

건강기능성 식품소재로서 pinitol의 특성

손민식 · 서명선¹ · 이상한*

경북대학교 생명식품공학부 및 대학원 나노과학기술과, ¹송광매원

Received September 23, 2008 / Accepted December 15, 2008

Characteristics of Pinitol as a Functional Food Biomaterial. Minsik Son, Myung Seon Seo¹ and Sang-Han Lee. *Devision of Life and Food Science, and Nano-science and Technology, Graduate School, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea, ¹SongKwangMaeWon Company, Ltd, Chilgok 718-850, Korea* - D-pinitol, another chemical structure of 3-O-methyl-D-chiro-inositol, is an important insulin-sensitizer. The purpose of this review is to examine the characteristics of pinitol and other analogs as functional food biomaterials which were well known to reduce blood glucose levels. Pinitol can be converted to chiro-inositol in normal humans, while diabetic patients can not use the molecule, resulting in exhibiting low level of chiro-inositol in their urine. Recently, it is reported that pinitol can trigger phospholipase C/D, thus the rate of glucose metabolism accelerates to use as fuel for human body. To not only reduce insulin resistance of diabetic patients, but also alleviate the symptoms of diabetes, obesity, and muscle contraction, pinitol and its dietary supplementation is needed.

Key words : D-pinitol, chiro-inositol, nutraceutical, insulin, diabetes

대사증후군으로서 당뇨

대사증후군(metabolic syndrome)이란 복부비만, 당뇨, 콜레스테롤, 고혈압, 고중성지방 등 5가지 지표 중 3가지 이상이 기준치를 초과한 상태를 말한다. 과거에는 심장병·당뇨병·뇌졸중·고혈압 등을 별개의 질환으로 여겼으나 최근 이들 질환은 하나가 발생하면 여러 가지의 질환이 동시에 발생하는 복잡한 네트워크를 가지고 있다는 사실이 밝혀졌다[4]. 즉 이들은 하나의 원인에서 분지하여 발병되는데, 근원적인 기전은 인슐린 저항성(insulin resistance)이다. Insulin은 췌장의 β cell에서 분비되는 호르몬으로, 탄수화물이 세포 활동의 에너지원인 포도당으로 분해되어 혈류를 통해 전신으로 이동하면 혈관 내의 포도당을 각 조직의 세포 내로 넣어주는 역할을 한다. 하지만, insulin이 충분히 있어도 어떤 이유에서인지 포도당을 세포로 운반하는 기능을 제대로 못하는 경우가 있는데, 이를 insulin resistance이라고 한다[4]. Insulin resistance의 원인으로 혈관 내의 포도당은 세포로 들어가지 못하여 고(高)혈당을 만들고, 세포는 세포대로 포도당을 섭취 못해 배고픈 상태가 된다. 더 중요한 사실은 혈관 내에 고혈당의 원인이 인슐린이 부족해서 그렇게 됐다고 판단하는 생리화적인 오류가 문제이다. 우리의 뇌는 췌장에 insulin 생산량을 늘리도록 지시한다. 이로 인하여 insulin은 더욱 쏟아져 나오지만 저항성으로 고혈당은 개선되지 않은 채, 피 속의 insulin 농도마저 높아진다. 이를 고(高)인슐린 혈증(hyperinsulemia)이라 한다[4]. Hyperinsulemia는 혈당 대사의 이상을 일으켜 당뇨병을 유발

하는 것은 물론 지질대사 이상을 초래, 중성지방을 올리고, 저밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein, LDL)은 떨어뜨리고, 고밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein, HDL)은 증가시킨다. 혈액에 나트륨(sodium)성분을 높여 고혈압을 유발하고 요산을 올려 통풍을 유도하며, 혈액을 끈적끈적하게 하는 성분의 농도도 높여 혈류의 진행을 방해한다. 이로 인해 insulin resistance가 당뇨·고혈압·뇌졸중·심장병 등 심혈관 질환을 일으키는 주원인이 되는 것이다. 인슐린 저항성은 과도하게 췌장에서부터 insulin 분비를 촉진시키므로 이로 인하여 췌장의 베타세포를 파괴시켜 궁극적으로 분비되는 insulin의 고갈을 초래하게 되는 원인이다. 실제로 당뇨병 환자의 병력을 추적해 보면 초기에는 insulin의 양은 충분하고 인슐린 저항성으로 인하여 내당능 장애가 오는 경우가 대부분이지만 병력이 진행될수록 혈관 내의 insulin의 양이 감소하는 것을 볼 수 있다[13]. 인슐린 저항성의 원인은 아직 명확하지 않다. 유전적 요인도 있지만 인슐린 저항성은 복부 내장 비만, 운동 등 신체 활동 부족, 스트레스 등으로 기인됨은 분명하다. 비만과 노화 등이 insulin 작용을 담당하는 유전자를 변형시키는데 관여하고, 고혈당 식사, 운동 부족 등이 이를 증폭시킨다. 이 때문에 비만 인구가 늘면서 대사증후군도 덩달아 늘고 있다. 1998년 국민 건강영양조사를 바탕으로 이뤄진 조사에 따르면, 대사증후군은 성인 남자의 19.9%, 여자는 23.7%에서 나타났는데, 이는 우리나라 성인 45명 중 한 명은 대사증후군이다. 당뇨병은 다양한 발병 기전에 의하여 발병되므로 그 치료법 또한 다양할 수밖에 없으며, 더구나 기존의 고전적인 치료법만으로 만족할 만한 효과를 보지 못하는 경우가 많기에 새로운 치료 방법이 필요한 실정이다. 당뇨병 치료제 연구는 당뇨병 환자의 90% 이상을 차지하는 제2형 당뇨병 치료제를 중심으로 기

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-7754, Fax : +82-53-950-6772

E-mail : sang@knu.ac.kr

술개발이 활발히 이뤄지고 있다[13]. Insulin 요법은 그 효과가 확실하지만 매일 주사를 맞아야 하는 번거로운 때문에 약물요법이 insulin 요법에 비해 선호되는 경향이 있으나, sulfonylurea는 경우에 따라서 그 효능이 한계가 있고, Biagunide 제제는 유산증과 같은 중대한 부작용을 초래할 수 있기 때문에 그 적응증이 더욱 제한적이다. 따라서, 기존 약제들을 보완하거나 능가할 수 있는 약제의 개발이 요구되고 있다[15]. 이에 따라, insulin 분비 촉진물질(Pirogliride, Linoglriride, 2,4-Diamino-5-cyanobromori pidine, Incretin, Repaglinide, Nateglinide) 등과 인슐린 작용 증강제(troglitazone), 인슐린 저항성 개선제(Pinitol, Chiro-inositol, Inzitol, Caro-sitol), 세포 표면에서 insulin 유사 효과를 나타내는 약물(Pirogliride, Linoglriride, Dichloro-acetate, Insulin lispro, Insulin aspart), 포도당 신합성 억제제(지방분해 억제제, Carnitine transferase inhibitor, β -Oxidase inhibitor), insulin 길항 호르몬 억제제(Somatostatin, Glucagon agonist), 탄수화물 흡수를 지연시키는 약제(Plant fiber, α -Glucosidase inhibitor), Amylin agonist (Pramlintide)에 대한 연구들이 수행되고 있다[32]. 이들 중에는 일부 시판중인 것으로 알고 있으나, 상당수가 아직도 인체에 사용하기에는 미흡한 실험단계에 있거나 독성 검사단계에 있다. 그동안 당뇨병 병인에 대한 연구는 insulin resistance의 원인이 insulin receptor에 문제가 있을 것으로 추정하고 지난 10년 여 동안 연구를 계속해 왔으나, 현재는 insulin 신호전달 체계 쪽으로 연구 방향이 전환되고 있다. 최근, protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B)를 knock out 시킨 마우스를 통하여 insulin에 대한 감수성의 증가와 고지방식에 대한 저항성을 보인다는 실험결과가 보고되었다[9]. 최근에 발표된 다수의 연구에 의하면 PTP-1B의 활성을 억제하는 물질이 표적세포에서 insulin의 감수성을 증가시켜 insulin resistance를 극복할 수 있을 것으로 판단된다. 비만형(obese type) 및 비비만형(non-Obese type) 제 2형 당뇨병을 갖고 있는 사람의 지방세포에 있는 PTP-1B의 활성을 검사한 결과, 정상군과 비교하여, 단백질 발현은 각각 3배, 5.5배로 증가하고, 활성은 71%, 88%로 나타남을 보고하였다[17]. 국내에서도 한국화학물 은행에서 아직 약물로 개발되지 않은 수 만 개의 화합물로부터 PTP-1B 활성 저해제 개발을 위하여 무작위로 스크리닝을 수행하고 있다. 한편, 비만 및 비비만형 당뇨의 치료제 개발에 있어 PTP-1B에 대한 억제제에 대한 중요성이 증가하고 있다. 최근에는 전체 당뇨병자의 60% 정도가 비만과 관련 있는 것으로 발표되어 비만형 당뇨병을 치료하려는 β -3-adreno-receptor agonist의 개발에 대한 연구도 많이 이뤄지고 있다. 기타 현재 당뇨 치료제 후보물질로 연구 중에 있는 물질은 insulin agonist, peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist (PPAR- γ), glucagon like peptide-1 agonist 등이 활발하게 연구되고 있다. 2007년 9월 현재 혈당 조절 관련 건강기능식품 원료성분으로 인정을 받은 제품은 난소화성 말토덱스

트린(소화억제), 바나바주정 추출물(소화억제), 콩발효 추출물(소화억제), 토치대두발효 추출물(소화억제), 솔잎 증류 농축액(내당능개선 3-carene, Limonene, Terpinolene), 구아바 잎 추출물 (탄닌, 소화억제제), 홍경천추출물(소화억제제), 피니톨(인슐린 감작제)로서 8개 품목이며 현재 신청중인 원료는 참밀알부민, 동결건조누에분말 등 2종 등이 현재 원료성분 인정을 신청 중에 있다. 현재 식품의약품 안전청으로부터 인정을 받았거나 혹은 신청 중인 제품 중에는 그 기능성분이 α -glucosidase inhibitor와 유사한 작용을 하는 물질이 전체 10종류 중 8개 품목이며 솔잎 추출물과 pinitol만이 insulin 감작제로 알려져 있어서 그 효용성이 기대된다.

Pinitol의 특성 및 기능

피니톨(Pinitol: D-Pinitol, 3-O- methyl-D-chiro-inositol)은 콩류나 솔잎 등에 포함되어 있는 천연 혈당조절 성분으로서 myo-inositol의 구조이성체인 chiro-inositol의 3번 탄소에 methyl기가 ether 결합으로 붙은 물질이다(Fig. 1).

Pinitol은 세계 각국에서 당뇨인들에게 민간요법으로 사용되는 여러 식물체 내에 존재하는 유효성분인 것으로 밝혀져 있다. 남아프리카에서는 African Ginseng 이라고도 불리우는 *Sutherlandia* sp. 식물의 잎을 전통적으로 당뇨병을 포함한 질병치료에 도움을 주는 민간요법으로 사용하여 왔는데 그 유효성분 중의 하나가 pinitol로 밝혀졌다[28]. 또한, 남아메리카 서인도제도, 브라질 아마존 지역에서는 콩과류 식물인 *Bougainvillea spectabilis* 잎을 당뇨병 치료에 민간요법으로 사용하여 왔는데 그 유효성분이 pinitol인 것으로 밝혀졌다[24]. 미국 남부 아리조나, 멕시코, 파라과이에서는 *Eysenhardtia polystachya* (Kidneywood, Palo azul)이라는 식물을 당뇨병에 대한 민간 요법으로 사용하여 왔는데, 성분분석 결과 pinitol의 유도체인 chiro-inositol이 함유되어 있었다. 경상대학교 자연과학대학에서는 120여 종의 식물 및 식품을 분석한 결과 전통적으로 당뇨환자들이 섭취해온 콩, 쥐눈이콩, 솔잎 등에 pinitol이 다량 함유되어 있음을 발견하였으며, 2002년 2월부터 2003년 1월까지 실시한 피니톨의 혈당 개선 효과를 위한 인체 시험에서 그 유의성을 확인[16]하였으며, 이를 토대로, 국내의 벤처회사에서는 2005년 8월과 2007년 8월에 건강기능식품 원료 및 성분 인정(식약청 제 2005-15호, 2007년-12호)을 받은

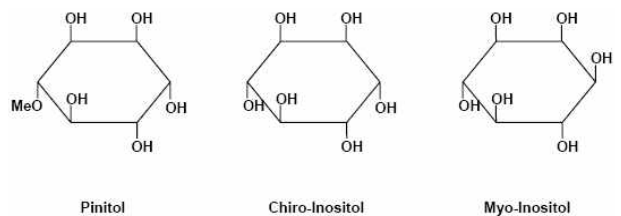


Fig. 1. Chemical structure of pinitol and analogs.

바 있다. 1990년 미국의 Virginia대학 연구진들은 일반인들과는 달리 당뇨병 환자들의 소변에는 chiro-inositol의 함량이 현저히 낮다는 사실을 발견하고[7], 그 이후 chiro-inositol이 인체 내에서 혈중포도당 대사에 어떻게 관여하는지 밝혀내었다 [1,6,8,10-12,18,21,22,24,26,30,31]. 또한, 당뇨병 환자들에게는 myo-inositol을 chiro-inositol로 전환하는 기능이 결핍되어 있다는 사실을 토대로 chiro-inositol을 외부에서 섭취 시 혈당을 조절할 수 있다는 사실도 알아내었다[22]. 또 다른 그룹의 연구자들은 chiro-inositol이 자연계에 주로 존재하는 형태인 pinitol의 경우에도 동일한 혈당강하 효과가 있음을 알아내고 혈당강하 소재로서 관심을 가지게 되었다[2]. 혈관 내에 glucose의 농도가 높아지면 우리의 뇌는 췌장의 β cell로부터 인슐린 분비를 촉진시키며 분비된 인슐린은 세포에 있는 insulin receptor와 결합하게 된다. 인슐린과 인슐린 수용체의 결합은 세포 내의 phospholipase C/D의 작용을 활성화시켜 glucosyl phosphatidyl inositol을 분해시켜 inositol phosphoglycan (IPG)을 생성시키며 IPG는 pyruvate dehydrogenase/ galactosamine phosphatase를 활성화 시켜 혈중의 포도당이 세포 내로 유입되도록 일련의 신호전달을 일으킨다. 이때 체내에 chiro-inositol은 phospholipase C/D의 작용을 활성화 시키는데 중요한 신호전달 매개체로 작용한다(Fig. 2). 정상적인 체내에서 근육이나 지방조직, 간에서 myo-inositol이 chiro-inositol로 전환되는 것으로 알려져 있으며[25,26], 당뇨병 환자의 경우 소변에 chiro-inositol이 결핍되어 있다고 보고하였고 [13], 당뇨병자는 소변에 myo-inositol의 양이 chiro-inositol 보다 현저히 증가함을 보고하였으며 배출되는 chiro-inositol을 측정함으로써 인슐린 민감성을 나타내는 중요한 지표로 사용할 수 있음을 보고하였다[31]. 콩과식물이나 소나무에 다량 존재하는 pinitol은 체내에서 chiro-inositol로 전환되는데 이는 pinitol 섭취 후 혈중에 pinitol의 농도는 48배, chiro-inositol의 농도는 14배가 증가하였음을 보고하였고[5], 세포 내 pyruvate

dehydrogenase phosphatase를 자극하는 인슐린 신호전달체는 galactosamine과 chiro-inositol로 구성되어 있음을 보고하였다 [18]. 기타, 사람을 포함한 동물 시험 결과 chiro-inositol 결핍 시 인슐린 저항성이 발생한다는 보고가 있으며[1,18,21,30], chiro-inositol이 인슐린 저항성을 개선한다는 보고는 인위적으로 당뇨를 유발한 당뇨쥐 실험을 통하여 밝혀내었다[8,9,19,22].

Pinitol을 암의 치료적인 효과를 위한 여러 가지 시도가 있었는데 그 중에서도 Zhan 등은 azole nucleoside 유도체를 만들어서 이들의 항암활성을 비교한 결과, human lung cancer cell에 선택적으로 작용하여 EC50이 11.3-22.6 μ M의 농도를 나타내었음을 보고하였다[33]. 미국의 MD Anderson 암센터의 Aggarwal 박사는 pinitol이 암세포에서 면역학적 자극이나 암유발원에 의하여 생성된NF-kB의 활성화를 억제할 뿐만 아니라 구성적으로 존재하는 NF-kB도 제거한다는 것을 확인하였다[27]. 또한 tumor necrosis receptor-1, 또는 이에 관련된 몇가지 분자에 의하여 유도된 NF-kB의 활성화도 억제를 증명하여 면역학적으로 항암의 활성을 입증하는 기전연구를 수행하였다.

Pinitol의 인체 생리학적인 기능은 암이나 생활습관병의 원인인 당뇨병이나 인슐린 저항성 개선에만 국한 되지 않는다. 국내에 pinitol이 소개되기 이전 서구에서는 pinitol을 운동선수들의 근육강화나 근력 강화를 위한 건강 보조식품으로 사용하였다. 2007년 발표한 Buford의 최근 논문에 의하면 creatine monohydrate의 복용은 운동능력을 향상시키며, 근육의 양을 늘려 주며 creatine의 이러한 약리작용은 근육 내에 creatine이 머무르는 시간과 밀접한 관련이 있음을 보고[3]하였고 pinitol 과 creatine의 복합 복용은 creatine이 근육 내에 존재하는 시간을 늘려주는 역할을 한다고 보고하였다[3]. 실제 미국에서 시판중인 근력강화 식품이 1회 3-50 mg 정도의 pinitol을 복용할 수 있도록 제품에 포함되어 있다. 국내에서는 2005년 국내 대학의 연구센터에서 피니톨에 대한 운동능력 및 피로회복 효과에 대한 연구가 진행되어 pinitol과 운동능력 향상 및 피로회복에 대한 연관성이 보고되었다[19,29].

Pinitol의 이용

Pinitol은 자연계에 존재하는 콩과식물을 비롯한 다양한 식물에 존재하며 특히, 민간요법으로 각광받고 있는 대두를 비롯하여 쥐눈이콩, 가시오가피, 누에가루, 헛개나무 등에서 다량 존재함이 보고되었다. Pinitol은 생체 내에서 위산의 영향으로 3번째 탄소에 붙어있는 methyl기가 제거됨으로서 chiro-inositol로 전환되며 chiro-inositol은 혈관으로 흡수되어 세포 내에서 galactosamine과 인슐린 신호전달체를 형성하여 정상적인 에너지 대사에 관여 한다[4]. 내당능 장애가 있거나 인슐린 저항성을 가지고 있는 당뇨병자의 경우 체내에 chiro-inositol의 농도가 떨어져 있음이 보고[4,13,15]되었고, 인위적인 chi-

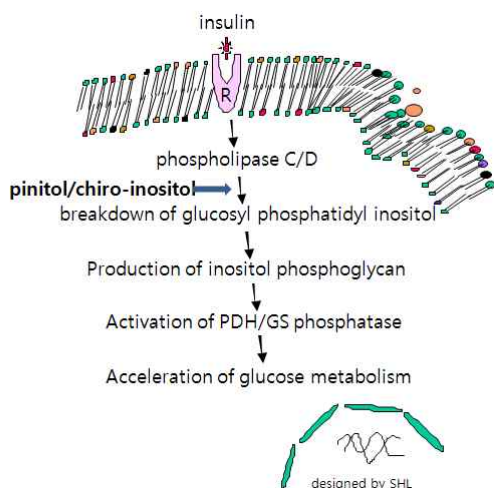


Fig. 2. Mode of action of pinitol.

ro-inositol의 투여는 인슐린 저항성을 개선시킨다고 보고하였다[13,15]. 비만이나 운동량이 부족한 현대인의 경우 체내에서 chiro-inositol의 전환이 결여되어 있어 인슐린 저항성을 통한 당뇨병의 전환은 급속히 진행될 것이라 여겨진다. 그동안 발표되어온 혈당 조절 관련 건강기능식품 소재의 대다수는 체내에서 포도당을 흡수를 조절 하여 혈관 내에 급격한 포도당 농도의 상승을 막아주어 혈당 조절에 도움을 주는 성분이 주종을 이루고 있다. 하지만 이는 인슐린 저항성과 내당능 장애, 대사성증후군을 예방하거나 치료하는 치료법이 될 수는 없다. 당뇨의 치료 및 관리는 철저한 자기 관리가 필요한 생활습관 병이며 스트레스, 비만, 과음, 과식과 같은 불규칙한 식생활로부터 벗어나는 길이 당뇨와 같은 위험한 질병을 이겨내는 올바른 방법이며, 식이요법 뿐만 아니라 적절하고 규칙적인 운동을 통하여 신체의 대사 기능을 활성화 시키는 것이 가장 중요한 관리 지침이라 할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 농림기술관리센터의 지원에 의하여 수행되었습니다.

References

- Asplin, I., G. Galasko and J. Larner. 1993. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: A comparison of the chiro-inositol and myo-inositol containing insulin mediators isolated from urine, hemo-dialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 5924-5928.
- Bates, S. H., R. B. Jones and C. J. Bailey. 2000. Insulin-like effect of pinitol. *Br. J. Pharmacol.* **130**, 1944-1948.
- Buford, T. W., R. B. Kreider, J. R. Stout, M. Greenwood, B. Campbell, M. Spano, T. Ziegenfuss, H. Lopez, J. Landis and J. Antonio. 2007. Creatine supplementation and exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **4**, 6
- Chun, S. H. 2004. Development and therapeutic perspective of type 2 Diabetes Mellitus. *Biochem Mol. Biol. News* **9**, 204-219.
- Davis, A., M. Christiansen, J. F. Horowitz, S. Klein, M. K. Hellerstein, R. E. Ostlund Jr. 2000. Effect of pinitol treatment on insulin action in subjects with insulin resistance. *Diabetes Care* **23**, 1000-1005.
- Farese, R. V., M. L. Standaert, K. Yamada, L. C. Huang, C. Zhang, D. R. Cooper, Z. Wang, Y. Yang, S. Suzuki, T. Toyota and J. Larner. 1994. Insulin-induced activation of glycerol-3-phosphate acyl-transferase by a chiro-inositol containing insulin mediator is defective in adipocytes of insulin-resistant, type II diabetic, Goto-Kakizaki rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 11040-11044.
- Fonteles, M. C., M. Q. Almeida and J. Larner. 2000. Antihyperglycemic effects of 3-O-methyl-D-chiro-inositol and D-chiro-inositol associated with manganese in streptozotocin diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* **32**, 129-132.
- Fontales, M. C., L. C. Huang and J. Larner. 1996. Infusion of pH 2.0 D-chiro-inositol glycan insulin putative mediator normalizes plasma glucose in streptozotocin diabetic rats at a dose equivalent to insulin without inducing hypoglycaemia. *Diabetologia* **39**, 731-734.
- Gu, F., D. T. Nguyen, M. Stuibler, N. Dubé, M. L. Tremblay and E. Chevet. 2004. Protein-tyrosine phosphatase 1B potentiates IRE1 signaling during endoplasmic reticulum stress. *J. Biol. Chem.* **279**, 49689-49693.
- Huang, L. C., M. C. M. C. Fonteles, D. B. Houston, C. Zhang and J. Larner. 1993. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats *in vivo* *Endocrinology* **132**, 652-657.
- Iuorno, M. J., D. J. Jakubowicz, J.-P. Patrice, P. Dillone, R. D. Gunn, G. Allan and J. E. Nestler. 2002. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice* **8**, 417-423.
- Jarret, L., E. H. A. Wong and J. A. Smith. 1985. Insulin mediator from rat skeletal muscle have differential effect on insulin-sensitive pathway of intact adipocytes. *Science* **227**, 533-535.
- Kang, M. J., J. I. Kim, S. Y. Yoon, J. C. Kim and I. J. Cha. 2006. Pinitol from reduces postprandial blood glucose in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *J. Med. Food* **9**, 182-186.
- Kennington, A. S., C. R. Hill, J. Craig, C. Bogardus, I. Raz, H. K. Ortmeyer, B. C. Hansen, G. Romero and J. Larner. 1990. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.* **323**, 373-378.
- Kim, J. I., J. C. Kim, M. J. Kang, M. S. Lee, J. J. Kim and I. J. Cha. 2005. Effect of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **59**, 456-458.
- Kim, M. J., K. H. Yoo, H. S. Park, S. M. Jeong, C. J. Jin, Y. S. Choi and C. H. Jeong. 2005. Effect of pinitol on glucose metabolism and adipocytokines in uncontrolled type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* **29**, 344-351.
- Kipfer-Coudreau, S. D., Eberlé, M. Sahbatou, A. Bonhomme, B. Guy-Grand, P. Froguel, P. Galan, A. Basdevant and K. Clément. 2004. Single nucleotide polymorphisms of protein tyrosine phosphatase 1B gene are associated with obesity in morbidly obese French subjects. *Diabetologia* **47**, 1278-1284.
- Larner, J., L. C. Huang, C. F. Schwartz, A. S. Oswald, T. Y. Shen, M. Kinter, G. Tang and K. Zeller. 1988. Rat liver insulin mediator which stimulates pyruvate dehydrogenase phosphatase contains galactosamine and D-chiroinositol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **151**, 1416-1426.
- Lee, D. T. and W. Y. Lee. 2005. Effect of pinitol supplementation and strength training on anaerobic performance

- and status of energy substrates in healthy young men. *Nutr. Sci.* **8**, 189-195.
20. Narayanan, C. R., D. D. Joshi, A. M. Mujumdar and V. V. Dhekne. 1987. Pinitol - a new anti-diabetic compound from the leaves of *Bougainvillea spectabilis*. *Curr. Sci.* **56**, 139-141.
 21. Ortmeyer, H. K., N. L. Bodkin, K. Lilley and J. Larner. 1993. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. I. Urinary excretion rate of chiroinositol is directly associated insulin resistance in spontaneously diabetic rhesus monkeys. *Endocrinology* **132**, 640-645.
 22. Ortmeyer, H. K., L. C. Huang, H. L. Zhang, B. C. Hansen and J. Larner. 1993. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. II. Acute effect of chiroinositol administration in streptozotocin-diabetic rats, normal rats given a glucose load, and spontaneously insulin-resistance in spontaneously diabetic rhesus monkeys. *Endocrinology* **132**, 646-651.
 23. Ortmeyer, H. K., J. Larner and B. C. Hansen. 1995. Effects of D-chiroinositol added to a meal on plasma glucose and insulin in hyperinsulinemic rhesus monkeys. *Obesity Res.* **3**, S605-S608.
 24. Park, J. Y., K. J. Kim, J. H. Lee, K. P. Lee and M. K. Kim. 2005. Effect of feeding chitosan, Hibiscus extract and L-carnitine mixture on body weight and lipid metabolism in rats. *Kor. J. Food Culture* **20**, 194-204.
 25. Pak, Y., Y. Hong, S. Kim, T. Piccariello, R. V. Farese and J. Larner. 1998. *In vivo* chiro- inositol metabolism in rat: A defect in chiro-inositol synthesis from myo-inositol and an increased incorporation of chiro- [³H]inositol into phospholipids in the Goto-Kakizaki (G. K.) rat. *Mol. Cells* **8**, 301-309.
 26. Pak, Y., L. C. Huang, K. J. Lilley and J. Larner. 1992. *In vivo* conversion of [³H]myo- inositol to [³H]chiro-inositol in rat tissue. *J. Biol. Chem.* **267**, 16904-16910.
 27. Sethi, G., K. S. Ahn, B. Sung and B. B. Aggarwal. 2008. Pinitol targets nuclear factor-kB activation pathway leading to inhibition of gene products associated with proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis. *Mol. Cancer Ther.* **7**, 1604-1614.
 28. Sia, C. 2004. Spotlight on ethnomedicine: Usability of *Sutherlandia flutescens* in the treatment of diabetes. *Rev. Diabetic Stud* **1**, 145-149.
 29. Sohn, J. E., H. J. Koo and D. T. Lee. 2005. The effect of pinitol supplementation and resistance exercise on blood glucose level, physical characteristics, and physical fitness in elderly. *Kor. J. Sports Nutr.* **9**, 189-194.
 30. Suzuki, S., Y. Taneda, S. Hirasi, S. Abe, A. Sasaki, K. Suzuki and T. Toyata. 1991. pp. 197-203, Molecular mechanism of insulin resistance in spontaneous diabetic GK (Goto-Kakizaki) rats. *New Directions in Research and Clinical Works for Obesity and Diabetes Mellitus*, Elsevier Science Publishers.
 31. Suzuki, S. and T. Toyata. 1994. Urinary chiro-inositol excretion is an index marker of insulin sensitivity in Japanese type II diabetes. *Diabetes Care* **17**, 1465-1468.
 32. Viollet, B., R. Mounier, J. Leclerc, A. Yazigi, M. Foretz and F. Andreelli. 2007. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab* **33**, 395-402.
 33. Zhan, T. and L. Hongxiang. 2007. Synthesis ofazole nucleoside analogues of D-pinitol as potential antitumor agents. *Carbohydrate Res.* **342**, 865-869.