

말채나무 추출물의 α -amylase 저해 활성

임채성 · 이춘영 · 김용무 · 이위영¹ · 이해익*

강원대학교 생명공학부, ¹국립 산림과학원

The Inhibitory Effect of *Cornus walteri* Extract Against α -Amylase

Chae-Sung Lim, Chun-Ying Li, Yong-Mu Kim, Wi-Young Lee¹ and Hae-Ik Rhee*

Division of Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

¹Korea Forest Research Institute, Suwon 441-350, Korea

Received February 1, 2005; Accepted March 8, 2005

α -Amylase inhibitor is used to control blood glucose level by inhibiting starch digestion in the small intestine and delaying the absorption of glucose. In this study, we investigated the inhibitory effect of the ethanol extracts from more than 1400 species of plants against α -amylase with the aim of developing a new α -amylase inhibitor. In the results, *Cornus walteri* extracts showed the highest inhibition activity. The inhibitory effect of *Cornus walteri* extract on the carbohydrate hydrolysis enzymes has different sensitivities against α -amylase from salivary and pancreatin and against α -glucosidase from yeast and porcine small intestine. In the study of inhibition kinetics of α -amylase and α -glucosidase, *Cornus walteri* extract showed competitive inhibition against salivary and pancreatin while showing the combination of uncompetitive and noncompetitive inhibition against α -glucosidase. The *Cornus walteri* extract was stable at acidic and thermal conditions. As for the blood glucose and body weight levels of *Cornus walteri* extract, we confirmed anti-hyperglycemic and anti-obesity effects. Also, in the investigation of the mRNA lever, *Cornus walteri* extract upregulated the level of GLUT4 mRNA in the quadriceps muscle.

Key words: α -Amylase inhibitor, *Cornus walteri*, Anti-hyperglycemic effect, Anti-obesity effect

서 론

현대에 있어서 다양한 요인으로 당뇨병의 환자수가 빠른 속도로 증가할 뿐만 아니라 그 유병 연령이 점차 낮아지고 있어 그 심각성이 대두되고 있다.¹⁾ 뿐만 아니라 당뇨병은 고혈당과 이에 수반되는 혈관 장애 및 대사 장애 등으로 말초혈관 질환, 관상동맥 질환, 동맥경화 등의 합병증을 동반한다.²⁾ 당뇨병 치료의 궁극적인 목표는 식사요법, 운동요법과 함께 약물요법을 통한 정상 혈당 유지와 정상적인 생활의 영위, 그리고 심각한 고질적인 합병증을 예방하는 것이다.³⁾ 이러한 목적을 달성하기 위해 다양한 약물들이 개발 사용되고 있다.⁴⁾

기존 혈당강하제의 문제점인 저혈당과 같은 부작용을 피하면서 식후 고혈당을 효과적으로 조절할 수 있는 방법으로 소장에서의 당 흡수를 저해하는 아이디어가 제시된 바 있다.⁵⁾ 소장에서의 음식물중의 전분은 α -amylase와 α -glucosidase에 의하여 포도당과 같은 단당으로 분해되어 흡수된다. 따라서 소장의 α -amylase와 α -glucosidase를 저해함으로써 포도당의 흡수를 지연

시켜 당뇨병 환자의 식후 고혈당을 예방할 수 있다.⁶⁾

현재까지 수종의 α -amylase와 α -glucosidase 저해제가 의약품으로 개발되어 사용되고 있으나, 이들 약물은 혈당상승 억제효과와는 강하지만 그 지속적인 복용은 설사와 복통 등의 부작용을 동반하는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 따라서 본 연구에서는 대표적인 탄수화물 소화 효소인 α -amylase에 대한 저해제의 개발을 통한 새로운 당뇨병 치료제로 개발하고자 1400여종의 국내 자생 목본류로부터 신규 α -amylase 저해제 분포를 검색하였다. 그 결과 수종의 목본류에서 α -amylase 저해제가 분포하고 있음을 확인하였으며 그 중 활성이 비교적 높은 말채나무를 대상으로 α -amylase 저해 활성에 대하여 검토하였다.

재료 및 방법

재료. 본 연구의 재료는 2003년에 강원도 홍천 강원대학교 연습림에서 채취한 말채나무를 실험에 이용하였다. 본 연구에서 사용한 사람 salivary, porcine pancreatin 기원의 α -amylase, 효모 기원의 α -glucosidase, *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (*p*NPG)는 Sigma Chemical(St. Louis, MO, USA)을 사용하였고 돼지 소장 기원의 α -glucosidase는 Rhinehart⁷⁾ 등의 방법으로 돼지 소장으로부터 직접 추출하여 실험에 사용하였다. 3.5-

*Corresponding author
Phone: 82-33-250-6481; Fax: 82-33-241-6480
E-mail: rheehae@kangwon.ac.kr

dinitrosalicylic acid(DNS)를 비롯한 기타 시약은 시판 특급시약을 사용하였다.

시료 추출. 잘 건조된 말채나무의 외피, 내피, 잔가지, 잎, 목질부를 homogenizer(Nihonseiki Kaisha, Tokyo, Japan)로 마쇄하여 일정량을 취해서 10배의 70% ethanol로 상온에서 12시간 동안 교반 추출하였다. 이를 상온에서 8000 rpm으로 15분간 원심분리하고 상등액을 ethanol 추출물로서 실험에 사용하였다.

α -Amylase 저해 활성. 적당히 희석한 추출물 50 μ l에 0.6 U/ml salivary 기원의 α -amylase 또는 1.2 U/ml pancreatin 기원의 α -amylase 효소액 250 μ l, 200 mM potassium phosphate buffer (KPB, pH 6.8) 250 μ l와 혼합하여 37°C에서 10분간 preincubation 한 후 0.5% starch를 500 μ l 가하여 37°C에서 5분간 반응시킨다. 반응액에 48 mM DNS(3,5-dinitrosalicylic acid and 30% sodium potassium tartrate in 0.5 M NaOH) 발색시약 500 μ l를 넣고 100°C에서 15분간 끓여 발색을 시킨 후 충분히 냉각시킨다. 이 반응액에 3배량의 물을 가하고 잘 교반한 후 spectrophotometer(Hitachi, Ibaraki, Japan) 540 nm에서 흡광도를 측정하고 저해율을 계산하였으며 α -amylase의 활성을 50% 저해하는 저해제의 농도를 IC_{50} 으로 계산하였다.

α -Glucosidase 저해 활성. 적당히 희석한 추출물 50 μ l를 0.15 U/ml α -glucosidase 효소액 50 μ l, 200 mM KPB(pH 7.0) 50 μ l와 혼합하여 37°C에서 15분간 preincubation 한 후 3 mM pNPG 100 μ l를 가하여 37°C에서 10분간 반응시켰다. 0.1 M Na_2CO_3 750 μ l로 반응을 정지시키고 405 nm에서 흡광도를 측정하였으며 대응하는 α -glucosidase의 IC_{50} 을 계산하였다.

α -Amylase와 효모 α -glucosidase에 대한 저해 kinetics. α -Amylase에 대한 저해 kinetics는 먼저 서로 다른 농도의 추출물에 다양한 농도의 starch를 기질로 하여 α -amylase의 저해 활성을 측정하였고 α -glucosidase에 대한 저해 kinetics는 서로 다른 농도의 추출물에 다양한 농도의 pNPG를 기질로 하여 α -glucosidase의 저해 활성을 측정하였다. 이렇게 측정된 저해 활성들은 Lineweaver-Burk plot을 이용하여 분석하였다.

동물실험. 동물체내에서의 α -amylase 저해 활성 검정을 목적으로 C57BL/6J-Lep ob(Lep ob/Lep ob)로서 8-9 주령, 몸무게가 35-40 g인 mouse를 한국화학연구원으로부터 분양받아 사용하였다. Mouse는 3개 그룹으로 나누었으며, 1번째 그룹은 0.5%의 CMC(control)를, 2번째 그룹은 50 mg/kg/10 ml의 Acarbose를, 3번째 그룹은 160 mg/kg/10 ml의 말채나무 추출물을, 그룹당 6마리의 mouse를 사용하여 3주간 식이실험을 진행하면서 그룹의 체중 변화를 알아보았다. 혈당 변화는 16시간 절식시킨 mouse의 초기 혈당을 측정한 30분 후에 sample들을 섭취시키고 30분 후에 음식을 섭취시킨후 15, 30, 60분의 혈당치를 측정하였다.

RNA 추출 및 RT-PCR. 대퇴근에서의 total RNA 농도는 대퇴근을 homogenizer로 잘게 부순 후 RNA extraction solution으로 추출하여 260 nm에서 측정하였다. cDNA는 일정량의 total RNA로부터 역전사 효소를 이용하여 합성하였다.

cDNA의 amplification을 위한 조건은 초기 template denaturation을 위해 94°C에서 5분간 가열한 후 denaturation -94°C에서 30초, annealing -57°C에서 30초, extension -72°C에서 30초간

30 cycle를 하였고 post-incubation으로 75°C에서 5분간 가열하고 4°C로 냉각하여 1.5% agarose gel에서 각각의 band를 확인하였다.

분석결과의 통계처리. 본 연구의 실험결과를 통계 처리하여 평균치와 표준편차를 계산하였으며, 각 실험군간의 유의성 검정은 Student's t-test로 실시하였다.

결과 및 고찰

말채나무 추출 조건. 말채나무의 부위별 α -amylase 저해 활성 분포를 조사하기 위하여 잘 건조된 외피, 내피, 잔가지, 잎, 목질부의 70% ethanol 추출물로부터 α -amylase에 대한 저해 활성을 측정된 결과 내피에서 98% 이상의 높은 저해 활성이 나타났다(Table 1). 또한 효모 α -glucosidase 저해 결과에서도 내피에서 95% 이상의 높은 저해 활성이 나타났으므로 본 실험은 말채나무의 내피 부위를 선택하여 그 이용성을 검토하였다.

우선 말채나무 내피로부터 최적 추출조건을 검토하기 위하여 추출용매를 달리하여 기원별 α -amylase와 α -glucosidase에 대한 저해활성과 수율을 조사하였다(Table 2). 그 결과 methanol과 ethanol 추출물 > water > ethyl acetate 추출물 순으로 methanol과 ethanol 추출물에서는 약간의 차이가 있을 뿐 모두 95% 이상의 저해 활성을 나타냈고 water 추출물에서는 methanol, ethanol 추출물에 비해 저해활성이 10% 낮게 나타났으며 ethyl acetate 추출물에서는 저해가 전혀 일어나지 않았다. 따라서 본 실험에서는 70% ethanol을 추출용매로 사용하였다.

추출한 추출물을 진공회전농축기로 감압 농축시킨 다음 동결 건조하여 수율을 계산한 결과 5.21 g으로 약 10.4%의 높은 수

Table 1. Human salivary α -amylase and yeast α -glucosidase inhibitory activities from the 70% ethanol extract of the different part of *Cornus walteri*

Parts	Inhibition (%)	
	α -amylase	α -glucosidase
Outer-stem	3.7±0.4	14.8±0.2
Inter-stem	98.6±0.8	96.3±0.2
Xylem	30.0±0.5	30.2±0.5
Twig	94.0±0.1	91.5±0.6
Leaf	96.4±0.5	94.8±1.1

Table 2. Human salivary α -amylase and yeast α -glucosidase inhibitory activities from the different solvents of *Cornus walteri*

Solvents	Inhibition (%)	
	α -amylase	α -glucosidase
Ethyl acetate	NI*	NI
100% methanol	95.2±0.3	99.3±0.6
70% methanol	96.0±0.5	99.2±0.5
50% methanol	98.6±0.1	99.5±0.6
100% ethanol	95.4±0.5	97.8±0.9
70% ethanol	98.8±0.9	99.6±0.6
50% ethanol	99.3±1.1	99.1±0.2
Water	84.6±0.4	90.5±0.7

*NI, no inhibition.

Table 3. α -Amylase and yeast α -glucosidase inhibitory activities from the 70% ethanol extract of *Cornus walteri*

Samples	Yield (%)	IC ₅₀ (μ g)			
		Salivary α -amylase	Pancreatin α -amylase	Yeast α -glucosidase	Porcine α -glucosidase
<i>Cornus walteri</i> extract	10.4	62	120	0.13	NI
Acarbose	-	5.0	5.0	250	35

^aIC₅₀ value is defined as the concentration of α -amylase inhibit 50% of its activity under the assayed conditions, and 0.5% soluble starch was used as a substrate in this assay.

^bNI, no inhibition.

Table 4. Effect of temperature and pH on salivary, pancreatin α -amylase and yeast α -glucosidase inhibitory activities from the 70% ethanol extract of *Cornus walteri* (%)

	not treated	Temperature (°C)			pH	
		70	90	100	not treated	pH 2
Salivary α -amylase	100	100	99.9	100	100	66
Pancreatin α -amylase	100	99.8	100	99.6	100	99
Yeast α -glucosidase	100	100	99.8	99.2	100	99.8

특성을 나타냈다(Table 3).

α -Amylase 저해 활성. 말채나무 내피 추출물을 이용하여 salivary, pancreatin α -amylase에 대한 저해 활성을 검토한 결과 IC₅₀이 62 μ g/ml와 120 μ g/ml로 각기 다르게 나타났다(Table 3). 이는 말채나무 내피의 70% ethanol 추출물이 pancreatin 기원보다 salivary 기원에 대해 보다 강하게 저해하는 것을 보여준다. 앞서 보고에 따르면 α -amylase는 기원에 따라 구조적인 차이와 저해제에 대해 서로 다른 감수성을 나타냈다.⁸⁾ 따라서 말채나무 추출물의 두 효소에 대한 저해활성 차이는 이러한 구조적인 차이에서 기인한 것으로 판단된다.

α -Glucosidase 저해 활성. α -Glucosidase에 대한 저해 활성을 검토한 결과 효모 기원의 α -glucosidase는 IC₅₀이 0.13 μ g/ml로 기존 혈당 강하제 Acarbose보다 높은 저해 활성을 나타내는 반면에 돼지 기원 α -glucosidase에 대해서는 저해 효과가 거의 없는 것으로 나타났다(Table 3). 이러한 결과는 같은 α -glucosidase 일지라도 기원에 따라서 서로 상반되는 저해 활성을 보여준 소나무 기원 저해제와 같은 결과로 나타났으며⁹⁾ 말채나무 추출물이 동물 기원의 α -glucosidase에는 작용하지 않고 반면에 미생물 기원에 매우 강력하게 작용함으로써 Acarbose가 지니고 있었던 단점인 올리고당의 발효에 의한 가스 발생, 복부 팽만 등을 억제 시켜줄 것으로 판단된다.

말채나무 내피 추출물의 열 및 pH 안정성. 말채나무 내피 추출물의 산업적인 이용성을 확인하기 위하여 시료 추출물을 각각 70, 90, 100°C에서 30분간 처리한 후 측정된 salivary 기원의 α -amylase, pancreatin 기원의 α -amylase와 효모 기원의 α -glucosidase 저해 활성으로 열 안정성을 검토하였고, 일정량의 시료 추출물을 pH 2.0으로 조절하고 37°C에서 60분간 처리한 후 pH 7.0으로 조절하여 pH 안정성을 검토하였다(Table 4). 열 처리에는 모두가 99% 이상의 저해 활성을 나타내어 말채나무 추출물이 열에는 안정하다는 것을 보여주었다. 또한 pH 처리한 결과 salivary 기원의 α -amylase에 대해서는 약간의 저해 활성 감소를 보였으나 pancreatin 기원의 α -amylase, 효모 기원의 α -glucosidase의 경우에는 큰 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 산업적으로 말채나무 추출물을 새로운 α -amylase 저해

제 소재로 사용할 경우 큰 장점으로 작용 될 것으로 판단된다.

α -Amylase와 효모 α -glucosidase에 대한 저해 kinetics. 말채나무 내피 추출물의 salivary, pancreatin 기원의 α -amylase에 대한 저해 kinetics를 살펴본 결과 모두가 경쟁적 저해제로 나타났다(Fig. 1), 이는 앞서 보고된 Acarbose가 pancreatin 기원의 α -amylase에 대한 저해 kinetics에서 경쟁적 저해와 반경쟁적 저해의 혼합형으로 나타난 결과와 달랐다.^{7,10,11)} 이것으로 말채나무 추출물은 기질 유사체일 가능성이 높은 것으로 생각되며, Acarbose와는 다른 저해 기작을 가지고 있다고 생각된다. 반면 효모 기원의 α -glucosidase에 대한 저해 kinetics 실험에서는 비경쟁적 저해와 반경쟁적 저해의 혼합형으로 나타났으며(Fig. 1), 기존의 α -glucosidase 저해제들은 대부분이 경쟁적 저해로 보고^{10,11)} 된 것으로 보아 기존의 다른 저해제와는 저해 양식이 전혀 다른 새로운 저해제로 판단된다. 또한, α -amylase와 효모 기원의 α -glucosidase에 대한 저해는 서로 다른 양식으로 진행되는 것으로 이들 두 효소간의 구조적인 차이를 떠나 하나 이상의 생리활성 물질이 각각의 서로 다른 저해제로 작용하는 것으로 판단된다.

말채나무 추출물이 mouse의 체중에 미치는 영향. Mouse의 초기 체중을 100%로 보았을 때,식이실험 후 18일이 지나서 그룹당 체중 변화량을 측정해 본 결과(Fig. 2), control에 비하여 말채나무 추출물을 투여할 경우 약 4.5%의 체중감소를 보였고 Acarbose의 5.3%에 비해서는 다소 적은 체중 감소를 보였다. 그러나 control를 투여한 그룹에 비해서 두 그룹 모두 유의적인 차이는 보이지 않았다. Acarbose가 실험동물의 체중 증가와 식이 섭취량에 미치는 영향에 관해서는 여러 가지 종과 형태의 흰쥐를 사용한 연구가 보고되었는데 대체로 체중과 식이 섭취량을 감소시킨다고 한다.¹²⁻¹³⁾ 그러나 사람을 대상으로 한 실험에서는 정상인, 당뇨병 환자, 비만증 환자의 경우 서로 다른 결과가 나타났다.¹⁴⁾ 이러한 체중 감소 효과는 탄수화물 소화 저해제가 소장으로부터 포도당 흡수를 적절히 조절함으로써 식후 혈당을 낮은 상태로 유지 시키고, 이러한 식후 혈당의 조절을 통하여 포도당의 세포내 저장을 저해하고 저장 중이던 에너지원의 소모를 가속시킴으로써 나타난 결과로 판단된다.

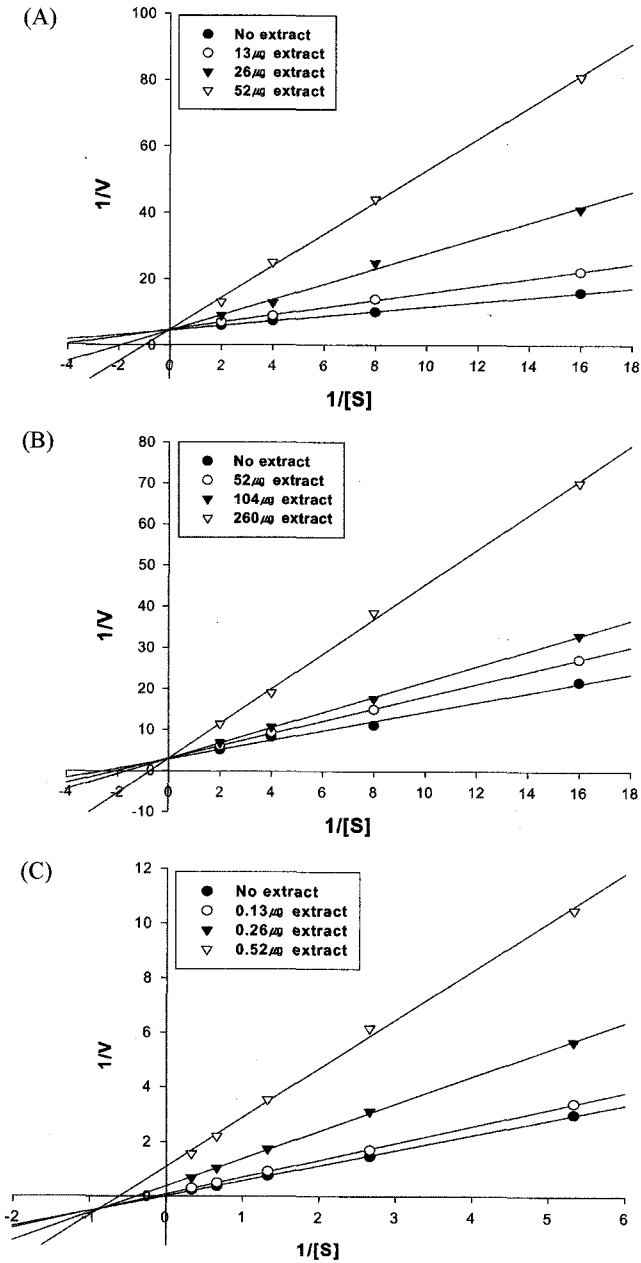


Fig. 1. Lineweaver-Burk plots of the reaction of human salivary (A), pancreatic (B) α -amylase and yeast α -glucosidase (C) in the 70% ethanol extract of *Cornus walteri*.

말채나무 추출물이 식후혈당에 미치는 영향. 식후 혈당량의 변화를 관찰하기 위하여 16시간 절식시킨 mouse의 초기 혈당을 측정하고 30분 후에 각각의 말채나무 추출물, Acarbose를 경구투여 시켰다. 30분 후에 음식을 섭취 시키고 15, 30, 60분 지나서 혈당 변화를 측정하였다(Fig. 3). 그 결과 30분 경과 후 mouse의 glucose level은 Acarbose와 비슷한 수준으로 낮아짐을 알 수 있었다. Acarbose는 기존 혈당 강하제로서 인슐린 의존형 당뇨병과 인슐린 비의존형 당뇨병 모델에서 식후 혈당 상승 억제 효과가 증명되었다.¹⁵⁾ 따라서 본 실험에서 나타난 결과는 당뇨병 환자들이 식후 고혈당으로 인한 문제점을 감안한다면 매우 고무적인 결과로서 말채나무 추출물의 혈당을 낮추는

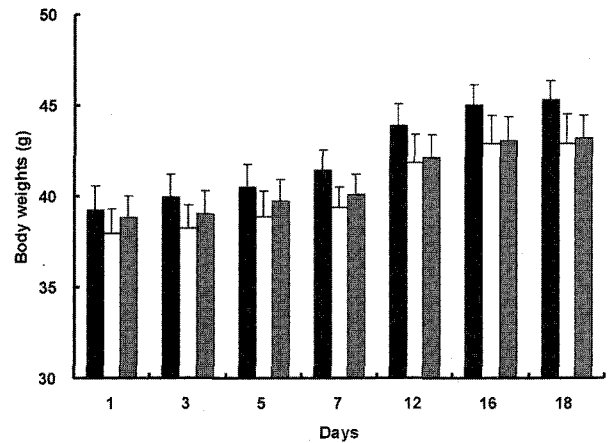


Fig. 2. The effect of *Cornus walteri* extract administration on the body weight after meal in mouse. All bars were expressed as mean \pm S.E.M. (n=5). ■: 0.5% CMC; □: Acarbose; ▨: *Cornus walteri* extract.

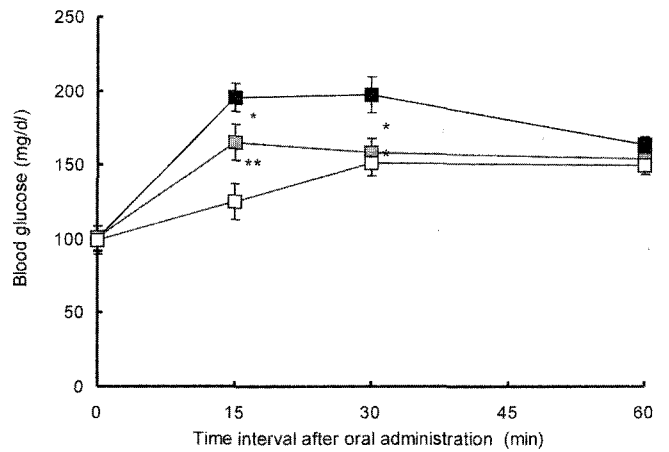


Fig. 3. The effect of *Cornus walteri* extract administration on the blood glucose level after meal in mouse. All bars were expressed as mean \pm S.E.M. (n=5). * p <0.05; ** p <0.01 compared with control. -■-: 0.5% CMC; -□-: Acarbose; -▨-: *Cornus walteri* extract.

뛰어난 항 당뇨 효과가 기대된다.

GLUT4 mRNA의 발현. 말초에서 일어나는 당 흡수는 glucose transporter(GLUT)라 명명된 특수한 막 운반체를 통하여 이루어지는데 현재까지 포유동물에 있어서 각기 독립된 유전자로부터 12종의 GLUT가 분리 동정되었다. 이들 GLUT들은 염기 및 아미노산 서열과 단백질 구조에 있어서 매우 높은 유사성을 지니고 있는 반면, 조직에 따른 분포에 있어서 특징적인 차이를 지니고 있다.¹⁶⁾ 당뇨병 환자에 있어서 인슐린에 의한 GLUT4의 동원이 현저히 감소된 것이 보고되었는데 이는 인슐린에 의한 GLUT4 재분배 조절기전 이상이 당뇨병에 있어서 가장 중요한 문제점을 제시해주고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾

따라서 본 실험에서 GLUT4 mRNA의 발현 정도를 관찰한 결과, control인 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase와 비교했을 경우 0.5% CMC를 투여한 그룹의 GLUT4 발현 정도는 말채나무 추출물을 투여한 그룹의 발현 정도와 유의성이 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 4). 이러한 결과로 볼 때 glucose

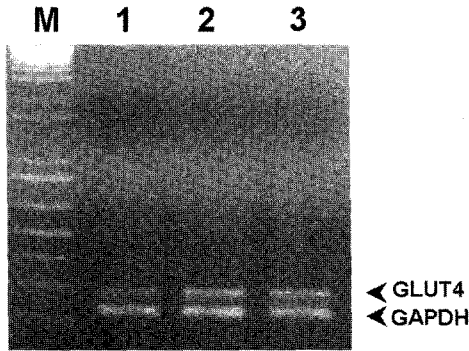


Fig. 4. Expression of GLUT4 mRNA in quadriceps muscle. M: Marker; Lanes 1: 0.5% CMC; 2: Acarbose; 3: *Cornus walteri* extract GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (control).

transport인 GLUT4에 대해서 말채나무 추출물은 직접적인 영향을 주지 않았다. 말채나무 추출물의 식후 혈당 강하 및 체중 감소 효과는 단순한 소장으로부터의 당 흡수 저해에 기인한 것으로 보이나 보다 정확한 기작을 밝히기 위해서는 앞으로 연구가 더 진행될 필요가 있다고 판단된다.

본 연구를 통하여 말채나무 기원의 α -amylase 저해제는 하나 이상의 생리활성 물질이 같이 작용하는 신규 저해제인 것으로 판단되며, 열이나 pH에 대해 비교적 안정적이어서 산업적으로 개발할 경우 큰 장점으로 판단된다. 뿐만 아니라 저해제의 저해 mechanism 및 식이 섭취에 따른 혈당 강하 효과와 체중에 미치는 영향에 대한 조사에서 기존의 저해제와는 다른 소화기관으로부터 전분의 소화 흡수를 지연시키고 glucose tolerance를 향상 시켜 식후 및 평시 혈당을 강하시키는 신규 저해제로 나타났으며, 이를 이용한 새로운 저해제의 개발 및 항당뇨 기능성 식품 개발이 가능할 것으로 기대 된다.

초 록

α -Amylase 저해제는 소장에서 전분의 소화를 저해하여 포도당의 흡수를 지연시킴으로써 혈당 조절 목적으로 이용된다. 따라서 본 연구에서는 α -amylase 저해제를 탐색할 목적으로 국내 자생 목본류 약 1400여종의 70% ethanol 추출액을 대상으로 α -amylase 저해제 분포를 검색하였다. 수종의 목본류에서 α -amylase 저해제가 분포하고 있음이 확인되었으며, 그 중 활성이 비교적 높은 말채나무 기원의 저해제를 대상으로 연구를 진행하였다. 기원별 효소에 따른 저해 활성도를 살펴보면 salivary와 pancreatic α -amylase, 미생물 기원의 α -glucosidase에는 탁월한 저해 활성을 보인 반면 돼지 기원의 α -glucosidase 저해제에 대해서는 매우 낮은 저해 활성을 보였다. α -Amylase와 α -glucosidase의 kinetic을 분석하면 salivary와 pancreatic 두 효소에 모두 경쟁적 저해제로, 효모의 α -glucosidase에는 비경쟁적과 반경쟁적의 혼합형 저해제로 나타났다. 또한 열과 산성에 대한 안정성을 확인한 결과 비교적 안정적인 것으로 나타났다. 본 추출물의 식이 섭취에 따른 혈당 강하 효과와 체중에 미치는 영향에서는 혈당과 체중 상승을 억제하는 효과가 확인되었고, mRNA 수준에서 대퇴근 세포에 있어서 GLUT4의 발현이 증가

됨을 확인하였다.

Key words: α -Amylase 저해제, 말채나무, 혈당강하 효과, 항비만 효과

참고문헌

1. King, H., Aubert, R. E. and Herman, W. H. (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**, 1414-1431.
2. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C. and Holman, R. R. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **321**, 405-412.
3. Lebovitz, H. E. (2001) Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *Amer. J. Cardio.* **88**, 20-25.
4. Saito, N., Sakai, H., Sekihara, H. and Yajima, Y. (1998) Effect of an α -glucosidase inhibitor (voglibose), in combination with sulphonylureas, on glycaemic control in type 2 diabetes patients. *J. Int. Med. Res.* **26**, 219-232.
5. Puls, W. and Keup, U. (1973) Influence of an α -amylase inhibitor (Bay d7791) on blood glucose, serum insulin and NEFF in starch loading tests in rats, dogs and man. *Diabetologia* **9**, 97-101.
6. Toeller, M. (1994) α -Glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* **24**, 31-35.
7. Rhinehart, B. L., Robinson, K. M., Liu, P. S., Payne, A. J., Wheatley, M. E. and Wanger, S. R. (1987) Inhibition of intestinal disaccharidase and suppression of blood glucose by a new α -glucohydrolase inhibitor-MDL 25, 637. *J. Pharm. Exp. Ther.* **241**, 915-920.
8. Lebovitz, H. E. (1998) Postprandial hyperglycemic state: importance and consequences. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **40**, 27-37.
9. Kim, Y. M., Wang M. H. and Rhee H. I. (2004) A novel α -glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate Res.* **339**, 715-717.
10. Hanozet, G., Pircher, H. P., Vanni, P., Oesch, B. and Semenza, G. (1981) An example of enzyme hysteresis. *J. Biol. Chem.* **256**, 3703-3711.
11. Samulitis, B. K., Goda, T., Lee, S. M. and Koldovsky, O. (1987) Inhibitory mechanism of Acarbose and 1-deoxynojirimycin derivatives on carbohydrates in rat small intestine. *Drugs Exp. Clin. Res.* **13**, 517-524.
12. Vichayanrat, A., Ploybutr, S., Tunlakit, M. and Watanakejorn, P. (2002) Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **55**, 99-103.
13. Yasuda, K., Shimowada, K., Uno, M., Odaka, H., Adachi, T., Shihara, N., Suzuki, N., Tamon, A., Nagashima, K., Hosokawa, M., Tsuda, K. and Seino, Y. (2003) Long-term therapeutic effects of voglibose, a potent intestinal alpha-glucosidase inhibitor, in spontaneous diabetic GK rats. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **59**, 113-122.

14. William-Olsson, T. (1985) Carbohydrate digestion and α -glucosidase inhibitors. *Acta Med. Scand.* **706**, 5-39.
15. Campbell, L. K., Baker, D. E. and Campbell, R. K. (2000) Miglitol: assessment of its role in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* **34**, 1291-1301.
16. Wood, I. S., Hunter, L. and Trayhurn, P. (2003) Expression of Class III facilitative glucose transporter genes (GLUT-10 and GLUT-12) in mouse and human adipose tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **308**, 43-49.
17. DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C. and Ferrannini, E. (1992) Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* **15**, 318-368.
18. DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. (1991) A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14**, 173-194.
19. Rea, S. and James, D. E. (1997) Perspectives in diabetes: Moving GLUT4; The biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes* **46**, 1667-1677.