

Comparison of Anti-Diabetic Activities by Extracts of Grape Cultivar

Min-A Kim¹, Hyeong-U Son¹, Eun-Kyung Yoon¹, Yong-Hee Choi^{1,2}
and Sang-Han Lee^{1,2*}

¹Department of Food Science & Technology, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

²Food & Bio-Industry Research Institute, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

포도 품종별 추출물의 혈당 완화 활성 비교

김민아¹ · 손형우¹ · 윤은경¹ · 최용희^{1,2} · 이상한^{1,2*}

¹경북대학교 식품공학부, ²경북대학교 식품생물산업연구소

Abstract

To investigate the anti-diabetic activity of ethanol and aqueous peel and seed extracts obtained from three different grape species (Cambell Early, MBA, and Kyoho), alpha-glucosidase inhibitory activity was examined. All extracts showed anti-diabetic activity, especially aqueous extract exhibited inhibitory effect above 70%. Thus, we used aqueous extract to check the potential hypoglycemic effects in a streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice model. The results showed that the blood glucose level of STZ-induced diabetic mice decreased drastically after 3 hr when the aqueous extract of Cambell Early seed was treated to the mice model. The aqueous extract of Kyoho seed lessened blood glucose level by 60%. Together, these data indicate that extracts of grape peel and seed (aqueous or ethanol) may have potential in improving hypoglycemic effects in the diabetic symptoms, suggesting that further investigation on biomarker expressions should be rewarding.

Key words : Campbell Early, Muscat Bailey A (MBA), Kyoho, α -glucosidase, streptozotocin (STZ), Diabetes

서 론

최근 사회는 경제발전에 따른 경제적 여유와 생활수준의 향상 등으로 생활이 풍요로워짐에 따라 식습관이 서구화 되고, 인구의 고령화 및 각종 스트레스 증가로 대사성 질병인 당뇨병이 급격히 증가하고 있다(1). 당뇨병은 우리나라 뿐만 아니라 다른 선진국에서도 사망원인 4-5위를 차지하고 있으며, 현재 우리나라 전체인구의 10% 정도가 당뇨병을 앓고 있는 것으로 파악되고 있다(2,3). 향후 2030년이 되면 전세계적으로 약 3.3억 명의 당뇨병 환자가 존재할 것으로 세계당뇨학회는 예측하고 있다(4).

당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 일련의 대사 증후군으로써 췌장 β 세포의 파괴로 인해 인슐린이 완전히 결핍되는 제 1형 당뇨병과 인슐린이 비정상적으로 분비되거나 말초 조직에서 인슐린 저항성을 갖는 제 2형 당뇨병으로 분류되

며(5), 우리나라의 경우 전체 당뇨환자의 90-95%가 제 2형 당뇨병인 것으로 알려져 있다(6-8). 당뇨환자의 경우 식후 혈중 D-glucose와 인슐린 농도가 급격히 상승하는데, 이러한 고혈당증이 당뇨병 판정의 기준이 된다(9,10). 현재 당뇨병을 근원적으로 치료할 수 있는 치료법은 아직 개발되어 있지 않은 실정이며, 혈당치가 정상적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료법으로 알려져 있다(11-13). 이 경우 식이요법과 운동요법을 기본으로 약물요법을 병행하는데, 경구 혈당 강하제는 소장에서 탄수화물 분해 효소인 α -glucosidase의 활성을 억제시켜 섭취한 탄수화물의 분해를 지연시킴으로써 식후 혈중 포도당 농도의 급격한 증가를 막을 수 있다(9,10,14).

하지만 이러한 합성 경구 혈당 강하제는 저혈당의 위험이 높고 체중증가, 오심, 구토, 소화 불량 등의 소화기 장애와 같은 부작용을 발생시킬 수 있는데(15), 인슐린 치료시 수반되는 고 인슐린 혈증은 동맥경화증과 비만의 위험을 증가시킬 수 있는 가능성과 저혈당, 젖산 혈증, 간독성, 알러지 등의 부작용을 동반할 수 있기 때문에, 당뇨병의 근원적

*Corresponding author. E-mail : sang@knu.ac.kr
Phone : 82-53-950-7754, Fax : 82-53-950-6772

인 치료에 한계가 있다(15,16). 따라서 최근 들어 당뇨병 치료약제의 부작용을 극복하기 위하여 생약재를 소재로 하는 당뇨병 예방 및 치료보조제에 관한 연구활동이 활발히 이루어지고 있다(5).

포도(*Vitis vinifera*)는 갈대나무목(Rhamnaceae) 포도과(Vitaceae)에 속하며, 열매는 생식으로 이용되거나 음료, 와인, 잼, 포도씨유 등으로 가공되어 이용되고 있다. 지금까지 포도를 이용한 연구가 많은데, 특히 French paradox에서도 알 수 있듯이 심혈관질환이나 항암활성이 우수하고, 면역 조절 활성을 가진다는 연구가 많다(17-20). 이러한 효능을 나타내는 생리활성물질 중 대표적인 물질로 resveratrol이 있으며, 이외에도 phenolic acid, catechin, flavonoid, proanthocyanidin 등이 다양하게 존재하는데, 이들의 대부분은 씨(60-70%)와 과피(30%)에 존재하고, 특히 포도씨에는 항산화 성분들이 많다(21-23). 최근 포도씨에서 추출한 procyanidin이 당뇨유발 rat 모델에서 혈당 감소 효과를 보이며 insulin sensitive cell에서는 insulin과 유사한 작용을 한다는 연구결과가 있으며(24), 레드와인과 화이트와인의 포도 박 추출물과 사과박 추출물의 항당뇨 효과를 비교한 연구에서 사과박 추출물보다 포도박 추출물의 α -glucosidase 저해 효과가 더 높은 것으로 확인되었으나(14), 포도종이나 부위에 따라 실험이 이루어지지 않았다.

따라서 본 연구에서는 국내에서 쉽게 구할 수 있는 포도 3종의 부위와 추출용매(DW, 50% ethanol, 100% ethanol)에 따른 α -glucosidase 활성 저해능 비교 *in vitro* assay와 당뇨유발 마우스모델을 이용한 *in vivo* assay를 실시하여 식후 혈당치 강하 능력을 확인하였다.

재료 및 방법

실험재료

재료는 2007년에 수확한 거봉(Kyoho), 머루포도(Muscat Bailey A (MBA)), 캠벨(Campbell Early)을 김천농협에서 구입하여 10°C의 저장고에 보관하면서 사용하였다. 재료는 실험실 내에서 과육을 제외한 과피와 씨로 나누어 열풍건조(60°C, 12 hr) 및 동결건조(lyophilizer, 48 hr, Il-Shin Co., Seoul, Korea)한 후, homogenizer를 이용하여 완전히 분쇄한 다음, 각 sample에 10배(v/v)의 DW, 50% ethanol, 100% ethanol을 이용하여 추출과정을 거쳤으며, filter paper(150 mm, Whatman)를 이용하여 debris를 제외한 용액을 동결건조시켜 분말로 만들어 실험에 사용하였다. 최종 과피와 씨로부터 물 추출물의 수율은 약 1.5%와 0.3%이었고, 에탄올 추출물의 수율은 약 1.0%와 0.2%이었다.

α -Glucosidase inhibition assay

본 실험에 이용된 효소는 Yeast type I α -glucosidase

(G5003, Sigma, St Louis, USA)를 이용하였고, 기질은 p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (N1377, Sigma, St Louis, USA)를 이용하였다. 반응액은 0.1 M sodium phosphate buffer (pH 7.0)를 이용하였으며, sample을 제외한 효소 및 기질은 sodium phosphate buffer에 녹여서 96 well plate에 반응시켜 사용되었다. 실험에 이용된 모든 반응물은 실험직전에 제조하여 이용하였으며, water bath에 37°C로 pre-incubation시킨 후 이용하였다. 각 well의 total volume은 200 μ L로 시약의 농도는 각각 α -glucosidase 0.2 unit/mL, p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside 0.25 mM이 되도록 하였고, 포도 추출물 sample은 각 1, 3 μ L를 첨가하여 실험을 진행하였다. 흡광도 값은 α -glucosidase를 넣은 후 37°C에서 30분간 반응시켜 405 nm에서 측정하였고, 실험군은 각각 4회씩 반복군을 만들어 측정하였다.

마우스 동물모델을 이용한 혈당 강하 활성 측정

마우스 동물모델을 이용한 혈당강하 활성 측정은 다음과 같이 실시하였다. 당뇨 유발모델의 대표적인 실험방법은 streptozotocin (S0130, Sigma, St Louis, USA)을 이용하여 췌장의 β -세포를 파괴하여 인슐린 결핍의 영구적인 당뇨(Insulin dependent diabetes mellitus: IDDM)를 유발시키는 것이다(24). 본 실험에 사용한 실험동물은 5주령 ICR 수컷 마우스로 샘타코(주)에서 구입하여 사육장 내에서 약 일주일간 순화과정을 거친 후 실험에 사용하였다. 실험군은 정상대조군(No treatment), streptozotocin 당뇨유발군(STZ군), streptozotocin 당뇨 유발 후 포도들의 과피와 씨 D.W.추출물(200 mg/kg body weight)을 sonde를 사용하여 경구 투여하는 실험군과 인슐린을 10 μ g 복강 투여하는 비교군으로 나누어 각 군당 7마리씩 그룹화하여 실험을 진행하였다. 당뇨 유발모델은 5 mM citrate buffer (pH 4.5)에 녹인 streptozotocin(50-70 mg/kg body weight)을 3회 마우스의 복강에 주사하여 췌장의 β -세포를 파괴하였고, 마지막 복강투여 3일 후 24시간 절식시킨 다음, 꼬리정맥에서 혈당을 검사하여 혈당치가 240 mg/dL 이상인 마우스만을 골라 당뇨 유발군으로 선별하였다. 혈당강하 활성측정은 정상 마우스와 당뇨 유발 마우스를 24시간 절식 시킨 후 대조군은 포도당과 sample이 투여되는 동일한 양의 물을 경구투여하고, 실험군은 포도당과 sample을 경구투여하여 30분 간격으로 3시간 동안 혈당측정기(ACCU-Chek active, Roche Korea, Seoul, Korea)를 이용하여 미정맥으로부터 혈당치를 확인하였다.

결과의 통계처리

모든 분석치는 평균치와 표준편차로 나타내었으며 SAS 통계 소프트웨어(Statistical Analysis System, NC, USA)에 의하여 Duncan's multiple range test로 유의성을 검정하였다 ($p < 0.05$).

결과 및 고찰

α-Glucosidase inhibition assay

α-Glucosidase는 당질 중 맥아당을 최종적으로 단당류인 포도당으로 전환시키는 작용을 한다. 이러한 효소는 소장 용모 내에 존재하면서 음식물의 소화와 관여하며, α-glucosidase 활성 저해는 당질 가수분해와 흡수과정을 지연 시킴으로써 식 후 혈중 당 농도상승을 제한하게 된다. 따라

서 당뇨병에서 α-glucosidase 활성 저해는 혈당의 급격한 상승을 막아줌으로써 일정한 혈당을 유지하는데 도움을 줄 수 있다. α-Glucosidase 활성 저해에 의한 항당뇨 활성 측정결과 물 추출물에서 가장 높은 활성을 보였으며, 50%와 100% ethanol 추출물에서도 다소 활성이 나타나는 것으로 나타났다. 시료별로 보면 물 추출물 중에서 머루포도가 대조군에 비하여 80% 이상의 저해 활성을 나타냈으며, 거봉 추출물에서도 70%의 저해 활성을 나타냈다. 캠벨의 과피(열풍건조, 동결건조)는 1 μL를 처리한 저농도에서는 대조군 대비 20-40%의 저해 활성만을 보였으나, 3 μL를 처리한 고농도에서는 각각 70% 이상의 저해 활성을 보였다(Fig. 1-A). 50% ethanol 추출물의 경우, 대부분의 과피 추출물에서는 50% 이상의 저해 활성을 보였지만, 씨 추출물에서는 저해 활성이 나타나지 않았다(Fig. 1-B). 100% ethanol 추출물은 거봉 추출물을 제외한 모든 처리군에서 저해 활성을 보였는데, 머루포도 추출물이 75% 이상의 저해 활성을 보인 반면 캠벨은 약 30%의 저해 활성을 보였으며 씨 추출물에서는 저해 활성이 나타나지 않았다(Fig. 1-C). Fig. 1.에서 보듯이, 열풍건조보다 동결건조한 군에서 약간 활성이 증가하는 양상은 추출물 전체적으로 함유되어 있는 항당뇨성 물질이 열에 약하여 이런 부분이 활성에 영향을 미치는 것으로 추정되었다. 저농도보다 고농도에서 낮은 활성을 보이는 것은 시료의 상태가 흡광도에 영향을 주어서 나타나는 현상으로 사료되며 이 경우 사진상으로의 판별이 필요하다. 실험 결과 대부분의 시료에서 α-glucosidase 저해 활성을 가졌으며, 그 중 물 추출물에서 가장 강한 저해 활성을 보였다. 따라서, 당뇨유발 동물모델을 이용한 실험은 물 추출물을 사용하였다.

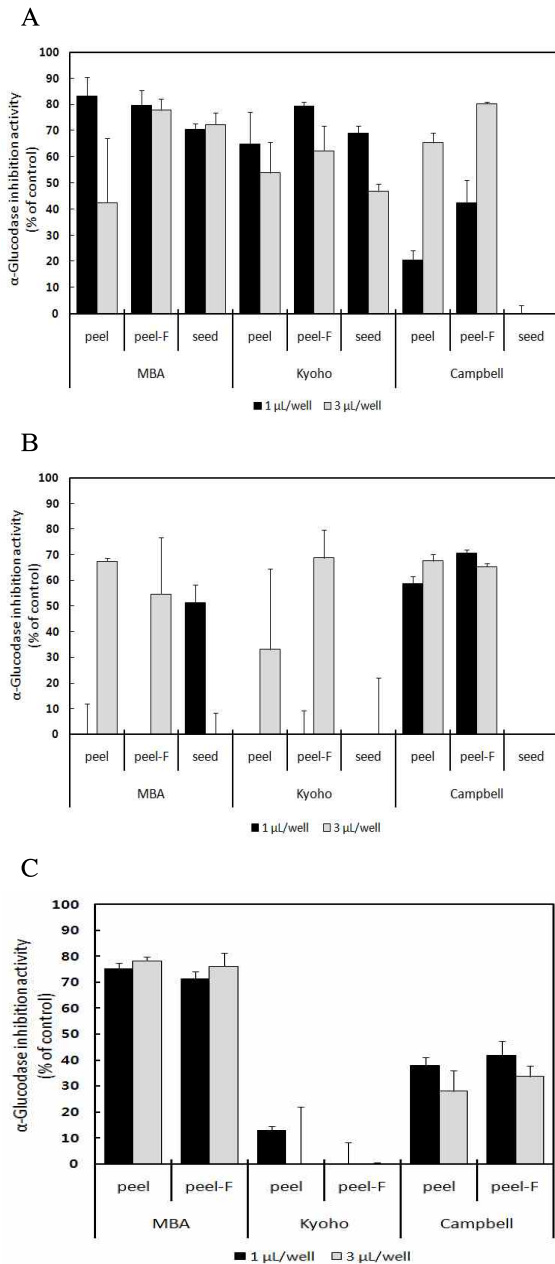


Fig. 1. Comparison of α-glucosidase inhibition by three kinds of grape cultivar.

A. Effect of α-Glucosidase inhibition by D.W. extracts of grape peel and seed
 B. Effect of α-Glucosidase inhibition by 50% ethanol extracts of grape peel and seed
 C. Effect of α-Glucosidase inhibition by 100% ethanol extracts of grape peel and seed
 (peel: Hot air dried grape peels, peel-F: Freeze dried grape peels)

마우스 동물모델을 이용한 혈당 강하 활성 측정

당뇨를 유발하기 위해 마우스에 투여한 streptozotocin (STZ)은 췌장의 β-세포를 파괴시키면서 인슐린의 분비를 저해하게 되며 이로 인해 고혈당과 저인슐린 혈증으로 간장의 인슐린 저항에 의한 당 이용이 현저히 감소하게 된다. 상승된 혈당 수준은 혈관의 산화 대사에 이상을 초래하여 산소의 불완전 산화에 의해 생성된 유리기의 활성화로 β-세포의 자동면역기능이 파괴되어 당뇨 증상을 보이는 것으로 알려져 있다(25,26). 본 실험에서 STZ를 3차례 복강 투여한 당뇨 유발군 마우스의 공복시 혈당치는 정상적인 마우스의 공복시 혈당치(134.71±12.90 mg/dL, P<0.05)보다 약 200 mg/dL가 높은 것(339.5±20.29 mg/dL, P<0.05)으로 측정되어 당뇨가 잘 유발됨을 판단할 수 있었다. 24시간을 절식시킨 후, 포도당과 함께 포도 추출물 또는 인슐린을 투여하여 혈당치 변화를 측정한 결과, 당뇨를 유발하지 않은 경우 최고 혈당치가 261 mg/dL로 나타났고 90분이 지난 후에는 정상 혈당치로 돌아간 반면, 당뇨를 유발한 경우 최고 혈당치가 565 mg/dL까지 올라갔으며 공복 혈당치까지 떨어지

는데 150분 이상이 소요되었고, 180분 이후의 혈당치도 약 300 mg/dL로 나타났다(Fig. 2). 인슐린을 함께 투여한 군에서는 혈당치가 급격히 떨어져서 60분 후에 정상 혈당치(134.71±12.90 mg/dL, P<0.05)로 회복하였지만, 시간이 지나면서 혈당치가 다시 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 머루포도의 과피 및 씨 추출물과 거봉 과피 추출물, 그리고 캠벨 과피 추출물을 투여한 실험군의 최고 혈당치와 3시간이 지난 후의 혈당치 모두 당뇨 유발군의 수치와 유의적인 차이를 보이지 않았으며(Fig. 2-A, B), 캠벨 씨 추출물을 투여한 실험군의 경우 최고 혈당치는 차이가 없었으나 3시간이 지난 후의 혈당치가 정상 혈당치(182.67±40.79 mg/dL, P<0.05)와 비슷하게 나타났다(Fig. 2-B). 거봉 씨 추출물을 투여한 실험군 또한 최고 혈당치를 당뇨 유발군에 비하여 1/3 낮은 464.67±3.79 mg/dL (P<0.05)가 되게 하여 급격한 혈당치 상승현상을 막아주었다(Fig. 2-B).

준으로 막아주는 것으로 확인되었다. 이것은 향후 반복적이고 장기적인 실험을 통하여 혈당완화를 어떻게 조절하는지 명확히 규명한다면 포도 내의 유효성분 예를 들면 resveratrol 등 polyphenol 류 등의 물질이 어떤 기전을 통하여 혈당의 완화에 기여하는지를 규명한다면 이는 포도를 이용한 천연식품 또는 건강기능성 식품소재로 각광을 받을 수 있는 좋은 계기가 되리라 확신한다.

요 약

포도 3종(Campbell early, MBA, 거봉)의 과피와 씨를 물과 ethanol을 이용하여 추출하였다. α-Glucosidase 저해 활성은 대부분의 추출물에서 저해 활성을 보였으며, 물 추출물이 가장 높은 저해 활성을 보였다. 그에 따라 물 추출물을

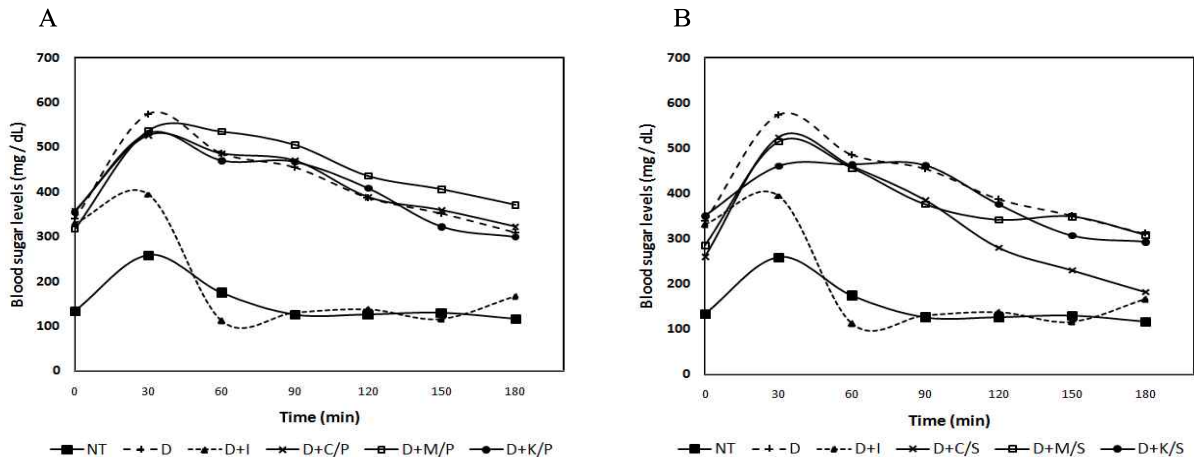


Fig. 2. Hypoglycemic effect in OGTT (oral glucose tolerance test) by D.W. extracts of grape peel (A) and seed (B).

The present result is a classical example of 2 different determinations. (NT: No treat, D: Group of induced diabetes, D+I: Group of induced diabetes and Insulin treatment, D+C/P: Group of induced diabetes and Campbell peel treatment, D+M/P: Group of induced diabetes and MBA peel treatment, D+K/P: Group of induced diabetes and Kyoho peel treatment, D+C/S: Group of induced diabetes and Campbell seed treatment, D+M/S: Group of induced diabetes and MBA seed treatment, D+K/S: Group of induced diabetes and Kyoho seed treatment)

포도는 당, 유기산 외에 resveratrol과 같은 생리활성물질을 다량으로 함유하고 있는 과일로 지금까지 암, 동맥경화, 심장질환, 고혈압 및 산화적 스트레스에 효과가 있는 것으로 보고되어 있다(24,27,28). 하지만 당을 다량으로 함유하고 있는 과일로 오해의 소지가 있으나 오히려 GI (Glycemic Index)가 낮으며(29), 미국의 토종 포도인 Norton grape는 과피에 α-glucosidase의 활성 저해도가 acarbose에 비교하여 32배 더 효율적이라 보고하였다(30). 이에 본 실험을 통하여 포도 3종의 과피 및 씨 추출물로부터 당 흡수에 관련되어 있는 효소인 α-glucosidase의 활성을 저해하는 양상을 확인하였고, 특히 이중 캠벨 과피와 씨의 물 추출물은 당뇨 유발 마우스의 포도당 섭취 후 혈당을 점차적으로 내려주어 정상 혈당치까지 떨어뜨리는 것을 확인할 수 있었고, 거봉 씨 추출물의 경우 포도당 투여 후 급격한 혈당의 상승을 1/3수

이용하여 streptozotocin (STZ)에 의해 유도된 당뇨 마우스 모델의 고혈당에 미치는 영향을 조사한 결과 캠벨(씨)의 물 추출물을 처리한 당뇨 유발 마우스의 혈당은 시간이 지날수록 그 수치가 떨어져 3시간이 지난 후에는 정상 수치까지 떨어지는 것을 확인할 수 있었고, 거봉(씨) 물 추출물을 처리한 마우스에서는 혈당 상승이 1/3 수준으로 완화되었다. 이러한 결과를 통하여 포도의 과피와 씨 추출물은 고혈당 개선에 효과를 지닐 것으로 판단되었으며 향후 혈당에 관련된 기타분자표적의 추적이 필요하다고 판단된다.

감사의 글

이 논문은 농림수산식품부 농림기술개발사업지원으로

포도연구사업단의 연구비에 의해 연구되었습니다.

참고문헌

- King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21, 1414-1431
- McGill M, Felton AM (2007) New global recommendations: A multidisciplinary approach to improving outcomes in diabetes. *Primary Care Diabetes*, 1, 49-55
- Website of Korea Statistics Administration, <http://www.kostat.go.kr/> (2008) Statistics results of death and injuries, 2007. p20
- IDF Diabetes Atlas (2003) International Diabetes Federation. Brussels, Belgium
- Heo SJ, Hwang JY, Choi JI, Han JS, Kim HJ, Jeon YJ (2009) Diphlorethohydroxycarmalol isolated from *Ishige okamurae*, a brown algae, a potent alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitor, alleviates postprandial hyperglycemia in diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 615, 252-256
- Yoon JW, Kim CJ, Park CY, McArthur RG (1987) Effect of environmental factors on development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med*, 10, 457-469
- Nepom GT (1990) A unified hypothesis for the complex genetics of HLA association with IDDM. *Diabetes*, 39, 1153-1157
- Ko SK, Kim JS, Choi YE, Lee SJ, Park KS, Chung SH (2002) Anti-diabetic effects of mixed water extract from *Ginseng radix rubra*, *Acanthopanax cortex*, and *Cordyceps*. *Korean J Pharmacogn*, 33, 337-342
- Chen X, Zheng Y, Shen Y (2006) Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important alpha-glucosidase inhibitors. *Curr Med Chem*, 13, 109-116
- Bianchi C, Penno G, Miccoli R, Prato SD, Daniele G (2009) Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity or mortality? *Diabetes Care*, 32, 342-348
- Yu HJ, Song OG (1985) Dietary therapy for diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, 9, 21-25
- Koivisto VA (1993) Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care*, 16, 29-39
- Heo GB (1985) Exercise therapy for diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, 9, 5-10
- Hogan S, Zhang L, Li J, Sun S, Canning C, Zhou K (2010) Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase. *Nutr Metab (Lond)*, 7, 71
- Dillman WH (1980) Diabetes mellitus induced changes in cardiac myosin of the rat. *Diabetes*, 29, 579-582
- Park KS, Go KS, Chung SH (2003) Comparison of antidiabetic effect between *Ginseng radix alba*, *Ginseng radix rubra* and *Panax quinquefoli* radix in MLD STZ-induced diabetic rats. *J Ginseng Res*, 27, 56-61
- Jason MG, Patricia T, Lyndon LL (2007) Anticancer effects of four varieties of muscadine grape. *J Med Food*, 10, 54-59
- Alkhalaf M (2007) Resveratrol-induced apoptosis is associated with activation of p53 and inhibition of protein translation in T47D human breast cancer cells. *Pharmacol*, 80, 134-143
- Mellors A, Tappel AL (1996) The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J Biol Chem*, 241, 4353-4356
- Heo JC, Woo SU, Kweon MA, Kim BB, Lee SH, Lee JM, Choi JU, Chung SK, Lee SH (2007) Analysis of immunomodulating activities in methanol extracts from several kinds of grapes. *Korean J Food Preserv*, 14, 419-424
- Renauds S, Lorgeril M (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 339, 1523-1526
- Trichopoulou A, Lagiou P (1997) Health traditional mediterranean diet, an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev*, 55, 383-389
- Formica JV, Regelson W (1995) Review of biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 33, 1061-1080
- Pinent M, Blay M, Blade MC, Salvado MJ, Arola L, Aredvol A (2004) Grape seed-derived procyanidins have an anti-hyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines. *Endocrinology*, 145, 4985-4990
- Lee TH (1999) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Food Ind Nutr*, 4, 61-65
- Koivisto VA (1993) Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care*, 16, 29-39
- Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y (2003) Polyphenolics in grape seeds- biochemistry and functionality. *J Med Food*, 6, 291-299
- Wu JM, Hsieh TC, Wang Z (2011) Cardioprotection by

- resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues. *Am J Cardiovasc Dis*, 1, 38-47
29. Zunino S (2009) Type 2 diabetes and glycemic response to grapes or grape products. *J Nutr*, 139, 1794-1800
30. Zhang L, Hogan S, Li J, Sun S, Canning C, Zheng SJ,

Zhou K (2011) Grape skin extract inhibits mammalian intestinal alpha-glucosidase activity and suppresses postprandial glycemic response in streptozocin-treated mice. *Food Chem*, 126, 466-471

(접수 2012년 3월 13일 수정 2012년 3월 27일 채택 2012년 4월 13일)