

하수오 추출물의 혈당강하작용

김옥경[†]

대진대학교 자연과학대학 식품영양학과
(2008년 5월 22일 접수 ; 2008년 9월 5일 채택)

Antidiabetic Effect of Ha-Su-O(*polygoni radix*)

Ok-Kyung Kim[†]

Department of Food Science and Nutrition, Dae Jin University,
Pochon 487-711, Korea
(Received May 22, 2008 ; Accepted September 5, 2008)

Abstract : This study was done to investigate the antidiabetic effect of *polygoni radix* in Streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. Diabetes was induced by intravenous injection of STZ at a dose of 45mg/kg dissolved in citrate buffer. The ethanol extract of *polygoni radix* was orally administrated once a day for 7 days. The content of serum glucose, triglyceride(TG), total cholesterol were significantly decreased in *polygoni radix* treated STZ-sample group compared to the those of STZ-control group. The content of hepatic glycogen and activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase(Glucose-6-PDH), glucokinase were significantly increased, but activity of glucose-6-phosphatase was decreased in *polygoni radix* treated STZ-sample group compared to the those of STZ-control group. These results indicated that ethanol extract of *polygoni radix* would have antidiabetic effect in STZ-induced diabetic rats.

Keywords : streptozotocin, antidiabetic effects, *polygoni radix*.

1. 서론

당뇨병의 발생기전은 췌장의 β -세포가 파괴되어 인슐린 분비부족 현상이 발생하는 인슐린 의존형 당뇨병(insulin dependent diabetes mellitus)과 인슐린 비의존형 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus)로 분류된다[1]

당뇨병의 1차적인 목적은 혈당강하이며 현재 사용되고 있는 혈당강하제로는 sulfonylurea제, biguanide제 등이 쓰이나 장기간 복용시 췌산 축적의 위험성, 신 부전 증상의 악화 및 피부질환, 알레르기 등의 부작용이 나타남으로 당뇨병과 관련된 성인병 문제가 중요한 사회문제로 대두되어 이에 대한 관심이 날로 증가되고 있는 추세이다. 최근에는 천연물로부터 혈당강하 소재를 개발하기 위한 연구가 국내뿐 아니라 일본, 미국에서도 활발히 이루어지고 있다 [2-4] 특히 최근 몇 년간 우리나라 학계에서도

[†]주저자 (e-mail : okkim@daejin.ac.kr)

식품의 기능성이라는 과제가 대두되면서 특히 식물성 물질에 포함되어 있는 미량 성분의 phytochemical 물질이 여러 가지 질병을 억제하는 것으로써 활발한 연구가 이루어지고 있다 [5-7] 본 실험에 사용한 하수오는 여귀과에 속하는 polygonum multiflorum thunberg의 덩이 뿌리를 말린 것이며 그 성분은 starch 45%, crude fat 3.1%, anthraquinone: emodin, chrysophanol, leccithin 등이 있으며[8], 생리활성 실험은 Kim등[9]의 백하수오 추출액이 고지혈증 및 Streptozotocin(STZ) 유발 당뇨성 흰쥐의 혈청지질 성분 및 효소 활성에 미치는 영향, You등[10] 이 하수오가 유기수은으로 손상된 생쥐의 배양 대뇌 신경세포에 미치는 영향에 관한 연구, Lee등[11]이 하수오가 xanthine oxidase와 hyperxanthine에 의해 손상된 혈관 내피세포에 미치는 영향에 관한 연구등이 보고되었다. 한편, 당뇨 유발시 당대사에 관여하는 lysosomal glycosidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, fatty acid synthetase, acetyl CoA carboxylase, glucokinase(GK), phosphofructokinase 및 glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) 등의 효소들도 많은 변화가 있음이 보고되었다[12-15]. 따라서 본 연구에서는 당뇨 증상 개선의 1차적인 것으로 식사후 체내로 흡수된 당이 각조직의 세포가 잘 이용될 수 있는 속도를 증가시키는 glucokinase(GK), glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase등의 효소 활성을 측정할 결과 유의성 있는 결과를 얻었다. 따라서 하수오 에탄올 추출물이 STZ로 유발된 당뇨성 흰쥐의 혈당 강하효과와 당대사와 관련된 효소 활성 변화를 관찰하여 탄수화물의 흡수를 지연시켜 혈당을 효율적으로 감소시킬 수 있는 당뇨 개선을 위한 천연기능성 식. 의약소재 개발의 기초자료를 얻고자 하였다.

2. 실험

2.1. 시료, 시약 및 기기

본 실험에 사용한 하수오는 경동시장에서 구입(영주 산)하였으며 시약 및 기기는 Kim[6]의 방법에 따라 사용하였다.

2.2. 추출 실험

하수오 600g을 유기용매인 에탄올 1,000ml를 넣고 85℃의 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 하수오 에탄올 추출물을 얻었다.

2.3. 당뇨유발 및 검액의 조제

체중 220±10 g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 1주일간 적응시킨 후 4군으로 나누어 하룻밤 동안 절식시킨 후 당뇨유발군은 streptozotocin(STZ)을 45mg/kg,b.w 용량으로 0.01M citric acid buffer(pH 4.5)에 녹여 2ml/kg,b.w.의 용량으로, 정상군은 0.9%saline을 꼬리 정맥에 주사를 하였다. STZ 주사 48시간 후에 눈의 정맥으로부터 혈액을 채취하여 3000rpm/20분 원심분리하여 혈당수준이 300mg/dl 이상인 것을 당뇨 유발 흰쥐로 간주하였다. 정상군(normal), 당뇨 유발 대조군(STZ-control), 당뇨 유발 실험군(STZ-sample)의 3그룹으로 나누고 그룹당 7마리씩 나누어 정상군과 당뇨 유발 대조군에는 0.5% CMC 용액만을, 실험군은 하수오 에탄올 추출물을 500mg/kg body weight(b.w) 용량으로 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10ml/kg b.w.씩 1일 1회 7일간 경구 투여 하였다.

2.4. 효소원 조제 및 분석

혈청중의 glucose, TG, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 함량과 간조직중의 glycogen함량과 당대사를 위한 glucose-6-phosphatase (G-6-pase), glucose-6 phosphate dehydrogenase(G-6-PDH), glucokinase 측정은 Kim[16]과 같은 방법으로 측정하였다.

2.5. 통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 ± 표준 오차로 계산하였고, 각 군간의 차이는 Student's t-test를 실시하여 p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 하수오 추출물

하수오 600g을 에탄올 1,000ml에 넣고 85℃가 유지되는 추출장치에서 4시간씩 3회 추출 후 회전식 진공 농축기에서 농축하여 55 g의 에탄

을 추출물(수율9.6%)을 얻었다.

3.2. 혈당 저하 효과

혈청내의 혈당저하 효과는 Table 1과 같다. 정상군이 131.84±5.25 mg/dl에 비해 당뇨 대조군은 521.21±17.63 mg/dl로 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었으나 하수오 추출물 500mg/kg을 투여한 군에서는 368.21±9.50mg/dl로 당뇨 대조군과 비교하여 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다.

3.3. 지질성분 함량분석

추출물 투여에 의한 혈청속의 지질 함량은 Table 2와 같다. 총콜레스테롤과 TG의 함량은 정상군에 비해 당뇨 대조군에서 각각 85.70±6.21mg/dl, 113.57±21.36mg/dl로 증가를 나타내었으나, 하수오 추출물 투여에 의하여 총콜레스테롤은 66.50±3.72mg/dl, TG 함량은 29.10±6.42mg/dl로 각각 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다. HDL-콜레스테롤 함량은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 증가를 나타내었다. 한편, 혈청지질 농도가 당뇨합병증의 일종인 심혈관계 질환에 미치는 영향을 조사하기 위하여 HDL-콜레스테롤과 총콜레스테롤과의 비율인 HTR과 동맥경화지수인 AI(Atherogenic Index)를 구한 것은 Table 3과 같다. HTR과AI은 정상군에 비해 당뇨대조군에서 0.59±0.08,

0.93±0.39로 각각 감소와 증가를 나타내었으나 하수오 추출물 투여에 의해 0.69±0.11, 0.70±0.16로 각각 증가를 나타내었으나 유의성은 없었다. 이들 결과는 Bang등[17]의 인동초 추출물과 Lee등[18]의 배양인삼분말 투여에 의한 실험과 유사한 결과를 나타내었다. 특히 본 실험결과 순환기 질환의 발병초기의 지표로 알려진 동맥경화지수(AI)의 감소를 나타내어 하수오 에탄올 추출물이 당뇨쥐의 지질대사에 효과가 있는 것으로 사료된다.

3.4. 간 조직 중의 Glycogen 함량

간 조직 중의 glycogen 함량은 Table 4와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다. 이것은 Peter 등[19], Lim 등[7]의 보고와 유사한 결과를 나타내었으며, 감소 원인은 Kim등[20]의 보고에 따라 STZ 투여에 의해 β -cell이 파괴되어 glycogen 분해가 촉진된 결과 당뇨대조군에서 감소를 나타내었으나 추출물 투여에 의해 424.02±92.59mg/g 로 당뇨대조군과 비교하여 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었는데, 이것은 Table 1의 혈당저하 실험에서 당뇨대조군과 비교하여 추출물 투여시 유의적으로 혈당치를 감소시킨 결과 간의 glycogen 함량을 증가시킨 것으로 사료된다.

Table 1. The Serum Glucose Level of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *polygoni radix*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	Glucose((mg/dl)
Normal	-	131.84±5.25 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	521.21±17.63 [#]
STZ+PR ³⁾	500	368.21±9.50 [*]

¹⁾Values are the mean±S.E.(n=7)

²⁾Streptozotocin(45mg/kg, b.w) [0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was i.p. injected into the tail vein. [#]Significantly different from normal at p<0.05, ^{*}Significantly different from STZ-control at p<0.05 by student's *t*-test.

³⁾The ethanol extract of *polygoni radix* was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

Table 2. The Serum Lipid Profile of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *polygoni radix*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	Triglyceride (TG)	Total cholesterol	HDL-cholesterol
		(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
Normal	-	64.32±6.70 ¹⁾	65.51±3.73	45.83±2.62
STZ ²⁾ -control	-	113.57±21.36	85.70±6.21 [#]	51.35±8.24
STZ + PR ³⁾	500	29.10±6.42*	66.50±3.72*	43.64±6.90

^{1,2,3)} :See the legend of Table 1.

Table 3. The HTR and AI of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *polygoni radix*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	HTR ¹⁾	AI ²⁾
		Normal	-
STZ ⁴⁾ -control	-	0.59±0.08	0.93±0.39
STZ + PR ⁵⁾	500	0.69±0.11	0.70±0.16

¹⁾HTR : HDL-cholesterol/Total cholesterol ratio

²⁾AI : Atherogenic Index: (Total cholesterol-HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol

^{3,4,5)} : See the legend of Table 1

Table 4. The content of hepatic Glycogen in Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *polygoni radix*.

Experimental group	Dose (mg/kg,b.w,p.o)	Glycogen ¹⁾
		Normal
STZ ³⁾ -control	-	53.32±3.73
STZ + PR ⁴⁾	500	424.02±92.59*

¹⁾mg/g of tissue ^{2,3,4)} : See the legend of Table 1

3.5. 간 조직 중의 Glucose-6-phosphatase (G-6-Pase)활성

G-6-Pase활성은 Table 5와 같다. G-6-Pase는 주로 간과 신장에 분포하며 microsome에 존재하는 막부착 효소[21]로서 탄수화물 대사에 중요하게 관여하며, 또한 glycogen의 분해 및 포도당 신생 작용의 촉매 효소이며 cyclicAMP, glucocorticoids, glucose, fatty acid 및 간 췌장 부분의 절개에 의해 발현이 증가되는 반면에 insulin, tumor necrosis factor 및 interleukin-6에 의해 억제 된다[22]. 특히 STZ 투여는 G-6-Pase mRNA의 발현을 증가시키고 그 결과 당뇨병에서 G-6-Pase 활성을 증가시키며 고혈당과 함께 혈장의 protein Kinase 활성도와 insulin 농도를 감소시킨다는 보고[23]에 따라 본 실험에서도 STZ 투여로 인해 정상군과 비교하여 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었으나 하수오 추출물 투여로 인해 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다.

3.6. 간 조직 중의 Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH)활성

G-6-PDH의 활성은 Table 5와 같다. G-6-PDH는 체내의 모든 세포에 존재하며 glucose 대사 과정의 pentose phosphate pathway로 들어가는 최초의 과정에 관여하는 효소이며, 또한 GSH-Px가 GSSG를 GSH로 환원시키는데 필요한 NADPH를 생성하는 효소로서[24] STZ 투여에 의해 정상군과 비교하여 당

뇨대조군에서 감소를 나타내었으나 추출물 투여로 인하여 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었다.

3.7. 간 조직중의 Glucokinase(GK) 활성

GK의 활성은 Table 5와 같다. 정상군과 비교하여 당뇨대조군에서 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었으며 이것은 Vat 등[25], Kim 등[26]의 보고와 유사하였다. GK는 당대사 항상성 유지에 관여하고 insulin에 의해 조절되며, 특히 당뇨병에 있어서 GK 활성 감소가 특징적으로 나타나며, 활성 감소시 당대사 이용율을 저하시킨다[27]. 본 실험 결과 추출물 투여시 당뇨 대조군과 비교하여 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었으며 이는 Grovwe 등[28], Vessal 등[29], Xu 등[30]의 보고와 비슷하였다. 그러나 추출물 투여로 인해 유의적인 증가(p<0.05)를 나타내었다.

4. 결론

하수오 에탄올 추출물의 혈당저하, 지질대사 및 당대사 분석 실험을 한 결과는 다음과 같았다.

1. STZ 투여로 증가된 혈당치가 추출물 투여에 의해 유의적인 감소(p<0.05)를 나타내었다.
2. STZ 투여로 증가된 TG, Total 콜레스테

Table 5. The Cytosolic Glucose-6-phosphatase, Glucose-6-phosphate Dehydrogenase, Glucokinase Activities of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of polygoni radix

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glucose-6-Pase ¹⁾	Glucose-6-PDH ²⁾	Glucokinase ³⁾
Normal	-	1.72±0.16 ⁴⁾	0.071±0.02	0.08±0.01
STZ ⁵⁾ -control	-	2.34±0.17 [#]	0.06±0.01	0.04±0.01 [#]
STZ + PR ⁶⁾	500	1.73±0.11 [*]	0.10±0.04 [*]	0.08±0.01 [*]

¹⁾Glucose-6-phosphatase:nmoles/mg/protein/min
²⁾Glucose-6-phosphatedehydrogenase:moles/mgprotein/min)
³⁾nmoles/mg/protein/min
^{4,5,6)} : See the legend of Table 1.

를 함량이 추출물 투여에 의해 유의적인 감소($p<0.05$)를 나타내었으며, STZ 투여로 인해 감소된 HTR과 증가된 AI은 추출물 투여에 의해 각각 증가와 감소를 나타내었지만 유의성은 없었다.

3. STZ 투여로 감소된 Glycogen, Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Glucokinase 활성도가 추출물 투여로 각각 유의적인 증가($p<0.05$)를 나타내었고, 증가된 Glucose-6-phosphatase 활성도는 유의적인 감소($p<0.05$)를 나타내었다.

이와 같이, 하수오 에탄올 추출물 500mg/kg을 투여한 결과 혈당 저하, 지질 대사의 개선 효과 및 정상적인 당 대사 활성을 갖는 유효 성분을 함유하고 있음을 알 수 있었으며 이에 대한 성분의 분리가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2008학년도 대전대학교 학술연구비 지원으로 수행된 연구의 결과이며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. K. J. Park, S. E. Hong, M. S. Do, and C. K. Hyun, Stimulation of insulin secretion by silk fibroin hydrolysate in streptozotocin induced diabetic rats and db/db mice, *Kor. J. Pharmacogn.*, **33**, 21 (2002).
2. Y. Osida, L. Li, M. K. Sunoki, K. Yamanouchi, B. L. Johansson, J. Wahren, and Y. Sato, rat C-peptide I and II stimulate glucose utilization in STZ induced diabetic rats, *Diabetologia*, **42** 958 (1999).
3. M. Latha and L. Pari, Modulatory effect of *Scoparia dulcis* in oxidative stress-induced lipid peroxidation in streptozotocin diabetic rats, *J. Med. Food*, **6**(4), 379 (2003).
4. M. D. Ivorra, M. Paya, and A. Villar, A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharmacol.*, **27**, 23 (1989).
5. M. A. Bang, H.A. Kim and Y. J. Cho, Hyperglycemic and Antioxidant Effect of Dietary Hamcho Powder in Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *J. Korean Soc. Food Sci. Nutri.*, **31**, 840 (2002).
6. S. J. Lim, and S. H. Kim, The Effect of Each Fraction of Methanol Extract of *Alisma Canaliculatum* on Blood Glucose Levels and Lipid Metabolism in Streptozotocin Induced diabetic Rats. *J. Korean Nutri. Soci.* **34**, 619 (2001).
7. S. J. Lim, H. K. Han, J. H. Ko, Effects of Edible and Medicinal Plants Intake on Blood Glucose, Glycogen and Protein Levels in Streptozotocin Induced Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *J. Korean Nutri. Soci.* **36**, 981 (2003).
8. H. J. Ji, Health Foods from Herbs. *Seoul National University Publish*, 168 (1999).
9. H. J. Kim, Effects of *Cynanchum Wilfordii* Extract on Serum Lipid Components and Enzyme Activities in Hyperlipidemic and Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Korean J. Human Ecology*, **7**, 11 (2004).
10. K. S. You, Y. S. Lee, Y. W. Son, and G. Y. Hong, Study on the Effect of *Radix Polygoni Multiflori* on Cultured Mouse Cerebral Neurons Damaged by Organic Mercury, *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, **16**, 1134 (2002).
11. Y. S. Lee, H. S. Kim, Y. W. Son, K. S. Yoo, and J. H. Lee, Effect of *Radix Polygoni Multiflori* on Cultured Vascular Endothelial Cells Damaged by xanthine Oxidase and Hypoxanthine, *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* **16**, 720 (2002).
12. N. P. Peter, K. H. T. Benny, and H. T. Chee, The metabolism of hypoglycemic action of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbin* streptozotocin-diabetic

- rats, *Life Sciences*, **70**, 535 (2001).
13. G. Mithieux, H. Vidal, C. Zitoun, N. Bruni, N. Daniele, and C. Minassian, Glucose-6-phosphatase mRNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats, *Diabetes*, **45**, 891 (1996).
 14. Z. Liu, E. J. Barrett, A. C. Dalkin, A. D. Zwart, and J. Y. Chou, Effect of acute diabetes on the rat hepatic glucose-6-phosphatase activity and its messenger RNA level, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **38**, 680 (1994).
 15. B. A. Shibib, L. A. Khan, and R. Rahman, Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* Momordica charantiain diabetic rats: depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bis-phosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase, *Biochemical*, **292**, 267 (1993).
 16. O. K. Kim, Antidiabetic and antioxidative effects of *Lycii fructus* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *J. Oil Chemists' Soc.*, **25**, 73 (2008).
 17. M. A. Bang, Y. J. Cho, and H. A. Kim, Effect of *Indongcho* on glucose and lipid metabolism and antioxidative enzyme system in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J. Dietary Culture*, **17**(40), 377 (2002).
 18. I. S. Lee, S. O. Lee, and I. Z. Lee, Effects of tissue cultured ginseng on blood glucose and lipids in streptozotocin induced diabetic rats, *Korean J. Food Sci. Technol.*, **35**(2), 280 (2003).
 19. N. P. Peter, K. H. T. Benny, and H. T. Chee, The metabolism of hypoglycemic action of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sciences*, **70**, 535 (2001).
 20. O. K. Kim, S. Y. Park, and K. H. Cho, Effect of *Commelina communis* extract on blood glucose level and changes in enzymatic activity in alloxan diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.*, **22**, 225 (1991).
 21. Y. J. Cho and M.A. Bang, Effects of dietary seaweed on blood glucose, lipid and glutathione enzymes in streptozotocin induced diabetic rats, *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, **33**, 987 (2004).
 22. G. Mithieux, H. Vidal, C. Zitoun, N. Bruni, N., Daniele, and C. Minassian, Glucose-6-phosphatase m-RNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. *Diabetes*, **45**(7), 891 (1996).
 23. Z. Liu, E. J. Barrett, A. C. Dalkin, A. D. Zwart, and J. Y. Chou, Effect of acute diabetes on the rat hepatic glucose-6-phosphatase activity and its messenger RNA level. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **38**, 680 (1994).
 24. S. Himeno, A. Takekawa, and N. Imura, Species diffence in hydroperoxide scavenging enzymes with special reference to glutathione peroxidase in guinea-pigs. *Comp. Biochem Physiol. B*, **104**, 27 (1993).
 25. V. Vat, S. P. Yadav, and J. K. Grover, Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats, *J. Ethnopharmacology*. **90**, 155 (2004).
 26. Y. Y. Kim, H. J. Kang, S. K. Ko, and S. H. Chung, Sopungsungiwon(SP) prevents the onset of hyperglycemia and hyperlipidemia in Zucker diabetic fatty rats, *Arch Pharm Res.*, **25**(6), 923 (2002).
 27. S. Y. Kim, H. I. Kim, T. H. Kim, S. S. Im, S. K., Park, I. K. Lee, K. S. Kim, and Y.H. Ahn, SREBP-1c mediates the insulin dependent hepatic glucokinase expression. *J. Bio. Chem.*, **279**(29), 30823 (2004).
 28. J. K. Grovwe, V. V. Vat, and S. S. Rathi, Antihyperglycemic effect of *Eugenia*

- jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism, *J. Ethnopharmacology*, **73**, 461 (2000).
29. M. Vessal and M. Hemmati, Antidiabetic effects of quercetin in streptozotocin induced diabetic rats, *Comp. Biochem Physiol. Toxicol Pharmacol.*, **135**(3), 357 (2003).
30. M. Z. Xu, A. Z. Zang, X. R. Li, W. Xu, and L.W. Shen, Hypoglycemic effects of sodium metavanadate in diabetic mice and its effect on glucose phosphorylation, *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* **37**(3), 174 (2003).