al., (2011) ²⁰⁾
PPG-Ex.	HFD mice (75 mg/kg, 150 mg/kg, and 300 mg/kg, po, 5 wks)	· BW gain (↓), epididymal fat (↓), adipocyte size (↓) · FBG (↓), insulin (↓), HOMA-IR (↓) · Muscle p-AMPK (↑), p-ACC (↑), GLUT4 (↑)	Yuan H. D. et al., (2012) ⁷²⁾
GL-EX.	HFD-induced mice (250, 500 mg/kg, po, 8 wks)	· Levels of plasma glucose, insulin, TG, TC (↓) · Phosphorylation of AMPK and acetyl-CoA carboxylase (↑) · PPAR- α and CD36 expression (lipogenesis and fatty acid uptake gene) (↑)	Yuan H. D. et al (2010) ⁹⁵⁾
TGCG	ob/ob mice(i.p: 100, 200 mg/kg; po : 150, 300 mg/g, 12 days)	· Fasting blood glucose levels (↓) · Improved glucose tolerance · Body weight (↓)	Xie J. T. et al., (2005) ⁹⁷⁾
GB-Ex.	Aged C57BL/6 (15 months old) (0.05% of diet, po, 24 or 32 wks)	· Serum insulin and HOMA-IR levels (↓) · Phosphorylation of IRS-1, Akt (↑) · Expressions of FOXO1 and PPAR- γ (↑)	Seo E. et al., (2015) ¹⁰²⁾

*KRG: Korean red ginseng; KRG-Ex.: Korean red ginseng extract; FG-Ex.: fermented ginseng extract; ginsam: vinegar extract from Panax ginseng; SG-Ex.: heat-processed Panax ginseng extract at 120°C; BG-Ex.: black ginseng extract; G-Ex.: ginseng extract; PG: Panax notoginseng; PPG-Ex. : Pectinase-processed ginseng extract; GL-Ex.: Ginseng Leaf Extract; TGCG: total ginsenosides in Chinese ginseng; GB-Ex.: ginseng berry extract; OGTT: oral glucose tolerance test; HbA1c: glycosylated hemoglobin; AUC: area under the curve; HOMA-IR: homeostasis model assesment of insulin resistance; PTB-1B: protein tyrosine phosphatase 1B; Bax: Bcl-2-associated X protein; UCP-2: Uncoupling protein-2; ROSI: Rosiglitazone; PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase; AGE: advanced glycation endproduct; TBARS: thiobarbituric acid-reactive substances; ACO: acyl-CoA oxidase; CPT1a: carnitine palmitoyl transferase 1a; MCAD: mitochondrial medium chain acyl-CoA dehydrogenase; (↑): stimulatory effect; (↓): inhibitory effect.

인삼추출물의 효과

당뇨 유발물질 유도 당뇨병 모델 동물 - 당뇨병 유발물질인 STZ를 투여하기 전 홍삼추출물 투여(25 mg/kg/day, po, 2주)는 혈당 수치의 저하와 인슐린 분비기능 회복과 함께 당뇨마우스의 면역기능의 항상성 유지, 특히 STZ로 유도되는 췌장조직의 파괴를 억제하여 홍삼추출물은 당뇨병 발생의 예방적 효과를 보였다.⁵⁰⁾ STZ 유도 당뇨병 랫드 모델에서 고온증상으로 제조된 홍삼 추출물투여는(100 mg/kg, 15일간 경구 투여)군에서 사료와 물 섭취량, 그리고 뇨 배설량의 감소 등 당뇨증상이 개선되었고, 혈당치 저하와 당화 단백질 및 뇨단백질 함량이 감소되었다. 그리고 NF- κ B, COX-2, iNOS 등 염증성 단백질의 발현감소를 비롯한 산화적 스트레스와 관련한 신장에서 당화최종산물(AGEs)과 TBA 반응물질의 감소를 보였다. 이로써 홍삼추출물은 당뇨병성 산화적 스트레스에 의한 신기능 손상의 예방/치료에 유용성이 있음을 보여주었다.⁵¹⁾ 또한 STZ 유도 당뇨병 랫드 시험에서 팽화 홍삼은 혈당감소, 혈중 인슐린 농도 증가, 중성지방 함량의 저하 효과를 보였다.⁵²⁾ 한편 인삼의 기억/학습 기능 개선효과가 다수 보고되었다.^{53,54)} 당뇨병은 뇌의 구조적/기능적 변화에 영향을 미칠 수 있고, 뇌 해마 부위는 기억학습에 중요한 역할을 한다.⁵⁵⁾ 당뇨병 랫드에서도 기억력 손상과 뇌해마 치상회(dentate gyrus) 부위의 세포증식이 유의하게 감소됨이 보고되었다.⁵⁶⁾ 이에 Lim BV 등은 STZ 유도 당뇨병 랫드 실험에서 인삼추출물 투여(10~200 mg/kg, 5~10일, 복강투여)는 치상회 부위의 세포 증식을 촉진하는 효과를 보였고, 체중감소도 억제되었다.⁵⁷⁾ 또한 인삼 추출물 투여가 STZ로 유도되는 당뇨병 랫드의 고혈당으로 인한 뇌해마 조직의 c-Fos 단백질(뇌신경세포 활성화 지표)발현의 감소를 억제하는 효과가 있음이 보고되었다.⁵⁸⁾ 이러한 결과들은 당뇨병의 중추신경계 합병증의 회복에 인삼의 유용성을 시사해 준다. 당뇨병 인지기능 장애에서 고혈당은 뇌기능과 구조적 이상을 초래하는 독성 영향을 줄 수 있다.⁵⁹⁾ 소포체(endoplasmic reticulum) 스트레스는 다양한 신경 퇴행성 질환에 관여한다. 뇌해마신경세포 배양실험을 통해 G-Rb1은 protein kinase RNA-like ER kinase(PERK)와 glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β), glucocorticoid synthase kinase 3 β (GSK3 β)의 인산화를 억제하여 소포체 성 스트레스(ER stress)로 유도되는 C/EBP homologous protein(CHOP)의 감소를 유도하여 신경세포 손상을 보호하여 인지기능 장애를 개선할 수 있음을 제안되었다.⁶⁰⁾ 또한 G-Rd와 G-Rh2는 성장교세포(astrocytes) 배양 실험계에서 세포 생존력을 향상시키고 인슐린 신호전달 장애를 개선하며 세포사멸을 억제하였다. 따라서 G-Rd와 G-Rh2는 당뇨병에 의한 신경퇴화 예방효과와 가능성을 보여 주었다.⁶¹⁾ STZ 유발 당뇨병 쥐에서 당뇨병 관련 신장 기능 장애에 대한 펙티나아제(pectinase)를 처리한 홍삼추출물(GS-E3D)투여(25, 50, 100

mg/kg/일, po, 6주) 효과를 조사하였다. GS-E3D를 투여한 당뇨병 쥐에서 요중 알부민, 8-OHdG(8-hydroxydeoxyguanosine) 및 AGEs의 수치가 감소되었고, mesangial expansion, 신장에 AGEs 축적 및 α -SMA(α -smooth muscle actin) 발현이 유의하게 억제되었다. 또한 GS-E3D 투여는 AGEs 및 산화적 스트레스를 억제함으로써 당뇨병성 신증의 모든 증상을 용량 의존적으로 개선시켰다. 이러한 결과는 GS-E3D를 식품 보충제로 사용하면 당뇨로 인한 신장 기능장애의 치료 가능성을 보여 주었다.⁶²⁾

고지방식이(HFD) 비만 유도 동물 - 인슐린 저항성을 주요 특징으로 하는 대사증후군(metabolic syndrome)은 놀라운 속도로 증가하여 전 세계적으로 대중 및 임상의 주요 문제가 되고 있다. 대사 증후군은 비만, 고혈당증, 고지질 혈증 및 고혈압을 포함하는 상호 연관된 질환군으로 대표된다.⁶³⁾ 고지방 식이로 유도된 대사증후군 유사 동물모델을 제작하여 인삼/홍삼 추출물의 효과를 검증하였다. 고지방식이 비만 마우스에서 인삼섭취(0.5 g/kg, diet, 15주)는 체중과 체지방 증가 억제, 내당능과 인슐린 감수성 및 leptin 감수성의 개선, 혈압저하, 간 지방산 산화 촉진 등의 효과를 보여 비만과 인슐린 저항성 발생 예방효과가 있음이 관찰되었다.⁶⁴⁾ 대사증후군 마우스 모델을 이용하여 식초처리 가공삼 추출물(ginsam:GS)과 관행 제조된 인삼(GR) 추출물의 효과를 비교한 결과, GR과 GS를 투여(500 mg/kg, po, 8주)는 고지방식이 마우스 대조군에 비해 인슐린 저항성이 각각 81%, 90% 감소하였다. 또한 주로 지방을 저장하는 백색지방 세포의 크기는 각각 67%, 80% 저하 되었고, 체중도 각각 53%, 86% 감소되어, GR 보다 GS의 활성이 강한 것으로 관찰되었다. 특히 GS 중에는 GR 보다 G-Rg3 함유 조성이 현저히 높아(4.05 vs 0.24%), G-Rg3가 대사증후군의 효과/활성에 관여하는 것으로 여겨졌다.⁶⁵⁾ 또한 고려홍삼 추출물(KRG-Ex) 투여(500 mg/kg, po, 4일)와 PPAR γ activator인 로시글리타존(rosiglitazone:ROSI)과 병용시 ROSI 단독 투여군에 비해 경구포도당 부하검사(OGTTs)결과 포도당 AUC의 유의한 감소효과를 보였고, 지방세포의 size 감소, 지방조직에서 대식세포 감소와 Ccl2 유전자 발현 감소를 통해 내당능(glucose tolerance)의 증가 효과를 보였다. Ccl2 유전자는 M1 macrophages의 표지자로서, 비만에서 인슐린 저항성 유도와 지방조직으로 대식세포 침투에 중요한 역할을 한다.⁶⁶⁾ 이로써 KRG-Ex는 ROSI와 병용시 포도당 조절효과의 상승 가능성이 제시되었다.⁶⁷⁾ 고과당 식이(high-fructose diet) 식이 유도 대사장애 rats에서 발효 홍삼(FRG) 투여(250 mg/kg, po, 8주)는 체중, 간 중량, 부고환 지방 중량 및 지방세포 크기의 증가를 유의하게 억제했다. 더욱이, FRG는 고지혈증 및 고혈압과 같은 대사 장애의 발생을 유의하게 예방하였다. 또한 FRG 투여로 고과당 섭취로 인한 중성지방의 간 축적의 증가가 억제되었고, 대동맥에서 혈관수축물질인

endothelin-1(ET-1)과 접착단백질 분자의 발현 감소에 의해 내피 기능 장애를 완화시켰고, 근육에서 인슐린 수용체 기질-1(IRS-1) 및 GLUT4의 현저한 상향 조절을 유도하였다. 이러한 결과는 고과당 식이 랫드에서 FRG가 비만, 이상 지질 혈증, 고혈압 및 지방간 개선 등 대사증후군에 발효홍삼의 유용한 효과를 시사하였다.⁶⁸⁾ Liu TP 등도 고과당 식이 랫드에 인삼투여(125 mg/kg, po, 3일)는 혈장 포도당과 인슐린 민감성 개선 효과를 보고하였다.⁶⁹⁾ 또한 Lee SH 등의 조사에서도 KRG의 장기 투여(200mg/kg, po, 18주)는 고지방 식이 유도 비만 랫드에서 유의한 체중 감소와 체지방 감소를 유도하였고 인슐린 감수성을 증가시켰다. 이러한 인슐린 민감성 증가는 골격근에서 IR/IRS-1/Akt/Glut4 신호전달의 활성화를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.⁷⁰⁾ 한편 고혈압쥐(SHR)를 이용한 고지방식으로 대사 증후군 모델에서 KRG-Ex.투여(100 mg/kg, gastric tube: ig, 12주)는 음경해면체 내압(intracavernosal pressure)/MAP(mean arterial pressure) 비율의 증가와 음경해면체의 cGMP 수치가 증가되어 발기력이 향상되었다.⁷¹⁾ 고지방식이 마우스에서 pectinase 처리 인삼추출물(GINST) 투여(75, 150, 300 mg/kg, po, 5주)는 먹이 섭취량과 체중 감소, 부고환 지방 감소 및 지방세포의 크기 감소, 공복시 혈당, 인슐린 및 HOMA-IR, 더욱이 근육조직에서 p-AMPK, p-ACC, GLUT4의 유전자 발현을 촉진하였다. 이로써 인삼추출물(GINST)은 AMPK-Glut4 signaling pathway의 활성화를 통해 항당뇨 효과를 발현하는 것으로 여겨졌다.⁷²⁾ 또한 고지방식 랫드에 KRG 투여(1 g/kg, po, 2주)는 혈장 중 인슐린과 포도당 및 유리 지방산 함량은 유의하게 저하였고, 간과 근육에서 TG 함량의 저하를 유도하였다. 그러나 골격근에서 포도당 흡수에는 영향을 미치지 않아 골격근의 인슐린 저항성에는 영향을 미치지 않은 것으로 여겨졌다.⁷³⁾ 당뇨병성 신증은 1형 또는 2형 당뇨병 환자에서 심각한 합병증 중 하나이지만 현재 치료법은 여전히 만족스럽지 못하다. Kang KS 등은 당뇨병성 신장 손상에 대한 고온증삼(선삼) 추출물 효과를 조사하였다. STZ 유도 당뇨병 랫드에서 선삼추출물 투여(50, 100 mg/kg, 15일)는 혈청 포도당, 당화 단백질과 요중 단백질 수치를 감소시켰고, 아올리 당뇨 쥐의 신장에서 당화 최종 대사산물(AGE) 생성과 지질과산화물(TBARS) 함량을 현저히 감소시켰다. 더욱이 고혈당으로 유도된 신장에서 COX-2와 iNOS 과발현을 감소시켰다. 이로써 당뇨병 쥐에서 증가된 산화적 스트레스를 억제하여 신장 손상을 예방하는 효과를 발현하는 것으로 여겨졌다.⁵¹⁾ 동연구자들은 이러한 동물 모델에서 인삼의 당뇨병성 신장 손상에 대한 보호 효과는 열처리에 의해 현저하게 개선되었고, 열처리에 의한 주요 활성 성분은 극성이 낮은 ginsenoside(20(S)-Rg3, 20(R)-Rg3, Rg5, Rk1)와 maltol로서, 이들 농도는 열처리 온도에 따라 유의하게 증가하였다. 특히 이들 중에서 ginsenoside

20(S)-Rg3 및 maltol은 산화적 스트레스에 의해 활성화된 염증 경로 및 당화 산물의 저해를 통해 당뇨병성 신증의 예방적 효과를 보이는 선삼의 주요 활성성분이 제시되었다.⁷⁴⁾

유전적 2형 당뇨병 모델 동물 - 2형 당뇨병 모델 마우스(C57BL/KsJ db/db mice)와 정상 대조 마우스(C57BL/KsJ db/+ mice)를 이용한 실험에서 홍삼 투여(100 mg/kg, po, 12주)는 공복 시 혈당, HbA1c, insulin, LDL-cholesterol 함량이 비투여군에 비해 저하되었다. Mitochondrial DNA(mtDNA) copy number는 비투여군에 비해 증가되었고, 근육조직에서 염증지표(IL-6, COX-2, C-reactive protein)도 홍삼투여로 저하되었다. 이로써 홍삼은 미토콘드리아 기능의 유지 및 항염증효과를 통해 대사 프로파일에 유용한 효과를 나타내는 것으로 여겨졌다.⁷⁵⁾ 2형 당뇨병 동물모델인 KKAY mice 실험에서 백삼과 백미삼 투여(500 mg/kg, 4주간 경구투여)는 공복 시 혈당저하 효과를 보였다. 인삼의 이러한 항고혈당 효과는 소장에서 포도당 흡수억제 및 간의 G6pase 활성 억제와 PPAR- γ 단백질 발현의 활성화를 통해 나타나는 것으로 보여졌다.⁷⁶⁾ PPAR- α 는 지방산 산화를 조절하는데 결정적인 역할을 한다.⁷⁷⁾ 유전적 당뇨 질환 동물모델인 OLETF rats에서 고려홍삼 투여(200 mg/kg, po, 32주)와 db/db 마우스에서 고려홍삼 투여(0.5% w/w diet, 12주)는 PPAR- α 의 활성화를 통해 지방산의 산화 및 에너지 소비를 증가시키는 효과를 보였다.^{78,79)} 또한 고려홍삼(13주, 5% w/w 인삼) 처리는 지방산 산화와 에너지 소비를 촉진 시켰으며, db/db 생쥐의 PGC-1 α mRNA 수준의 상향 조절을 수반했다.⁸⁰⁾ 2형 당뇨병 실험쥐인 OLETF rat를 이용한 KRG의 장기투여(200 mg/kg, po, 40주)는 체중 및 내장 지방 감소와 PGC-1 α , nuclear respiratory factor-1(NRF-1), cytochrome c oxidase-4, 그리고 GLUT4 단백질 발현의 증가를 통한 인슐린 민감성을 개선시켰다. 또한 랫드의 골격근에서 acetylcoenzyme A carboxylase(ACCs)의 인산화와 AMPK의 활성화를 통한 지방산 산화를 촉진함으로써 내당능을 향상시켰다. 이로써 KRG은 AMPK 활성화를 통한 랫드의 2형 당뇨병 발생을 예방하고 인슐린 저항성을 개선시키는 효과를 보여주었다.⁸¹⁾ 2형 당뇨병 동물모델인 db/db 마우스 시험에서 KRG추출물^{79,82)}과 발효삼추출물⁸³⁾ 투여는 혈당저하, HbA1c 감소, 인슐린분비 촉진 및 인슐린저항성 개선, GLUT4 단백질의 증가를 보였고, 이들 효과의 분자기전으로 AMP-activated protein kinase(AMPK)와 PPARs 단백질 발현의 증가가 제시되었다. 또한 Lee HJ 등은 KRG의 인슐린 저항성 개선과 항당뇨 효과가 AMPK 활성화를 통해 매개되는지를 조사하였다. OLETF rats에서 KRG의 만성 투여(200 mg/kg, po, 32주)는 간과 골격근 조직에서 AMPK와 ACC의 인산화(phosphorylation) 촉진과 PPAR α 과 GLUT4 발현을 증가시켰다. 이러한 결과는 KRG는 골격근에서 AMPK 활성화 경로를 통해 지방산 산화를 증가시킴으로써

고혈당, 고지혈증, 인슐린 저항성 개선, 나아가 2형 당뇨병과 대사증후군 발생 예방에 기여하는 것으로 여겨졌다.⁷⁸⁾

G-Rg3 함량(약 4%)이 높은 인삼의 식초 추출물(ginsam)을 제조하여 인슐린 저항성 비만 동물모델인 OLETF rats에서 ginsam 투여(300 mg/kg, 500 mg/kg, 8주)는 대조군에 비해 공복 및 식후 혈당치의 유의한 감소를 보였다. 당부하 검사(GTT) 결과, ginsam 투여군은 혈당 변동폭(glucose excursion)이 감소(21.5%)되어 내당능 개선 효과를 보였으며, 혈장 인슐린 농도의 유의한 저하와 함께 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR)도 저하되었다. 또한 GLUT2와 GLUT4, PPAR- γ 의 발현과 AMPK 인산화가 촉진되었다. 특히 ginsam 처리군은 대조군에 비해 체중 감소가 현저하였다(60% 감소). 이러한 결과로부터 인삼추출물(ginsam)은 당 및 지방 대사에 관여하는 유전자 발현을 조절함으로써 당대사와 체중관리에 유용한 효과를 나타내었다.⁸⁴⁾

노령 비만 랫핀 결핍(B6.V-Lepob, ob/ob) 2형 당뇨 모델 마우스에 대한 발효 홍삼추출물(FRG)의 항비만 효과와 항당뇨 효과를 조사하였다. 실험동물을 세 그룹으로 나누고 0%, 0.5% 및 1.0% FRG 투여(16주)는 체중과 혈당 수치가 감소되었고 TG, T-C, fatty acid 함량의 감소와 간, 근육에서의 IR, LPL(Lipoprotein lipase), GLUT1, GLUT4, PPAR- γ , PEPCK의 mRNA 발현을 증가시켰다. 그런데 FRG는 항비만 효과보다는 혈당감소와 인슐린 저항성을 개선시키는 항당뇨 효과에 중요한 역할을 하는 것으로 보였다.⁸⁵⁾ 2형 당뇨병 마우스(db/db mice)에서 KRG 추출물 투여(100, 200 mg/kg, po, 8주)는 청력변이(hearing threshold shift), 청각유발전위 반응잠시의 지연 및 신호 강도의 감소를 개선시키는 효과가 관찰되어 당뇨병성 청력 손실에 효과적인 것으로 보였다.⁸⁶⁾ UCP-2와 PTB-1B는 인슐린 저항성 관련 단백질로서 protein tyrosine phosphatase(PTB-1B)는 인슐린과 랫핀 신호경로를 하향조절하며 비만 및 당뇨병의 중요한 발생기전에도 관여한다.⁸⁷⁾ 당뇨병 랫드(Goto-Kakizaki rats)에서 홍삼추출물(200 mg/kg, p.o, 12주) 투여는 혈당저하와 지방조직의 포도당 수송체 단백질 GLUT4와 인슐린 생성이 증가되었고, 지방조직과 골격근에서(PTP-1B)와 췌장에서 UCP-2 단백질 발현이 하향 조절되었다.⁸⁸⁾ 이로써 인삼/홍삼 추출물은 고혈당증, 지질이상, 인슐린 저항성 개선에 도움이 될 것으로 여겨졌다.

흑삼 추출물의 효과 - 흑삼은 1회 증삼하여 제조되는 홍삼과는 다르게 3회 이상 반복해서 증삼하여 제조함으로 그 성분조성에 차이가 있다. 특히 G-Rb1, -Rb2, -Rc, -Re, -Rg1 등과 같은 인삼 본래 사포닌성분은 홍삼이 많으나, 홍삼에 미량 존재하는 G-Rg3, G-Rg5 등과 같은 prosapogenin 성분들이 흑삼에서 현저히 높은 것이 특징이다.⁸⁹⁾ 최근 실험적으로 유도된 당뇨 마우스에서 흑삼 추출물의 전 투여(200 mg/kg, ig, 5주간)는 혈당수치의 증가를 감소시키고, 당뇨병 발

생을 지연시켰고, 인슐린/포도당 비율의 증가와 내당능(glucose tolerance)을 개선시키는 효과를 보였다. 또한 췌장의 β -세포기능을 개선시키고, 췌장 인슐린 함량을 유의하게 증가시키는 효과를 보였으며, 췌장 β -세포의 세포사멸이 억제되었다. 이러한 세포사멸 억제 효과는 염증성 사이토카인-유도, NF-kB-매개 신호전달 경로의 억제를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다. 더욱이 본 실험에 사용된 흑삼과 홍삼추출물의 비교에서는 흑삼의 항당뇨 효과가 홍삼보다 더욱 강력하였다.⁹⁰⁾ STZ-유도 당뇨병 모델에서 G-Rg3 조성 함량이 높은 흑삼 추출물 투여(5 mg/kg, po, 3주)는 고혈당 감소 효과를 보였으며(300 mg/dL \rightarrow 102 mg/dL), 혈당 감소는 해당작용이나 지방산 합성에 관여하는 glucokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD), acetyl CoA carboxylase (ACC) 등의 효소활성 증대에 기인되는 것으로 여겨졌다.⁹¹⁾ 유전적 당뇨 마우스(db/db mice)를 이용하여 6주간 백삼과 흑삼을 각각 300 mg/kg 용량으로 투여한 후 포도당 부하 검사 결과 공복 혈당치와 인슐린 농도는 흑삼투여군에서 유의적으로 저하되어 백삼보다 흑삼이 더욱 효과적이었다.⁹²⁾ 당뇨모델 쥐(db/db mice)에서 흑삼추출물 투여(10 mg/kg, po, 6주)는 대조군에 비해 혈청 HDL 콜레스테롤 함량은 유의적으로 증가된 반면, 중성지질(triglyceride: TG)과 nonesterified fatty acid(NEFA) 함량은 감소되었다. 간조직 관찰에서도 흑삼 추출물 투여군에서는 지방세포 비대, 괴사 및 염증현상이 관찰되지 않았다.⁹³⁾ STZ 유도 당뇨 마우스에서 흑삼 추출물 투여(300, 900 mg/kg, po, 5주)는 공복시 혈당과 당내성을 개선하였다. 또한 당화 혈색소와 TG, TC의 저하하였으며, 근육조직에서 포도당 흡수와 관련되는 GLUT1, GLUT4의 증가와 지방산 산화와 관련되는 Acyl CoA oxidase, 그리고 Carnitine palmitoyltransferase 1a(CPT1a), mitochondrial medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)의 유전자 발현을 증가시켰다.⁴⁴⁾ 고지방식이 마우스에서 흑삼추출물 투여(1, 3, 5% diet, po, 12주)는 체중의 감소, 간의 지방축적 감소 및 백색지방조직 감소를 보여 항비만 효과를 나타내는 것으로 여겨졌다.⁹⁴⁾

인삼의 잎과 열매추출물의 효과 - 인삼 뿌리 이외의 잎과 열매 추출물에서도 당뇨병 유도 동물모델에서 혈당 저하, 내당능 개선, 체중감소 등의 항당뇨 효과를 보여주었다. 고지방식이로 유도된 고혈당증 유발 마우스(C57BL/6J)에서 인삼 잎 추출물(GLE)투여(250, 500 mg/kg, po, 8주)는 혈당 수치와 TG, TC 및 비에스테르화 지방산(NEFA)함량을 저하시켰다. GLE 처리는 AMPK와 그 기질인 acetyl-CoA carboxylase의 인산화를 촉진시켰고, 지방 분해 및 지방산 섭취 유전자(PPAR- α , CD36) 발현의 증가와 단백질과 지방산으로부터 포도당을 생성하는데 관여하는 효소인 phosphoenolpyruvate carboxykinase 유전자 발현은 감소하였다. 이로써 GLE는 고혈당을 완화시키고 포도당 신생을

억제하고 AMPK 활성화를 통해 lipolysis를 자극하여 고지혈증을 개선시키는 효과가 제시되었다.⁹⁵⁾ Xie JT 등도 비만/당뇨 모델 마우스(db/db mice)에서 인삼잎과 줄기사포닌 총사포닌 혼합물 투여(200 mg/kg, ip, 12일)는 혈당감소와 포도당 내성을 개선하고 유의한 체중 감소효과를 관찰하고 인삼잎과 줄기 총사포닌 혼합물의 항당뇨 및 항비만 효과를 보고하였다.^{96,97)} 또한 db/db mice에서 인삼 열매추출물(GBE) 투여(150 mg/kg, ip, 12 일)로 대조군 대비 공복시 혈당과 포도당 AUC가 유의하게 저하되고, 체중도 유의하게 감소되었다.⁹⁸⁾ ob/ob 마우스를 이용한 인삼뿌리와 열매추출물의 항당뇨 및 항비만 효과를 동일 투여 용량(150 mg/kg, 12일)에서 비교한 결과 인삼 뿌리에 비해 GBE가 혈당 및 포도당 AUC 감소효과가 뿌리보다 컸으며 체중감소 효과도 우수하였다. 이로써 GBE의 항당뇨 및 항비만효과가 뿌리 추출물보다 더욱 현저하였다.⁹⁹⁾ 진세노사이드 profile도 서로 다르고 진세노사이드 함량도 GBE가 뿌리추출물보다 높았다.¹⁰⁰⁾ STZ 유도 당뇨병 마우스에 GBE 투여(100 또는 200 mg/kg, po, 10주)는 혈당 조절을 개선하고 베타 세포 증식을 증가시켜 인슐린 분비를 증가시켰다.¹⁰¹⁾ 더욱이 최근 Seo 등은 노령마우스(C57BL/6 mice)에서 GBE(0.05% 사료 첨가)을 장기간(6개월, 8개월) 투여한 결과, 혈청 인슐린 수치의 유의한 저하와 함께 인슐린 저항성의 지표인 HOMA-IR 수치의 유의한 감소를 관찰하였다. 또한 GBE는 췌장섬의 과비대를 억제하였고, 마우스의 근육조직에서 인슐린 신호전달에 관여하는 IRS-1과 protein kinase B(AKT) 단백질 발현과 노화와 인슐린 저항성 관련 유전자 단백질로 알려진 FOXO1과 PPAR γ 단백질 발현도 증가되었다. 이러한 결과로부터 GBE 투여는 IRS-1과 AKT의 활성을 증가시켜 노령마우스에서 인슐린 민감성을 개선시키는데 기여하는 것으로 여겨졌다.¹⁰²⁾ 비만 당뇨병 C57BL/6J ob/ob 마우스에서 GBE투여(150 mg/kg, ip, 12일) 투여는 정상 혈당을 유지하여 포도당 내성이 현저히 개선되었다. 또한 에너지 방출과 체온의 유의한 증가와 콜레스테롤 감소 효과를 보였다. 인삼 열매 추출물의 구성 성분 중 G-Re가 항당뇨 작용에 중요한 역할을 하는 것으로 간주되었다.¹⁰³⁾ 고지방식이 요법으로 유도된 2형당뇨병 비만마우스(C57BL/6)에서 GBE의 에틸아세테이트 분획(GBEF)을 20, 50 mg/kg용량으로 4주간 경구투여한 결과, 공복 혈당 수치를 감소시키고 고혈당증을 개선시켰다. 또한 인지기능 검사(Y-미로, 수동 회피 및 모리스 수미로 검사)한 결과 GBEF 처리 마우스는 인지 기능이 향상되었고, 뇌 조직에서 AChE 활성과 MDA의 수치가 감소되었다.¹⁰⁴⁾

인삼 성분의 항당뇨 효과(In Vivo)

인삼 사포닌 분획물의 효과 - 인삼 사포닌 분획물은 대

부분 부탄올 추출물로서 일명 조(粗)사포닌(crude saponin)이라고도 하며, 일종의 사포닌 혼합물로서 이 중에서는 비사포닌 물질도 혼입되어 있다. 사포닌 순도는 대략 50~60% 정도가 된다. 이에 대한 항당뇨 효과시험 결과는 Table II에 요약하였다. 과량의 만성적 알코올 섭취는 2형 당뇨병 발생 위험을 증가시킨다. 알코올 만성 투여로 유도되는 당뇨병 랫드에 대한 인삼사포닌 투여 효과를 조사하였다. 5% 알코올을 12주간 투여(ip)한 랫드(LETO rats와 OLETF rats)에서 쥐의 부고환과 장간막 지방조직의 무게는 대조군에 비해 감소되었다. 또한 sGPT와 콜레스테롤 분비농도 사포닌 분획물 투여군에서 유의하게 감소하였고, 췌장섬에서 인슐린의 발현도 증가되었다. 이로써 인삼사포닌 투여는 만성적 에탄올 섭취로 유도되는 당뇨병 진행을 완화시키는 도움이 될 수 있는 것으로 여겨졌다.¹⁰⁵⁾ 한편 수삼이나 백삼 특유 성분으로 존재하는 산성사포닌인 malonyl ginsenosides (MGR)의 항당뇨효과를 조사하였다. 고지방 또는 STZ 유도 당뇨병 랫드에 MGR 단기(120 mg/kg, iv, 4일) 또는 만성 투여(50, 100 mg/kg, ip, 3 주)는 공복시 혈당감소와 인슐린 민감성 개선 효과를 보였다.^{106,107)}

개별 진세노사이드의 효과와 작용 기전 - 인삼 성분의 분리기술의 진보에 따라 1980년 이후 순수 분리된 개별 진세노사이드에 대한 항당뇨작용과 그 분자기전에 대한 연구가 광범위하게 추진되었다. 지금까지의 주요 연구결과를 Table III에 요약하였다.

- **G-Rb1:** 고지방식이 2형당뇨병 마우스 모델에서 G-Rb1 (10 mg/kg, ip, 1주)는 공복 혈당, 포도당 내성 감소와 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type I(11 β -HSD1)의 억제를 통해 인슐린 저항성을 개선시키는 효과를 보였다. db/db mice에서도 G-Rb1 투여(20 mg/kg, ip, 14일)는 인슐린 저항지수(HOMA-IR)을 유의하게 감소시켰고, 공복시혈당(FBG), 공복 인슐린(fasting insulin; FINS)의 감소경향을 보였다.²⁹⁾ 고지방식이 비만 마우스에서 G-Rb1(10 mg/kg, ip, 4주)는 체중감소, 체지방감소, 에너지 배출을 증가시켰고, 공복시 혈당과 당내성을 개선시켰다. 이러한 효과는 G-Rb1의 PI3K/Akt 신호 경로를 활성화와 시상하부에서 식욕촉진 신경펩티드(Neuropeptide-Y:NPY)의 유전자발현을 억제하여 발현되는 것으로 여겨졌다.¹⁰⁸⁾ 마른 쥐(lean rats)와 비만쥐에 G-Rb1투여(10 mg/kg, ip, 5일)는 포도당 내성과 인슐린 저항성을 개선하였다. 또한 간에서 phosphoenolpyruvate carboxykinase(PECK)와 glucose-6-phosphatase(glu-6-pase)의 mRNA 발현을 억제함으로써 포도당 생산을 억제하였다. 더욱이 G-Rb1은 AMPK 인산화와 GLUT4 발현을 증가시켜 골격근에서 포도당 흡수를 촉진하였다. 아울러 이러한 효과의 분자기전으로 G-Rb1은 AMPK신호의 하위 표적 분자인 TBC1D4 단백질의 인산화 증가를 통한 AMPK 활성화에 의해 발현되는 것으로 여겨졌다.¹⁰⁹⁾

Table III. Antidiabetic effect of ginseng saponin mixture and ginsenosides(*in vivo*)

Ginseng types	Animal model (ginseng dose)	Effects and possible mechanisms	References
PPD & PPT-type saponins	HFD and STZ-induced T2DM mice, (50, 150 mg/kg, ip, 4 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Fasting blood glucose(↓), improved glucose tolerance and insulin resistance. · TC, TG, LDL-C (↓) · Pro-inflammatory cytokines(TNF-a and IL-6) in serum level and gene expression in liver level (↓) · SOD (↑) and MDA (↓) in the serum 	Deng J. et al., (2017) ¹²⁵⁾
	HFD induced obese rat, Lean Rats(standard diet) (1 mg/kg, ip, 5 days)	<ul style="list-style-type: none"> · Insulin sensitivity, whole-body glucose uptake, glycogen synthesis (↑) · AMPKα phosphorylation, GLUT4 levels, and TBC1D4 phosphorylation (↑) 	Shen L. et al., (2015) ¹⁰⁹⁾
G-Rb1	HFD-fed Long-Evans rats (10 mg/kg, ip, 4 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Hepatic fat accumulation (↓) · Fatty acid oxidation via (↑) · CPT-1 activity (↑) 	Shen L. et al., (2013) ¹⁸³⁾
	Libitum-fed rats and HFD-induced obese rats (G-Rb1, 0, 2.5, 5, 10, or 20 mg/kg, acute administration, ip) and 10 mg/kg, ip, 28 days)	<ul style="list-style-type: none"> · Libitum-fed rats (Acute Rb1 administration, ≥ 5 mg/kg, ip): food intake (↓) · HFD-induced obese rats (G-Rb1 10mg/kg, ip): food intake and body weight gain, body fat (↓), FBG, BG, glucose AUC, PI (↓) · Activation of PI3K/Akt signaling pathway 	Xiong Y. et al., (2010) ¹⁰⁸⁾
	HFD-induced mouse model for T2D (10 mg/kg, ip, 1 wk)	<ul style="list-style-type: none"> · Fasting blood glucose, glucose tolerance and insulin resistance (↓) · 11β-HSD1 (↓) 	Song B. et al., (2017) ¹⁸⁴⁾
G-Rb2	C57BLKS/J-db/db mice (10 mg/kg, ip, 4 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Improved glucose tolerance, decreased hepatic lipid accumulation · Restored hepatic autophagy · Expression of Sirt1 and phosphorylation of AMPK(↑) 	Huang Q. et al., (2017) ¹¹⁰⁾
	HFD-fed and STZ- induced diabetic rats (10, 15, 20 mg/kg, ip, 12 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Levels of the antioxidants in serum and myocardium: SOD and CAT (↑), MDA (↓) · Attenuated myocardial apoptosis: caspase-3 (↓), Bcl-xL (↑) 	Yu H. T. et al., (2015) ¹¹³⁾
	High fat and sugar diet, STZ-induced diabetic rats (10, 15, 20 mg/kg, ip, 12 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Improved the parameters of cardiac function: LVEF, LVFS and E/A (↓); and LVEDD or LVPWD (↑) · Reduced myocardial lesions: apoptotic myocardial cells (↓) 	Yu H. et al., (2016) ¹¹⁴⁾
G-Rg1	HFD-mice (300, 500 mg/kg po, 8wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Fasting blood glucose(↓), improved glucose tolerance and insulin resistance. · Activation of the AMPK pathway 	Li J. B. et al., (2018) ¹¹⁵⁾
	T2-DM rat model	<ul style="list-style-type: none"> · Blood glucose level and insulin resistance index (↓) · Blood lipid profile (T-C, TG, LDL-C) (↓) · Improved liver function · Antiapoptotic effect, inhibition of JNK activity, and suppression of inflammation 	Tian W. et al., (2017) ¹¹⁶⁾
	HFD-fed mice and glucagon-challenged C57BL/6J mice (50 mg/kg, po)	<ul style="list-style-type: none"> · Glucogenesis and blood glucose level (↓) · G6Pase and PEPCK gene expression (↓) · Suppressed hepatic glucagon response via regulation of Akt/FoxO1 	Liu Q. et al., (2017) ¹¹⁸⁾
G-Re	Diabetic ob/ob mice (7, 20, 60 mg/kg, ip, 5~12 days)	<ul style="list-style-type: none"> · Fasting blood glucose levels (↓) · Serum insulin levels and glucose tolerance, insulin sensitivity (↑) 	Xie J. T. et al., (2005) ⁹⁶⁾
	HFD-fed rat (40 mg/kg, ip, 2 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Improved insulin resistance through inhibition of JNK and NF-κB activation 	Zhang Z. et al., (2008) ³⁶⁾
	STZ- induced diabetic rats (40 mg/kg, ip, 2 days), or 20 mg/kg, po, 4 wks)	<ul style="list-style-type: none"> · Blood glucose, T-C and TG levels (↓) · Protective effects against oxidative stress in the eye and kidney of diabetic rats. · Significantly lowered C-reactive protein (CRP) and alleviation of inflammation 	Cho W. C. et al., (2006a, 2006b) ^{185), 186)}

Table III. Continued

Ginseng types	Animal model (ginseng dose)	Effects and possible mechanisms	References
	HFD-fed mice (C57BL/6J) (5,10,20 mg/kg, po, 3 wks)	· Blood glucose and TG levels (↓) · Protection of hepatic steatosis	Quan H. Y. et al., (2012) ²²⁾
	HFD-induced insulin resistance in C57BL/6 mice (5,10,20 mg/kg, ig, 4 wks)	· Fasting blood glucose level (↓) · Improved Lipid profile · Improved cognitive dysfunction - Regulation ACh, AChE, and antioxidant systems in the mouse brains	Kim J. M. et al., (2017) ¹¹⁹⁾
	High- sucrose- high- fat diet, alloxan or STZ -induced T1DM and T2DM rat model (20 mg/kg, po, 8 wks)	· Blood glucose, TC, TG, Lp(a), VEGF, IL-6, phosphorylated(p)p38, pERK1/2 and pJNK (↓) · Insulin and HDL levels (↑) · Antiangiopathy effects via activation of p38MAPK, ERK1/2 and JNK signaling	Shi Y. et al., (2016) ¹²⁰⁾
	STZ- induced diabetic rats (5, 10, and 20 mg/kg, po, 15 days)	· Beneficial effects on diabetic renal damage - Serum glucose, glycosylated protein (↓) - AGE and TBARS (↓)	Kang K. S. et al., (2008) ¹²³⁾
	LETO rats and OLETF rat (5, 10 mg/kg, po, 50 days)	· Prevention of progression of renal damage and dysfunction in type 2 diabetic rats - Blood glucose, TG, T-C, TBARS (↓) - Urinary protein (↓), Creatinine clearance (↑), iNOS and N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine protein expressions (↓)	Kang K. S. et al., (2010) ¹²⁴⁾
G-Rg3	ICR mice(<i>in vivo</i>) (12.5, 25 mg/kg, po) C2C12 myotubes (<i>in vitro</i>)	· Oral glucose Tolerance Test (OGTT) - Blood glucose level and AUC (↓) · Insulin secretion, phosphorylation of AMPK and acetyl-CoA carboxylase (ACC) (↑)	Park M. W. et al., (2008) ⁴⁵⁾
	STZ- induced diabetic rats (10, 100 mg/kg, po, 3 months)	· ICP/mean arterial pressure value (↑) · Apoptotic index in corpus cavernosum cells (↓) · Significant changes in the expression of cleaved caspase3, bcl-2, bcl-xl, PECAM1, SMA and SOD or MDA level · Prevented degeneration of neurons in the dorsal nerves and exert an antioxidant effect in the corpus cavernosum	Liu T. et al., (2015) ¹²¹⁾
	NCI-H716cells(<i>in vitro</i>), T2DM-mouse(db/dbmice) (0.5 mg/kg, po)	· <i>In vitro</i> : glucagon-like peptide-1(GLP-1) (↑) · <i>In vivo</i> (OGTT): plasma GLP-1 and plasma insulin levels level (↑)	Kim K. S. et al., (2015) ¹²²⁾
	Fructose-rich chow-fed rats (1.0 mg/kg, iv, 3 times daily, 3 or 10 days)	· Plasma glucose level, AUC of glucose and insulin (↓) · Delayed the development of insulin resistance and improved insulin sensitivity	Lee W. K. et al., (2007) ¹²⁷⁾
	Wistar rats (0.1-1.0 mg/kg, iv)	· Plasma glucose level (↓), plasma insulin levels (↑)	Lee W. K. et al., (2006) ¹²⁶⁾
G-Rh2	STZ-induced model of T1D rats (5 mg/kg, ip, 28 days)	· FBG, heart weight/body weight(HW/BW) (↓) · Improved cardiac performance; attenuated cardiac fibrosis - Improved cardiac function and fibrosis by increasing PPARδ signaling	Lo S. H. et al., (2017) ⁴⁹⁾
	C57BL/6J mice with 70% partial pancreatectomy (1 mg/kg, ip, 14 days)	· Improved glycemia and glucose tolerance · Serum insulin level, β-cell proliferation (↑), β-cell apoptosis (↓) · Activation of Akt and PDX-1 and inactivation of Foxo1	Wang Y. et al., (2012) ¹²⁸⁾
	Rats with insulin resistance induced by fructose-rich chow (1 mg/kg, iv, tid, 10 days)	· Delayed the development of insulin resistance - Insulin sensitivity (↑)	Lee W. K. et al., (2007) ¹²⁷⁾

Table III. Continued

Ginseng types	Animal model (ginseng dose)	Effects and possible mechanisms	References
G-Rg5	HFD-fed mice	· Endogenous glucose production (↓) · Inhibition of the glucagon response · Suppressing succinate/HIF-1 α induction	Xiao N. et al., (2017) ¹³⁰
	Diabetic db/db mice CK(10 mg/kg)+ Mefomin(150 mg/kg), (po, 8 wks)	· Plasma glucose level, plasma insulin level and HOMA-IR index (↓) - Combination therapy was more effective	Yoon S. H. et al., (2007) ¹⁴⁰
	Diabetic rats by high fat diet and STZ (7wks)	· FBG, TC, TG, LDL-C, BUN, UA, Scr and MDA: (↓); HDL-C and GSH, SOD and GSH-PX (↑) · TGF- β 1 in renal tissue damage (↓) · Pathological changes in renal tissue (↓)	Shao X. et al., (2015) ¹³⁶
	Rat model of T2DM with insulin resistance using HFD and STZ (300, 100 and 30 mg/kg, po)	· Oral glucose tolerance test (OGTT) - FBG, TG and TC (↓) - FINS, insulin sensitivity (ISI) (↑) - Improved glucose tolerance - Expression of InsR, IRS1, PI3Kp85, pAkt and Glut4 in skeletal muscle tissue (↑)	Jiang S. et al., (2014) ¹³²
Comp-K (C-K)	ICR(12,5 or 25mg/kg before OGTT) db/db mice (10, 20 mg/kg, po, 25 days)	· Oral glucose tolerance test (OGTT) - Plasma glucose level (↓) - Insulin secretion (↑) - Improved glucose toleranc · Gene expression profiling study in the liver and adipose tissues - Hepatic glucose utilization in the liver (↑) - Improved insulin sensitivity through - Plasma adiponectin levels (↑)	Han G. C. et al., (2007) ¹⁶
	STZ-induced diabetic mice with islet transplantation (20 mg/kg, po, 10 days)	· Prolonged islet allograft survival · T cell-mediated immune responses and inflammatory cell infiltration (↓) · IL-2 and INF- γ secretion (↓) · Proliferation of naïve T cells (↓) · Synergistic effects of C-K plus sub rapamycin treatment on diabetic mice	Ma P. F. et al., (2014) ¹³⁵
	High fat diet combined with STZ injection: T2D mice model(<i>in vivo</i>), HepG2 hepatocytes(<i>in vitro</i>)	· The expression of PEPCK and G6Pase in the liver and in HepG2 hepatocytes · PGC-1 α , HNF-4 α and FOXO1 (↓) · AMPK activity (↑) · Hepatic gluconeogenesis (↓)	Wei S. et al., (2015) ²⁵
Malonyl ginsenoside	STZ-induced diabetic rats (120 mg/kg, iv, 4 days)	· Fasting blood glucose level (↓) · Improvement in glucose tolerance	Liu Z. et al., (2009) ¹⁰⁶
	HFD and STZ-induced diabetic rats (50, 100 mg/kg, ip, 3 wks)	· fasting blood glucose (FBG) (↓) · Improvement of insulin sensitivity · TG, T-C (↓)	Liu Z. et al., (2013) ¹⁰⁷

*(↑): stimulatory effect; (↓): inhibitory effect.

• **G-Rb2:** 비만 당뇨병 모델 마우스(db/db mouse)에서 G-Rb2 투여(10 mg/kg, ip, 4주)는 포도당 내성과 인슐린 민감성의 개선과 간의 지질 축적을 감소시켰다. 또한 G-Rb2 장기투여는 silent information regulator 1(Sirt1) 및 AMPK 신호전달 경로의 활성화를 통해 db/db 마우스의 손상된 자가소화작용(autophagy)을 회복시켜 간의 지방축적과 포도당 내성을 개선시키는 효과를 보였다.¹¹⁰ 자가소화작용은 세포소기관의 기능과 인슐린 신호조절에 중요한 역할을 하며 간의 자식작용 손상은 간 지방축적을 증가시키는 것으로 알

려지고 있다.^{111,112}

• **G-Rg1:** 고지방 식이 및 STZ-유도 당뇨 랫드에서 G-Rg1 투여(10, 15, 20 mg/kg, ip, 12주)는 산화적 스트레스 감소(혈청 및 심근조직의 SOD, CAT 활성 촉진, MDA 함량 감소)와 심근세포의 세포사를 억제(Caspase-3 감소, Bcl-xL 증가)하여 당뇨병성 심혈관 장애의 예방/치료에 잠재적 효능이 기대되었다.¹¹³ 또한 G-Rg1 투여(10, 15, 20 mg/kg, ip, 12주)는 glucose-regulated protein78(GRP78), C/EPB homologous protein(CHOP)의 감소와 caspase-12 protein의

억제를 통한 심근세포사 감소와 심근 병변의 감소가 관찰되어 G-Rg1은 당뇨병성 심근 병증을 경감시키는 효능이 시사되었다.¹¹⁴⁾ 고지방식이 마우스에서 G-Rg1 투여(300, 500 mg/kg, po, 8주)는 공복시 및 식후 혈당감소와 당내성과 비만 관련 인슐린저항성을 개선하였다. 또한 G-Rg1은 *in vivo* (HFD-mice) 및 *in vitro* (C2C12 근육세포)에서 AMPK 경로를 활성화시켜 당내성과 인슐린저항성을 개선시켰다.¹¹⁵⁾ 2형 당뇨병 rat model에서 G-Rg1은 혈당과 인슐린 저항성 지수의 감소, 항세포사멸효과(antiapoptotic effect, JNK 활성화 억제)와 항염증 효과, 그리고 혈청 지질 및 간기능 개선 효과를 보였다.¹¹⁶⁾ 당뇨병성 뇌경색 랫드 모델(diabetic ischemia rat model)을 이용하여 G-Rg1 나노 입자(PHRO: 입자 크기: 79 ± 18 nm)는 뇌조직의 BBB를 관통하여 뇌 경색 용적의 감소와 신경회복을 촉진하는 효과가 관찰되었다. 이로써 G-Rg1 나노입자는 당뇨병성 뇌경색에 대한 임상적 치료 가능성이 기대되었다.¹¹⁷⁾ 고지방식이 및 glucagon 유도 모델 마우스에서 G-Rg1(50 mg/kg, po) 투여는 간에서 당 신생의 억제와 혈당 함량을 저하시켰다. 또한 G-Rg1은 당 신생 율속 효소인 G6Pase와 PEPCK 유전자 발현을 억제하고, Akt/FoxO1 조절작용을 통해 간 glucagon response를 억제하여 포도당생성 저하 효과를 발현하는 것으로 여겨졌다.¹¹⁸⁾

• **G-Re:** 고지방 식이로 유도된 인슐린 저항성 마우스 (C57BL/6 mice)에서 G-Re(5~10 mg/kg, ig, 4주)는 공복시 혈당감소와 뇌 인슐린 저항성을 개선, 그리고 뇌에서 acetylcholine(ACh)과 acetylcholinesterase(AChE)의 조절과 항산화시스템의 조절을 통해 인지장애를 개선시키는 효과를 보였다.¹¹⁹⁾ 8주간 고지방식이 투여 후 alloxan 투여에 의한 1형 당뇨병(T1DM) 유도 및 STZ 투여에 의한 2형 당뇨병(T2DM) 랫드 모델에서 G-Re투여(20 mg/kg, po, 8주)는 혈당, TC, TG, lipoprotein(a)(Lp-a), VEGF, IL-6, 인산화된 (p)-p38, p-ERK1/2 및 p-JNK의 수치의 감소와, 인슐린과 HDL 수치를 증가시켰다. 이로써 G-Re는 p38 MAPK, ERK1/2 및 JNK 신호전달을 통해 T1DM 및 T2DM의 초기 단계에서 혈관 보호 효과(anti-angiopathy effects)를 나타낼 수 있음을 보여 주었다.¹²⁰⁾ 또한 고지방 식이 마우스에서 G-Re투여(5, 10, 20 mg/kg, po, 3주)는 혈당과 TG 수치의 현저한 감소로 간지방증(hepatic steatosis)을 예방하였다. 인체 간암세포주(HepG2 cells)를 이용한 *in vitro*에서 G-Re 처리는 지방산합성에 관여하는 sterol regulatory element binding protein-1c(SREBP-1c)와 그의 표적유전자인 fatty acid synthase(FAS), stearoyl-CoA desaturase-1(SCD1)의 전사조절을 억제하였으며 이러한 효과는 AMPK의 활성화를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다. 이로써 G-Re는 AMPK의 활성화를 통해 고혈당증과 고지혈증을 개선하고 인슐린 저항성과 이상 지질 혈증을 가진 제2형 당뇨병 환자에게 유익한 효과가 시사되었다.²²⁾ 또한 Zhang 등은 G-Re의 항당뇨 효

과 기전 구명을 위해 *in vitro*(3T3-L1 cells) 처리 및 *in vivo* (HFD-유도 랫드) 투여실험(40 mg/kg, ip, 2주)에서 G-Re 처리는 포도당 흡수를 촉진하고 인슐린 신호전달을 활성화시켰으며, 더욱 G-Re는 JNK와 NF- κ B의 활성화 억제를 통해 인슐린 저항성을 감소시키는 효과를 보였다.³⁶⁾

• **G-Rg3:** STZ 유도 당뇨병 rats에서 G-Rg3 투여(10 mg/kg, 100 mg/kg, gavage feeding, 3개월)는 해면 신경 자극이 있는 평균 해면체 내 압력(ICP)/평균 동맥압 값은 대조군보다 유의하게 높았다. 해면체 내 SOD 및 MDA 생성의 변화와 세포의 세포 사멸 지수도 적었다. 이로써 음경 배부신경(dorsal nerves)에서 뉴런의 퇴행을 방지하고 쥐의 해면체에서 항산화 효과를 발휘하는 것으로 보인다.¹²¹⁾ 장내 분비세포주(NCI-H716)에서 G-Rg3, -Rh2, -Rg5, -Rk1가 강력한 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 분비 효과를 보였으며 그중에서 C-3와 C-20 위치에 당 분자가 부착된 G-Rg3처리가 가장 강한 효과를 보였다. 또한 2형 당뇨병 마우스 모델(db/db mice)에서 경구포도당 부하 검사 결과, G-Rg3(0.5 mg/kg, po)는 혈장 인슐린과 GLP-1 수치를 증가시켜 항고혈당 효과를 보였다. G-Rg3의 효과기전은 감미 수용체 매개 신호전달 경로(sweet taste receptor-mediated signal transduction pathway)를 통해 장내 내분비 세포에서 GLP-1 분비를 자극하여 항 고혈당 효과를 나타내는 것으로 여겨졌다.¹²²⁾ STZ 유도 당뇨병 랫드에 G-Rg3 투여(5, 10, and 20 mg/kg, po, 15일)는 당뇨병 랫드에서 증가된 혈당을 비롯한 당화단백질, 최종당화산물(AGE), 지질과산화물(TBARS)의 유의한 감소를 유도하여 당뇨병성 신증에 유용한 효과를 보였으며, 이러한 효과는 산화적 스트레스 방어효과와 관련되는 것으로 여겨졌다.¹²³⁾ 제2형 당뇨병 쥐(LETOF)에서 신장손상 진행에 미치는 고온증삼 가공인삼(HPG: 100 mg/kg)과 20(S)-Rg3(5, 10 mg/kg)의 50일간 경구투여 효과를 조사하였다. 그 결과 혈당(blood glucose), TG 및 TC 수치와 지질 과산화의 지표(TBARS)와 20(S)-Rg3 투여에 의해 유의하게 감소되었고, 당뇨병성 신장 병증의 지표인 요중 단백 수치(urinary protein level)도 유의하게 감소되었고, 크레아티닌청소율(Creatinine clearance)는 유의하게 증가되었다. 이로써 20(S)-Rg3이 산화 스트레스 및 진행된 당화 최종 생성물 형성을 억제하여 2형 당뇨병 쥐의 신장손상 및 기능장애의 진행을 예방한다는 과학적 증거가 제시되었다.¹²⁴⁾

• **PPD and PPT Saponins:** HFD와 STZ 유도 2형 당뇨병 모델 마우스에서 PPD saponins(G-Rg3(S), -Rg3(R), -Rk1, -Rg5 혼합물)와 PPT-type saponins인 G-Rh1(S), -Rh1(R), -Rk3, -Rh4의 혼합물 투여(50, 150 mg/kg, ip, 4 wks)는 공복혈당 감소, 당내성과 인슐린 저항성 개선, 혈중 T-C, TG, LDL-C의 감소, 전염증성 사이토카인(TNF- α and IL-6)의 감소, 혈중 SOD 증가 및 MDA의 저하를 유도하였다. 더욱이 PPD와 PPT 사포닌의 항당뇨 효과는 부분적으로 포도당 신

생에 관여하는 전사조절인자(PGC-1 α , PECK, G6Pase)의 유전자 발현의 억제와 또는 간 조직에서 microsomal triglyceride transfer protein(MTTP)와 같은 지방대사 유전자 발현의 축진을 통해 매개되는 것으로 여겨지고 있다.¹²⁵⁾

• **G-Rh2:** Rat에 G-Rh2의 투여(0.1~1.0 mg/kg, iv)는 용량 의존적 혈당감소와 혈장 인슐린 수준 및 혈장 C-펩타이드의 증가를 보였다.¹²⁶⁾ 고과당(high fructose) 식이 rats에서 G-Rh2의 반복 투여(1 mg/kg, 3회/1일, iv, 3일 연속)는 인슐린 저항성의 발생을 지연시켰다. STZ 유도된 당뇨병 쥐에서도 G-Rh2 투여(1 mg/kg, 3회/1일, iv, 10일)는 내인성 인슐린(endogenous insulin)의 혈당 강하 작용을 증가시켜 인슐린 감수성을 증가시키는 효과를 보였다.¹²⁷⁾ 70% 부분 췌장절제술을 시행한 쥐의 β -cell 재생에 의한 G-Rh2의 항 고혈당 효과를 측정하였다. G-Rh2 주사(1 mg/kg)는 β -cell의 증식을 증가와 세포 사멸비율을 감소시켰다. 이러한 효과는 G-Rh2의 Akt 및 베타세포에서 발현되는 중요 전사인자인 PDX-1(Pancreatic Duodenal Homeobox-1 Protein)의 활성화와 FoxO1의 불활성화와 세포주기 단백질의 조절을 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.¹²⁸⁾ 또한 3T3-L1 adipocyte에서 G-Rh2는 AMPK 신호 경로의 활성화를 통해 CPT-1와 UCP-2와 같은 지방분해 관련 유전자 발현을 유도하여 항비만 효과를 발현하였다.¹²⁹⁾ STZ 유도 당뇨병 랫드 모델에서 G-Rh2 투여(5 mg/kg, iv., 28일)는 공복 혈당과 심장무게/체중비의 증가가 경감되었고, 당뇨병 쥐의 심장기능을 향상시켰고, 조직검사 결과 심장 섬유증을 약화시켰다.⁴⁹⁾

• **G-Rg5:** 고지방식이(HFD-fed) 마우스에서 G-Rg5는 cAMP 축적을 감소시키고 간에서의 cAMP 반응요소결합 전사인자(cAMP-response element-binding protein: CREB)의 탈 인산화에 의해 당신생의 주요 인자인 PEPCK 및 G6Pase의 전사조절을 억제하며, 간세포에서 succinate 축적 및 Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)발현의 억제를 통해 glucagon 반응을 약화시키는 효과를 보였다.¹³⁰⁾ 신경염증 반응은 알츠하이머병(AD)의 병인에 중요한 역할을 한다.¹³¹⁾ STZ 유도 AD rats에서 G-Rg5 투여(5, 10, 20 mg/kg)는 신경염증 반응을 약화시켜(COX-2 및 INOS의 발현의 감소 유도) 기억 학습 장애를 개선시키는 효과를 보였다. 또한 G-Rg5 투여는 뇌해마 부위의 A β 침착 감소와 AchE의 감소 ChAT의 증가, IGF-1과 BDNF 발현 증가 효과를 보여 G-Rg5는 AD에 유용성이 시사되었다.⁶¹⁾

• **Compound-K:** HFD and STZ 유도 2형 당뇨병 모델 랫드에서 PPD 진세노사이드의 장내세균 대사체인 C-K 투여(30, 100, 300 mg/kg po)는 FBG, TG, TC의 저하, 공복시 혈중 인슐린(FINS)과 인슐린 민감성(ISI)의 증가, 골격근 조직에서 인슐린 수용체 유전자(InsR), IRS-1, PI3Kp85, pAkt, GIUT4의 단백질 발현의 증가를 촉진시켰다. 이로써 C-K의 혈당강하 작용은 PI3K/Akt 신호전달 경로와 밀접한 관련이

있는 인슐린 감수성의 개선에 의해 매개된다고 여겨졌다.¹³²⁾ 제1형 당뇨병은 췌장섬에서 인슐린분비 β 세포의 파괴로 인한 만성 자가면역질환이다.¹³³⁾ 췌장 이식은 인슐린 의존성을 감소시키지만 수술 부작용 위험도를 증가시킬 수 있다.¹³⁴⁾ Ma 등은 STZ 유도 당뇨병 마우스에서 췌도 이식 후 C-K 투여(20 mg/kg, po, 10일)는 T세포 매개 면역반응을 억제하고 NF-kB 관련 신호 및 무감작(anergy) 면역억제 효과에 관여하는 것으로 보였다. 또한, C-K는 Th1, IFN- γ 발현을 감소시키고 이식 관용의 유도에 중요한 역할을 하는 regulatory T cells(Tregs)의 생성을 증가시켰다. 더욱이 C-K는 췌도에 대한 독성이 낮고 치료용량 이하의 rapamycin과 병용시 강력한 상승효과를 보였다.¹³⁵⁾ Shao X 등의 실험결과에서도 고지방식이와 STZ투여로 유도된 당뇨병 rats에서 C-K 투여(7주)는 당뇨 쥐의 FBG, TC, TG, LDL-C, BUN, 요산(UA), 혈청 크레아티닌(SCr), 및 MDA를 감소시키는 반면 HDL-C, GSH, SOD 및 GSH-PX를 향상시켰다. 또한 C-K는 병리학적인 변화를 개선하고 신장 조직에서 형질전환증식인자(TGF- β 1) 단백질 발현을 감소시켰다.¹³⁶⁾ C-K는 *in vivo* 및 HepG2 세포에서 당 신생 관련 주요 효소(PEPCK, G6Pase)의 억제를 통한 항당뇨 효과가 제시되었다. 이에 대한 고지방식이와 STZ 유도 마우스 모델을 이용한 기전연구에서 C-K투여(30 mg/kg, po, 4주)는 PGC-1 α , hepatic nuclear factor 4 α (HNF-4 α), FOXO1의 발현을 감소시키면서 AMPK의 활성화를 현저하게 증가시켰다. 이로써 C-K의 간에서 당 신생 억제 효과는 부분적으로 AMPK 활성화를 통해 발현되는 것으로 여겨졌다.²⁵⁾ AMPK는 에너지대사의 주요 조절자로서 혈장, 간의 triglyceride 수치와 포도당 생성 관련 유전자 전사를 감소시킨다.¹³⁷⁾ ICR 생쥐를 이용한 경구 포도당 내성 검사에서 C-K의 단일 경구투여는 인슐린분비를 촉진하여 혈장 포도당 수치를 저하시키고 이러한 작용은 아마도 ATP에 민감한 K⁺채널의 차단과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. C57BL/KsJ db/db 마우스를 이용한 연구에서 C-K 투여는 용량 의존적 공복 혈당감소와 인슐린 증가로 포도당 내성을 개선시켰다. 동시에 C-K 처리는 췌장섬 세포 파괴를 방지하고 인슐린을 증가시켰다. 간과 지방조직의 유전자 발현 프로파일링 연구(gene expression profiling study)에서 C-K처리하는 간의 포도당 대사를, 간 내 포도당생성에서 포도당이용으로 전환했으며 혈장 adiponectin 수준을 증가시켜 인슐린 감수성을 향상시켰다.¹⁶⁾

한편 혈당 강하제인 MET(Metformin)은 2형 당뇨병 환자에서 혈당을 낮추기 위해 간세포에서 AMPK 활성화를 통해 포도당 신생을 줄이고 말초 glucose 섭취를 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 향상시키며 혈장 포도당 감소를 촉진한다.^{138,139)} db/db mice에서 C-K(10 mg/kg, po)는 메트포민(150 mg/kg)과 8주간 병용투여시 메트포민 단일 요법과 비교하여, 혈장 포도당 수치, 혈장 인슐린 수치 및 HOMA-

IR 지수를 낮추는데 보다 효과적이었다.¹⁴⁰⁾

당뇨병에 대한 임상효능

혈당조절 및 인슐린 저항성 개선 효과 - 건강인(n=7)을 피험자로 하여 이중맹검 교차시험법으로 고려홍삼(KRG, 2~6 g)과 위약을 교차로 투여하고 포도당 부하시험(50 g, OGTT) 결과, 포도당 곡선하 면적(AUC)의 유의한 감소를 보여 혈당저하 효과가 관찰되었다.¹⁴¹⁾ 이러한 실험결과를 기초로 실제 2형 당뇨병 환자(n=19)를 대상으로 고려홍삼의 장기투여 효과를 조사하였다. 이중맹검 교차시험법으로 고려홍삼을 6 g/일, 3개월간 통상적 치료요법과 병용한 결과, HbA1c의 감소 효과는 보이지 않았으나, 안전하게 양호한 혈당조절을 유지하였으며, 공복 시 혈당저하(-8~11%), 포도당 AUC의 감소(-27%)를 보였다. 또한 혈장 인슐린 농도 감소(-33~38%) 및 인슐린 민감성 지수의 개선(위약군 대비 +33%)효과를 보여, 당뇨병 관리의 보조요법으로 KRG의 유용성이 제시되었다.¹⁴²⁾ 2형 당뇨병 환자(식이요법과 혈당강하제 복용 중인)를 대상으로 인삼군(n=10)과 위약군(n=10)으로 구분하여 2중맹검 교차시험법으로 각각 4주간 인삼(369 mg 캡슐 1회 3개씩 하루 3회) 및 위약을 교차로 투여하였다. 4주 후 경구 포도당 부하 검사에서 인삼군은 위약군에 비해 인슐린 저항성 지표(HOMA-IR)의 유의한 감소(인삼군 -45%, 위약군 -12%)와 공복 시 혈당저하 효과도 관찰되었다. 이로써 인삼이 인슐린 저항성을 개선함으로써 당뇨병 발생의 지연이나 그 위험도를 개선시키는 효과가 제시되었다.¹⁴³⁾ 포도당내성은 신체가 혈당치를 조절하는 능력을 말하며, 내당능장애는 당뇨로 진행할 확률을 증가시키므로,¹⁴⁴⁾ 당 내성의 개선은 당뇨병 예방 및 치료의 핵심 포인트이다.¹⁴⁵⁾ 최근 공복시 혈당장애(IFG), 내당능장애(IGT), 그리고 새로 진단된 2형 당뇨병 환자를 피험자로 홍삼군(n=21)과 위약군(n=20)으로 구분하여 이중맹검 임상시험법으로 KRG(5 g/일)와 위약을 각각 12주간 투여한 후 당부하 검사를 하였다. 홍삼군은 위약군에 비해 유의한 혈당감소 및 포도당 AUC의 감소효과를 보였다. 더욱이 혈장 인슐린과 인슐린 전구물질인 C-peptide 농도를 비롯한 포도당 관련 생체지표의 개선효과가 관찰되었다.¹⁴⁶⁾ 관상동맥성 심장질환 및 포도당 내성장애(IGT) 환자(n=80)에서 인슐린 저항성에 대한 기존관행치료와 함께 홍삼 캡슐(Renshen Jianxin Capsule: RJC, 13.5 g/day, 20주) 투여군(n=40)과 대조군(n=40)(metformin 투여)의 효과를 조사하였다. 두군 모두 투여 후 임상증상 및 공복혈당, 인슐린 농도와 인슐린 감수성 지수의 개선을 보여 홍삼캡슐의 인슐린 저항성 개선효과가 관찰되었다.¹⁴⁷⁾ 72명의 2형 당뇨병 환자를 대상으로 위약대조시험법으로 식초처리 인삼 추출물(ginsam)의 투여 용량별 3개 처리군(1.5 g, 2.0 g, 3.0 g)과 위약군 4개군(각각 n=18)

구분하여 8주간 투여하였다. ginsam 투여군은 위약군에 비해 HbA1c 수치의 유의한 감소를 보였고, 공복 시 혈당수치도 유의하게 저하되었다. 또한 HbA1c 수치가 0.5% 이상 감소한 환자의 비율은 위약군 11.1%에 비해 ginsam 투여군 27.8%로 유의한 차이를 보였다. 유의할만한 부작용은 발견되지 않았다.¹⁴⁸⁾ 2형 당뇨병 환자와 내당능장애를 가진 피험자를 대상(n=42)으로 발효 홍삼(FRG)(n=21) 투여군과 위약군(n=21)으로 구분하여 2중 맹검위약 대조시험법으로 공복 및 식후 혈당에 미치는 효과를 조사하였다. FRG 투여(2.7 g/day, 4주간)는 위약군에 비해 식후 혈당과 포도당 AUC의 유의한 감소를 보였으나 공복 시 혈당과 인슐린 및 지질 함량은 유의한 차이를 보이지 않았다. FRG는 관행 홍삼에 비해 G-Rg3와 C-K 함량이 높은 것이 특징적이었다.¹⁴⁹⁾ Park BN 등은 공복혈당장애를 가진 23명의 피험자를 대상으로 가수분해 인삼추출물(hydrolyzed ginseng extract: HGE: 960 mg/일, 8주)을 투여한 인삼군(n=12)과 위약투여군(n=11)으로 구분하여 항당뇨효과를 조사하였다. 공복 및 식후 혈당 수치는 HGE 투여군이 위약군에 비해 유의하게 저하되었고, 안전성 지표의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.¹⁵⁰⁾ 최근 Choi HS 등은 공복시 혈당이 100-140 mg/dl인 피험자를 대상으로 이중맹검 위약대조시험법으로 인삼열매추출물(GBG)(n=34)과 위약군(n=38)으로 구분하여 GBG투여(1 g/일, 12주) 투여 효과를 조사하였다. 투여 12주 후 공복시 혈당 수치 및 경구 당부하 검사(oGTT)결과, 공복 혈당 110 mg/dl 이상을 가진 피험자군에서 공복 혈당 및 포도당 AUC의 유의한 감소효과를 보였다.¹⁵¹⁾ 93명의 폐경기 여성을 피험자로 2중맹검시험법으로 발효홍삼 분말투여군과 위약군으로 구분하여 당뇨병 관련 지표와 호르몬 변화에 미치는 효과를 조사하였다. 2주간 발효홍삼 분말 투여는 dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS), growth hormone (GH), estradiol(E2)의 유의한 증가를 보였고, 특히 당화혈색소(HbA1c), 인슐린, 그리고 HOMA-IR 수치의 감소를 보였다. 이러한 결과는 폐경기 여성의 당뇨병 예방에 발효홍삼이 유용성이 있음을 시사하였다.¹⁵²⁾ 한편 동물실험결과 G-Re 성분이 혈당조절과 인슐린 민감성을 개선시키는 인삼의 중요 활성성분이 밝혀졌다.¹⁰³⁾ 이러한 결과를 기초로 내당능장애 또는 새로 진단된 당뇨병 환자로서 과체중/비만 피험자(n=15)를 대상으로 인슐린 저항성 개선 효과가 있는지를 조사하였다. 이중맹검 위약대조시험법으로 홍삼추출물(8 g/day)과 G-Re(250-500 mg/일, 4주)의 각각 투여는 체중이나, 체지방의 비율, 인슐린 저항성과 췌장 β 세포기능에 대한 어떤 유용한 효과도 관찰되지 않았다. 동 연구자들은 치료 효과가 없는 것은 인삼과 G-Re를 투여 후에 G-Re, -Rb1, -Rb2가 혈중에서 검출되지 않아 생체이용률이 불량하기 때문이라고 결론지었다.¹⁵³⁾ 그러나 건강인 대상 G-Re 투여 후 혈중 G-Re와 그 대사체(G-Rg1, G-F1, G-Rh1,

PPT)가 검출되었고,¹⁵⁴ 랫드 대상 G-Re의 경구투여 후 분변과 뇨에서 G-Re와 그 대사체(G-Rg1, -Rh1, -F1)가 검출되었다.¹⁵⁵ 또한 Reay JL 등은 건강한 피험자를 대상으로 이중맹검 위약대조 교차시험법으로 인삼(KRG-Ex, n=14 또는 G115-Ex, n=23)의 만성 투여(200 mg/d, 57일)는 혈당조절

관련 지표(HbA1c, 공복 혈당, 공복 혈장 인슐린)에 영향을 미치지 않았다고 보고하여 기존결과와는 일치하지 않았다. 과연 건강인에 대해서는 인삼효과가 나타나지 않고, 혈당조절에 장애가 있는 개체군에서만 그 효과가 나타나는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 본다.¹⁵⁶(Table IV 참조).

Table IV. Clinical experimental results of ginseng on diabetes

Ginseng types	Study design	Dose/duration	Effects	Ref.
KRG (rootlet)	· Double-blind, randomized placebo controlled trial · Healthy subjects (n=7)	2,4,6 g(single dose) before 50g-OGTT	· KRG-rootlets treatment : 17% reduction in glucose AUC	Sievenpiper J. L. et al., (2006) ¹⁴¹⁾
KRG (30 %EtOH Ex., AG50 % EtOH Ex.)	· Double blind placebo control cross-over trial · Healthy subjects(n=13)	3 g(single dose) before 50g-OGTT	· KRG-30% and AG-50% Ex. treatment: insulin sensitivity (IS) (↑)	De Souza L. R. et al., (2015) ¹⁷⁰⁾
KRG	· Double-blind, placebo controlled trial · T2DM patients (n=19)	6 g/d, 12 wks	· Plasma glucose and insulin indicis (↓); · ISI(HOMA) (↑) · KRG treatment maintained good glycemic control safely	Vuksan V. et al., (2008) ¹⁴²⁾
Ginseng powder	· Double-blind, placebo-controlled trial · T2DM patients(n=20)	2×369 mg/TID, 4wks	· Fasting blood glucose and blood insulin levels (↓) · Insulin resistance index (HOMA-IR) (↓)	Ma S. W. et al., (2008) ¹⁴³⁾
KRG	· Double-blind, placebo-controlled trial · IFG, IGT or newly diagnose T2DM patients (n=21)	5 g/d, 12 wks	· Blood glucose level and glucose AUC (↓) · Serum insulin and C-peptide level (↓)	Bang H. et al., (2014) ¹⁴⁶⁾
Ginseng vinegar Ex.	· Double-blind, placebo-controlled trial · T2DM patients(n=72)	1.5, 2.0, 3.0 g/d, 8 wks	· Fasting Blood glucose (↓) · HbA1c level (↓)	Yoon J. W. et al., (2012) ¹⁴⁸⁾
FRG	· Double-blind, placebo-controlled trial · T2DM or impaired fasting glucose subjects(n=42)	2.7 g/d, 4 wks	· Postprandial blood glucose levels, glucose AUC (↓) · Postprandial insulin levels (↑)	Oh M. R. et al., (2014) ¹⁴⁹⁾
KRG	· Double-blinded, placebo controlled, randomized trial · Healthy overweight or obese adults (n=68)	6 g/d, 12 wks	· No significant effect on improving the insulin sensitivity	Cho Y. H. et al., (2013) ¹⁶²⁾
Hydrolyzed ginseng extract (HGE)	· Double-blinded, placebo-controlled, randomized trial · IFG participants (n=23)	960 mg/d, 8 wks	· Fasting and postprandial glucose level (↓)	Park S. H. et al., (2014) ¹⁵⁰⁾
KRG	· Double-blind, placebo-controlled trial · IFG participants (n=45)	20 g/d, 8 wks	· Fasting blood glucose levels(↓) · T-C and LDL- C(↓) · Serum TBA levels (↓)	Shin S. K. et al., (2011) ¹⁵⁷⁾
G-Rb1	· Randomized placebo controlled study · Patients with early chronic kidney disease G-Rb1(n=103, placebo(n= 94)	500 mg/d, po, 6 months)	· Significantly alleviating renal function impairments · Reducing the extent of oxidative stress and inflammation	Xu X. et al., (2017) ¹⁶⁷⁾
KRG and G-Ex. (G115)	· Double-blind placebo- controlled, cross-over studies · Healthy volunteers(KRG group:n=14, G115: n=23)	2×100 mg/day, po, 57 d	· No effect on gluco-regulatory parameter(HbA1c; fasting plasma insulin, fasting plasma glucose level)	Reay J. L. et al., (2009) ¹⁵⁶⁾

Table IV. Continued

Ginseng types	Study design	Dose/duration	Effects	Ref.
KRG G-Re	· Randomized placebo controlled study · (Obese adults with IGT or T2DM patients (placebo n=5, KRG, n =5; G-Re, n=5)	KRG extract 3 g/d, for 2 wks, then 8 g/d for 2 wks G-Re(0.25 g/day or 0.5 g/day, 2 wks)	· No evidence was found that administration of ginseng or ginsenoside Re improved β -cell function or insulin sensitivity	Reeds D. N. et al., (2011) ¹⁵³⁾
FRG	· Double blind randomized trial, Healthy postmenopausal women volunteers (placebo; n=44, FRG: n=49)	700 mg/capsule, tid(2.1 g/d), po, 2 wks	· Levels of DHEAS, GH, and E2(\uparrow) · HbA1c, insulin, and HOMA-IR(\downarrow).	Lee K. J. et al., (2013) ¹⁵²⁾
FRG	· Randomized placebo controlled trial · T2DM patients (placebo n=18, FRG n=20)	Extract powder, 390 mg/capsule, did (780 mg/d), po, 12 wks,	· Fasting blood glucose levels(\downarrow), HbA1c (\downarrow), HOMA-IR(\downarrow)	Kim H. O. et al., (2011) ¹⁸⁷⁾
KRG	· Randomized clinical and pilot study · Males with metabolic syndrome (placebo, n=30; KRG: n=32)	3 g/d, po, 4 wks	· Diastolic blood pressure (\downarrow), · Mitochondrial function (\uparrow), total testosterone (\uparrow), IGF-1(\uparrow) · Favorable effect on mitochondrial function and hormones in men with metabolic syndrome	Jung D. H. et al., (2016) ¹⁵⁹⁾
KRG	· Randomized, double blind, placebo-controlled trial · Subjects with metabolic syndrome (KRG: n=29, Placebo: n=31)	1.5 g/capsule, tid (4.5 g/d), po, 12 wks	· No significantly affect blood pressure, lipid profile, oxidized low density lipoprotein, fasting blood glucose, or arterial stiffness	Park B. J. et al., (2012) ¹⁶¹⁾
KRG	· Randomized, double blind placebo controlled trial · Healthy overweight or obese adults without overt diabetes and hypertension. (KRG=34, placebo=34)	6 g/kg, po, 12 wks	· No significant effect on improving the insulin sensitivity	Cho Y. H. et al., (2013) ¹⁶²⁾
KRG	· Randomized, placebo controlled trial, IFG patients (n=45, 44.9 \pm 3.1)	20 g/d po, 8 wks	· TC, LDL-C, TBARS, apoB/apoA1 (\downarrow)	Shin S. K. et al., (2011) ¹⁵⁷⁾
RJC	· Randomized, placebo controlled trial, · CHD with IGT(n=40)	13.5 g/d, 4.5 g tid, po, 20 wks,	· Improved FBG, INS, ISI	Li A. M. et al., (2009) ¹⁴⁷⁾
G-Rg1 + G-Rb1 mixture	· Non-controlled trial · T2DM patients(n=112, G-Rg1+Rb1: n=70)	41 mg/d, 2 wks	· PPAR γ mRNA levels (\uparrow) · T-C and TG level (\downarrow)	Ni H. X. et al., (2009) ¹⁵⁸⁾

*FRG: Fermented red ginseng; (\uparrow): stimulatory effect; (\downarrow): inhibitory effect.

혈청 지질 및 대사증후군 개선 효과 – 공복혈당장애를 가진 피험자(n=45)를 대상으로 홍삼투여가 혈당과 혈청 지질 함량에 미치는 효과를 조사하였다. 대조군은 전분(2 g/day), 시험군은 홍삼(20 g/day)을 8주 동안 투여하였다. 홍삼 투여군에서 공복시 혈당의 유의한 감소와 혈청 총콜레스테롤과 LDL-C와 Non-HDL-C함량도 초기 기저치에 비해 저하되었다. 심혈관위험인자로 알려진 apolipo-proteinB(apoB)와 apolipoprotein A-1(apoA1)의 비율은 초기 3.0에서 2.5로 감소되었다. 적혈구의 TBA 수치도 초기 기저치에 비해 유의하게 저하되었다. 이들 결과들은 홍삼투여는 공복혈당장애를 가진 사람의 혈청지질개선과 공복혈당을 감소시킬 수 있음을 시사하였다.¹⁵⁷⁾ 동맥경화증의 발생과 당 및 지방대사

조절에 중요한 역할을 하는 PPAR γ 에 미치는 진세노사이드 효과를 인체실험을 통해 조사하였다. 이미 실험적 연구(*in vitro*, *in vivo*)를 통해 진세노사이드가 PPAR 매개 경로에 관여하며³⁷⁾ 항비만 및 항고혈당 효과¹⁰⁸⁾를 가지고 있음이 밝혀졌다. 이러한 결과를 기초로 Ni HX 등은 2형당뇨병 환자(n=112)를 대상으로 진세노사이드 투여군(n=70), 관행적 당뇨치료군(n=42)으로 구분하여 진세노사이드 투여군은 G-Rb1과 G-Rg1(41 mg/day)을 함유한 생맥산을 주사하였다. 정상 대조군 피험자에 비해 당뇨병 환자들은 PPAR γ mRNA 발현이 유의하게 저하하였으나, 진세노사이드(41 mg/day)를 2주간 투여 후 유의하게 증가되었고, 혈당 수치와 총콜레스테롤과 중성지질 수치도 유의하게 감소되었다. 이러한 결과

는 진세노사이드가 PPAR γ 발현과 지방대사를 개선시키는 효과를 보여, 2형 당뇨병 치료를 위한 보조요법제로써 활용성이 기대되었다.¹⁵⁸⁾ 한편 대사증후군과 2형 당뇨병의 발생은 지난 수십 년 동안 선진국과 개발 도상국에서 좌식 생활 양식과 비만이 널리 퍼져 있기 때문에 점차 증가되고 있다.¹⁴⁵⁾ Jung DH 등은 대사증후군을 가진 피험자를 위약군(n=30)과 KRG투여(n=32)으로 구분하여 무작위 위약 대조 시험 결과 KRG 투여군(3 g/day, po, 4주)은 이완기 혈압 저하, total testosterone의 증가 및 IGF-1 증가, 그리고 mitochondrial function의 개선 효과를 보였다.¹⁵⁹⁾ 최근 미토콘드리아 기능 장애는 제2형 당뇨병에서 인슐린 저항성이나 대사 증후군의 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려지고 있다.¹⁶⁰⁾ 대사 증후군 환자(n=60)를 피험자로 실시한 또 다른 이중맹검 위약대조시험법에서는 고려홍삼 투여(4.5 g/일, 12주)가 혈압, 지질 프로파일, 산화 저밀도 지단백, 공복 혈당 또는 동맥 경직도(arterial stiffness)에 영향을 미치는 증거는 발견되지 않았다.¹⁶¹⁾ 동물실험 모델을 이용한 대사 증후군에 대한 인삼의 유용한 효과들이 다수 보고되었으나 임상적 유효성에 대한 증거는 부족하다. Cho YH 등은 건강인 과체중 또는 비만 성인(n=68)을 대상으로 KRG 투여(6 g/일, 12주, n=34)와 위약투여(n=34)가 인슐린 감수성에 영향을 미치는지를 이중맹검 위약대조시험법으로 조사하였다. 그 결과 KRG 투여는 당뇨병이나 고혈압이 없는 과체중 및 비만 환자의 인슐린 감수성을 개선하지 못하였다.¹⁶²⁾

합병증 지연효과 - 당뇨병성 신경장애와 망막증, 그리고 신증(腎症)이 당뇨병의 주요 합병증으로 알려지고 있다. 최근 STZ에 의해 유도되는 당뇨병 랫드에서 KRG투여(200 mg/kg, po, 10주)는 망막병증에 관여하는 유전자의 mRNA 수준을 변화시킴으로써 망막병증을 경감시키는 효과가 있음이 제시되었다.¹⁶³⁾ 또한 실험적 연구를 통해 산화적 스트레스 유도 신장 장애나 신장 허혈 재관류 손상에 대한 G-Rb1의 보호 효과들이 보고되었으며,¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾ 당뇨병성 만성신장질환(chronic kidney disease:CKD)은 반응성 활성산소종에 의한 산화적 스트레스가 관여하는 것으로 알려지고 있다. Xu X 등은 2기 또는 3기로 진단된 초기 만성질환 환자를 대상으로 G-Rb1투여군(n=103)과 위약군(n=94)으로 배정하여 G-Rb1(500 mg/day, po) 또는 위약을 연속 6개월간 투여하고 신장기능을 조사하였다. 신장기능 평가(creatinine 및 urea clearance), 산화스트레스 측정, 염증 평가 및 지질 프로파일을 조사한 결과, G-Rb1 투여는 신장기능 장애를 유의하게 완화시키는 긍정적 반응을 보였고, 산화스트레스와 염증의 정도 경감에 효과적이었지만 위약군에서는 지속적인 악화가 관찰되었다. 따라서 G-Rb1 투여는 CKD의 초기 단계에서 진행을 늦추기 위한 항산화제로써 유용성이 있는 것으로 시사되었다.¹⁶⁷⁾ 또한 당뇨병성 신증의 예후에 미치는 KRG의 장기간(1986-1995) 추적 조사에서 고려홍삼을 오래 복용

한 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy)을 가진 107예 중에서 혈액투석을 받게 된 환자 비율은 약 7명(약 7%)으로서 일반적 통계치(약 30%)보다 낮았다.¹⁶⁸⁾

홍삼 부위 및 에탄올 농도별 추출물의 혈당 저하효과 - 건강한 성인 피험자(n=13명)를 대상으로 이중 교차시험법으로 식사 1시간 전에 홍삼부위별 미삼과 주근을 각각 3g씩 섭취한 후 식후 혈당변화를 조사하였다. 미삼보다는 주근(몸통)에서 혈당 저하효과가 관찰되었다(위약군대비 AUC 평균 27% 감소). 사포닌분석 결과 주근보다는 잔뿌리인 미삼에 훨씬 많이 함유되어 있었으나(약 6배 정도), 미삼투여는 유의한 혈당저하 효과를 보이지 않았다. 이로써 인삼의 혈당저하 효과는 사포닌의 다른 성분의 영향에 기인될 수 있음이 암시되었다.¹⁶⁹⁾ 또한 건강한 성인을 대상으로 한 Cho YH 등의 연구에서도 고려홍삼의 미삼투여(6 g/일, 12주)에서 공복혈당이나 인슐린 민감성 개선효과는 보이지 않았다.¹⁶²⁾ 그러나 당뇨병환자 대상 고려홍삼의 미삼 투여(6 g/일, 12주)는 인슐린 민감성 개선 효과를 보여 연구결과의 차이를 보였다. 따라서 인삼의 부위별 성분조성이 상이한 미삼과 주근에 대한 효과의 차별성에 대해서는 금후 더욱 많은 연구가 필요하다고 본다. 최근 캐나다에서 실시한 인체실험에서 인삼의 에탄올 알코올 농도별 제조된 인삼 추출물의 효과 비교에서 50% 및 70%보다 에탄올 농도가 낮은 30% 추출물에서 2형 당뇨병 예측인자인 인슐린 민감도의 유의한 증가효과가 관찰되었다. 일반적으로 에탄올 농도가 높은 추출물에서 진세노사이드 함량이 높기 때문에 이러한 결과로부터 인삼의 항당뇨활성은 인삼사포닌 성분의 효과만으로 평가할 수는 없을 것으로 보여졌다.¹⁷⁰⁾ 더욱이 인삼의 항당뇨 활성성분에 대해서는 비사포닌계의 수용성물질의 효과도 배제할 수 없을 것으로 보여지며, 특히 수용성 물질인 인삼 다당체 성분의 항당뇨 활성도 다수 보고되었다.¹⁷¹⁻¹⁷⁷⁾ 특히 인삼다당체 성분은 부위별로 미삼보다는 주근에 함량이 높고, 산성다당체 성분의 효과가 우수한 것으로 보고되었다.^{175,176)} 따라서 최근 인체실험에서도 비사포닌계 성분의 유효성을 암시하는 연구결과들이 제시되고 있으므로,¹⁶⁹⁾ 금후보다 많은 비사포닌계 성분의 항당뇨 효과 검색이 필요하다고 본다.

인삼의 당뇨병에 대한 임상연구 메타분석 - 당뇨병 환자 또는 비 환자를 대상으로 보고된 연구결과(16개 논문, n=770)에 대한 체계적 및 메타분석을 통해 인삼의 혈당조절 효과를 조사하였다. 분석 결과 인삼섭취군은 대조군 대비 공복시 혈당의 유의한 감소 효과를 보였으나 공복시 혈장 인슐린(fasting plasma insulin) 및 당화혈색소(HbA1c)는 유의한 변화는 없었다.¹⁷⁸⁾ 2형 당뇨병(T2DM) 또는 내당능 장애(impaired glucose tolerance) 환자를 대상으로 인삼의 인슐린 민감성 개선 및 혈당조절 효과를 메타 분석으로 통해 평가하였다. 141개 연구 중 8개 연구가 메타분석 대상으로 선

정되었다. 평가 결과 인삼 투여군과 대조군 사이에 HbA1c 비율의 유의한 차이는 없었으나 인삼 섭취는 공복시 혈당, 식후 인슐린, HOMA-IR, 그리고 TG, TC, LDL-C 수치를 개선시켰다. 이로써 T2DM 환자 또는 포도당 내당 장애 환자에서 혈당 조절 및 인슐린 민감성 개선에 인삼 보충제의 유용성이 제시되었다.¹⁷⁹⁾

결 론

그동안의 많은 실험적 연구(*in vitro*, *in vivo*)를 통해 고려 인삼과 그 추출성분이 항당뇨 효과를 보이고 이러한 효과는 주로 ginsenosides에 기인되는 것으로 여겨지고 있다. 진세노사이드별 항당뇨 효과를 보면 인슐린분비와 인슐린의 민감성 개선 효과(G-Rb1, G-Rg3, G-Rh2, Compound-K, G-Rg1, G-Re, G-Rk1, G-Rg5)를 비롯하여 간(肝)에서 포도당 신생억제 작용(G-Rb1, G-Rb2, G-Re, G-Rg1, G-Rg2), 지방 및 근육조직에서 포도당유입 촉진(G-Rb1, G-Rc, G-Rg3, G-Re, G-Rh2, C-K), 항염증 및 항산화 효과(G-Rg3, G-Re, G-Rg1) 등을 통해 발현되는 것으로 제시되었다. 아울러 이러한 ginsenosides 효과의 주요 분자기전은 포도당 수송체 단백질 GLUT1, GLUT4, SGLT1 유전자 발현의 증가, 인슐린 저항성과 관련 11 β -HSD1 억제, HOMA-IR 감소, 지방산화 촉진 유전자 CPT-1 증가 및 AMPK 활성화, PPAR γ 활성화, 공복혈당 감소 및 당 내성 개선과 관련된 PI3K/Akt 신호 경로 활성화, 지방축적 억제와 관련된 Sirt1 및 AMPK 신호전달 경로 활성화, 당 신생억제 관련 PEPCK, G6pase 억제, glucokinase 증가, 췌장세포 보호 및 세포사멸 억제와 관련된 caspase-3 억제, Bcl-xL 증가, 항염증과 관련된 TNF- α , IL-6, COX-2, iNOS 및 NF- κ B 경로 억제, p38MAPK, ERK1/2와 JNK signaling pathway 억제, 항산화 활성화와 관련 SOD, CAT 활성화 및 MDA의 저하, 지질대사 개선과 관련된 TG, TC, LDL-C 감소, CPT-1 활성화 증가, AMPK 활성화, A-FABP 억제, STAT3, PPAR γ , CEBP α 발현의 하향 조절 등으로 제시되었다. 한편 많은 실험적 연구에서 ginsenosides를 중심으로 항당뇨 효과 검색이 이루어져 그 유효성이 제시되고 있으나, 인삼 중 비사포닌계 성분 성분(glycans, glycopeptide 등)에서도 항당뇨효과를 보이고 더욱 최근 인체실험 결과 진세노사이드 함량이 오히려 적은 인삼시료에서 항당뇨 효과를 보여 비사포닌계 성분의 유효성을 암시하는 연구결과도 제시되었다. 따라서 인삼 중 진세노사이드 절대함량 뿐만 아니라, 그 성분조성과 비사포닌계 성분의 항당뇨효과 연구도 필요하다고 본다. 지금까지 보고된 임상실험결과들을 종합하면 혈당 조절 및 인슐린 저항성 개선효과, 식후 혈당치 감소, 혈청지질(TG, TC, LDL-C)의 개선, 당뇨병으로 인한 피로감, 수족 저림감 및 냉감 등의 자각증상 개선 효과 등이 제시되었다. 아울러 당뇨병 합

병증으로 신장질환의 진행 억제에 유용성을 제시하는 실험적/임상적 연구결과도 축적되고 있다. 종합하면, 인삼과 그 추출성분에 대한 다양한 실험적 연구와 임상시험 결과들은 인삼섭취는 당뇨병이 있거나 없는 사람들에서 혈당조절을 개선하는데 있어서 상당한 잠재적 유용성을 가지고 있다는 증거를 보여주었다. 그러나 연구자에 따라 임상실험 결과의 일치치를 보이지 않고 있으며, 더욱이 혈당관리나, 혈당조절의 중요한 임상 지표인 HbA1c에 대한 인삼섭취의 효과에 대한 불확실성이 존재하는 것으로 보여지고 있다. 따라서 금후 보다 엄격하고 방법론적으로 적정한 장기간 대규모 임상효능실험을 더욱 확충할 필요성이 강조된다.

사 사

“본 논문은故 남기열 박사님의 헌신적인 지원으로 완성되었으며, 삼가 고인의 영전에 이 논문을 바칩니다.”

인용문헌

- Bai, L., Gao, J., Wei, F., Zhao, J., Wang, D. and Wei, J. (2018) Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes. *Front. Pharmacol.* **9**: A423.
- Pandey, A., Tripathi, P., Pandey, R., Srivastava, R. and Goswami, S. (2011) Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* **3**: 504-512.
- Kimura, M. and Suzuki, J. (1981) The pattern of action blended Chinese traditional medicines to glucose tolerance curves in genetically diabetic KK-CAY mice. *J. pham. Dyn.* **4**: 907-915.
- Yuan, H. D., Kim, J. T., Kim, S. H. and Chung, S. H. (2012) Ginseng and Diabetes: The Evidences from *In vitro*, animal and human studies. *J. Ginseng Res.* **36**: 27-39.
- Nam, K. Y. (1996). The new Korean ginseng (constituent and its pharmacological efficacy). Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Daejeon, Korea. 1-134.
- Dey, L., Attele, A. S. and Yuan, C. S. (2002) Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern. Med. Rev.* **7**: 45-58.
- Kim, D. H. (2002) Herbal medicines are activated by intestinal microflora. *Nat. Prod. Sci.* **8**: 35-43.
- Kim, D. H. (2012) The possible role of intestinal microflora in pharmacological activities of ginseng. *International Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* **6**: 90-96.
- Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D. and DeFronzo, R. A. (2006) Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* **29**: 1130-1139.
- Yoon, S. H., Han, E. J., Sung, J. H., Chung, S. H., Kim, K. and Kim, H. Y. (2008) Korean red ginseng stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *J. Ethnopharmacol.*

- 120: 190-195.
11. Park, S. M., Hong, S. M., Sung, S. R., Lee, J. E. and Kwon, D. Y. (2008) Extracts of *Rehmanniae Radix*, *Ginseng Radix* and *Scutellariae Radix* improve glucose-stimulated insulin secretion and beta-cell proliferation through IRS2 induction. *Genes Nutr.* **2**: 347-351.
 12. Kim, K. and Kim, H. Y. (2008) Korean red ginseng stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *J. Ethnopharmacol.* **120**: 190-195.
 13. Kim, H. Y. and Kim, K. (2007) Protective effect of ginseng on cytokine induced apoptosis in pancreatic beta-cells. *J. Agric. Food Chem.* **55**: 2816-2823.
 14. Kim, K., Park, M. and Young, K. H. (2009) Ginsenoside Rg3 suppresses palmitate-Induced apoptosis in MIN6N8 pancreatic beta-Cells. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **46**: 30-35.
 15. Park, M. W., Ha, J. and Chung, S. H. (2008) 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. *Biol. Pharm. Bull.* **31**: 748-751.
 16. Han, G. C., Ko, S. K., Sung, J. H. and Chung, S. H. (2007) Compound K enhances insulin secretion with beneficial metabolic effects in db/db mice. *J. Agric. Food Chem.* **55**: 10641-10648.
 17. Gu, J., Li, W., Xiao, D., Wei, S., Cui, W., Chen, W., Hu, Y., Bi, X., Kim, Y., Li, J., Du, H., Zhang, M. and Chen, L. (2013) Compound K, a final intestinal metabolite of ginsenosides, enhances insulin secretion in MIN6 pancreatic beta-cells by upregulation of GLUT2. *Fitoterapi* **87**: 84-88.
 18. Park, S., Ahn, I. S., Kwon, D. Y., Ko, B. S. and Jun, W. K. (2008) Ginsenosides Rb1 and Rg1 suppress triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes and enhance beta-cell insulin secretion and viability in Min6 cells via PKA-dependent pathways. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **72**: 2815-2823.
 19. Chen, F., Chen, Y., Kang, X., Zhou, Z., Zhang, Z. and Liu, D. (2012) Anti-apoptotic function and mechanism of ginseng saponins in *Rattus* pancreatic β -cells. *Biol. Pharm. Bull.* **35**: 1568-1573.
 20. Yuan, H. D., Kim, S. J. and Chung, S. H. (2011) Beneficial effects of IH-901 on glucose and lipid metabolisms via activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and phosphatidylinositol-3 kinase pathways. *Metabolism* **60**: 43-51.
 21. Lee, K. T., Jung, T. W., Lee, H. J., Kim, S. G., Shin, Y. S. and Whang, W. K. (2011) The antidiabetic effect of ginsenoside Rb2 via activation of AMPK. *Arch. Pharm. Res.* **34**: 1201-1208.
 22. Quan, H. Y., Yuan, H. D., Jung, M. S., Ko, S. K., Park, Y. G. and Chung, S. H. (2012) Ginsenoside Re lowers blood glucose and lipid levels via activation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and high-fat diet fed mice. *Int. J. Mol. Med.* **29**: 73-80.
 23. Musi, N. (2006) AMP-activated protein kinase and type 2 diabetes. *Curr. Med. Chem.* **13**: 583-589.
 24. Meng, F., Su, X., Li, W. and Zheng, Y. (2017) Ginsenoside Rb3 strengthens the hypoglycemic effect through AMPK for inhibition of hepatic gluconeogenesis. *Exp. Ther. Med.* **13**: 2551-2557.
 25. Wei, S., Li, W., Yu, Y., Yao, F., A, L., Lan, X., Guan, F., Zhang, M. and Chen, L. (2015) Ginsenoside Compound K suppresses the hepatic gluconeogenesis via activating adenosine-5'-monophosphate kinase: A study in vitro and in vivo. *Life Sci.* **139**: 8-15.
 26. Kim, S. J., Yuan, H. D. and Chung, S. H. (2010) Ginsenoside Rg1 suppresses hepatic glucose production via AMP-activated protein kinase in HepG2 cells. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 325-328.
 27. Chen, L. Q., Cheung, L. S., Feng, L., Tanner, W. and Frommer, W. B. (2015) Transport of sugars. *Annu. Rev. Biochem.* **84**: 865-894.
 28. Shang, W., Yang, Y., Zhou, L., Jiang, B., Jin, H. and Chen, M. (2008) Ginsenoside Rb1 stimulates glucose uptake through insulinlike signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J. Endocrinol.* **198**: 561-569.
 29. Shang, W. B., Guo, C., Zhao, J., Yu, X. Z. and Zhang, H. (2014) Ginsenoside Rb1 upregulates expressions of GLUTs to promote glucose consumption in adipocytes. *Acta Pharmacol. Sin.* **39**: 4448-4452.
 30. Lee, O. H., Lee, H. H., Kim, J. H. and Lee, B. Y. (2011) Effect of ginsenosides Rg3 and Re on glucose transport in mature 3T3-L1 adipocytes. *Phytother. Res.* **25**: 768-773.
 31. Chang, T. C., Huang, S. F., Yang, T.C., Chan, F. N., Lin, H. C. and Chang, W. L. (2007) Effect of ginsenosides on glucose uptake in human Caco-2 cells is mediated through altered Na⁺/glucose cotransporter 1 expression. *J. Agric. Food Chem.* **55**: 1993-1998.
 32. Wood, I. S. and Trayhurn, P. (2003) Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition* **89**: 3-9.
 33. Trayhurn, P., Bing, C. and Wood, I. S. (2006) Adipose tissue and adipokines—energy regulation from the human perspective. *The Journal of Nutrition*. **136**: 1935S-1939S.
 34. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, and Shirazi-Beechey SP (2002) Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **282**: G241-G248
 35. Wang, C. W., Su, S. C., Huang, S. F., Huang, Y. C., Chan, F. N., Kuo, Y. H., Hung, M. W., Lin, H. C., Chang, W. L. and Chang, T. C. (2015) An essential role of cAMP response element binding protein in ginsenoside Rg1-mediated inhibition of Na⁺/glucose cotransporter 1 gene expression. *Mol. Pharmacol.* **88**: 1072-1083.
 36. Zhang, Z., Li, X., Lv, W., Yang, Y., Gao, H., Yang, J., Shen, Y. and Ning, G. (2008) Ginsenoside Re reduces insulin resistance through inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase and nuclear factor-kappa B. *Mol. Endocrinol.* **22**: 186-195.

37. Mu, Q., Fang, X., Li, X., Zhao, D., Mo, F., Jiang, G., Yu, N., Zhang, Y., Guo, Y., Fu, M., Liu, J. L., Zhang, D. and Gao, S. (2015) Ginsenoside Rb1 promotes browning through regulation of PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **466**: 530-535.
38. Hwang, J. T., Kim, S. H., Lee, M. S., Kim, S. H., Yang, H. J., Kim, M. J., Kim, H. S., Ha, J., Kim, M. S. and Kwon, D. Y. (2007) Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **364**: 1002-1008.
39. Huang, Y. C., Lin, C. Y., Huang, S. F., Lin, H. C., Chang, W. L. and Chang, T. C. (2010) Effect and mechanism of ginsenosides CK and Rg1 on stimulation of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *J. Agric. Food Chem.* **58**: 6039-6047.
40. Kim, K., Park, M., Lee, Y. M., Rhyu, M. R. and Kim, H. Y. (2014) Ginsenoside metabolite compound K stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in NCI-H716 cells via bile acid receptor activation. *Arch. Pharm. Res.* **37**: 1193-1200.
41. Ponnuraj, S. P., Siraj, F., Kang, S., Noh, H. Y., Min, J. W., Kim, Y. J. and Yang, D. C. (2014) Amelioration of insulin resistance by Rk1 + Rg5 complex under endoplasmic reticulum stress conditions. *Pharmacognosy Res.* **6**: 292-296.
42. Simu, S. Y., Ahn, S., Castro-Aceituno, V. and Yang, D. C. (2017) Ginsenoside Rg5 + Rk1 exerts an anti-obesity effect on 3T3-L1 cell line by the downregulation of PPAR γ and CEBP α . *Iran J. Biotechnol.* **15**: 252-259.
43. Lee, M. S., Hwang, J. T., Kim, S. H., Yoon, S., Kim, M. S., Yang, H. J. and Kwon, D. Y. (2010) Ginsenoside Rc, an active component of *Panax ginseng*, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes through an AMPK-dependent mechanism. *J. Ethnopharmacol.* **127**: 771-776.
44. Seo, Y. S., Shon, M. Y., Kong, R., Kang, O. H., Zhou, T., Kim, D. Y. and Kwon, D. Y. (2016) Black ginseng extract exerts anti-hyperglycemic effect via modulation of glucose metabolism in liver and muscle. *J. Ethnopharmacol.* **190**: 231-240.
45. Park, M. W., Ha, J. and Chung, S. H. (2008) 20 (S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **31**: 748-751.
46. Kim, M., Ahn, B. Y., Lee, J. S., Chung, S. S., Lim, S., Park, S. G., Jung, H. S., Lee, H. K. and Park, K. S. (2009) The ginsenoside Rg3 has a stimulatory effect on insulin signaling in L6 myotubes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **389**: 70-73.
47. Qiu, S., Yang, W. Z., Yao, C. L., Shi, X. J., Li, J. Y., Lou, Y., Duan, Y. N., Wu, W. Y. and Guo, D. A. (2017) Malonyl-ginsenosides with Potential Antidiabetic Activities from the Flower Buds of *Panax ginseng*. *J. Nat. Prod.* **80**: 899-908.
48. Park, M. J., Bae, C. S., Lim, S. K., Kim, D. I., Lim, J. C., Kim, J. C., Han, H. J., Moon, J. H., Kim, K. Y., Yoon, K. C. and Park, S. H. (2010) Effect of protopanaxadiol derivatives in high glucose-induced fibronectin expression in primary cultured rat mesangial cells: role of mitogen-activated protein kinases and Akt. *Arch. Pharm. Res.* **33**: 151-157.
49. Lo, S. H., Hsu, C. T., Niu, H. S., Niu, C. S., Cheng, J. T. and Chen, Z. C. (2017) Ginsenoside Rh2 Improves Cardiac Fibrosis via PPAR δ -STAT3 Signaling in Type 1-Like Diabetic Rats. *Int. J. Mol. Sci.* **18**: 1364.
50. Hong, Y. J., Kim, N., Lee, K., Sonn, C. H., Lee, J. E., Kim, S. T., Baeg, I. H. and Lee, K. M. (2012) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) ameliorates type 1 diabetes and restores immune cell compartments. *J. Ethnopharmacol.* **144**: 225-233.
51. Kang, K. S., Kim, H. Y., Yamabe, N., Nagai, R. and Yokozawa, T. (2006) Protective effect of sun ginseng against diabetic renal damage. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 1678-1684.
52. Kim, S. H., Kang, J. S., Lee, S. J. and Chung, Y. J. (2008) Antidiabetic effect of Korean red ginseng by puffing process in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **37**: 701-707.
53. Nishijo, H., Uwano, T., Zhong, Y. M. and Ono, T. (2004) Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: effects of red ginseng on learning and memory deficits in an animal model of amnesia. *J. Pharmacol. Sci.* **95**: 145-152.
54. Rokot, N. T., Kairupan, T. S., Cheng, K. C., Runtuwene, J., Kapantow, N. H., Amitani, M., Morinaga, A., Amitani, H., Asakawa, A. and Inui, A. (2016) A role of ginseng and its constituents in the treatment of central nervous system disorders. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2016**: 2614742.
55. Kamal, A., Biessels, G. J., Duis, S. E. and Gispen, W. H. (2000) Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia* **43**: 500-506.
56. Jackson-Guilford, J., Leander, J. D. and Nisenbaum, L. K. (2000) The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci. Lett.* **293**: 91-94.
57. Lim, B. V., Shin, M. C., Jang, M. H., Lee, T. H., Kim, Y. P., Kim, H. B., Lee, K. S., Kim, H., Kim, E. H. and Kim, C. J. (2002) Ginseng radix increases cell proliferation in dentate gyrus of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Biol. Pharm. Bull.* **25**: 1550-1554.
58. Jang, M. H., Chang, H. K., Shin, M. C., Lee, T. H., Kim, Y. P., Kim, E. H. and Kim, C. J. (2003) Effect of ginseng radix on c-Fos expression in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Pharmacol. Sci.* **91**: 149-152.
59. Gispen, W. H. and Biessels, G. J. (2000) Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci.* **23**: 542-549.
60. Liu, D., Zhang, H., Gu, W., Liu, Y. and Zhang, M. (2014) Ginsenoside Rb1 protects hippocampal neurons from high glucose-induced neurotoxicity by inhibiting GSK3 β -medi-

- ated CHOP induction. *Mol. Med. Rep.* **9**: 1434-1438.
61. Chu, S., Gu, J., Feng, L., Liu, J., Zhang, M., Jia, X., Liu, M. and Yao, D. (2014) Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses. *Int. Immunopharmacol.* **19**: 317-326.
 62. Kim, C. S., Jo, K., Kim, J. S., Pyo, M. K. and Kim, J. (2017) GS-E3D, a new pectin lyase-modified red ginseng extract, inhibited diabetes-related renal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement. Altern. Med.* **17**: 430.
 63. Guo, S. (2014) Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.* **220**: T1-T23.
 64. Li, X., Luo, J., Anandh, Babu. P. V., Zhang, W., Gilbert, E., Cline, M., McMillan, R., Hulver, M., Alkhalidy, H., Zhen, W., Zhang, H. and Liu, D. (2014) Dietary supplementation of chinese ginseng prevents obesity and metabolic syndrome in high-fat diet-fed mice. *J. Med. Food.* **17**: 1287-1297.
 65. Yun, S. N., Ko, S. K., Lee, K. H. and Chung, S. H. (2007) Vinegar-processed ginseng radix improves metabolic syndrome induced by a high fat diet in ICR mice. *Arch. Pharm. Res.* **30**: 587-595.
 66. Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S. and Egashira, K. (2006) MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* **116**: 1494-1505.
 67. Oh, M. J., Kim, H. J., Park, E. Y., Ha, N. H., Song, M. G., Choi, S. H., Chun, B. G. and Kim, D. H. (2017) The effect of Korean Red Ginseng extract on rosiglitazone-induced improvement of glucose regulation in diet-induced obese mice. *J. Ginseng Res.* **41**: 52-59.
 68. Kho, M. C., Lee, Y. J., Park, J. H., Kim, H. Y., Yoon, J. J., Ahn, Y. M., Tan, R., Park, M. C., Cha, J. D., Choi, K. M., Kang, D. G. and Lee, H. S. (2016) Fermented red ginseng potentiates improvement of metabolic dysfunction in metabolic syndrome rat models. *Nutrients* **8**: 369.
 69. Liu, T. P., Liu, I. M. and Cheng, J. T. (2005) Improvement of insulin resistance by *Panax ginseng* in fructose-rich chow-fed rats. *Horm. Metab. Res.* **37**: 146-151.
 70. Lee, S. H., Lee, H. J., Lee, Y., Lee, B. W., Cha, B. S., Kang, E. S., Ahn, C. W., Park, J. S., Kim, H. J., Lee, E. Y. and Lee, H. C. (2012) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity in high fat fed Sprague-Dawley rats. *Phytother. Res.* **26**: 142-147.
 71. Kim, S. D., Kim, Y. J., Huh, J. S., Kim, S. W. and Sohn, D. W. (2013) Improvement of erectile function by Korean red ginseng (*Panax ginseng*) in a male rat model of metabolic syndrome. *Asian J. Androl.* **15**: 395-399.
 72. Yuan, H. D., Kim, J. T. and Chung, S. H. (2012) Pectinase-processed Ginseng radix (GINST) ameliorates hyperglycemia and hyperlipidemia in high fat diet-fed ICR mice. *Biomol. Ther.* **20**: 220-225.
 73. Jung, H. L. and Kang, H. Y. (2013) Effects of Korean red ginseng supplementation on muscle glucose uptake in high-fat fed rats. *Chin. J. Nat. Med.* **11**: 494-499.
 74. Kang, K. S., Ham, J., Kim, Y. J., Park, J. H., Cho, E. J. and Yamabe, M. (2013) Heat-processed *Panax ginseng* and diabetic renal damage: active components and action mechanism. *J. Ginseng Res.* **37**: 379-388.
 75. Park, J. K., Shim, J. Y., Cho, A. R., Cho, M. R. and Lee, Y. J. (2018) Korean red ginseng protects against mitochondrial damage and intracellular inflammation in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Food* **21**: 544-550.
 76. Chung, S. H., Choi, C. G. and Park, S. H. (2001) Comparisons between white ginseng radix and rootlet for anti-diabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch. Pharm. Res.* **24**: 214-218.
 77. Reddy, J. K. and Hashimoto, T. (2001) Peroxisomal β -oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor α : an adaptive metabolic system. *Annu. Rev. Nutr.* **21**: 193-230.
 78. Lee, H. J., Park, S. K., Han, S. J., Kim, S. H., Hur, K. Y., Kang, E. S., Ahn, C. W., Cha, B. S., Kim, K. S. and Lee, H. C. (2007) Korean red ginseng improves insulin sensitivity. *Metabolism* **58**: 1170-1177.
 79. Park, M. Y., Lee, K. S. and Sung, M. K. (2005) Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR- α , PPAR- γ and LPL mRNA expressions. *Life Sci.* **77**: 3344-3354.
 80. Lee, H., Kim, M., Shin, S. S. and Yoon, M. (2014) Ginseng treatment reverses obesity and related disorders by inhibiting angiogenesis in female db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology* **155**: 1342-1352.
 81. Lee, H. J., Lee, Y. H., Park, S. K., Kang, E. S., Kim, H. J., Lee, Y. C., Choi, C. S., Park, S. E., Ahn, C. W., Cha, B. S., Lee, K. W., Kim, K. S., Lim, S. K. and Lee, H. C. (2009) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism* **58**: 1170-1177.
 82. Yuan, H. D., Shin, E. J. and Chung, S. H. (2008) Anti-diabetic effect and mechanism of Korean red ginseng in C57BL/KsJ db/db mice. *J. Ginseng Res.* **32**: 187-193.
 83. Jeon, W. J., Oh, J. S., Park, M. S. and Ji, G. E. (2013) Anti-hyperglycemic effect of fermented ginseng in type 2 diabetes mellitus mouse model. *Phytother. Res.* **27**: 166-172.
 84. Lim, S., Yoon, J. W., Choi, S. H., Cho, B. J., Kim, J. T., Chang, H. S., Park, H. S., Park, K. S., Lee, H. K., Kim, Y. B. and Jang, H. C. (2009) Effect of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, on body weight and glucose homeostasis in an obese insulin-resistant rat model. *Metabolism* **58**: 8-15.
 85. Cheon, J. M., Kim, D. I. and Kim, K. S. (2015) Insulin sensitivity improvement of fermented Korean red ginseng

- (*Panax ginseng*) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob mice. *J. Ginseng Res.* **39**: 331-337.
86. Hong, B. N., Ji, M. G and Kang, T. H. (2013) The efficacy of red ginseng in type 1 and type 2 diabetes in animals. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2013**: 593181.
 87. Onoda, T., Li, W. and Koike, K. (2014) Evaluation of 147 kampo prescriptions as novel protein tyrosine phosphatase 1B(PTP1B) inhibitory agent. *BMC Complement. Altern. Med.* **14**: A64.
 88. Kim, H. Y. and Kim, K. (2012) Regulation of signaling molecules associated with insulin action, insulin secretion and pancreatic β -cell mass in the hypoglycemic effects of Korean red ginseng in Goto-Kakizaki rats. *J. Ethnopharmacol.* **142**: 53-58.
 89. Nam, K. Y., Kim, Y. S., Shon, M. Y. and Park, J. D. (2015) Recent advances in studies on chemical constituents and biological activities of Korean black ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer). *Kor. J. Pharmacogn.* **46**: 173-188.
 90. Kim, J. H., Pan, J. H., Cho, H. T. and Kim, Y. J. (2016) Black ginseng extract counteracts streptozotocin-induced diabetes in mice. *PLoS One* **11**: e0146843.
 91. Kim, S. N. and Kang, S. J. (2009) Effects of black ginseng (9 times-steaming ginseng) on hypoglycemic action and changes in the composition of ginsenosides on the steaming process. *Korean J. Food Sci. Technol.* **41**: 77-81.
 92. Kang, S. J. and Kim, A. J. (2011) Anti-diabetic effect of black ginseng in C57BLKS/J-db/db mice. *The Korean Journal of Food And Nutrition* **24**: 770-776.
 93. Kim, A. J., Yoo, H. S. and Kang, S. J. (2012) Ameliorative effect of black ginseng on diabetic complications in C57BLKS/J-db/db mice. *The Korean Journal of Food And Nutrition* **25**: 99-104.
 94. Lee, M. R., Kim, B. C., Kim, R., Oh, H. I., Kim, H. K., Choi, K. J. and Sung, C. K. (2013) Anti-obesity effects of black ginseng extract in high fat diet-fed mice. *J. Ginseng Res.* **37**: 308-314.
 95. Yuan, H. D., Kin, S. J., Quan, H. Y., Huang, B. and Chung, S. H. (2010) Ginseng leaf extract prevents high fat diet-induced hyperglycemia and hyperlipidemia through AMPK activation. *J. Ginseng Res.* **34**: 369-375.
 96. Xie, J. T., Mehendale, S. R., Li, X., Quigg, R., Wang, X., Wang, C. Z., Wu, J. A., Aung H. H., A Rue, P., Bell, G. I. and Yuan, C. S. (2005) Antidiabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochim. Biophys. Acta* **1740**: 319-325.
 97. Xie, J. T., Wang, C. Z., Wang, A. B., Wu, J., Basila, D. and Yuan, C. S. (2005) Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of *Panax ginseng*. *Acta Pharmacol. Sin.* **26**: 1104-1110.
 98. Xie, J. T., Zhou, Y. P., Dey, L., Attele, A. S., Wu, J. A., Gu, M., Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. (2002) Ginseng berry reduces blood glucose and body weight in db/db mice. *Phytomedicine* **9**: 254-258.
 99. Dey L, Xie JT, Wang A, Wu J, Maleckar SA, Yuan CS. (2003) Anti-hyperglycemic effects of ginseng: comparison between root and berry. *Phytomedicine* **10**: 600-605.
 100. Xie, J. T., Wu, J. A., Mehendale, S., Aung, H. H. and Yuan, C. S. (2004) Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharides fraction from American ginseng berry extract in ob/ob mice. *Phytomedicine* **11**: 182-187.
 101. Park, E. Y., Kim, H. J., Kim, Y. K., Park, S. U., Choi, J. E., Cha, J. Y. and Jun, H. S. (2012) Increase in insulin secretion induced by *Panax ginseng* berry extracts contributes to the amelioration of hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Ginseng Res.* **36**: 153-160.
 102. Seo, E., Kim, S., Lee, S. J., Oh, B. C. and Jun, H. S. (2015) Ginseng berry extract supplementation improves age-related decline of insulin signaling in mice. *Nutrients* **7**: 3038-3053.
 103. Attele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Wu, J. A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P. A., Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. (2002) Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* **51**: 1851-1858.
 104. Park, C. H., Park, S. K., Seung, T. W., Jin, D. E., Guo, T. and Heo, H. J. (2015) Effect of ginseng (*Panax ginseng*) berry EtOAc fraction on cognitive impairment in C57BL/6 mice under high-fat diet inducement. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015**: 316527.
 105. Choi, M. R., Kwak, S. M., Bang, S. H., Jeong, J. E. and Kim, D. J. (2017) Chronic saponin treatment attenuates damage to the pancreas in chronic alcohol-treated diabetic rats. *J. Ginseng Res.* **41**: 503-512.
 106. Liu, Z., Wang, L. J., Li, X., Hu, J. N., Chen, Y., Ruan, C. C. and Sun, G. Z. (2009) Hypoglycemic effects of malonyl-ginsenosides extracted from roots of *Panax ginseng* on streptozotocin-induced diabetic mice. *Phytother. Res.* **23**: 1426-1430.
 107. Liu, Z., Li, W., Li, X., Zhang, M., Chen, L., Zheng, Y. N., Sun, G. Z. and Ruan, C. C. (2013) Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from *Panax ginseng* on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. *J. Ethnopharmacol.* **145**: 233-240.
 108. Xiong, Y., Shen, L., Liu, K. J., Tso, P., Xiong, Y., Wang, G., Woods, S. C. and Liu, M. (2010) Antiobesity and anti-hyperglycemic effects of ginsenoside Rb1 in rats. *Diabetes* **59**: 2505-2512.
 109. Shen, L., Haas, M., Wang, D. Q., May, A., Lo, C. C., Obici, S., Tso, P., Woods, S. C. and Liu, M. (2015) Ginsenoside Rb1 increases insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male rats. *Physiol. Rep.* **3**: e12543.
 110. Huang, Q., Wang, T., Yang, L. and Wang, H. Y. (2017) Ginsenoside Rb2 alleviates hepatic lipid accumulation by restoring autophagy via induction of Sirt1 and activation of AMPK. *Int. J. Mol. Sci.* **18**: 1063.

111. Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y., Xiang, Y., Novak, I., Komatsu, M., Tanaka, K., Cuervo, A. M. and Czaja, M. J. (2009) Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* **458**: 1131-1135.
112. Gonzalez-Rodriguez, A., Mayoral, R., Agra, N., Valdecantos, M. P., Pardo, V., Miquilena-Colina, M. E., Vargas-Castrillon, J., Lo Iacono, O., Corazzari, M., Fimia G. M., Piacentini M, Muntané J., Boscá, L., García-Monzón, C., Martín-Sanz, P. and Valverde Á. M. (2014) Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Dis.* **5**: e1179.
113. Yu, H. T., Zhen, J., Pang, B., Gu, J. N. and Wu, S. S. (2015) Ginsenoside Rg1 ameliorates oxidative stress and myocardial apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Zhejiang University-Science B* **16**: 344-354.
114. Yu, H., Zhen, J., Yang, Y., Gu, J., Wu, S. and Liu, Q. (2016) Ginsenoside Rg1 ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in a streptozotocin-induced diabetes rat model. *J. Cell. Mol. Med.* **20**: 623-631.
115. Li, J. B., Zhang, R., Han, X. and Piao, C. L. (2018) Ginsenoside Rg1 inhibits dietary-induced obesity and improves obesity-related glucose metabolic disorders. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **51**: e7139.
116. Tian, W., Chen, L., Zhang, L., Wang, B., Li, X. B., Fan, K. R., Ai, C. H., Xia, X., Li, S. D. and Li, Y. (2017) Effects of ginsenoside Rg1 on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Genet. Mol. Res.* **16**: gmr16019463.
117. Shen, J., Zhao, Z., Shang, W., Liu, C., Zhang, B., Zhao, L. and Cai, H. (2017) Ginsenoside Rg1 nanoparticle penetrating the blood-brain barrier to improve the cerebral function of diabetic rats complicated with cerebral infarction. *Int. J. Nanomedicine* **12**: 6477-6486.
118. Liu, Q., Zhang, F. G., Zhang, W. S., Pan, A., Yang, Y. L., Liu, J. F., Li, P., Liu, B. L. and Qi, L. W. (2017) Ginsenoside Rg1 inhibits glucagon-induced hepatic gluconeogenesis through Akt-FoxO1 interaction. *Theranostics* **7**: 4001-4012.
119. Kim, J. M., Park, C. H., Park, S. K., Seung, T. W., Kang, J. Y., Ha, J. S., Lee, D. S., Lee, U., Kim, D. O. and Heo, H. J. (2017) Ginsenoside ameliorates brain insulin resistance and cognitive dysfunction in high fat diet-induced C57BL/6 mice. *J. Agric. Food Chem.* **65**: 2719-2729.
120. Shi, Y., Wan, X., Shao, N., Ye, R., Zhang, N. and Zhang, Y. (2016) Protective and anti-angiopathy effects of ginsenoside Re against diabetes mellitus via the activation of p38 MAPK, ERK1/2 and JNK signaling. *Mol. Med. Rep.* **14**: 4849-4856.
121. Liu, T., Peng, Y. F., Jia, C., Yang, B. H., Tao, X., Li, J. and Fang, X. (2015) Ginsenoside Rg3 improves erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Sexual Medicine* **12**: 611-620.
122. Kim, K. S., Jung, Yang, H., Lee, I. S., Kim, K. H., Park, J., Jeong, H. S., Kim, Y., Ahn, K. S., Na, Y. C. and Jang, H. J. (2015) The aglycone of ginsenoside Rg3 enables glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and alleviates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *Sci. Rep.* **5**: 18325.
123. Kang, K. S., Yamabe, N., Kim, H. Y., Park, J. H. and Yokozawa, T. (2008) Therapeutic potential of 20(S)-ginsenoside Rg(3) against streptozotocin-induced diabetic renal damage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **591**: 266-272.
124. Kang, K. S., Yamabe, N., Kim, H. Y., Park, J. H. and Yokozawa, T. (2010) Effects of heat-processed ginseng and its active component ginsenoside 20(S)-Rg3 on the progression of renal damage and dysfunction in type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Biol. Pharm. Bull.* **33**: 1077-1081.
125. Deng, J., Liu, Y., Duan, Z., Zhu, C., Hui, J., Mi, Y., Ma, P., Ma, X., Fan, D. and Yang, H. (2017) Protopanaxadiol and protopanaxatriol-type saponins ameliorate glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus in high-fat diet/streptozotocin-induced mice. *Front. Pharmacol.* **8**: 506.
126. Lee WK, Kao ST, Liu IM and Cheng JT. (2006) Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**: 27-32.
127. Lee, W. K., Kao, S. T., Liu, I. M. and Cheng, J. T. (2007) Ginsenoside Rh2 is one of the active principles of *Panax ginseng* root to improve insulin sensitivity in fructose-rich chow-fed rats. *Horm. Metab. Res.* **39**: 347-354.
128. Wang, Y., Wang, H., Liu, Y., Li, C., Qi, P. and Bao, J. (2012) Antihyperglycemic effect of ginsenoside Rh2 by inducing islet β -cell regeneration in mice. *Horm. Metab. Res.* **44**: 33-40.
129. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M.S. and Kwon, D. Y. (2009) Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- γ signal pathways. *Phytother. Res.* **23**: 262-266.
130. Xiao, N., Lou, M. D., Lu, Y. T., Yang, L. L., Liu, Q., Liu, B., Qi, L. W. and Li, P. (2017) Ginsenoside Rg5 attenuates hepatic glucagon response via suppression of succinate-associated HIF-1 α induction in HFD-fed mice. *Diabetologia* **60**: 1084-1093.
131. Shadfar, S., Hwang, C. J., Lim, M. S., Choi, D. Y. and Hong, J. T. (2015) Involvement of inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential of anti-inflammatory agents. *Arch. Pharm. Res.* **38**: 2106-2119.
132. Jiang, S., Ren, D., Li, J., Yuan, G., Li, H., Xu, G., Han, X., Du, P. and An, L. (2014) Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus. *Fitoterapia* **95**: 58-64.

133. Eisenbarth G. S. (1986) Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* **314**: 1360-1368.
134. Jamiolkowski, R. M., Guo, L. Y., Li, Y. R., Shaffer, S. M. and Naji, A. (2012) Islet transplantation in type I diabetes mellitus. *Yale J. Biol. Med.* **85**: 37-43.
135. Ma, P. F., Jiang, J., Gao, C., Cheng, P. P., Li, J. L., Huang, X., Lin, Y. Y., Li, Q., Peng, Y. Z., Cai, M. C., Shao, W., Zhu, Q., Han, S., Qin, Q., Xia, J. J. and Qi, Z. Q. (2014) Immunosuppressive effect of compound K on islet transplantation in an STZ-induced diabetic mouse model. *Diabetes* **263**: 3458-3469.
136. Shao, X., Li, N., Zhan, J., Sun, H., An, L. and Du, P. (2015) Protective effect of compound K on diabetic rats. *Nat. Prod. Commun.* **10**: 243-245.
137. Cool, B., Zinker, B., Chiou, W., Kifle, L., Cao, N., Perham, M., Dickinson, R., Adler, A., Gagne, G., Iyengar, R., Zhao, G., Marsh, K., Kym, P., Jung, P., Camp, H. S. and Frevert, E. (2006) Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab.* **3**: 403-416.
138. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear L. J. and Moller, D. E. (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* **108**: 1167-1174.
139. Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Braddock, D. T., Albright, R. A., Prigaro B. J., Wood, J. L., Bhanot, S., MacDonald, M. J., Jurczak, M. J., Camporez, J. P., Lee, H. Y., Cline, G. W., Samuel, V. T., Kibbey, R. G. and Shulman, G. I. (2014) Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* **510**: 542-546.
140. Yoon, S. H., Han, E. J., Sung, J. H. and Chung, S. H. (2007) Anti-diabetic effects of compound K versus metformin versus compound K-metformin combination therapy in diabetic db/db mice. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 2196-2200.
141. Sievenpiper, J. L., Sung, M. K., Di Buono, M., Seung-Lee, K., Nam, K. Y., Arnason, J. T., Leiter, L. A. and Vuksan, V. (2006) Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: results from sequential preparation- and dose-finding studies. *J. Am. Coll. Nutr.* **25**: 100-107.
142. Vuksan, V., Sung, M. K., Sievenpiper, J. L., Mark, Stavr. P., Jenkins, A. L., Buono, M. D., Lee, K. S., Leiter, L. A., Nam, K. Y., Arnason, J. T., Choi, M. and Naeem, A. (2008) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2, diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nut. Metab. Cardiovasc. Dis.* **18**: 46-56.
143. Ma, S. W., Benzie, I. F., Chu, T. T., Fok, B. S., Tomlinson, B. and Critchley, L. A. (2008) Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes Obes. Metab.* **10**: 1125-1127.
144. Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R. and Zinman, B. (2007) Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* **30**: 753-759.
145. Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Uusitupa, M. and Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* **344**: 1343-1350.
146. Bang, H., Kwak, J. H., Ahn, H. Y., Shin, D. Y. and Lee, J. H. (2014) Korean red ginseng improves glucose control in subjects with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Food* **17**: 128-134.
147. Li, A. M. and Zhao, J. (2009) Effect of renshen jianxin capsule for alleviating insulin resistance in patients with coronary heart disease and glucose tolerance impairment. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* **29**: 830-833.
148. Yoon, J. W., Kang, S. M., Vassy, J. L., Shin, H., Lee, Y. H., Ahn, H. Y., Choi, S. H., Park, K. S., Jang, H. C. and Lim, S. (2012) Efficacy and safety of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, in type 2 diabetic patients: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *J. Diabetes Investig.* **3**: 309-317.
149. Oh, M. R., Park, S. H., Kim, S. Y., Back, H. I., Kim, M. G., Jeon, J. Y., Ha, K. C., Na, W. T., Cha, Y. S., Park, B. H., Park, T. S. and Chae, S. W. (2014) Postprandial glucose-lowering effects of fermented red ginseng in subjects with impaired fasting glucose or type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement. Altern. Med.* **14**: 237.
150. Park, S. H., Oh, M. R., Choi, E. K., Kim, M. G., Ha, K. C., Lee, S. K., Kim, Y. G., Park, B. H., Kim, D. S. and Chae, S. W. (2014) An 8-wk, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the antidiabetic effects of hydrolyzed ginseng extract. *J. Ginseng Res.* **38**: 239-243.
151. Choi, H. S., Kim, S., Kim, M. J., Kim, M. S., Kim, J., Park, C. W., Seo, D., Shin, S. S. and Oh, S. W. (2018) Efficacy and safety of *Panax ginseng* berry extract on glycemic control: A 12-wk randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *J. Ginseng Res.* **42**: 90-97.
152. Lee, K. J., Lee, S. Y. and Ji, G. E. (2013) Diabetes-ameliorating effects of fermented red ginseng and causal effects on hormonal interactions: testing the hypothesis by multiple group path analysis. *J. Med. Food* **16**: 383-395.
153. Reeds, D. N., Patterson, B. W., Okunade, A., Holloszy, J.

- O., Polonsky, K. S. and Klein, S. (2011) Ginseng and ginsenoside Re do not improve β -cell function or insulin sensitivity in overweight and obese subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetes Care* **34**: 1071-1076.
154. Liu, L., Huang, J., Hu, X., Li, K. and Sun, C. (2011) Simultaneous determination of ginsenoside (G-Re, G-Rg1, G-Rg2, G-F1, G-Rh1) and protopanaxatriol in human plasma and urine by LC-MS/MS and its application in a pharmacokinetics study of G-Re in volunteers. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **879**: 2011-2017.
155. Kim, U., Park, M. H., Kim, D. H. and Yoo, H. H. (2013) Metabolite profiling of ginsenoside Re in rat urine and feces after oral administration. *Food Chem.* **136**: 1364-1369.
156. Reay, J. L., Scholey, A. B., Milne, A., Fenwick, J. and Kennedy, D. O. (2009) *Panax ginseng* has no effect on indices of glucose regulation following acute or chronic ingestion in healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* **101**: 1673-1678.
157. Shin, S. K., Kwon, J. H., Jeong, Y. J., Jeon, S. M., Choi, J. Y. and Choi, M. S. (2011) Supplementation of cheonggukjang and red ginseng cheonggukjang can improve plasma lipid profile and fasting blood glucose concentration in subjects with impaired fasting glucose. *J. Med. Food.* **14**: 108-113.
158. Ni, H. X., Yu, N. J. and Yang, X. H. (2010) The study of ginsenoside on PPAR gamma expression of mononuclear macrophage in type 2 diabetes. *Mol. Biol. Rep.* **37**: 2975-2979.
159. Jung, D. H., Lee, Y. J., Kim, C. B., Kim, J. Y., Shin, S. H. and Park, J. K. (2016) Effects of ginseng on peripheral blood mitochondrial DNA copy number and hormones in men with metabolic syndrome: A randomized clinical and pilot study. *Complement. Ther. Med.* **24**: 40-46.
160. Wang, C. H. and Wei, Y. H. (2017) Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca^{2+} homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Biomed. Sci.* **24**: 70.
161. Park, B. J., Lee, Y. J., Lee, H. R., Jung, D. H., Na, H. Y., Kim, H. B. and Shim, J. Y. (2012) Effects of Korean red ginseng on cardiovascular risks in subjects with metabolic syndrome: a double-blind randomized controlled study. *Korean J. Fam. Med.* **33**: 190-196.
162. Cho, Y. H., Ahn, S. C., Lee, S. Y., Jeong, D. W., Choi, E. J., Kim, Y. J., Lee, J. G., Lee, Y. H. and Shin, B. C. (2013) Effect of Korean red ginseng on insulin sensitivity in non-diabetic healthy overweight and obese adults. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **22**: 365-371.
163. Yang, H., Son, G. W., Park, H. R., Lee, S. E. and Park, Y. S. (2016) Effect of Korean red ginseng treatment on the gene expression profile of diabetic rat retina. *J. Ginseng Res.* **40**: 1-8.
164. Sun, Q., Meng, Q. T., Jiang, Y. and Xia, Z. Y. (2012) Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia reperfusion induced renal injury by activating Nrf2/ARE pathway. *Molecules* **17**: 7195-7205.
165. Sun, Q., Meng, Q. T., Jiang, Y., Liu, H. M., Lei, S. Q., Su, W. T., Duan, W. N., Wu, Y., Xia, Z. Y. and Xia, Z. Y. (2013) Protective effect of ginsenoside Rb1 against intestinal ischemia-reperfusion induced acute renal injury in mice. *PLoS one* **8**: e80859.
166. El-Sheikh, A. A. K. and Kamel, M. Y. (2016) Ginsenoside-Rb1 ameliorates lithium-induced nephrotoxicity and neurotoxicity: Differential regulation of COX-2/PGE2 pathway. *Biomed. Pharmacother.* **84**: 1873-1884.
167. Xu, X., Lu, Q., Wu, J., Li, Y. and Sun, J. (2017) Impact of extended ginsenoside Rb1 on early chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled study. *Inflammopharmacology* **25**: 33-40.
168. Tetsutani, T., Yamamura, M., Yamaguchi, T., Onoyama, O. and Kono, M. (2000) Can red ginseng control blood glucose in diabetic patients? *Ginseng Rev.* **28**: 44-47.
169. De Souza, L. R., Jenkins, A. L., Sievenpiper, J. L., Jovanovski, E., Rahelić, D. and Vuksan, V. (2011) Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) root fractions: differential effects on postprandial glycemia in healthy individuals. *J. Ethnopharmacol.* **137**: 245-250.
170. De Souza, L. R., Jenkins, A. L., Jovanovski, E., Rahelić, D. and Vuksan, V. (2015) Ethanol extraction preparation of American ginseng (*Panax quinquefolius* L) and Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer): differential effects on postprandial insulinemia in healthy individuals. *J. Ethnopharmacol.* **159**: 55-61.
171. Suzuki, Y. and Hikino, H. (1989) Mechanisms of hypoglycemic activity of panaxans A and B, glycans of *Panax ginseng* roots: effects on plasma level, secretion, sensitivity and binding of insulin in mice. *Phytotherapy Research* **3**: 20-24.
172. Takaku, T., Kameda, K., Matsuura, Y., Sekiya, K. and Okuda, H. (1990) Studies on insulin-like substances in Korean red ginseng. *Planta Medica* **56**: 27-30.
173. Wang, B. X., Zhou, Q. L., Yang, M., Wang, Y., Cui, Z. Y., Liu, Y. Q. and Ikejima, T. (2003) Hypoglycemic activity of ginseng glycopeptide. *Acta Pharmacol. Sin.* **24**: 50-54.
174. Wang, B. X., Zhou, Q. L., Yang, M., Wang, Y., Cui, Z. Y., Liu, Y. Q. and Ikejima, T. (2003) Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide. *Acta Pharmacol. Sin.* **24**: 61-66.
175. Sun, C., Chen, Y., Li, X., Tai, G., Fan, Y. and Zhou, Y. (2014) Anti-hyperglycemic and anti-oxidative activities of ginseng polysaccharides in STZ-induced diabetic mice. *Food Funct.* **5**: 845-848.
176. Jiao, L., Zhang, X., Wang, M., Li, B., Liu, Z. and Liu, S. (2014) Chemical and antihyperglycemic activity changes of ginseng pectin induced by heat processing. *Carbohydr. Polym.* **114**: 567-573.

177. Shen, H., Gao, X. J., Li, T., Jing, W. H., Han, B. L., Jia, Y. M., Hu, N., Yan, Z. X., Li, S. L. and Yan, R. (2018) Ginseng polysaccharides enhanced ginsenoside Rb1 and microbial metabolites exposure through enhancing intestinal absorption and affecting gut microbial metabolism. *J. Ethnopharmacol.* **216**: 47-56.
178. Shishtar, E., Sievenpiper, J. L., Djedovic, V., Cozma, A. I., Ha, V., Jayalath, V. H., Jenkins, D. J., Meija, S. B., de Souza, R. J., Jovanovski, E. and Vuksan, V. (2014) The effect of ginseng (the genus *Panax*) on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PLoS One* **9**: e107391.
179. Gui, Q. F., Xu, Z. R., Xu, K. Y. and Yang, Y. M. (2016) The efficacy of ginseng-related therapies in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **95**: e2584.
180. Wang, H., Reaves, L. A. and Edens, N. K. (2006) Ginseng extract inhibits lipolysis in rat adipocytes in vitro by activating phosphodiesterase 4. *The Journal of Nutrition* **136**: 337-342.
181. Yuan, H. D. and Chung, S. H. (2010) Protective effects of fermented ginseng on streptozotocin-induced pancreatic beta-cell damage through inhibition of NF-kappaB. *Int. J. Mol. Med.* **25**: 53-58.
182. Park, S., Ahn, I. S., Kwon, D. Y., Ko, B. S. and Jun, W. K. (2008) Ginsenosides Rb1 and Rg1 suppress triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes and enhance beta-cell insulin secretion and viability in Min6 cells via Pka-dependent pathways. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **72**: 2815-2823.
183. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., Xiong, Y. Q., Hui, D. Y., Woods, S. C. and Liu, M. (2013) Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. *Journal of Lipid Research* **54**: 1430-1438.
184. Song, B., Ding, L., Zhang, H., Chu, Y., Chang, Z., Yu, Y., Guo, D., Zhang, S. and Liu, X. (2017) Ginsenoside Rb1 increases insulin sensitivity through suppressing 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I. *American Journal of Translational Research* **9**: 1049.
185. Cho, W. C., Chung, W. S., Lee, S. K., Leung, A. W., Cheng, C. H. and Yue, K. K. (2006) Ginsenoside Re of *Panax ginseng* possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* **550**: 173-179.
186. Cho, W. C., Yip, T. T., Chung, W. S., Lee, S. K., Leung, A. W., Cheng, C. H. and Yue, K. K. (2006) Altered expression of serum protein in ginsenoside Re-treated diabetic rats detected by SELDI-TOF MS. *Journal of Ethnopharmacology* **108**: 272-279.
187. Kim, H. O., Park, M. J. and Han, J. S. (2011) Effects of fermented red ginseng supplementation on blood glucose and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Journal of The Korean Society of Food Science and Nutrition* **40**: 696-703.

(2019. 12. 24 접수; 2020. 1. 6 심사;
2020. 1. 17 게재확정)