

Multiple Low Dose Streptozotocin으로 유도된 당뇨 흰쥐에서 백삼, 홍삼, 화기삼의 항당뇨 활성 비교

박경수 · 고성권* · 정성현#

경희대학교 약학대학 약물학교실, *중앙대학교 인삼산업연구센터
(2003년 3월 17일 접수, 2003년 5월 30일 수리)

Comparisons of Antidiabetic Effect between Ginseng Radix Alba, Ginseng Radix Rubra and Panax Quinquefoli Radix in MLD STZ-induced Diabetic Rats

Kyeong Soo Park, Sung Kwon Ko* and Sung Hyun Chung#

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

*Korea Ginseng Institute, Chung Ang University, Ansung 456-756, Korea

(Received March 17, 2003, Accepted May 30, 2003)

Abstract : This study was designed to compare the antidiabetic activities between Ginseng Radix Alba (GRA), Ginseng Radix Rubra (GRR) and Panax Quinquefoli Radix (PQR) in multiple low dose (MLD) streptozotocin (STZ) (20 mg/kg *i.p* injection for 5 days) induced diabetic rats. In the glucose tolerance test, 500 mg/kg of each ginseng ethanol extract was administered intraperitoneally 30 min before glucose challenge. While GRA failed to lower blood glucose level, GRR and PQR both significantly prevented the hyperglycemia when compared with the control group. In the MLD STZ-induced diabetic rats, 300 mg/kg of each ginseng ethanol extract was administered intraperitoneally for 2 weeks. Plasma glucose and insulin levels were markedly improved in all treatment groups. While GRR showed the highest antidiabetic activity, and GRA and PQR revealed somewhat equipotent antidiabetic activities, but less than that in GRR-treated group as far as blood parameters and diabetic symptoms such as polyphagia and polydipsia are concerned. Blood glucose levels were closely associated with plasma insulin levels, and this result may suggest that ginseng ethanol extracts showed the activity to enhance insulin secretion as well as preventing destruction of pancreatic islet cells. To elucidate the relationship between antidiabetic activity and ginsenoside profiles, seven major ginsenosides were quantified by HPLC. We figured out the fact that protopanaxatriol (PPT): protopanaxadiol (PPD) ratio might play an important role in its hypoglycemia effects.

Key words : Ginseng Radix Alba (GRA), Ginseng Radix Rubra (GRR), Panax Quinquefoli Radix (PQR), multiple low dose streptozotocin, Protopanaxadiol (PPD), Protopanaxatriol (PPT)

서 론

최근 비만 인구가 급격히 증가하면서 당뇨병의 유병율이 크게 증가하여 이에 대한 보건당국의 대처가 시급한 상황이다^{1,2)}. 인슐린 의존형과 인슐린 비의존형으로 대별하였던 당뇨병은 현재는 1형과 2형 당뇨병으로 개칭이 되었고 그 중 2형 당뇨병 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)이 당뇨 환자의 95% 이상

을 차지한다. 2형 당뇨병의 치료는 식이조절, 운동요법과 함께 경구용 혈당강하제나 인슐린 제제가 사용된다. 그 중 경구용 혈당강하제는 대표적인 약물로 인슐린분비를 촉진시키는 약물인 설폰닐요소제, 인슐린저항성을 개선시키는 약물로 메트포르민, 글리타존 계열 그리고 포도당 흡수를 저해하는 알파 글리코시다제 저해제 등이 있다. 이렇듯 임상에서 세가지 다른 기전의 경구용 혈당강하제들이 사용되고 있으나 이들은 저혈당, 간 독성, 체중 증가, 젖산 혈증 등의 부작용을 일으켜 사용에 제한을 받고 있다. 최근에는 한가지 기전에만 작용하는 약물들이 혈당을 정상으로 낮추는 데에 한계가 있다는 판단 하에

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-961-0373; (팩스) 02-966-3885
(E-mail) suchung@khu.ac.kr

다른 기전의 약물을 혼합하여 제제화한 약물들이 시판되고 있는 추세이다. 따라서 1형 당뇨병에 비해 복잡한 발병 기전을 가진 2형 당뇨병의 성공적인 치료를 위해서는 한가지 기전이 아닌 다양한 기전을 지닌 약제의 개발이 어느 때 보다도 요구되는 실정이다. 이러한 관점에서 볼 때 다양한 성분을 함유하고 있는 천연물로부터 당뇨 치료제를 개발하는 것은 매력적인 시도가 아닐 수 없다.

인삼은 *Panax ginseng*이라는 학명에서도 나타나듯이 모든 질환에 만병통치약같이 다양한 용도로 전세계 사람들에게 의해 사랑 받아 온 약용식물로서 특히 당뇨병에 효과가 있음이 많은 연구자들에 의해 보고된 바 있다. Sotaniemi 와 Vuksan 등은 화기삼의 항당뇨 활성에 대해 임상시험 결과를 발표한 바 있고^{3,7)} Konno, Yokozawa, Oshima 등은 동물 실험을 통하여 고려인삼 혹은 화기삼의 항당뇨 활성 및 활성 성분의 분리 결과를 보고하였다.⁸⁻¹¹⁾ 그러나 Vuksan 등이 최근에 보고한 바와 같이 한 회사에서 시판되고 있는 인삼도 batch마다 항당뇨 활성에 상당한 차이가 있을 수 있다.⁷⁾ 이 같은 차이는 시판되고 있는 인삼마다 함유되어 있는 사포닌의 함량이 다르고 또한 사포닌의 조성에도 상당한 차이를 보일 수 있는데 이것이 항당뇨 활성에 차이를 나타내는 원인이 될 수 있다 (본 연구실에서 진행하고 있는 실험의 결과 인삼의 항당뇨 활성은 사포닌 분획에서 유래된다는 결론을 내리고 있음). 따라서 본 연구에서는 화기삼, 백삼, 홍삼 에탄올 엑스에 대해 항당뇨 활성과 진세노사이드 조성을 비교함으로써 항당뇨 활성이 우수한 인삼 제품을 개발하는데 기초 자료를 제공하고자 한다.

실험방법

1. 실험재료

(주) 일화 중앙연구소로부터 공급 받은 백삼, 화기삼 그리고 정관장으로부터 구입한 홍삼을 50% 에탄올로 추출한 후 동결건조하여 실험 전까지 -70°C deep freezer에 보관하였다.

2. 실험동물

(1) 복강 내당능 시험

5주령의 수컷 ICR mouse를 한림 실험동물 (화성, 대한민국)로부터 구입하여 사용하였다. Glucose는 1.5 g/kg의 용량으로 12시간 절식 시킨 ICR mouse의 복강을 통하여 투여하였고 시료는 각 500 mg/kg의 용량으로 glucose 투여 30분 전에 복강을 통하여 투여하였다. 그 후 정해진 시간 (0, 30, 60, 90, 120분)에 안와정맥을 통하여 채혈한 후 혈당을 측정하였다.

(2) MLD STZ로 유도된 당뇨 질환 동물을 이용한 실험

6주령의 수컷 Sprague-Dawley (SD) rat은 한림실험동물 (화성, 대한민국)에서 구입하여 1주일 간 실험실에 적응시킨 후 다음과 같이 군을 나누어 본 실험에 착수하였다: vehicle로 물만 투여한 정상 대조군 (NC), STZ를 투여하여 당뇨를 유발시킨 당뇨 대조군 (DC), 백삼 투여군 (GRA), 홍삼 투여군 (GRR), 화기삼 투여군 (PQR). 백삼, 홍삼, 화기삼은 300 mg/kg의 용량으로 복강을 통하여 매일 일정한 시간에 투여하였다. 6시간 절식시킨 SD rat에 STZ (100 mM citrate buffer (pH 4.5)에 녹임) 20 mg/kg 용량을 복강으로 총 5일간 투여하는 방식으로¹²⁾ 고혈당을 유도하였으며 당뇨는 6시간 절식 후 240 mg/dl 이상의 혈당으로 정의하였다.

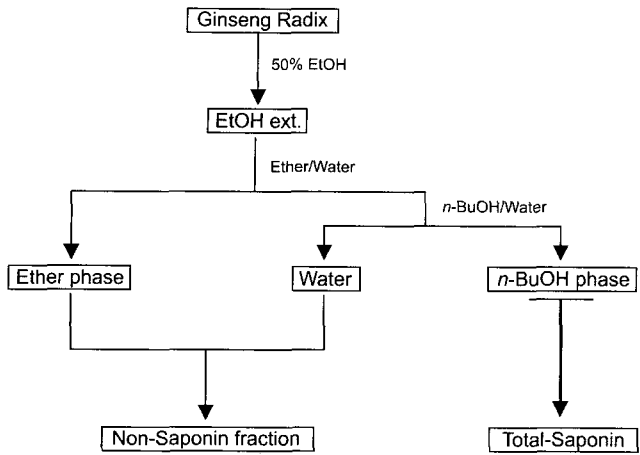
3일에 한번씩 체중의 변화를 측정하였고, 안와채혈하여 얻어진 혈액으로부터 혈당을 측정하였고 투여 2주 후 채취한 혈액에서는 혈당과 insulin 수치를 측정하였다. 식이 및 음용수 섭취량 역시 2주째에 측정하였다.

3. 혈액 지표 분석

혈액 지표 분석을 위한 혈액 채취는 안와정맥을 통해 채혈하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리 후 얻어진 혈장을 사용하였다. 혈장 포도당 농도는 glucose oxidase method¹³⁾를 이용한 Trinder kit (Sigma Diagnostic, St. Louis, USA)을 사용하여 측정하였고 혈장 insulin 농도는 anti-rat insulin antibody를 사용한 insulin enzyme immunoassay kit (Rat Insulin ELISA KIT, Shibayagi, Japan)을 이용하여 측정하였다.

4. Ginsenoside 분석

백삼, 홍삼, 화기삼의 ginsenoside 분석을 위하여 다음과 같은 방법을 사용하였다. 각 인삼에서 Scheme 1과 같은 방법으로 조사포닌을 분리한 후 protopanaxadiol (PPD)계 ginsenoside에서 Rb₁, Rb₂, Rc, Rd를, protopanaxatriol (PPT)계 ginsenosides에서 Re, Rf, Rg₁을 HPLC를 사용하여 분석하였다.¹⁴⁾ 본 실험에서는 두 개의 LC-6AD pump, CBM-10A communication bus module과 SPD-10A UV-VIS detector로 구성된 HPLC system (Shimadzu, Japan)을 사용하였고 column은 Luna 5 µm, 250×4.0 mm C18 reverse phase column (Phenomenex, USA)을 사용하였다. 이동상으로는 solvent A (water)와 solvent B (10% acetonitril)을 이용한 gradient system으로서 다음과 같은 방법으로 분석하였다. 0-20 min, 10-23% B; 20-30 min, 23-30% B; 30-40 min, 30-35% B; 40-50 min, 35% B. Flow rate은 1.5 ml/min, injection volume은 20 µl였으며 전체 분석 시간



Scheme 1. Separation of saponin and non-saponin fraction from Ginseng Radix.

은 50 분이었고 203 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. 통계 처리

모든 실험 결과들은 mean±SE로 나타내었고 통계처리는 Student's t-test를 실시하여 p<0.05를 기준으로 유의성 여부를 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 복강 내당능 시험에서 항당뇨 활성 비교

ICR mouse를 사용한 복강 내당능 시험에서 백삼, 홍삼, 화기삼이 혈당 변화와 곡선하 면적(Area Under the Curve, AUC)에 미치는 영향은 Fig. 1과 같다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 백삼 투여군은 대조군과 비교시 유의적인 혈당 변화

의 차이를 보여주지 못했으나 화기삼 투여군에서는 30 분에서 16.0±1.6 mM로 대조군에 비해 유의적인 차이(P<0.05)를 나타내었고 홍삼 투여군은 30, 60, 90 분 모두에서 혈당치가 12.0±2.6, 8.0±0.8, 8.0±0.6 mM로서 대조군에 비해 유의적인 차이를 나타내었다(P<0.05). 당 부하를 한 후 120분간 혈당 변화의 추이를 곡선하 면적으로 그룹간 비교한 결과는 Fig. 1B)에 표시하였다. 백삼 투여군의 곡선하 면적은 앞의 결과와 마찬가지로 대조군과 유의적인 차이가 없었으나 홍삼과 화기삼 투여군의 곡선하 면적은 848±100, 1024±109 mM·min으로서 대조군에 비하여 유의적인 차이(P<0.05)를 나타내었다. 곡선하 면적을 비교시 본 실험에서 혈당강하 활성이 가장 큰 것은 홍삼, 화기삼 순이었으며 백삼의 경우는 단회 투여로 인한 혈당강하 활성은 보이지 못하였다.

2주간 백삼, 홍삼 및 화기삼 시료를 투여한 후 multiple low dose streptozotocin으로 유도된 당뇨 흰쥐의 체중, 혈당, 식이 및 음용수 섭취량 그리고 인슐린 수치에 미치는 영향을 살펴본 결과는 아래와 같다.

2. MLD STZ로 유도된 당뇨 질환 동물에서 항당뇨 활성 비교

(1) 체중의 변화

MLD STZ로 유도한 당뇨쥐에서 체중 변화는 Fig. 2에서 보는 바와 같이 정상 대조군에 비해 당뇨 대조군은 STZ에 의한 영향으로 체중이 거의 증가하지 않고 조금씩 감소하였다. 한편 백삼, 홍삼, 화기삼 투여군의 체중은 투여 7일째까지 체중이 거의 증가하지 않았으나 그 이후 서서히 증가하기 시작하여 14일째에는 백삼 (210±4 g, P<0.01), 홍삼 (205±7 g, P<0.05), 화기삼 (210±10 g, P<0.05) 각 투여군

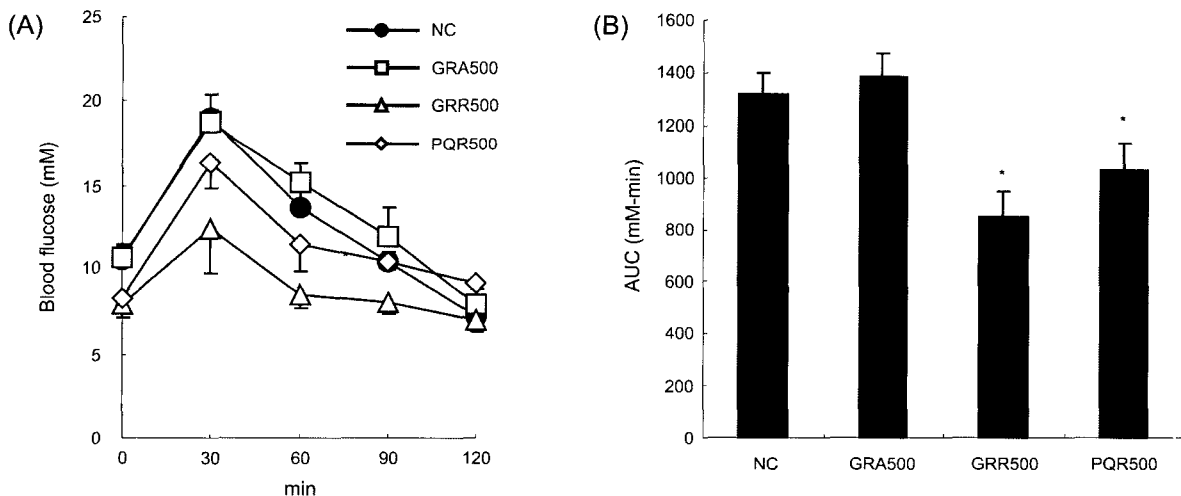


Fig. 1. Effects of GRA, GRR and PQR on blood glucose changes at selected time intervals(0, 30, 60 90 and 120 min) (A) and glycemic AUC (B) after 1.5 g/kg glucose challenge in normal ICR mice. Data are the mean±SE. *P<0.05 vs. Normal Control (NC).

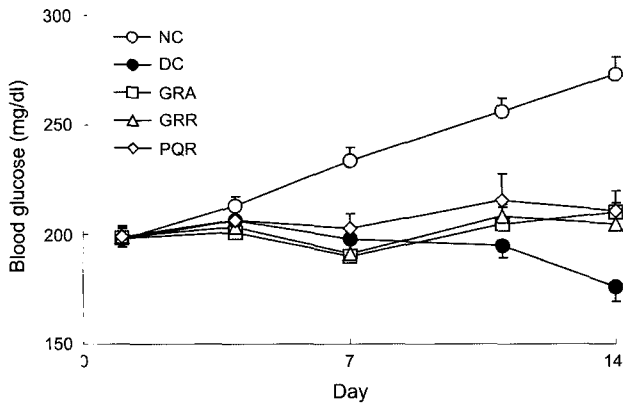


Fig. 2. Changes in body weight after intraperitoneal administrations of GRA, GRR and PQR for two weeks in STZ-induced diabetic rats. Data are mean \pm SE. * P <0.05, ** P <0.01 vs. DC.

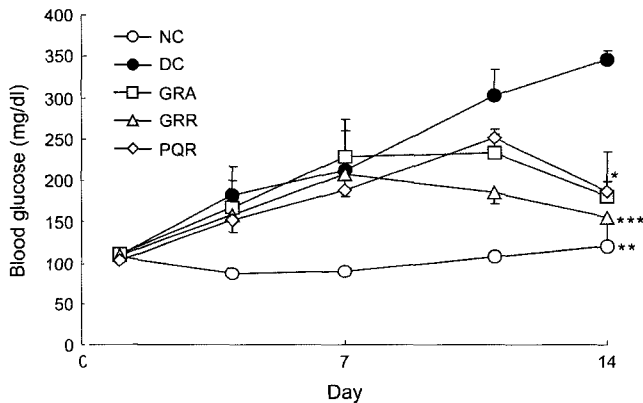


Fig. 3. Changes in blood glucose level after intraperitoneal administrations of GRA, GRR and PQR for two weeks in STZ-induced diabetic rats. Data are mean \pm SE. * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001 vs. DC

에서 당뇨 대조군에 비해 유의적인 차이를 나타내었다. 이 결과로부터 홍삼, 백삼, 화기삼은 고혈당으로 인해 야기되는 체중 감소에 대한 억제활성이 있음을 알 수 있었다.

(2) 혈액 지표 변화

혈당의 변화는 Fig. 3에서 보는 바와 같이 당뇨 대조군은 STZ 투여 이후 지속적으로 혈당이 증가하여 11일 후부터 250 mg/dl 이상의 고혈당이 유발되어 실험기간 동안 유지되었다. 백삼, 홍삼, 화기삼 투여군은 투여 7일째까지는 당뇨 대조군과 뚜렷한 차이를 보여주지 못하다가 홍삼의 경우 투여 11일째부터 당뇨 대조군과 유의적인 차이(185 \pm 14 mg/dl vs. 303 \pm 31 mg/dl, P <0.01)를 나타낸 것을 비롯하여 14일째에는 백삼, 홍삼, 화기삼 투여군 모두에서 181 \pm 18, 155 \pm 40, 186 \pm 48 mg/dl의 혈당치를 나타냄으로써 당뇨 대조군에 대하여 모두 유의적인 차이를 나타내었다. 본 실험 결과 홍삼의

Table 1. Effects of GRA, GRR and PQR on blood glucose and insulin levels

	Glucose (mg/dl)	Insulin (pg/ml)
NC	121 \pm 5	480 \pm 52
DC	346 \pm 11 ⁺⁺⁺	167 \pm 22 [†]
GRA	181 \pm 18 ^{***}	378 \pm 69*
GRR	155 \pm 40 ^{**}	461 \pm 79*
PQR	186 \pm 48*	315 \pm 47*

Data are mean \pm SE. ⁺⁺⁺ P <0.001 vs. NC; * P <0.05, ** P <0.01 vs. DC

Table 2. Effects of GRA, GRR and PQR on food and water intakes.

	Food intake (g/day/rat)	Water intake (ml/day/rat)
NC	21.4 \pm 0.3	42.7 \pm 8.7
DC	40.6 \pm 1.3 ⁺⁺⁺	153.5 \pm 7.3 ⁺⁺⁺
GRA	25.7 \pm 3.8*	126.8 \pm 6.6*
GRR	23.3 \pm 2.4 ^{**}	109.3 \pm 7.0 ^{**}

Data are mean \pm SE. ⁺⁺⁺ P <0.001 vs. NC; * P <0.05, ** P <0.01 vs. DC

혈당강하 활성이 가장 크고 백삼과 화기삼의 경우는 비슷한 크기의 혈당강하 활성을 나타내었다. 또한 홍삼의 경우 혈당을 떨어뜨리는 속도에서도 다른 인삼 투여군에 비해 상대적으로 빠름을 알 수 있었다.

투여가 종료된 시점에서 백삼, 홍삼, 화기삼이 혈당과 인슐린 수치에 미치는 영향을 당뇨 대조군과 비교한 결과를 Table 1에 나타내었다. 당뇨 대조군의 경우 STZ 투여로 인한 췌장 베타세포의 파괴로 인해 혈중 인슐린 수치가 480에서 167 pg/ml로 현저히 낮아진데 반해 시료 투여군 모두에서 당뇨 대조군과 비교시 뚜렷한 인슐린치의 상승을 보여주었다. 특히 홍삼 투여군의 경우 정상 대조군과 거의 비슷한 인슐린 수치를 나타내어 STZ에 의한 췌장 베타세포의 파괴를 상당부분 차단시키는 활성이 탁월함을 알 수 있었다. 혈중 인슐린 수치에 근거하여 볼 때 췌장 베타세포를 보호하는 능력은 홍삼, 백삼, 화기삼의 순 이었다.

(3) 식이 및 음용수 섭취량

Table 2에서 보는 바와 같이 당뇨 대조군의 경우 식이량이 40.6 \pm 1.3 g/day/rat으로서 정상 대조군과 비교해 볼 때 두 배 가량 유의적으로 증가된 반면 백삼, 홍삼, 화기삼 투여군에서 당뇨 대조군과 비교시 37%, 43%, 34% 유의적인 감소를 보여주었다.

물 섭취량에서도 당뇨 대조군은 정상 대조군에 비해 3.6배 증가한 반면 백삼, 홍삼, 화기삼 투여군은 당뇨 대조군에 비해 17%, 29%, 15% 감소 효과를 나타내었다. 이 결과로부터 백

Table 3. Ginsenoside profiles

Ginsenosides	Contents(%)		
	GRA	GRR	PQR
Protopanaxadiols (PPD)			
Rb ₁	0.43	0.38	1.69
Rb ₂	0.27	0.21	0.03
Rc	0.23	0.14	0.18
Rd	0.18	0.03	0.31
Protopanaxatriols (PPT)			
Re	0.14	0.18	0.83
Rf	0.08	0.07	0.00
Rg ₁	0.19	0.27	0.10
Total (% W/W)	1.52	1.29	3.14
PPD : PPT	2.73	1.45	2.36
PPT : PPD	0.37	0.68	0.42

삼, 홍삼, 화기삼은 당뇨의 대표적인 증상인 다식(多食)과 다음(多飲) 현상을 개선시켜 주며 이들 중 홍삼이 가장 뛰어난 효과가 있음을 알 수 있었다.

(4) Ginsenoside 분석

인삼 종류에 따른 혈당강하 활성과 ginsenoside profile간의 상관 관계를 규명할 목적으로 각 인삼 시료로부터 사포닌 분획을 얻은 후 HPLC로 ginsenoside profile (protopanaxadiol계 성분 4개, protopanaxatriol 계 성분 3개)을 분석한 결과를 Table 3에 나타내었다. Table 3에서 보는 바와 같이 7개 사포닌 성분간에 홍삼과 백삼의 경우는 커다란 차이가 없는 반면 화기삼의 경우는 Rb₁, Rb₂, Re, Rf, Rg₁에서 한국인삼과 커다란 차이를 보이고 있다. 최근 Vuksan 등이 발표한 보고에 의하면 총 사포닌 양이나 PPD/PPT 비율이 클수록 혈당강하 활성이 크다고 주장한 반면⁷⁾ 본 실험의 결과는 Vuksan의 해석과 정반대의 결과를 나타내고 있다. 곧 홍삼, 백삼, 화기삼의 순으로 총 사포닌의 함량이 커짐을 알 수 있었다. 다시 말해 총 사포닌 함량이 가장 적은 홍삼이 총 사포닌 함량이 가장 많은 화기삼에 비해 혈당강하 활성이 더 큰 것으로 본 실험 결과 나타났다. 이 결과로부터 총 사포닌 함량은 혈당강하 활성을 나타내는 중요한 지표라고 생각되지 않으며, 오히려 총 사포닌 함량보다는 사포닌 성분 중 혈당강하 활성을 나타내는 유효 성분의 함량 혹은 구성 비율이 더 중요하지 않나 여겨진다. Yokozawa 등은⁹⁾ 사포닌 성분 중 Rb₂가 혈당강하 성분이라고 보고하였으나 그들이 사용한 용량이 매우 높아 (10 mg/rat/day) Rb₂가 혈당강하 성분이라고 단정 짓기에 많은 문제가 있다. 또한 최근 Attelle 등은¹⁵⁾ 화기삼 열매에 많이 들어있는 Re가 혈당강하 성분이라고 보고하기도 하였다. 그러나 이 경우에도 Re가 인삼이 가지고 있

는 혈당강하 성분 중 유일한 것일 가능성은 낮으며 Re가 유일한 성분이라 하더라도 혈당강하 활성을 나타낼 수 있는 용량 범위를 아는 것이 중요하다. 표에서 보는 바와 같이 Re의 경우 화기삼에 가장 많이 들어 있으며 홍삼과 백삼의 경우는 화기삼의 1/4-1/6 정도 Re가 들어있지만 혈당강하 활성에서는 오히려 화기삼보다 높다는 사실은 인삼 시료에 들어있는 특정 사포닌의 약효를 나타내기 위한 용량 범위를 규명하는 것이 보다 중요하다고 사료된다. 본 실험에서 사용한 용량인 300 mg의 백삼, 홍삼, 화기삼에 함유된 Re의 함량을 Table 3에 나타난 비율로 계산하면 백삼은 42 mg, 홍삼은 54 mg, 화기삼은 249 mg의 Re를 함유하고 있으며 이는 Attelle 등의 논문에서 사용한 Re의 용량 범위 (5-20 mg/kg)를 모두 넘어서는 용량이다. 따라서 20 mg/kg의 Re가 혈당강하를 일으킬 수 있는 최대 용량이라 가정한다면 본 실험에서 사용한 백삼, 홍삼, 화기삼 간의 혈당강하 활성에 차이가 있을 수 없다는 결론이다.

한편 Vuksan 등의 해석을 반대로 계산하여 각 시료간 PPD/PPT 비율 대신 PPT/PPD 비율을 계산해보면 홍삼, 백삼, 화기삼 순으로 0.68, 0.37, 0.42로서 홍삼이 가장 높고 백삼과 화기삼은 비슷한 수준임을 알 수 있다. PPT/PPD 비율이 본 실험의 결과와 관련성이 있다고는 하지만 인삼의 항당뇨 활성을 결정하는데 PPT/PPD ratio가 중요한 비율인지에 대하여는 추후 여러 다른 batch를 사용하여 규명할 필요가 있다고 사료된다.

요 약

복강 내당능 시험과 MLD STZ로 당뇨를 유발시킨 rat에서 백삼, 홍삼, 화기삼의 항당뇨 활성을 비교한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 복강 내당능 시험에서 백삼은 효과를 나타내지 못한 반면 홍삼과 화기삼은 대조군에 대하여 유의적인 변화를 나타내었다. MLD STZ로 당뇨를 유발시킨 SD계 흰쥐에 백삼, 홍삼, 화기삼을 2주간 투여 후 혈당강하 활성을 비교한 결과 홍삼 투여군의 혈당이 가장 낮았으며 백삼과 화기삼은 비슷한 크기의 활성을 나타내었다.

2. 백삼과 홍삼, 화기삼은 모두 고혈당에 의한 체중 감소 현상을 개선시켰으며 각 투여군 간에는 유의적인 차이는 없었다.

3. 당뇨의 대표적인 증상인 다식(多食)과 다음(多飲) 현상이 백삼, 홍삼, 화기삼 투여에 의하여 개선되었으며 그 중 홍삼에 의한 효과가 가장 컸다.

4. 혈당강하 활성과 ginsenoside profile간의 상관 관계를 살펴본 결과 PPT/PPD ratio가 가장 큰 홍삼의 혈당강하 활성이 백삼과 화기삼에 비해 높은 것으로 보아 PPT/PPD ratio가 혈당강하 활성의 key ratio가 아닌가 추측된다.

인용문헌

- Morkdad, A. H. Ford, E. S. Bowman, B. A. Nelson, D.E. Engelgau, M. M. Victor, F. and Marks, J. S. : *Diabetes Care* **23**, 1278 (2000).
- Sorensen, T. T. : *Diabetes Care* **23**(suppl 2), B1 (2000).
- Soraniemi, E. A. Haapakoski, E. and Rautio, A. : *Diabetes Care* **18**, 1373 (1995).
- Vuksan, V. Sievenpiper, J. L. Koo, V. Y. Y. Francis, T. Beljan-Zdravkovic, U. Xu, Z. and Vidgen, E. : *Arch Intern Med* **160**, 1009 (2000)
- Vuksan, V. Leiter, A.L. Stavra, M. B. Josse, R. G. Sievenpiper, J. L. Xu, Z. and Beljan-Zdravkovic, U. : *Diabetes Care* **23**, 1221 (2000).
- Vuksan, V. Sievenpiper, J. L. Wong, J. Xu, Z. Beljan-Zdravkovic, U. Arnason, J. T. Assinewe, V. Stavro, M. P. Jenkins, A.L. Leiter, L. A. and Francis, T. : *Am J Clin Nutr* **73**(4), 753 (2001)
- Sievenpiper, J. L. Arnason, J. T. Leiter, L. A. and Vuksan, V. : *Eur J Clin Nutr* **57**(2), 243 (2003)
- Konno, C. Sugimiyama, K. Kano, M. and Hikino, H. : *Planta Med* **50**, 434 (1984)
- Yokozawa, T. Kobayashi, T. Kawai, A. Oura, H. and Kawashima, Y. : *Chem Pharm Bull* **32**, 2766 (1984).
- Oshima, Y. Konno, C. and Hikino, H. : *J Ethnopharmacol* **14**, 255 (1985)
- Oshima, Y. Sato, K. and Hikino, H. : *J Nat Prod* **50**, 188 (1987)
- Park, K. S. Lee, D. E. Sung, J. H. and Chung, S. H. : *J Ginseng Res* **26**(4), 191 (2002)
- Trinder, P. : *Ann. Clin. Biochem.* **6**, 24 (1969).
- Bonfill, M. Casals, I. Palazon, J. Mallod, A. and Morales, C. : *Biomed Chromatogr* **16**, 68 (2002)
- Attele, A. S. Zhou, Y. P. Xie, J. T. Wu, J. A. Zhang, L. Dey, L. Pugh, W. Rue, P. A. Polonsky, K. S. and Yuan, C. S. : *Diabetes* **51**, 1851 (2002).