

저용량 Streptozotocin으로 유도된 당뇨모델 생쥐에서 발효 구아바 잎 추출물의 고혈당 억제 효과

진영준 · 강신해¹ · 최수연 · 박수영¹ · 박지권 · 문상욱² · 박덕배³ · 김세재*

제주대학교 생명과학과 · 생명과학기술혁신센터, ¹제주하이테크산업진흥원, ²(주)퍼멘텍, ³제주대학교 의학과

Effect of Fermented Guava (*Psidium guajava* L.) Leaf Extract on Hyperglycemia in Low Dose Streptozotocin-induced Diabetic Mice

Yeong-Jun Jin, Shin-Hae Kang¹, Soo-Youn Choi, Soo-Young Park¹, Ji-Gweon Park,
Sang-Wook Moon², Deok-Bae Park³, and Se Jae Kim*

Department of Life Science and Technology Innovation Center for Life Science, Cheju National University

¹Jeju Hi-Tech Industry Development Institute, ²Fermentech Co. Ltd., ³Department of Medicine, Cheju National University

Abstract The effects of dried and fermented guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts on blood glucose levels were investigated in low-dose streptozotocin(STZ)-induced diabetic mice. Fermented guava leaf extract (500 mg/kg/day) significantly decreased the fasting blood glucose levels after 2-4 weeks of treatment and improved the impaired glucose tolerance in STZ-induced diabetic mice. On the other hand, dried guava leaf extract lowered the blood glucose levels and improved glucose tolerance two weeks after treatment, but exacerbated STZ-induced high blood glucose levels three and four weeks after treatment. Histological and immunohistochemical observation showed that fermented guava leaf extract treatment improved STZ-induced pancreatic beta-cell damage, but dried guava leaf extract did not affect the damage to the beta-cells. These results suggest that fermented guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts improve the hyperglycemia by protecting the pancreatic beta-cells from damage in STZ-induced diabetic mice.

Key words: guava (*Psidium guajava* L.), streptozotocin, pancreatic beta-cell, hyperglycemia, glucose tolerance

서 론

당뇨병(diabetes mellitus)은 고혈당(hyperglycemia)을 특징으로 하는 일련의 대사 질환군으로 췌장에서 인슐린 분비가 부족하거나, 인슐린의 생물학적 효과가 감소함으로써 발생하는 만성퇴행성 질환으로 인슐린 의존성과 인슐린 비의존성 당뇨병으로 분류된다(1,2).

최근 들어, 당뇨병 치료약제의 부작용을 극복하기 위하여 약초 치료제 개발에 관심이 고조되고 있다. 구아바(*Psidium guajava* L.)는 도금양과(Myrtaceae)에 속하는 아열대성 식물로서 guava, guayabo, 혹은 kuawo로 불리며, 전 세계적으로 아열대성 기후대에 널리 분포하고 있다(3). 구아바는 중국의 전통적인 민간요법에서 설사, 이질, 급성 위장염증의 치료에도 이용되어 왔으며(4), 테르페노이드(3,5), 플라보노이드(6) 및 탄닌산(7) 등과 같은 식물성 화합물들이 함유되어 있다. 특히 가장 잘 알려진 플라보노이드의 일종인 quercetin과 당이 제거된 아글리콘 성분은 신경작용을 가진다고 알려져 있다(8,9). 또한 구아바는 당뇨병 치료에도 사용되

어져 왔으며(10) 최근 당뇨 유발 모델 동물에서 그 효과가 입증되고 있다(11,12). 그러나 항 당뇨와 관련된 성분에 대한 연구는 2형 당뇨병 동물모델에서 구아바 부탄을 추출물이 혈당을 감소시킨다는 연구가 있지만(13), 성분에 대한 연구는 알려져 있지 않다. 한편, 소나무 비늘버섯(Hymenochaetaceae)과에 속하는 상황버섯(*Phellinus linteus*)은 아시아 국가에서 전통적인 민간요법으로 사용되어 왔으며 위장질환, 림프질환, 암 등의 질병을 예방한다고 알려져 있다(14,15). 또한, 상황버섯 부탄을 추출물에는 항염, 통증억제, 신생혈관억제 등이 활성이 있으며(16), 상황버섯 열수 추출물은 알파글루코시다아제 저해효과 및 인슐린 저항성을 개선하는 활성을 가진다고 알려져 있다(14,17).

본 연구에서는 구아바 잎의 효능성 증진 및 당뇨 유발 억제 효과를 관찰하기 위해 상황버섯(*P. linteus*) 균사체, 젖산균(*Lactobacillus plantarum*) 및 효모(*Saccharomyces cerevisiae*)를 사용하여 구아바 잎을 발효하였다. 그리고 streptozotocin(STZ)으로 유도된 제1형 당뇨모델 생쥐에서 구아바 잎과 발효 구아바 잎 추출물이 혈당 억제 및 췌장 베타세포의 손상에 미치는 효과를 비교하였다.

재료 및 방법

발효 구아바 시료의 제조

구아바(*Psidium guajava* L.) 잎은 제주도에 소재한 농장에서 구입하였다. 구아바 잎 100 g을 직경 0.5 mm 크기로 세절하여 5 L

*Corresponding author: Se-Jae Kim, Department of Life Science and Technology Innovation Center for Life Science, Cheju National University, 66 Jejudaehakno, Jeju 690-756, Korea

Tel: 82-64-754-2135

Fax: 82-64-726-3539

E-mail: sjkim@cheju.ac.kr

Received May 8, 2006; accepted September 4, 2006

배양용기에 넣은 다음 YM 액체배지 2L을 넣어 멸균(120°C, 20분) 한 후 상황버섯 균사체(*Phellinus linteus*)를 접종하여 15일간 25°C에서 배양하였다. 이 배양 혼합액에 당밀 3%(v/v)을 첨가하여 멸균(120°C, 20분)하였고, 젖산균 배양액(*Lactobacillus plantarum*, 1.0×10^8 cells/cfu)과 효모 배양액(*Saccharomyces cerevisiae*, 3.0×10^8 cells/cfu)을 각각 100 mL씩 접종하여, 10일간 30°C에서 배양하였다. 배양이 끝난 후 배양 혼합물은 100°C에서 30분간 열처리한 후 동결 건조하였다. 건조 및 발효 구아바 잎 에탄올 추출물은 각 시료분말 100 g씩 70% 에탄올 용액 2L에 넣어 상온에서 5일간 추출한 후 여과 하였고, 농축한 후 동결 건조하여 제조하였다.

세포 배양 및 세포 생존율 측정

마우스 췌장 세포인 HIT-T15 세포는 한국 세포주 은행에서 분양 받아 사용하였다. 세포는 1% penicillin-streptomycin(Gibco, USA)과 10% fetal bovine serum(FBS)이 포함된 Duplecco's Minimal Eagle's Medium(DMEM)을 이용하여 5% CO₂와 37°C 조건에서 배양하였다. 세포 생존율을 분석하기 위해 HIT-T15 세포를 96 well plate에서 24시간 배양한 후 각 추출물을 첨가하여 72시간 동안 배양하였다. 배양이 끝나면 세포 배양액에 3-(4,5-dimethylthiazol)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT, Sigma, USA)를 첨가하여 4시간 동안 반응시킨 다음 생성된 formazan을 DMSO에 녹여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

실험동물 및 식이

실험동물로는 생후 16주된 체중 약 40 g의 ICR 수컷 생쥐를 사용하였다. 실험동물은 온도 23±2°C, 습도 50±5%, 밤과 낮을 12시간 주기로 유지시킨 배양실에서 Harlan(Harlan Teklad, USA) 사료와 물을 자유롭게 공급하며 사육하였다. 제1형 당뇨병 모델 생쥐는 streptozotocin(STZ, Sigma, USA)을 투여하여 유도하였다(18,19). 각 실험군은 정상군(Normal group), 당뇨 대조군(STZ treatment group), 구아바 잎 추출물 투여 당뇨군(Guava A + STZ treatment group), 발효 추출물 투여 당뇨군(Guava B + STZ treatment group)으로 구분하였고 각 실험군 당 5마리씩 체중이 비슷하도록 고려하여 무작위로 배열하였다. 추출물 투여 당뇨군은 STZ 투여 1주일 전부터 구아바 잎 추출물 혹은 발효 구아바 잎 추출물을 각각 500 mg/kg의 용량으로 매일 1회씩 총 5주 동안 경구 투여하였다. 당뇨 대조군은 추출물 회석에 사용된 0.9% NaCl 용액을 투여하였으며 STZ 투여 시작 일을 실험 1일로 정하였다. 당뇨군과 추출물 투여 당뇨군은 STZ을 40 mg/kg의 용량으로 0.01 M citrate buffer(pH 4.5)에 용해시킨 뒤 10분 이내에 1일 1회씩 5일간 복강 투여하였으며 정상 대조군은 STZ 대신 동량의 citrate buffer를 투여하였다.

체중 및 식이효율 측정

체중 증가량 및 식이 섭취량은 실험 개시 일을 시작으로 충분한 양의 사료와 물을 급여하면서 일주일 간격으로 측정하였으며 식이 섭취량은 급여량에서 잔량을 감하여 계산하였다. 식이 효율(Food efficiency ratio: FER)은 실험 기간 동안 체중증가량을 같은 기간의 식이 섭취량으로 나누어 환산하였다.

혈당 및 내당능 측정

혈당은 자유롭게 물을 섭취토록 하면서 16시간 절식한 후 매 주 같은 시간대에 꼬리 정맥혈에서 혈액을 채취하여 글루코닥터 strip(Allmedicus, Korea)으로 측정하였다. 내당능(glucose tolerance)

을 측정하기 위해서 실험이 끝난 실험동물을 16시간 이상 절식시킨 후, 포도당(2 g/kg)을 복강으로 주사하였다. 복강주사 후 0, 30, 60, 120, 180 분 간격으로 꼬리 정맥에서 채혈하여 혈당을 측정하였다.

조직 및 면역조직화학 검사

실험동물을 에테르로 마취시킨 후 해부하여 간과 췌장을 적출하고 4°C에서 4% paraformaldehyde(pH 7.4)에 24시간 동안 고정하였다. 고정된 췌장을 흐르는 물에 5시간 이상 세척한 후 자동 조직 처리기(BAVIMED, Germany)를 이용하여 탈수하였고, 파라핀을 침투 시킨 조직을 파라핀 포매기(BAVIMED, Germany)를 이용하여 파라핀 블록을 제작하였다. 마이크로톰(RMC products, USA)을 이용하여 5 µm 두께로 절편을 제작한 후 hematoxylin-eosin 염색하여 현미경하에서 조직을 관찰하였다. 췌장조직의 면역화학 검사를 위해서는 고정된 조직을 20% sucrose 용액에 담근 뒤 4°C에서 24시간 보관하였다. 동결 절편기(Cryostat, Leica)를 이용하여 20 µm의 두께로 조직을 동결 절편하여 0.5% gelatin이 코팅된 slide glass에 부착시켰다. 조직 절편은 50°C에서 1시간 동안 건조시킨 후 Triton-X 100이 첨가된 0.1 M PBS(PBS-T; pH 7.4)로 세척하였다. 그리고 0.3% H₂O₂가 들어있는 PBS로 30분간 반응시킨 후 세척하여 1% normal horse serum을 처리하였다. 1차 항체 반응은 monoclonal anti-insulin(Sigma, USA)을 사용하여 4°C에서 overnight 수행하였으며, 2차 항체 반응은 biotinylated anti-mouse IgG(Vector Laboratory, USA)을 사용하여 90분간 수행하였다. 항체반응이 끝난 조직은 avidin-biotin-horseradish peroxidase complex(Vector Laboratory, USA)를 첨가하여 1시간 동안 반응시킨 후 DAB 용액으로 발색하여 Polymount(Polymount, USA)로 mount 하여 현미경하에서 관찰하였다.

통계처리

모든 실험결과는 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 평균±표준오차로 나타내었으며 *in vitro* 실험 결과는 *t*-test, 동물실험 결과는 ANOVA test 후 Duncan's multiple range test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성 검정을 수행하였다.

결과 및 고찰

in vitro 췌장세포 증식 효과

구아바 잎 및 그 발효 추출물의 HIT-T15 세포 증식 효과를 MTT 분석법으로 측정하였다(Fig. 1). 두 추출물 모두 농도 의존적인 세포증식 효과를 나타내었다. 특히, 발효 구아바 잎 추출물이 구아바 잎 추출물에 비해 양호한 세포 증식(31 µg/mL 농도에서 132%, 62 µg/mL 농도에서 149%) 효과를 나타내었다.

당뇨 모델 생쥐의 체중 변화와 식이 효율

각 실험군의 4주 동안의 체중 증가량, 식이섭취량, 그리고 식이효율을 Table 1에 나타내었다. 당뇨 실험군의 체중 증가량 및 식이 효율은 정상 대조군에 비해 유의적인 감소를 보였지만, 각 당뇨 실험군 간에서 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. 일반적으로 제 1형 당뇨병 환자들은 병이 만성적이거나 병증이 심하면 체중이 감소된다고 알려져 있으며, STZ에 의해 유발된 당뇨 쥐 또한 시간이 경과함에 따라 체중이 감소한다고 알려져 있다(20). 이는 췌장 베타 세포의 파괴로 인한 인슐린 생성 장애를 일으켜 세포내 포도당 이용률이 감소되면서 간, 근육, 지방조직 내에 있는 지방과 단백질이 부족한 에너지를 생산하는데 소모되어 체중이

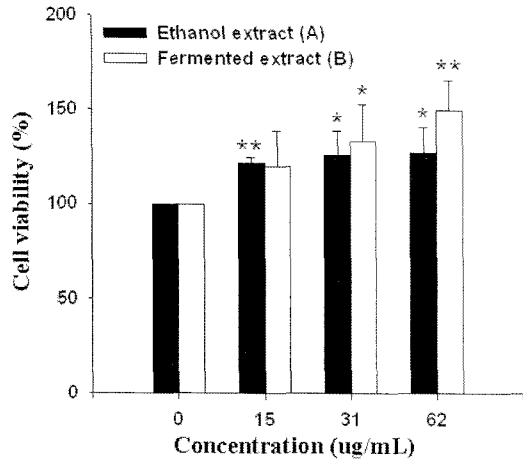


Fig. 1. Effects of the dried guava leaf extract (A) or fermented guava leaf extract (B) on HIT-T15 cells viability. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to control.

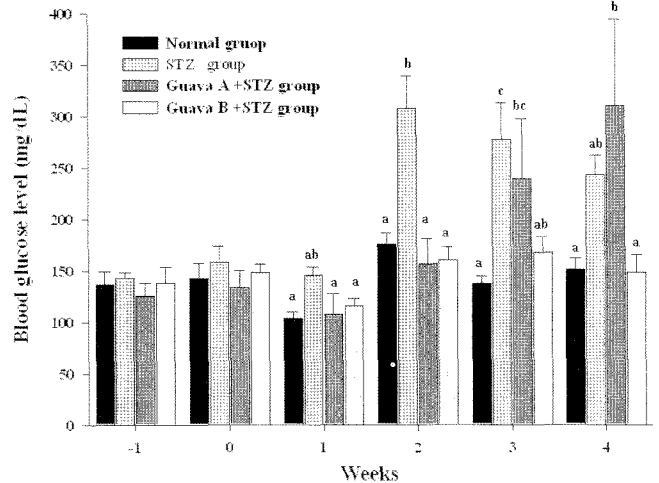


Fig. 2. Effects of the dried guava leaf extract (A) or fermented guava leaf extract on fasting blood glucose level in low dose streptozotocin-induced mice. Each of the values is expressed in terms of mean \pm SE. Statistical analyses were conducted using Duncan's multiple range test ($n = 5$). Letters indicate significant difference at $p < 0.05$.

쉽게 회복되지 않기 때문이다(21,22). 따라서 본 연구에서 STZ에 의해 유발된 당뇨 쥐의 체중 감소는 Preston 등(23)에 의해 보고된 체중감소 결과와 일치하며 당뇨병 유발에 따른 대사 불균형에 기인하는 것으로 사료된다.

발효 구아바 잎 추출물의 고혈당 억제 효과

STZ를 투여한 고혈당 생쥐에서 구아바 잎 추출물과 발효 구아바 잎 추출물의 혈당 억제 및 예방효과를 Fig. 2에 나타내었다. 각 실험군에서 STZ 투여 전과 투여 시작 일에 측정된 혈당 수치는 차이가 없었다. 따라서 각 실험군에서 투여된 추출물이 투여된 농도(500 mg/kg)에서 저혈당을 유발하지 않음을 확인할 수 있었다. STZ 투여 2주일 후 당뇨 대조군의 혈당은 307 ± 31.8 mg/dL로 측정되어 당뇨가 유발되었음을 확인할 수 있었다. 그러나 건조 구아바 잎 추출물과 발효 구아바 잎 추출물을 1주일간 투여한 후 STZ를 투여한 실험군의 2주째 혈당은 각각 156.33 ± 24.45 mg/dL와 159.6 ± 13.12 mg/dL로 두군 모두 정상 대조군과 비슷하였다. 그러나 건조 구아바 잎 추출물 투여군에서 3주째 혈당은 239.33 ± 58.32 mg/dL, 4주째 혈당은 309 ± 84.38 mg/dL 수치로 다시 증가하였다. Ojewole 등(11)과 Oh 등(13)은 각각 제 2형 당뇨병 모델인 db/db mouse와 STZ로 당뇨를 유발시킨 제 1형 당뇨병 모델 생쥐에서 구아바 잎 추출물이 혈당 감소 효과를 가진다고 보고한 바 있다. 그러나 본 연구 결과에서는 건조 구아바 잎 추출물은 STZ 투여 후 초기 2주간은 혈당 억제 작용이 양호하였지만, 후기 2주간 동안에는 저하된 혈당을 유지하는 데 충분한 효과를 발휘하지 못하였다. 반면에, 발효 구아바 잎 추출물 투

여군에서는 3주째 혈당(167.6 ± 15.43 mg/dL)과 4주째 혈당(147.6 ± 17.55 mg/dL)도 정상 대조군과 비슷한 수치를 유지하였다. 상황 버섯 추출물은 이자가 절제된 쥐에서 인슐린 저항성을 개선한다고 보고된 바 있으며(14), 장내 세균의 알파 글루코시다아제의 기능을 억제시켜 장내로 들어오는 포도당의 흡수를 저해한다고 알려져 있다(17). 따라서 발효 구아바 잎 추출물 투여군에서 관찰된 혈당 상승 억제 효과는 구아바 잎의 발효과정에서 사용된 상황버섯 균사체, 젖산균 및 효모에 의해 생성된 발효 산물들 간의 시너지 효과에 기인한다고 사료된다. 그러나 발효 산물의 유효 성분과 그 작용 기작에 대한 상세한 연구가 필요하다.

발효 구아바 잎 추출물의 내당능 장애 개선 효과

각 실험군에서 포도당을 대사하는 내당능을 측정하여 Fig. 3에 나타내었다. 당뇨 대조군은 포도당을 복강투여한 후 30분에서 1시간까지 혈당이 510.6 ± 19.7 mg/dL, 527.2 ± 20.43 mg/dL까지 유지되었고, 120분과 180분 경과 후의 혈당도 337.2 ± 41.62 mg/dL, 271.2 ± 43.86 mg/dL로 유지되어 전형적인 내당능 장애를 나타내었다. 구아바 잎 추출물 투여군은 포도당 투여 후 30분까지는 당뇨 대조군의 혈당과 차이는 없었으나 식후 혈당인 120분 경과 후의 혈당은 209.67 ± 18.5 mg/dL로 감소하였다. 특히, 발효 구아바 잎 추출물 투여군의 경우는 포도당 투여 후 30분 혈당이

Table 1. Body weight, food intakes and food efficiency ratio (FER) in streptozotocin-induced diabetic mice after oral administration of dried guava leaf extract (A) and fermented guava leaf extract (B)

Group	Initial weight (g)	Final weight (g)	Change of body weight (g)	Food intake (g)	FER ¹⁾
Normal	42.4 \pm 1.50	44.7 \pm 1.23 ^a	2.3 \pm 0.68 ^a	43.8 \pm 9.26	0.05 \pm 0.02 ^a
STZ	44.2 \pm 2.27	39.64 \pm 1.11 ^{bc}	-4.56 \pm 1.44 ^b	39.6 \pm 9.05	-0.12 \pm 0.04 ^b
STZ+A	46.0 \pm 1.77	37.13 \pm 1.70 ^c	-5.87 \pm 1.9 ^b	37.7 \pm 7.2	-0.15 \pm 0.05 ^b
STZ+B	45.7 \pm 1.87	42.4 \pm 0.55 ^{ab}	-3.18 \pm 2.0 ^b	33.0 \pm 4.56	-0.10 \pm 0.06 ^b

Each of the values is expressed in terms of mean \pm S.E. Statistical analyses were conducted using Duncan's multiple range test ($n = 5$).

^{abc}: indicate significant difference at $p < 0.05$ vs. each normal group.

¹⁾FER: food efficiency ratio = body weight gain (g)/food intake (g).

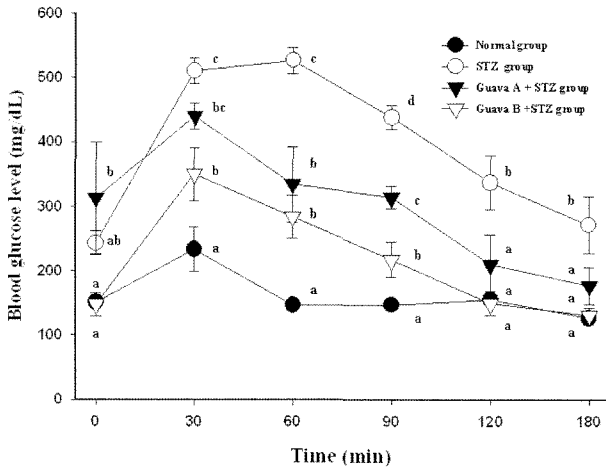


Fig. 3. Glucose tolerance test in low dose streptozotocin-induced diabetic mice administered with the dried guava leaf extract (A) or fermented guava leaf extract (B). Each of the values is expressed in terms of mean ± SE. Statistical analyses were conducted using Duncan's multiple range test (n = 5). Letters indicate significant difference at $p < 0.05$.

349.8 ± 41.01 mg/dL로 당뇨 대조군에 비교해 유의적인 차이를 나타내었고, 120분 경과 후 혈당(149.2 ± 18.5 mg/dL)은 정상 대조군과 비슷한 수치로 감소하였다. 식후 혈당인 120분 경과 후 혈당은 당뇨 대조군을 제외한 모든 군에서 통계적인 유의성은 없었지만, 발효 구아바 잎 추출물 투여군의 내당능 장애 개선 효과가 구아바 잎 추출물 투여군보다는 양호하여 인슐린 분비가 비교적 양호함을 암시하였다.

췌장조직 및 면역조직 화학 검사

각 실험군에서 적출한 췌장섬의 조직학적 형태와 인슐린의 분비능력을 면역조직화학 분석법으로 비교 관찰하였다(Fig. 4). 정상 대조군(Fig. 4A)의 췌장섬은 알파세포와 베타세포의 조밀도가 높고 그 경계면이 뚜렷하게 구분되어 있어 인슐린의 분비가 정상적임을 확인할 수 있었다. STZ는 췌장 베타 세포에서 xanthine

oxidase 시스템에 의해 O_2^- radical 생성을 향상시키고 이로 인한 H_2O_2 생성과 DNA fragmentation을 유도하며, nitric oxide(NO) 공여체로서 염증반응을 유발하여 조직 내로 침투된 대식세포가 췌장섬의 베타세포 영역을 파괴시킨다고 알려져 있다(24,25). 이러한 보고와 일치하게 당뇨 대조군의 췌장섬은 알파세포와 베타세포의 조밀도가 낮고 인슐린 분비능이 저하되어 있음을 관찰할 수 있었다(Fig. 4B). 구아바 잎 추출물 투여군의 췌장섬은 정상 대조군에 비해 크기가 작고 베타세포의 영역에서도 대조군보다 조밀도가 떨어졌으며, 인슐린 합성도 현저하게 저하되었다(Fig. 4C). 이는 구아바 잎 추출물 투여군의 혈당이 2주까지는 정상 수준으로 유지되다가 3주부터 증가되는 현상(Fig. 2)과 일치하며, 내당능 또한 인슐린 분비 감소로 인하여 혈당을 감소시키는 경향이 떨어지는 결과로 해석된다(Fig. 3). 반면에, 발효 구아바 잎 추출물 투여군의 췌장섬은 베타세포의 조밀도와 크기가 현저히 향상되었고 대식세포의 조직내 침투 또한 현저하게 억제되어 인슐린 합성능이 증진됨을 확인할 수 있었다(Fig. 4D). Lipopolysaccharide(LPS)로 유도된 RAW 264.7에서 구아바 잎 추출물은 NO 생성을 억제하지만 염증관련 인자인 cyclooxygenase-2(COX-2)와 prostaglandin E2(PGE2)의 생성을 억제하지는 못하였다. 그러나 발효 구아바 잎 추출물은 NO 생성을 억제함과 동시에 COX-2와 PGE2의 생성을 억제하는 항염증 활성을 가지고 있다(data not shown). 이러한 결과는 발효 구아바 잎 추출물의 염증억제 작용이 STZ에 의한 베타세포의 파괴를 억제할 수 있음을 시사한다. 본 연구 결과를 종합해 볼 때, 구아바 잎 발효 추출물은 STZ로 유도된 당뇨모델 생쥐에서 췌장섬의 베타세포 파괴 억제작용과 세포 증식 효과(Fig. 1)를 가짐으로써 당뇨 유발 후 인슐린 분비 장애를 개선시키고 고혈당을 억제한다고 사료된다.

요 약

저 용량 Streptozotocin(STZ)으로 유도한 제1형 당뇨 모델 생쥐에서 건조 구아바 잎과 발효 구아바 잎 에탄올 추출물의 혈당에 미치는 영향을 비교하였다. STZ로 유도된 쥐에서 발효 구아바 잎 추출물(500 mg/kg/day)은 투여 4주후에도 공복 혈당이 유의적으로 감소하였으며 내당능 장애도 개선되었음을 보여 주었다. 한

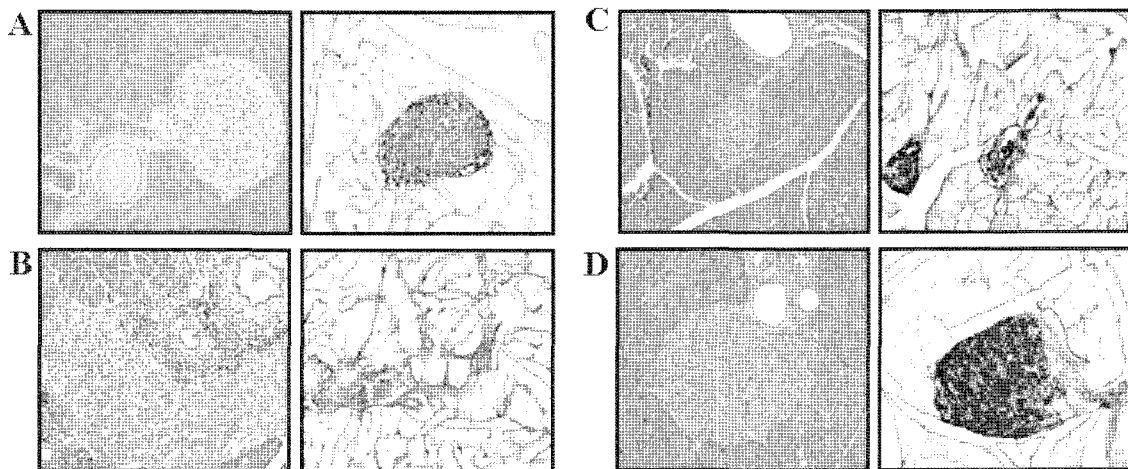


Fig. 4. The histology of pancreatic islet cells in low dose streptozotocin-induced diabetic mice administered with the dried guava leaf extract (A) or fermented guava leaf extract (B). A representative results (X 400) is shown for the hematoxylin-eosin staining (left panel) and insulin immunohistochemical analysis (right panel) performed with pancreatic tissue sections derived from normal group (group A) and STZ-induced diabetic mice (group B, C and D). B: STZ-group, C: Guava A + STZ-group, D: Guava B + STZ-group.

편 건조 구아바 잎 추출물은 투여 후 2주 동안 공복 혈당이 낮게 나타났으며 내당능 장애도 개선되었지만, 3주후부터 고혈당으로 악화되었다. 각 실험군에서 적출한 췌장 조직과 인슐린의 면역조직 화학 분석 결과, 발효 구아바 잎 추출물은 STZ로 유도된 췌장섬 세포의 손상을 억제하는 것이 관찰되었으나 건조 구아바 잎 추출물은 베타 세포의 손상에 영향을 주지 못하였다. 본 연구 결과는 STZ로 유도된 당뇨 모델 생쥐에서 발효 구아바 잎 추출물이 췌장 베타 세포의 손상을 보호함으로써 혈당 개선 효과를 나타냄을 보여준다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부 지역혁신인력양성사업(2003)의 연구비 지원으로 수행되었음.

문 헌

1. Yoon JW, Kim CJ, Park CY, McArthur RG. Effect of environmental factors on development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin. Invest. Med.* 10: 457-469 (1987)
2. Nepom GT. A unified hypothesis for the complex genetics of HLA association with IDDM. *Diabetes* 39: 1153-1157 (1990)
3. Begum S, Hassa SI, Siddiqui BS, Shaheen F, Ghayur MN, Gilani AI. Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry* 61: 399-403 (2002)
4. Lozoya X, Reyes-Morales H, Chavez-Soto MA, Martinez-Garcia Mdel C, Soto-Gonzalez Y, Doubova SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J. Ethnopharmacol.* 83: 19-24 (2002).
5. Meckes M, Calzada F, Tortoriello J, Gonzalez JL, Martinez M. Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on central nervous system. *Phytother. Res.* 10: 600-603 (1996)
6. Lozoya X, Meckes M, Abou-Zaid M, Tortoriello J, Nozzolillo J, Arnason JT. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of spasmolytic principle. *Arch. Med. Res.* 25: 11-15 (1994)
7. Ianaka T, Ishida N, Ishimatsu M, Nonaka G, Nishioka I. Tannins and related compounds. CXVI. Six new complex tannins, guajavins, psidinins and psiguavin from the bark of *Psidium guajava* L. *Chem. Pharm. Bull.* 40: 2092-2098 (1992)
8. Morales MA, Tortoriello J, Meckes M, Paz D, Lozoya X. Calcium-antagonist effect of quercetin and its relation with spasmolytic properties of *Psidium guajava* L. *Arch. Med. Res.* 25: 17-21 (1994)
9. Lozoya X, About-Zaid MM, Nozzolillo C, Arnason JT. Spasmolytic effect of the methanolic extract of *Psidium guajava*. *Planta Medica.* 56: 686-689 (1990).
10. Cheng JT, Yang RS. Hypoglycemic effect of guava juice in mice and human subjects. *Am. J. Chin. Med.* 11: 74-76 (1983)
11. Ojewole JA. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 27: 689-695 (2005)
12. Yusof RM, Said M. Effect of high fibre fruit (Guava-*Psidium guajava* L.) on the serum glucose level in induced diabetic mice. *Asia. Pac. J. Clin Nutr.* 13: S135 (2004)
13. Oh WK, Lee CH, Lee MS, Bae FY, Sohn CB, Oh HC, Kim BY, Ahn JS. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J. Ethnopharmacol.* 96: 411-315 (2005)
14. Choi SB, Park CH, Choi MK, Jun DW, Park S. Improvement of insulin resistance and insulin secretion by water extracts of *Cordyceps militaris*, *Phellinus linteus*, and *Paecilomyces tenuipes* in 90% pancreatectomized rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 68: 2257-2264 (2004)
15. Cho JH, Cho SD, Hu H, Kim SH, Lee SK, Lee YS, Kang KS. The roles of ERK 1/2 and p38 MAP kinases in the prevention mechanism of mushroom *Phellinus linteus* against the inhibition of gap junctional intercellular communication by hydrogen peroxide. *Carcinogenesis* 23: 1163-1169 (2002)
16. Kim SH, Song YS, Kim SK, Kim BC, Lim CJ, Park EH. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of the n-BuOH subfraction of mushroom *Phellinus linteus*. *J. Ethnopharmacol.* 93: 141-146 (2004)
17. Kim DH, Choi IJ, Bae EA, Han MJ, Park SY. Effect of artificially cultured *Phellinus linteus* on harmful intestinal bacterial enzymes and rat intestinal α -glucosidases. *J. Food Hyg. Safety* 13: 20-23 (1998)
18. Junod A, Lambert AE, Orei L, Pictet R, Gonet AE, Renold AE. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126: 201-205 (1967)
19. Bozalan AD, Bianchi MS. Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Res.* 512: 121-134 (2002)
20. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Mol. Cell. Biochem.* 261: 63-70 (2004)
21. Pain VM, Garlick PJ. Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on the rate of protein synthesis in tissues of the rat in vivo. *J. Biol. Chem.* 249: 4510-4514 (1974)
22. Rossini AA, Like AA, Dulin WE, Cahill GF Jr. Pancreatic beta cell toxicity by streptozotocin anomers. *Diabetes* 26: 1120-1124 (1977)
23. Preston AM, Tome J, Morales JJ, Milan L, Cuevas AA, Medina J, Santiago JA. Diabetic parameters 58 weeks after infection with streptozotocin in rats fed basal diet supplemented with fiber, mineral and vitamins. *Nutr. Res.* 11: 895-906 (1991)
24. Nukatsuka M, Sakurai II, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Enhancement by Streptozotocin of O_2^- radical generation by the xanthine oxidase system of pancreatic β cells. *FEBS Lett.* 239: 295-298 (1988)
25. Kroncke KD, Fehsel K, Sommer A, Rodriguez ML, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide generation during cellular metabolism of the diabetogenic *N*-methyl-*N*-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* 376: 179-185 (1995)