

db/db 마우스에서 상업, 귀전우, 인삼 복합처방의 항당뇨 활성

박금주 · 한은정 · 최윤숙 · 한기철 · 박종석 · 정성현*
경희대학교 약학대학 약물학 · 임상약학교실

Antidiabetic Effect of Herbal Formula Containing *Mori Folium*, *Euonymi Lignum Suberalatum* and *Ginseng Radix* in db/db Mice

Keum Ju Park, Eun Jung Han, Yun Sook Choi, Gi Cheol Han, Jong Seok Park, and Sung Hyun Chung*
Pharmacology and Clinical Pharmacy Lab., School of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract – Type 2 diabetes mellitus relevant to insulin resistance is a chronic and hard to control. In order to develop an antidiabetic agent from natural products, anti-hyperglycemic effect of herbal formula containing *Mori Folium*, *Euonymi Lignum Suberalatum* and *Ginseng Radix* (MEG) was investigated in db/db mice. Treatment group was administered orally with MEG formula at a dose of 300 mg/kg for 5 weeks, and blood glucose, insulin and lipid levels were determined. MEG treatment group showed a marked decrease in fasting blood glucose level and insulin resistance index (IRI) compared to those in diabetic control. Improvement of insulin resistance (60.6%) was indicative of reducing lipid levels in plasma and triglyceride contents in muscle and adipose tissue. In addition, expressions of an insulin responsive gene, glucose transporter 4 (*Glut4*), in muscle and adipose tissue were upregulated in MEG treatment group. Compared islet morphology between groups, MEG formula prevented the β -cell destruction caused by high blood glucose. Taken together, MEG formula can act as an anti-hyperglycemic agent with insulin sensitizing effect, and thus deserves a clinical trial in the future.

Key words – diabetes mellitus, *Mori Folium*, *Euonymi Lignum Suberalatum*, *Ginseng Radix*, db/db mice, insulin resistance, glucose transporter 4

당뇨병은 인슐린의 분비 저하 또는 조직에 대한 인슐린 작용성의 감소로 유발되는 고혈당 또는 고지혈증 등의 증상을 나타내는 대사증후군 중의 하나이다.¹⁾ 최근 WHO에서 조사한 자료에 의하면 2000년에는 대략 1억 7천명 이상의 당뇨병환자가 전 세계적으로 발병하였으며 2030년에는 이 숫자가 급격히 증가하여 3억 6천명 이상의 당뇨병환자가 발생할 것으로 예상하고 있다. 또한 우리나라에서도 부적절한 생활 습관 및 비만 인구의 급격한 증가로 인해 추후 당뇨병환자가 급격히 늘어날 것으로 우려되고 있다.²⁻⁴⁾ 그러나 이러한 상황에서 현재 사용되고 있는 경구용 혈당강하제는 완치를 기대하기 어렵고, 특히 복잡한 기전을 갖고 있는 2형 당뇨병의 경우에 있어서 주로 하나의 기전으로 약효를 나타내기 때문에 각 조직에서 서로 상보적인 효과를 기대하기 어렵다. 그러므로 2형 당뇨병의 성공적인 치료를 위하여 적절한 인슐린 분비 촉진 및 장에서 탄수화물 흡수를 차단하여 혈당 상승을 억제하거나 (식후혈당조절) 또는 근육이나 지

방조직에서 인슐린 저항성을 개선하여 공복시 혈당을 조절할 수 있는 2-3가지 기전을 복합적으로 갖춘 천연물 복합제의 개발이 요구된다.⁵⁾

상엽 (*Mori Folium*)은 한방에서 소갈증에 사용되어 온 대표적인 약제로 소장에서 탄수화물의 소화와 관여하는 효소인 α -glucosidase 활성을 억제하는데 기인하는 것으로 알려져 있으며 그 혈당강하 활성은 식후 혈당 조절과 관련 있는 것으로 보고되어 있다.⁶⁻⁷⁾ 귀전우 (*Euonymi Lignum Suberalatum*)는 민간에서 혈액순환 조절, 통증경감, 울혈 제거, 월경불순을 치료하는데 사용되어 왔으며, 본 실험실에서는 고지방식이로 당뇨를 유도한 ICR 마우스에서 화살나무의 항고혈당 및 항고지혈증 활성을 검증한 바 있다.⁸⁾ 또한 우리나라의 대표적인 약용식물인 인삼 (*Ginseng Radix*)의 경우 활성 성분으로 알려진 ginsenoside는 *in vitro*와 *in vivo*에서 항당뇨 효과가 있음이 많은 연구자들에 의해 보고된 바 있다.⁹⁻¹¹⁾

이에 본 연구에서는 문헌에서 혈당강하 활성이 보고되었거나 혹은 본 실험실에서 항당뇨 활성이 검증된 시료를 배

*교신저자(E-mail): suchung@khu.ac.kr
(FAX): 02-966-3885

합한 복합물을 대상으로 2형 당뇨 질환 동물 모델인 db/db 마우스를 이용하여 항당뇨 활성과 작용기전을 검토하였다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용한 상업, 화살나무 및 인삼은 덕현당 한약국 (경동시장, 서울)에서 구입하였으며 각 시료 100 g을 증류수 1 L로 85°C에서 3시간 씩 2회 가온 추출하여 여과한 다음 여액을 동결건조 한 후 사용하였다.

실험동물 - C57BL/6J db/db 8주령의 옹성 마우스를 일본 SLC사로부터 구입하여 동물실에서 2주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물은 습도 50%, 온도 24-26°C로 유지되는 동물실에서 사육하였으며 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였다. 실험군은 당뇨 대조군 (DC), 상업과 화살나무, 인삼을 1:1:1의 비율로 섞은 혼합물 300 mg/kg 투여군(MEG), 양성대조군으로 metformin 300 mg/kg 투여군(MT)의 세 군으로 나누었다. 혼합물은 양성대조군과의 비교를 위하여 같은 용량을 사용하였다.

혈액 지표 분석 - 혈액 지표 분석을 위한 혈액 채취는 12 시간 절식 후 실시하였다. 안와 정맥을 통해 얻어진 전혈을 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리 (5417R, Eppendorf, Germany)한 후 혈장을 분석에 사용하였다. 혈중 포도당 농도는 glucose oxidase method를 사용하여 측정하였다.¹²⁾ 혈중 중성지방 (Triglyceride, TG), 총 콜레스테롤 (Total Cholesterol, TC), 고밀도지질단백 콜레스테롤 (HDL-C) 농도는 아산제약에서 시판되는 kit를 사용하여 측정하였고, 유리 지방산 (Non-esterified fatty acid, NEFA)의 경우 혈청 유리지방산 측정용 NEFAZYME Kit를 (쥬신양화학약품에서 구입하였으며 흡광도 측정은 UV Spectrophotometer (U-3210, HITACHI™, Japan)를 사용하였다. 혈중 인슐린 농도는 마우스 insulin ELISA kit (Shibayagi, Japan)를 구입하여 ELISA reader (Labsystems, Finland)로 측정하였다.

간에서 글리코겐 함량 측정 - 마지막 희생 시에 간 조직을 채취하여 글리코겐 분석에 사용하였다. 간 조직 50 mg을 30% KOH 1 mL를 첨가하여 100°C에서 30분 동안 포화시켰다. 포화액 500 μ l에 20% Na₂SO₄와 에탄올을 첨가하여 -20°C에서 12시간 동안 침전시킨 후 5,000 rpm에서 10분 동안 원심 분리하여 상층액을 제거 하였다. 70% 에탄올을 이용하여 수세과정을 거친 후 1시간 동안 건조시키고 4 N H₂SO₄를 첨가하여 100°C에서 10분 동안 끓인 후 4 N NaOH 200 μ l를 가하여 중화시키고 glucose oxidase method를 이용하여 500 nm에서 흡광도를 측정하였다.¹³⁾

근육, 지방 조직에서 중성지방 함량 측정 - 마지막 희생 시에 근육과 지방 조직을 채취하여 중성지방 함량 분석에 사용하였다. 근육과 지방조직 50 mg에 클로로포름과 메탄올 2:1 혼합 용매 4 mL를 가하여 분쇄한 후 50 mM NaCl

0.8 mL를 첨가하여 혼합한 후 4°C에서 12시간 동안 방치하였다. 1,300 g에서 5분 동안 원심 분리한 후 유기층에서 200 μ l를 취하여 질소가스로 4시간 동안 건조시켰다. Triton \times 100이 포함된 PBS로 녹여 triglyceride 측정 시약을 이용하여 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.¹⁴⁾

체장의 형태학적 관찰 - 조직학적 관찰을 위해 실험동물에서 체장을 0.1 M PBS로 세척하여 혈액을 제거한 후, 10% formalin에서 고정 후 흐르는 물에 수세하고 알코올 농도 차이에 따라 단계별로 1시간씩 탈수하였다. 이어 xylene으로 치환 후, paraplast (60°C)로 침투시킨 다음 포매하였다. 포매된 조직을 microtome RM2125RT, Leica, Germany)을 이용하여 5 mm의 두께로 절편을 제작한 후 파라핀 제거 과정을 거쳐 hematoxylin과 eosin으로 염색하였다.

RT-PCR - 간, 지방, 근육 조직에서 총 RNA의 분리는 guanidine thiocyanate-water saturated phenol/chloroform 분리 방법을 이용하였다.¹⁵⁾ 물층에 있는 총 RNA는 이소프로판올을 이용하여 침전시키고 분리한 RNA는 260 nm와 280 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 정량하였다. 총 RNA 1 μ g을 Moloney murine leukemia virus transcriptase와 random hexamer를 이용하여 역전사하였다. 각 primer의 염기배열은 다음과 같다: PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase)의 주형사 서열은 ATG CCT CCT CAG CTG CAT A, 비주형사 서열은 TTA CAT CTG GCT GAT TCT CTG TT; G6Pase (glucose-6-phosphatase)의 주형사 서열은 ACC CTG GTA GCC CTG TCT TT, 비주형사 서열은 GGG CTT TCT CTT CTG TGF CG; PPAR- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ)의 주형사 서열은 CCC TGG CAA ACG ATT TGT AT, 비주형사 서열은 AAT, CCT, TGG CCC TCT GAG AT; GLUT4 (glucose transporter 4)의 주형사 서열은 CAA CGT GGCTGG GTA GGC A, 비주형사 서열은 ACA CAT CAG CCC AGC CGG T; CPN (cyclophilin)의 주형사 서열은 ATG GTC AAC CCC ACC GTG, 비주형사 서열은 TTA GAG TTG TCC ACA GTC GGA GA; β -actin의 주형사 서열은 GTC GTA CCA CTG GCA TTG TG, 비주형사 서열은 GCC ATC TCC TGC TCA AAG TC; 이다. Primer는 20 mM Tris-HCl (pH 8.4), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.5 mM 각각 dNTP, 5 μ l cDNA 그리고 2.5 unit의 Taq DNA polymerase가 포함되어 있는 25 μ l의 반응 용액에 최종 농도가 0.5 mM이 되도록 첨가하였다. PCR 조건은 94°C에서 1분 동안 변성시킨 후 59°C에서 1분 동안 붙이고 72°C에서 primer를 확장하여 30회 수행하였다. PCR 산물은 0.5 μ g/ml ethidium bromide로 염색된 1% agarose gel을 이용하여 전기영동 하였다. Cyclophilin (CPN)과 β -actin은 증폭된 유전자들의 대조군으로 사용되었다.

통계 처리 - 모든 실험 결과 들은 평균 \pm 오차 (mean \pm SE)

Table I. Effects of MEG extract on plasma glucose, insulin and insulin resistance index (HOMA-IR)

Group	Plasma glucose (mmol/l)		Insulin (mIU/ml)	HOMA-IR
	Initial	Final		
DC	10.0 ± 0.6	14.5 ± 1.1	254.5 ± 5.1	163.6 ± 10.5
MEG	9.5 ± 1.2	9.0 ± 1.1**	205.1 ± 21.2	64.5 ± 20.0**
MT	10.1 ± 1.3	8.2 ± 0.7***	235.8 ± 6.8	66.2 ± 18.7**

Values represent the mean ± SE (n=5).

Homeostasis Model Assessment was used to calculate an index of insulin resistance as insulin (mIU/ml) × glucose (mM)/22.5. ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 vs. DC

로 나타내었다. 통계처리는 Student's t-test로 검정하였고 당뇨 대조군과 비교하여 *P* < 0.05 이하의 경우 유의적인 차이가 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

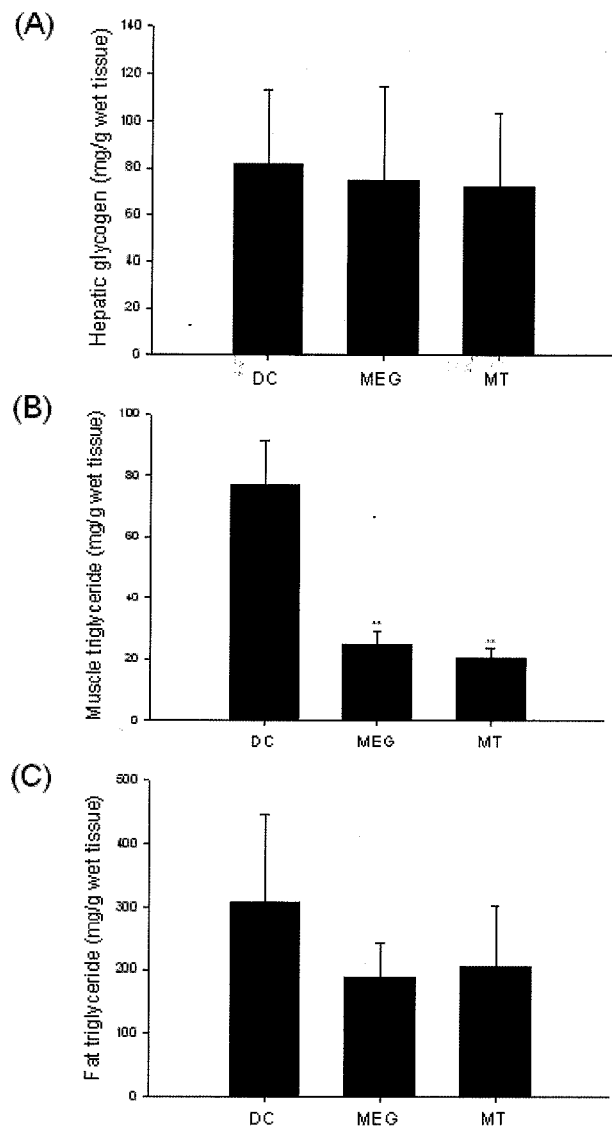
혈당 및 인슐린 저항성 개선에 미치는 영향 - Table I은 MEG 복합물을 db/db 마우스에 5주 동안 경구 투여한 후 공복 시 혈당 변화와 인슐린 저항성 개선 효과를 보여주고 있다. 당뇨 대조군 (DC)은 약물투여 전 (initial) 혈당에 비해 5주 (final) 후의 혈당은 4.5 mM 상승한 반면 MEG 투여군은 혈당의 상승이 일어나지 않았다. 5주 (final)의 혈당 수치를 각 구간 비교한 결과 당뇨 대조군 (DC)에 비해 MEG 투여군은 5.5 mM의 혈당 감소를 보여 MT 투여군과 비슷한 활성으로 혈당을 감소시켰다. 이와 함께 인슐린 저항성 지표인 IRI (insulin resistance index) 수치¹⁶⁾를 그룹간 비교한 결과 MEG 투여군은 5주 동안 60.6% IRI 수치 감소를 보여 탁월하게 유의성 있게 인슐린 저항성이 개선되었다 (*P* < 0.01).

혈중지질에 미치는 영향 - Table II는 MEG 복합물을 db/db mouse에 5주 동안 경구 투여한 후 혈액을 채취하여 혈중지질농도를 분석한 것이다. MEG 투여군은 유의적이지는 않으나 유리지방산, 중성지방, 총 콜레스테롤의 수치를 감소시켰으며 특히 LDL 콜레스테롤은 당뇨 대조군에 비해 21.5% 정도 유의적으로 감소시켰다. 또한 HDL 콜레스테롤 수치는 11% 올려주어 MEG가 지질대사 개선 활성이 있음을 보여주었다.

Table II. Effects of MEG extract on NEFA, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol

Group	NEFA (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	HDL cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)
DC	1816.5 ± 416.4	115.3 ± 11.9	174.2 ± 28.1	69.9 ± 4.3	104.3 ± 7.1
MEG	1578.0 ± 71.2	100.0 ± 10.1	160.5 ± 7.5	78.5 ± 8.0	81.9 ± 4.8*
MT	1499.3 ± 224.3	87.3 ± 10.6	171.9 ± 13.9	76.3 ± 5.7	95.7 ± 9.4

Values represent the mean ± SE (n=5). LDL-cholesterol (mg/dl) = Total Cholesterol - HDL cholesterol - triglyceride/5. **P* < 0.05 vs. DC

**Fig. 1.** Effects of MEG on hepatic glycogen (A), muscle triglyceride (B) and fat triglyceride (C). Values represent the mean ± SE (n=5). **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 vs. DC.

간 조직에서 글리코겐 함량 및 근육과 지방 조직에서 중성지질 함량에 미치는 영향 - Fig. 1은 간조직내 글리코겐 함량과 근육, 지방 조직내 중성지방의 함량을 그룹간 비교한 그래프이다. 간조직내 글리코겐 함량 (Fig. 1A)은 당뇨

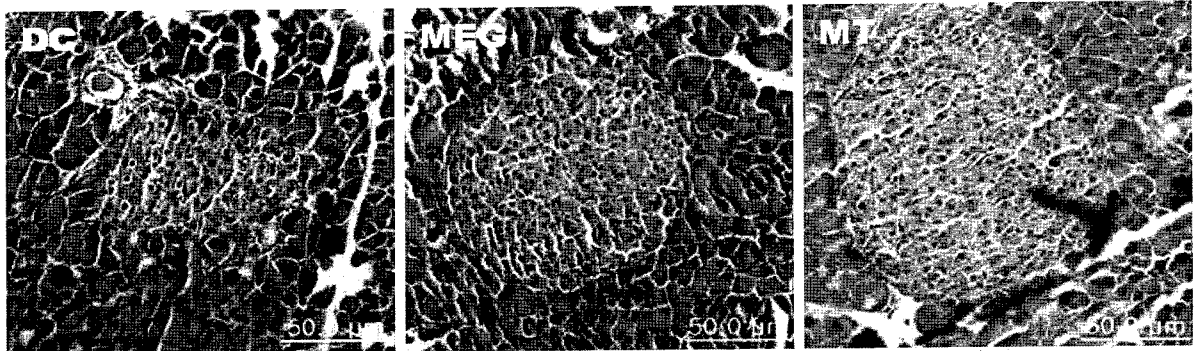


Fig. 2. Morphology of pancreas from control and MEG treated mice. Hematoxylin and eosin-stained paraffin sections of pancreas from DC, MEG and MT. Magnification $\times 200$.

대조군 (DC)과 MEG 투여군, 양성 약물 대조군 (MT) 간 유의적인 차이가 없었다. 반면 근육조직내 중성지방의 함량 (Fig. 1B)은 MEG 투여군과 양성 대조군에서 각각 67.9%, 74.4% 씩 유의성있게 감소하였으며 지방 조직내 중성지방 함량(Fig. 1C) 역시 당뇨 대조군에 비해 각각 38.7%, 35.5%의 감소 효과를 보였다. 이러한 결과는 MEG 투여군은 메트포르민과 마찬가지로 간 조직에서 글리코겐 합성에는 영향을 나타내지 않지만 근육과 지방조직에서 지질대사에 관여하고 있음을 보여주고 있다.

췌장 형태에 미치는 영향 - Fig. 2는 db/db 마우스에서 췌장의 형태를 그룹간 비교한 그림이다. 당뇨 대조군 (DC)에서는 췌장 소도세포의 염증정도를 나타내는 많은 침윤 단핵세포가 관찰된 반면 MEG 투여군과 양성 대조군에서는 당뇨대조군에 비해 침윤 단핵세포가 현저히 줄어들었으며 췌장 소도세포의 형태가 그대로 유지되고 있음을 알 수 있었다. 따라서 MEG가 췌장 소도세포의 파괴를 회복시킴으로서 인슐린 분비를 촉진시키는 효과도 있을 것으로 사료되었다.

간, 근육 및 지방 조직에서 mRNA 발현에 미치는 영향 - Fig. 3은 db/db 마우스의 간, 근육, 지방 조직에서 MEG 복합물이 당대사 지표 유전자의 발현과 glucose uptake에 관여하는 glucose transporter 유전자 발현에 미치는 영향을 그룹간 비교한 것이다. 간에서 당신생에 관련하는 PEPCK, G6Pase 효소 유전자의 발현에 MEG 복합물은 거의 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 반면 근육조직과 지방 조직에서는 glucose uptake에 관여하는 GLUT4 유전자의 발현이 당뇨 대조군에서는 약하게 나타난 반면 MEG 투여군이 나 양성 대조군에서는 뚜렷이 발현이 증가하는 양상을 보였다. 그러나 이와 달리 PPAR γ 의 경우 MEG 투여군에서 발현이 감소하였다. 근육과 지방 조직에서 GLUT4의 발현은 증가시키고 지방 조직에서 PPAR γ 의 발현을 감소시킨 것은 PPAR γ agonist들이 갖고 있는 부작용인 체중증가의 문제를 해결하면서 혈당은 낮춰주는 중요한 의미가 있을 수 있다.¹⁷⁾

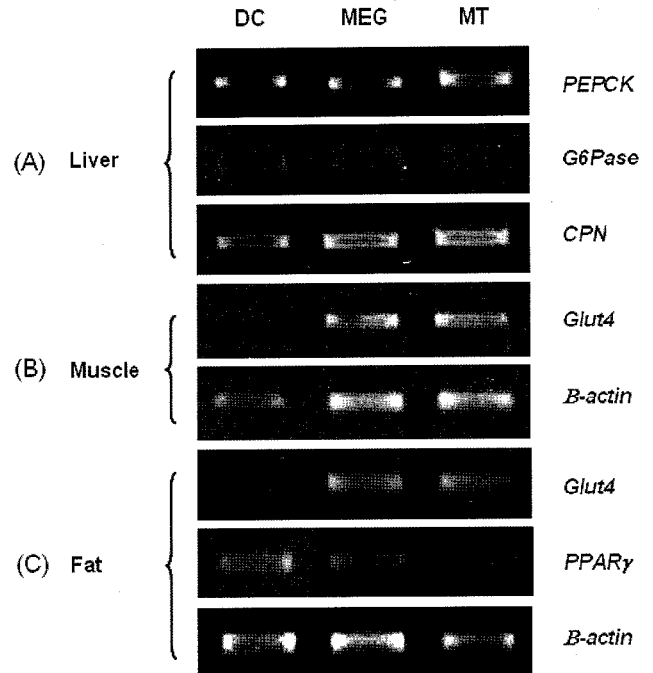


Fig. 3. Effect of MEG and metformin on either PEPCK, G6Pase (A), GLUT4 (B and C), or PPAR γ (C) mRNA levels in liver, muscle or periepididymal fat. The amount of RNA loaded in each lane was confirmed by RT-PCR of CPN or β -actin mRNA.

결론

유전적 당뇨 질환 동물모델인 db/db 마우스에서 상업, 화살나무, 인삼을 포함하는 MEG 복합물의 항당뇨 활성 및 기전을 연구한 결과를 종합하면 다음과 같다.

1. 5주간의 경구투여 결과 MEG는 인슐린 저항성을 효과적으로 개선시킴으로 공복 시 혈당을 유의적으로 감소시켰다.
2. 인슐린 저항성 개선의 기전을 규명하기 위해 간 조직에서 글리코겐, 근육 및 지방 조직에서 중성지방의 함량을 분석한 결과 근육과 지방조직에서 중성지방의 축적을 효과

적으로 저해하였다. 또한 근육 및 지방조직에서 포도당 수송체인 GLUT4의 발현을 증가 시켰다. 그러나 지방 조직에서 PPAR γ 의 mRNA 발현은 억제시킴으로 MEG 복합물의 개선효과는 Thiazolidinedione계열 약물이 갖고 기전과는 다르게 작용한다.

3. MEG는 고혈당과 고지혈증에 의해 유도 될 수 있는 염증으로부터 췌장베타세포를 보호하여 세포의 침윤을 감소 시켰다.

천연물 복합물 MEG의 항당뇨 효과는 지방, 간 및 근육 조직에서 인슐린의 작용을 증가시켜 혈중 당과 지질의 함량을 줄이고 고혈당과 고지혈증으로 인한 췌장 베타세포를 Lipotoxicity로부터 보호한다. 이는 향후 glucose에 의해 유도되는 인슐린의 분비 촉진으로 확인 할 수 있을 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 교육 인적 자원부 주관 POST BK21 프로젝트와 21세기 프론티어 연구 개발 사업인 자생 식물 이용 기술 개발 사업단의 연구비(M106KD010018-06K0401-01810)에 의해 수행되었습니다.

인용문헌

- Georg, P. and Ludvik, B. (2000) Lipids and diabetes, *J. Clin. Basic Cardiol.*, **3**: 159-162.
- Santoso, T. (2006) Prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus : by stressing the CARDS study., *Acta. Med. Indones.*, **38**: 97-102.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Nelson, D. E., Engelgau, M. M., Victor, F. and Marks, J. S. (2000) Diabetes trends in the U. S. : 1990-1998, *Diabetes Care*, **23**: 1278-1283.
- Sorensen, T. I. (2000) The changing lifestyle in the world. Body weight and what else?, *Diabetes Care*, **23** (supple 2): B1-4.
- Perseghin, G., Caumo, A., Arcelloni, C., Benedini, S., Lanzi, R., Pagliato, E., Sereni, L. P., Testolin, G., Battezzati, A., Comi, G., Comola, M. and Luzi, L. (2003) Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. *Diabetes Care*, **26**: 2112-2118.
- Chung, S. H., Kim, M. S. and Choue, R. W. (1997) Effect of *Mori Folium* column fraction on intestinal a-glycosidase activity in mice administered with a high carbohydrate-containing diet, *Yakhak Hoeji*, **41**: 484-491.
- Miyahara, C., Miyazawa, M., Sotoh, S., Sakai, A. and Mizusaki, S. (2004) Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial hyperglycemia in normal rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **50**: 161-164.
- Park, S. H., Ko, S. K. and Chung, S. H. (2005) *Euonumus alatus* prevents the hyperglycemia and hyperlipidemia induced by high-fat diet in ICR mice, *J. Ethnopharmacol.*, **102**: 326-335.
- Xie, J. T., Mehendale, S. R., Quigg, R., Wang, X., Wang, C. Z., Wu, J. A., Aung, H. H., Rue, P. A., Bell, G. I. and Yuan, C. S. (2005) Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1740**: 319-325.
- Chung, S. H., Choi, C. G. and Park, S. H. (2001) Comparisons between white ginseng radix and rootlet for antidiabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch. Pharm. Res.*, **24**: 214-218.
- Kimura, U., Chujo, W. I., Kikuchi T., Hiyama, C., Yamazaki, K. and Tonaka, O. (1981) Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *J. Pharmacobiodyn.*, **4**: 410-417.
- Trinder, P. (1969) Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J. Clin. Pathol.*, **22**: 158-161.
- Russell, J. C., Tougas, D. and Taylor, A. W. (1970) Rapid assay for glycogen-cycle enzymes in small samples of muscle. *Clin. Chem.*, **16**: 900-902.
- Cohen, P., Zhao, C., Cai, X., Montez, J. M., Rohani, S. C., Feinstein, P., Mombaerts, P. and Friedman, J. M. (2001) Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.*, **108**: 1113-1121.
- Chomczynski, P. and Sacchi, N. (1987) Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, **162**: 156-159.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. L. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**: 412-419.
- Liu, F., Kim, J., Li, Y., Liu, X., Li, J. and Chen, X. (2001) An extract of *Lagerstroemia speciosa* L. has insulin-like glucose uptake-stimulatory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells. *J. Nutr.*, **131**: 2242-2247.

(2006년 12월 4일 접수)