

Streptozotocin으로 유발한 당뇨동물 모델에서 아프리카 망고 추출물의 혈당 조절 효과

하예진¹ · 이민희¹ · 권한을¹ · 이유현²

¹경희대학교 임상영양연구소

²수원대학교 식품영양학과

Effect of African Mango (*Irvingia gabonensis*, IGOB 131TM) Extract on Glucose Regulation in STZ-Induced Diabetes

Yejin Ha¹, Minhee Lee¹, Han Ol Kwon¹, and Yoo-Hyun Lee²

¹Research Institute of Medical Nutrition, Kyung Hee University

²Department of Food and Nutrition, University of Suwon

ABSTRACT This study investigated the regulatory effects of African mango (*Irvingia gabonensis*, IGOB 131TM) extract on blood glucose level in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Experimental groups were treated with two different doses of IGOB 131TM (1% and 2% in each AIN93G supplement) for 5 weeks [4 weeks pre-treatment and 1 week post-STZ treatment (60 mg/kg body weight)]. STZ-induced diabetic rats showed significantly reduced body weight gain compared to normal control (NC). Oral glucose tolerance test (OGTT) was measured using glucose oxidase-peroxidase reactive strips. The area of under the curve for the glucose response from OGTT in STZ-induced diabetic rats was higher than that of NC rats, and there was a significant difference between the DM and the IGOB 131TM-treated groups. Serum glucose levels after sacrifice were significantly lower in the IGOB 131TM group than the DM group. However, there was no statistical difference between low- and high-dose treatments. Serum insulin levels increased by 234.4% and 175.9%, respectively, upon treatment with IGOB 131TM. Serum lipid profiles were not significantly different among the experimental groups. The tested samples had no effects on serum levels of lipid profiles (triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein/very low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol). These results suggest that IGOB 131TM is able to ameliorate diabetes by reducing serum glucose levels that may result from increased insulin levels.

Key words: African mango, *Irvingia gabonensis*, diabetes

서 론

2013년 질환별 유병률 통계에 따르면 전 국민의 30세 이상 성인 중 약 11%가 당뇨병 환자로 보고되고 있고(1), 사망원인 통계에 따르면 당뇨병에 의한 사망률이 인구 10만 명당 21.5명으로 2001년 8.6%에서 2013년 11.0%로 최근 10년간 2.4%가 증가한 것으로 보고되어 있다(2). 당뇨병은 신경계 및 심혈관계의 합병증을 일으키며, 우리나라의 경우 변화된 식생활로 인해 당뇨병 환자가 급격히 증가하면서 당뇨의 예방 및 치료에 관심이 높아지고 있는 실정이다(3-5). 당뇨병은 탄수화물, 지방 및 단백질 대사의 장애를 특징으로 하는 내분비계 질환으로 혈중 glucose의 농도가 높아지고, 소변으로 glucose를 배출하게 되는 질병이다(6,7). 당뇨병

은 췌장 β-세포가 자가면역성 공격을 받아 선택적으로 파괴되어 insulin 결핍으로 인한 제1형 당뇨와 insulin 저항성 및 insulin 분비의 결함에 의한 제2형 당뇨로 나눌 수 있다(8,9). 췌장 β-세포는 insulin을 분비하여 혈당을 조절하지만, 제1형 당뇨의 진단 당시 췌장 β-세포의 20~30%만 남아 있다고 알려져 있고, 제2형 당뇨에서는 장기간 고농도의 glucose에 노출된 췌장 β-세포가 apoptosis를 일으키는 것으로 보고되었다(10-12). Streptozotocin(STZ) 투여 시 nitrourea의 축적에 의해 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) 농도가 감소되어 췌장 β-세포에 세포독성 작용이 일어나 인슐린의존형 당뇨병을 유발하며, 항당뇨 실험에서 일반적으로 사용되는 동물모델이다(13,14). 현재 현대의 학으로 당뇨병을 근본적으로 치료할 수 있는 방법은 아직까지 밝혀진 바 없고, 혈당을 정상 수준으로 조절하는 것만이 최선의 치료법이나 약물에 의한 부작용이 끊임없이 문제가 되고 있어 인슐린처럼 작용하거나 인슐린 분비를 촉진시키는 천연물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(15,16).

Received 31 July 2015; Accepted 7 October 2015

Corresponding author: Yoo-Hyun Lee, Department of Food Science and Nutrition, University of Suwon, Gyeonggi 18323, Korea
E-mail: creamut@suwon.ac.kr, Phone: +82-31-229-8194

Irvingiaceae family에 속하고 서아프리카와 중앙아프리카 지역의 토착 식물인 아프리카 망고(*Irvingia gabonensis*, IGOB 131™)는 망고와 생김새가 비슷하고 주로 단백질 및 에너지 급원으로 열매 과육을 섭취하며, 당뇨, 이상지질혈증, 비만 관련 질병에 약용으로 사용되어 왔다(17-19). 아프리카 망고 종자 추출물의 주된 기능 성분은 수용성 식이섬유로 섭취 시 수용성 식이섬유가 소화기관에서 bulking-forming을 형성하여 소화된 sugar 또는 glucose의 흡수를 저하시켜 혈당을 낮추는 것으로 보고되어 있다(18,19). 또한 이전 연구에 따르면 아프리카 망고 씨를 10% 첨가한 식이와 아프리카 망고 씨 hexane 추출물을 10% 첨가한 식이를 섭취한 당뇨쥐에서 혈액 glucose 농도가 감소하였다(20). 이처럼 아프리카 망고 추출물이 항당뇨 효과가 있음이 밝혀졌으나, 식품에 사용할 수 없는 hexane을 용매로 사용하였기에 본 연구에서는 STZ로 유발된 제1형 당뇨모델에서 아프리카 망고 물 추출물의 섭취가 혈당 조절에 미치는 효능을 실험적으로 검증하고 기능성 식품 소재의 개발을 위한 가능성을 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

시료 준비

아프리카 망고 추출물(*Irvingia Gobonensis*, IGOB 131™)은 JinYong Co., Ltd.(Suwon, Korea; 미국의 Gateway Health Alliances Inc. 원료)로부터 분말 형태로 공급받아 실험에 사용하였다.

실험동물 및 당뇨유발

동물실험은 경희대학교 동물실험윤리위원회의 심의(승인번호 KHUASP(SE)-14-023)를 거친 후 진행하였다. 실험동물은 DBL Co., Ltd.(Chungbuk, Korea) 사육장으로부터 생후 5주령의 수컷 Sprague Dawley(SD, n=35)를 구입하여 일주일 동안 설치류 사육실에서 일반식이(AIN93G)를 공급하며 적응시킨 후, 적응기간 중 일반상태를 관찰하여 건강한 개체를 무작위법으로 군 분리를 실시하였다. 7마리씩 5군으로 분류하여 5주간 사육이 진행되었고 실험군의 분류는 Table 1에 제시하였다. 사육환경은 온도 23±3°C, 습도 50±5%에서 light cycle이 12시간 유지되었다.

아프리카 망고 추출물 제공에 따른 혈당 조절 효과를 관찰

Table 1. Experimental design of animal (n=7/group)

Group	Experimental diet
NC (normal control)	AIN93G
DM (diabetes control)	AIN93G
Pinitol	AIN93G+pinitol 20 mg/kg body weight (b.w.)
IGOB 131™ 1%	AIN93G+IGOB 131™ 1% (353 mg/kg b.w.)
IGOB 131™ 2%	AIN93G+IGOB 131™ 2% (706 mg/kg b.w.)

하기 위해 사전연구(21)에서 사용된 농도인 IGOB 131™ 1%, IGOB 131™ 2%(IGOB 131™ 353 mg/kg body weight, IGOB 131™ 706 mg/kg body weight)로 5주간 매일 강제 경구 투여하였으며 양성대조군으로는 건강기능식품으로 판매 중인 피니톨(SolGent Co., Ltd., Daejeon, Korea)을 사용하였다. 고혈당을 유도하기 위해 STZ 60 mg/kg body weight를 0.05 M citrate buffer(pH 4.5)에 녹여 복강 주사를 실시하고, 일주일 후 미정맥에서 혈액을 채취하여 공복 혈당 농도가 200~450 mg/dL 당뇨 유발을 확인하였다. STZ 무처리 정상군을 포함하였다. 실험기간 동안 식이와 음용수는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 1주일에 한 번씩 일정 시간에 체중과 식이섭취량을 5주에 걸쳐 측정하였다.

경구 당부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)

경구 당부하 검사는 실험 종료 2일 전에 12시간 절식시킨 다음 미정맥에서 채혈한 뒤 공복 시 혈당 수준을 측정하여 초기 혈당으로 한 후 2 g/kg body weight glucose를 경구 투여하고 30, 60, 90, 120분에 미정맥으로부터 혈당측정기(Accu-check, Roche, Berlin, Germany)로 측정하였다.

혈액 분석

실험 종료 시 실험동물은 12시간 절식시킨 후 ethyl ether로 마취하고 심장 채혈하였다. 혈액은 원심분리(14,000 rpm, 20 min, 4°C) 하여 혈청을 분리한 후, 분석 전까지 -70°C에 냉동 보관하였다.

분리한 혈청을 이용하여 glucose는 enzyme assay kit (BioVision Inc., Mountain View, CA, USA)을 사용하여 분석하였고, insulin은 ultra sensitive rat insulin ELISA kit (Crystal Chem Inc., Downers Grove, IL, USA), quantikine ELISA glucagon kit(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)을 사용하여 분석하였다. 혈청 triglyceride(TG), total cholesterol(TC), HDL-콜레스테롤, LDL/VLDL-콜레스테롤은 enzyme assay kit(BioVision Inc.)을 사용하여 분석하였다.

통계처리

본 실험 결과는 SPSS(Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 20 프로그램을 이용하여 분석하였다. 모든 측정 항목의 결과는 평균(mean)±표준편차(standard deviation, SD)로 표시하였고 실험군 간 평균의 차이는 one-way ANOVA로 유의성을 확인한 후 Duncan's multiple range test를 이용하여 사후검증 하였으며 $P < 0.05$ 수준에서 유의성의 여부를 검증하였다.

결과 및 고찰

아프리카 망고 추출물이 실험동물의 체중 변화

아프리카 망고 추출물이 실험동물의 체중 변화에 미치는

Table 2. Effect of African mango extracts on initial body weight, final body weight in STZ induced rat

	NC ¹⁾	DM ²⁾	Pinitol	IGOB 131 TM 1%	IGOB 131 TM 2%
Initial body weight (g)	206.66±8.02 ^{ns}	207.72±9.18	204.18±11.84	204.87±7.43	208.27±5.60
Final body weight (g)	243.56±7.42 ^a	209.37±16.02 ^b	198.87±21.58 ^b	193.45±16.85 ^b	201.23±17.38 ^b
Body weight gain (g)	36.90±5.01 ^a	1.65±16.24 ^b	-1.70±17.46 ^b	-11.42±10.07 ^b	-7.03±16.17 ^b

¹⁾NC: normal control. ²⁾DM: diabetes control.

All data are presented as mean±standard deviation.

Statistical analyses were performed by Duncan's multiple range test after one-way ANOVA and using SPSS software. Differences were considered statistically significant at $P<0.05$. ns: not significant.

영향을 알아보기 위해 측정된 결과 초기 체중은 모든 군에서 유의적인 차이가 없었고, 마지막 체중은 정상군이 당뇨 유발군에 비해 유의적으로 높았으나 당뇨 유발군 간의 유의적인 차이는 나타나지 않았다(Table 2). 또한 체중 변화량을 비교한 결과 정상군이 36.90±5.01 g으로 가장 높았고, DM군은 1.65±16.24 g, pinitol 섭취군은 -1.70±17.46 g, IGOB 131TM 1%군은 -11.42±10.07 g, IGOB 131TM 2%군은 -7.03±16.17 g으로 변화가 없거나 감소하였다(Table 2). 이는 Dzeufiet 등(20)의 연구, Kamran 등(22)의 연구와 Gregory 등(23)의 연구에서 STZ로 유도한 군이 정상군에 비해 체중 변화량이 감소한 결과와 일치하고, 이와 같이 체중이 감소한 것은 당뇨의 특징 때문인 것으로 사료된다.

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ 유도 당뇨쥐의 경구 당부하에 미치는 영향

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ로 유발된 당뇨쥐의 경구 당부하 시 미치는 영향을 알아보기로 glucose를 경구 투여 후 30분 간격으로(0, 30, 60, 90, 120분) 미정맥에서 채혈하여 경구 당부하 검사에 의해 측정된 결과를 Fig. 1에 나타내었다. Glucose 투여 30분 후부터 혈당이 상승되기 시작하여 정상군보다 당뇨 유발군들에서 유의적으로 상승하였다(data not shown). Glucose 곡선 하면적(area of under curve, AUC)은 정상군에 비해 DM군에서 285.64%

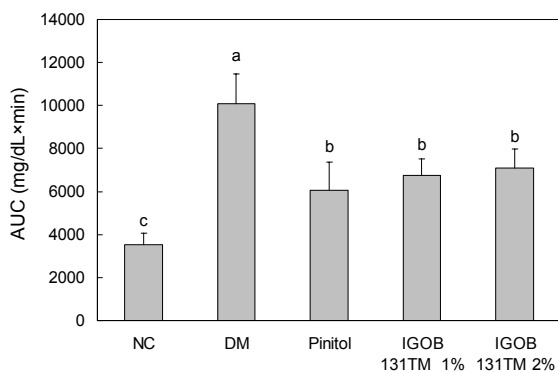


Fig. 1. Effect of African mango extracts on under the curve (AUC) by oral glucose tolerance test (OGTT). NC, normal control; DM, diabetes control. All data are presented as mean±standard deviation. Statistical analyses were performed by Duncan's multiple range test after one-way ANOVA and using SPSS software. Differences were considered statistically significant at $P<0.05$.

유의적으로 높았고, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군은 DM군에 비해 각각 33.00%, 29.67% 유의적으로 감소하였으며, 대조군인 pinitol 섭취군에서도 AUC가 DM군보다 39.70% 유의적으로 감소하였다. 따라서 아프리카 망고 추출물의 섭취가 당 내성을 낮추는 데 효과적으로 작용함을 알 수 있었다.

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ 유도 당뇨쥐의 혈청 glucose와 혈청 insulin 함량에 미치는 영향

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ로 유발된 당뇨쥐의 혈청 glucose와 혈청 insulin 함량을 알아보기 위해 혈청 glucose와 혈청 insulin 함량을 측정된 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 혈청 glucose 함량이 정상군에 비해 당뇨 유발군에서

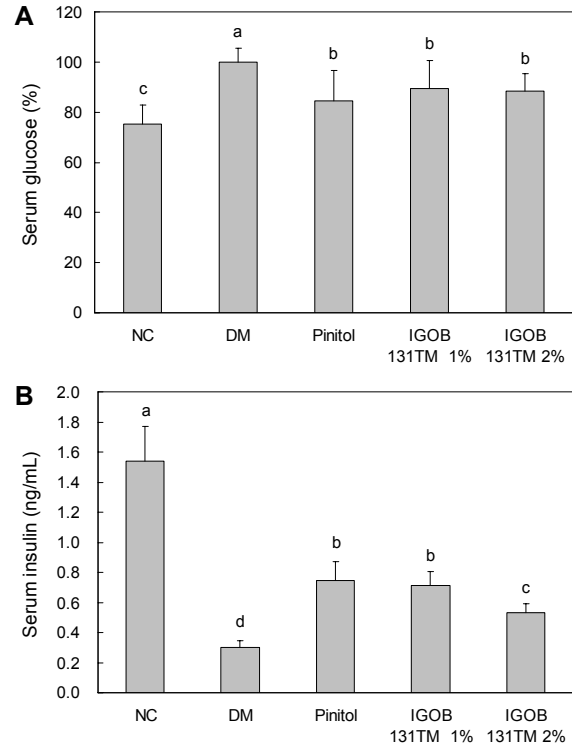


Fig. 2. Effect of African mango extracts on blood fasting glucose (A) and serum insulin (B) levels. NC, normal control; DM, diabetes control. All data are presented as mean±standard deviation. Statistical analyses were performed by Duncan's multiple range test after one-way ANOVA and using SPSS software. Differences were considered statistically significant at $P<0.05$.

Table 3. Effect of African mango extracts on lipid profiles in obesity mice

	NC ¹⁾	DM ²⁾	Pinitol	IGOB 131 TM 1%	IGOB 131 TM 2%
Triglyceride (mM)	1.31±0.02 ^{ns}	1.60±0.36	1.39±0.27	1.17±0.14	1.01±0.35
Total cholesterol (mg/dL)	2.3±0.07 ^{ns}	2.26±0.06	2.38±0.11	2.42±0.16	2.34±0.21
LDL/VLDL cholesterol (μg/dL)	38.97±3.65 ^{ns}	41.82±3.64	42.54±4.54	46.11±4.31	42.96±5.29
HDL cholesterol (μg/dL)	85.08±4.69 ^{ns}	96.17±9.48	84.94±6.27	83.90±9.63	83.90±8.00

¹⁾NC: normal control. ²⁾DM: diabetes control.

All data are presented as mean±standard deviation.

ns: not significant.

모두 유의적으로 높게 나타났고, 특히 DM군은 정상군에 비해 혈청 glucose 함량이 133% 높았다. Pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군은 DM군에 비해 각각 15.33%, 10.46%, 11.68% 유의적으로 낮아졌고 실험식이군 간의 차이는 없었다. Dzeufiet 등(20)의 연구에서 혈청 glucose 농도가 아프리카 망고 추출물 섭취군이 당뇨군에 비해 유의적으로 감소하였으며, Ozolua 등(24)의 연구에서 STZ로 유도한 당뇨군이 정상군에 비해 혈청 glucose가 유의적으로 증가하였고, 아프리카 망고 추출물 섭취군이 당뇨군에 비해 감소했지만 유의적인 차이는 없었다. 혈청 insulin 함량은 DM군이 정상군에 비해 80.27% 유의적으로 낮게 나타났고, pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군은 DM군에 비해 각각 244.44%, 234.38%, 175.83% 유의적으로 높게 나타났다. IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군의 혈청 insulin 함량의 차이는 추출물을 특정 농도에서 높은 효과를 보이고 특정 농도 이상을 섭취하였을 때 그 효과가 감소된 것으로 사료된다. Huang 등(25)의 연구에서 pinitol군이 STZ 유도 당뇨쥐의 혈청 glucose 함량을 감소시키는 반면, 혈청 insulin 함량은 증가시키는 것을 확인하였고 이는 본 연구와 동일한 결과이다. Pinitol은 insulin과 같은 역할을 하는 것으로 보고되어 있다(26). 본 연구에서 IGOB 131TM 1%군이 pinitol군과 유사한 결과가 나타났는데, 이는 아프리카 망고 추출물이 STZ 유도 당뇨쥐의 혈청 insulin 함량을 개선시켜 혈청 glucose를 감소하는 효과가 있는 것으로 사료된다. 또한 최근 당뇨의 예방과 치료에 β-세포의 성장과 증식이 영향을 미친다는 연구가 보고(27,28)되고 있는데, 아프리카 망고 추출물 섭취군의 혈청 insulin이 DM군에 비해 높아진 것으로 보아 아프리카 망고 추출물이 β-세포에 어떠한 영향을 주는지 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ 유도 당뇨쥐의 혈청 지질 함량에 미치는 영향

Insulin은 중성지방의 합성과 분해, 케톤체의 생성과 이용, 지방산 합성에 중요한 역할을 하고, 당뇨 환자의 지질대사 장애에 따라 HDL 콜레스테롤 함량은 감소하는 반면에 TG, TC 함량은 증가하는 것으로 알려져 있다(29,30).

아프리카 망고 추출물 섭취가 STZ로 유발된 당뇨쥐의 혈청 지질 함량에 미치는 영향을 알아보기로 혈청 내 TG, TC,

LDL/VLDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 함량을 측정된 결과를 Table 3에 나타내었다. 혈청 내 TG 함량은 DM군에 비해 pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군은 각각 13.21%, 26.91%, 36.70% 감소하였으나 실험식이군 간의 유의성은 나타나지 않았다. 혈청 내 TC 함량은 pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군이 DM군에 비해 각각 105.14%, 106.84%, 103.50% 증가하였으나 유의성은 나타나지 않았다. 또한 LDL/VLDL 콜레스테롤 함량 역시 pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군이 DM군에 비해 각각 101.74%, 110.26%, 102.73% 증가하였으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다. HDL 콜레스테롤 함량은 DM군에 비해 pinitol군, IGOB 131TM 1%군, IGOB 131TM 2%군에서 각각 11.67%, 12.75%, 12.75% 감소하였으나 실험식이군 간의 유의성은 나타나지 않았다. 이는 Dzeufiet 등(20) 연구에서 아프리카 망고 추출물 섭취군이 DM군에 비해 유의적으로 감소하였다는 결과와는 상반된다. Hossain 등(31)의 연구에서 아프리카 망고 추출물 섭취가 제2형 당뇨모델 동물의 혈장 TG 농도를 유의적으로 감소시켰다. 이와 같이 결과가 다른 것은 Dzeufiet 등(20)과 Hossain 등(31)의 연구에서는 추출용매로 hexane을 사용하였고 STZ 농도는 각각 55 mg/kg body weight, 90 mg/kg body weight를 사용하였으나, 본 연구에서는 상온에서 1기압의 추출조건 하에서 물 추출하였고 60 mg/kg body weight의 농도로 STZ 처리하였기에 이에 따른 차이가 나타난 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 당뇨유발모델 쥐에서 아프리카 망고(*Irvingia gabonensis*, IGOB 131TM) 추출물의 혈당 조절 효과를 알아보기 위해 SD계 수컷 흰쥐에 IGOB 131TM 1%, IGOB 131TM 2%(IGOB 131TM 353 mg/kg body weight, IGOB 131TM 706 mg/kg body weight)와 pinitol을 5주간 매일 강제 경구 투여하였다. 그리고 streptozotocin을 복강 주사하여 당뇨를 유발시킨 후 경구 당부하 검사(OGTT)를 실시하였다. 정상군에 비해 당뇨 유발군(DM, pinitol, IGOB 131TM 1%, IGOB 131TM 2%)의 체중 증가는 유의적으로 감소하였고, 당뇨 유발군 간의 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 경구 당부하 검사 결과에서 DM군이 정상군에 비해 유의적으로

높았고, pinitol군, IGOB 131TM 1%, IGOB 131TM 2%군은 DM에 비해 각각 39.70%, 33.00%, 29.67% 유의적으로 감소하였다. 혈청 glucose 농도는 정상군에 비해 당뇨 유발군에서 유의적으로 높게 나타났고, pinitol, IGOB 131TM 1%, IGOB 131TM 2%군은 DM에 비해 유의적으로 감소하였다. 또한 혈청 insulin 농도는 정상군에 비해 당뇨 유발군에서 유의적으로 낮게 나타났고, pinitol, IGOB 131TM 1%, IGOB 131TM 2%군은 DM에 비해 유의적으로 증가한 것으로 나타났다. 따라서 아프리카 망고 추출물이 STZ 유도 당뇨쥐의 혈청 insulin 함량을 개선시켜 혈청 glucose를 감소하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Korean Statistical Association. 2013. *Annual report on the prevalence of diabetes*. Korean Statistical Association, Seoul, Korea.
2. Korean Statistical Association. 2013. *Annual report on the cause of death statistics*. Korean Statistical Association, Seoul, Korea.
3. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. 1992. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15: 318-368.
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. 1997. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14: S1-S85.
5. Lee TH. 1999. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Food Industry and Nutrition* 4(2): 61-65.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431.
7. Atta-Ur-Rahman, Zaman K. 1989. Medicinal plants with hypoglycemic activity. *J Ethnopharmacol* 26: 1-55.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: S5-S20.
9. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. 2004. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431.
10. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. 2003. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110.
11. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. 2003. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 52: 581-587.
12. El-Alfy AT, Ahmed AA, Fatani AJ. 2005. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats. *Pharmacol Res* 52: 264-270.
13. Gunnarsson R, Berne C, Hellerström C. 1974. Cytotoxic effects of streptozotocin and N-nitrosomethylurea on the pancreatic B cells with special regard to the role of nicotinamide-adenine dinucleotide. *Biochem J* 140: 487-494.
14. Like AA, Rossini AA. 1976. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science* 193: 415-417.
15. Ohtani KI, Shimizu H, Sato N, Mori M. 1998. Troglitazone (CS-045) inhibits beta-cell proliferation rate following stimulation of insulin secretion in HIT-T 15 cells. *Endocrinology* 139: 172-178.
16. Lee I, Rhee I, Kim K. 1997. Prediabetic *in vitro* model in pancreatic beta cells induced by streptozotocin. *Yakhak Hoeji* 41: 260-267.
17. Ngondi JL, Oben JE, Minka SR. 2005. The effect of *Irvingia gabonensis* seeds on body weight and blood lipids of obese subjects in Cameroon. *Lipids Health Dis* 4: 12-15.
18. Omoruyi F, Adamson I. 1993. Digestive and hepatic enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed supplements of dikanut (*Irvingia gabonensis*) and cellulose. *Ann Nutr Metab* 37: 14-23.
19. Omoruyi F, Adamson I. 1994. Effect of supplements of dikanut (*Irvingia gabonensis*) and cellulose on plasma lipids and composition of hepatic phospholipids in streptozotocin-induced diabetic rat. *Nutrition Research* 14: 537-544.
20. Dzeufiet DPD, Ngeutse DF, Dimo T, Tédong L, Ngueguim TF, Tchamadeu MC, Nkouambou NC, Sokeng DS, Kamtchouing P. 2009. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Irvingia gabonensis* (Irvingiaceae) in diabetic rats. *Pharmacologyonline* 2: 957-962.
21. Lee M, Nam DE, Kim OK, Shim TJ, Kim JH, Lee J. 2014. Anti-obesity effects of African mango (*Irvingia gabonensis*, IGOB 131TM) extract in leptin-deficient obese mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 43: 1477-1483.
22. Kamran M, Bahrami A, Soltani N, Keshavarz M, Farsi L. 2013. GABA-induced vasorelaxation mediated by nitric oxide and GABAA receptor in non diabetic and streptozotocin-induced diabetic rat vessels. *Gen Physiol Biophys* 32: 101-106.
23. Gregory M, Khandelwal VK, Mary RA, Kalaichelvan VK, Palanivel V. 2014. *Barringtonia acutangula* improves the biochemical parameters in diabetic rats. *Chin J Nat Med* 12: 126-130.
24. Ozolua RI, Eriyamremu GE, Okene EO, Ochei U. 2006. Hypoglycaemic effects of viscous preparation of *Irvingia gabonensis* (Dikanut) seeds in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *J Herbs Spices Med Plants* 12: 1-9.
25. Huang B, Wang Z, Park JH, Ryu OH, Choi MK, Lee JY, Kang YH, Lim SS. 2015. Anti-diabetic effect of purple corn extract on C57BL/KsJ db/db mice. *Nutr Res Pract* 9: 22-29.
26. Bates SH, Jones RB, Bailey CJ. 2000. Insulin-like effect of pinitol. *Br J Pharmacol* 130: 1944-1948.
27. Gianani R. 2011. Beta cell regeneration in human pancreas. *Semin Immunopathol* 33: 23-27.
28. Hong SW, Ranjan K, Lee S, Shin YJ, Min BH, Park IS. 2007. The roles of clusterin on morphogenesis of beta cells during pancreas regeneration. *J Korean Diabetes Assoc* 31: 1-8.
29. Goldberg RB. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561-572.
30. Reaven GM. 1987. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Pathogenesis and treatment. *Am J Med* 83: 31-40.
31. Hossain MS, Sokeng S, Shoeb M, Hasan K, Mosihuzzaman M, Nahar N, Ali L, Rokeya B. 2012. Hypoglycemic effect of *Irvingia gabonensis* (Aubry-Lacomate Ex. Ororke), Baill in type 2 diabetic long-evans rats. *Dhaka Univ J Pharm Sci* 11: 19-24.