

Yacon의 뿌리와 잎의 추출물이 streptozotocin으로 유발된 흰쥐의 항당뇨 효과

김옥경[†] · 이경옥

[†]대진대학교 자연과학대학 식품영양학과
(2013년 5월 30일 접수; 2013년 6월 28일 수정; 2013년 6월 28일 채택)

Antidiabetic Effect of Yacon(*Smallanthus sonchifolius*) of Root and Leaf in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ok-Kyung Kim[†] · Kyung-Ok Lee

[†]Department of Food Science and Nutrition, Dae Jin University,
Pochon 487-711, Korea

(Received May 27, 2013 ; Revised June 28, 2013 ; Accepted June 29, 2013)

Abstract : This study was carried to investigate the antidiabetic effect of ethanol extract of *Smallanthus sonchifolius*(S.S) in Streptozotocin(STZ)- induced diabetic rats. Diabetes was induced by intravenous injection of STZ at a dose of 43mg/kg dissolved in citrate buffer. The ethanol extract of S,S in leaves and root were orally administrated once a day for 7 days at a dose of 1,000mg/kg. The contents of serum glucose, triglyceride(TG), total cholesterol were significantly decreased in S.S treated group compared to the those of STZ-control group. The content of hepatic glycogen and activity of glucokinase(GK) were significantly increased, and activity of glucose-6-phosphatase(G-6-Pase) was significantly decreased in S.S treated group compared to the those of STZ-control group, but activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH) was not significantly increased. These results indicated that ethanol extract of S.S would have antidiabetic effect in STZ-induced diabetic rats.

Keywords : streptozotocin, triglyceride, total cholesterol, antidiabetic effects, *Smallanthus sonchifolius*

1. 서 론

오늘날 우리나라에서는 급속한 경제성장과 함께 식생활의 변화에 따른 생활습관병이 소아와 젊은이에게 이르기까지 확산되면서 인류의 생명

과 건강을 위협하고 있다. 특히 당뇨병은 고혈압과 함께 보건소 및 병원에서도 환자를 위한 교육이 마련됐을 정도로 사회, 국가적인 관심을 갖고 있는 만성 질환이다. 2011년 국민건강영양조사에 따르면 만 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 10.5%이지만, 연령증가와 함께 유병률이 증가하여 70대 이후에는 5명중 1명이 당뇨병 유병자인

[†]Corresponding author (E-mail : okkim@daejin.ac.kr)

것으로 나타났다. 그 유병율의 증가는 국민건강과 의료비 관리에서 더 많은 비용이 들 것이라고 예측된다. 고혈당이 오래 지속될 경우 혈관손상으로 혈관질환등의 합병증이 유발될 수 있으며, 특히 혈중 중성지방 및 LDL-콜레스테롤, 과산화물의 증가와 HDL-콜레스테롤의 감소등에 의하여 지질대사와 함께 모세혈관의 상피세포막이 두꺼워져 심장순환기계질환(Coronary Heart Disease, CHD)등 많은 합병증 유발이 문제시되고있는 고혈당이 특징인 질환이다[1]. 또한 현대의 식생활은 고단백, 고지방 등 동물성 식품의 섭취가 증가됨에 따라 고지혈증, 동맥경화증과 관상동맥성 심장 질환 및 고혈압 등 CHD와 함께 당뇨병, 각종 암 등의 발병이 문제시 되고 있는 실정이다 (Kim et al[2]., Kim. et al. [3],Haffner. et al [4]). 현대 의학으로 당뇨병의 근원을 치료할 수 있는 방법은 아직 개발되지 못했다. 현재 알려진 최선의 치료 방법은 정상적인 혈당의 수준을 유지하는 것이며, 이는 약물요법, 운동요법, 식이요법의 3 가지 방법을 이용할 수 있다[5]. 이 중 약물요법은 인슐린 및 경구 혈당 강하제 등의 화학물질을 사용하고 있다. 현재 혈당 상승 예방을 위하여 사용되고 있는 경구 혈당 강하제에는 sulfonylurea제제(Gliclazide, Glipizide, Gliquidone, Glimepid, Glibenclamide) 및 biguanide제제(Metformin)가 있고, 최근에는 troglitazone제제(Rezulin, Noscil)를 사용한다[6]. 그러나 이러한 약물요법은 장기간 복용 시 췌장 축적의 위험성, 신부전 증상의 악화 및 피부질환, 알레르기 등의 부작용과 약물에 대한 내성 등 끊임없는 문제가 제기되고 있기 때문에 천연물을 이용한 당뇨 치료제의 개발은 중요한 의미를 지닌다. 따라서 본 실험에서는 21세기가 지향하는 예방의학이라는 시대적 조류에 따라 전생의학으로 알려져 있는 천연물을 통한 당뇨 예방에 도움을 줄 수 있는 기능성 식품개발의 기초자료를 탐색하고자 현재 민간요법으로 많이 사용하고 있는 야콘의 잎과 뿌리의 에탄올 추출물을 이용하여 당뇨실험을 행하였다. 야콘(yacon)의 학명은 *Smallanthus sonchifolius*이며, 국화과에 속하는 쌍자엽 식물이고, 다년생 괴근 식물로서 남아메리카 안데스 산맥의 중부고지대가 원산지이다[7]. 형태는 다알리아와 비슷하며 식용부위는 주로 뿌리를 사용하며 생식이 가능하다. 야콘은 수확 직후 무게의 10% 가량 되는 올리고당을 함유하며, 이는 우유의 3배에 달하는 양이다. 또한 fructose,

glucose, sucrose, fructo-oligo 당, inulin등이 다량 함유되어 있다. 이 중 fructo-oligo 당은 무독성 감미물질로 장내세균의 개선, 혈청 콜레스테롤의 저하, 변비개선 등의 생리작용을 갖는다. 야콘에 함유된 fructose나 fructo-oligo 당은 중요한 기능성 천연감미 성분으로 활용되며, 이는 주요 감미원인 sucrose에 비해 1.5~2.0배의 감미가 더 높고, sucrose 보다 장내 흡수 속도가 느리다. 특히 체내에서 흡수 및 이용이 되지 않기 때문에 비만증, 동맥경화, 당뇨병 등에 효과적인 감미원이 된다. 따라서 야콘은 식이요법에 의한 당뇨병 예방 및 치료에 이용할 수 있는 기능성 식품으로 개발할 가치가 매우 높다[8]. 실제 볼리비아에서는 당뇨병 환자들이 많이 섭취하고 있으며, 브라질에서는 야콘 잎에 당뇨병을 예방하는 생리활성 작용이 있다고 하여 차를 만들어 음용하며 말린 잎을 끓인 물을 당뇨병 걸린 쥐에 투여한 결과 혈당강하 효과가 있었음이 보고되었다[9].

따라서 본 논문에서는 신초불이의 Yacon의 뿌리와 잎의 Ethanol 추출물을 STZ로 유발된 노흰쥐에 7일간 경구투여하여 혈당강하와 Triglyceride(TG), Total-cholesterol, HDL-cholesterol 등의 지질함량 변화와 간조직의 Glycogen함량 및 당대사에 관여하는효소인 Glucose-6-phosphatedehydrogenase(Glucose-6-PDH), glucose-6-phosphatase(Glucose-6-Pase), Glucokinase(GK)를 측정하여 Yacon의 항 당뇨 효과에 대한 기초적인 자료를 얻고자 하였다..

2. 실험

2.1. 시료, 시약 및 기기

본 실험에 사용한 야콘은 충북 괴산에서 수확하였으며 시약 및 기기는 Kim[10]의 방법에 따라 사용하였다.

2.2. 추출 실험

건조시킨 괴근(500g)과 잎(685g)을 95% Ethanol로 4시간씩 3번 95℃에서 가열 추출한 후 여액을 감압-농축하였다.

2.3. 실험동물사육, 당뇨유발 및 검액의 조제

Sprague-Dawley(SD)계 수컷 흰쥐(rat)를 (주)오리엔트 바이오에서 구입하여 일주일간 고흡사료((주)삼양사)를 먹여 사육장 환경에 적응시킨

후 220g±15g의 흰쥐를 하룻밤 동안 절식시킨 후 췌장의 β -cell 에만 선택적으로 작용하여 당뇨를 유발하는 Streptozotocin(STZ)을 43 mg/kg(b.w) 용량으로 0.01M citric acid buffer(pH 4.5)에 녹여 2 ml/kg(b.w) 용량으로 미정맥 주사를 하였다. STZ 주사 48시간이 경과한 후 안와정맥으로 부터 혈액을 채취하여 혈당이 300mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 간주하여 5마리씩 당뇨 유발 대조군(STZ-Control), 당뇨 유발 실험군(STZ-Sample)으로 나누었으며 정상 군과 당뇨유발 대조군은 0.5% CMC를, 당뇨 유발 실험군에는 Yacon의 잎과 뿌리의 Etanol 추출물을 각각 1,000mg/kg, b.w.의 용량으로 0.5% CMC 용액에 현탁시켜 10 ml/kg, b.w.씩 1일 1회 7일간 경구투여 하였다.

2.4 효소원 조제 및 분석

혈청중의 glucose, TG, 총콜레스테롤 함량과 간조직 중의 glycogen함량과 당대사를 위한 glucose-6-phosphatase(G-6-pase), glucose-6-phosphate dehydro-genase(G-6-PDH), glucokinase(GK) 측정은 Kim[10]과 같은 방법으로 측정하였다.

2.5. 통계처리

모든 실험 결과는 평균치와 표준± 표준 오차로 계산하였고, 각 군간의 차이는 Student's

t-test를 실시하여 p값이 5% 미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. Ethanol 추출물의 수율

건조시킨 yacon의 뿌리 500g과 잎 685g을 각각 95% EtOH로 4시간씩 3번 가열추출한 후 여액을 감압농축하여 괴근 150g(수율30%)과 잎 72g(수율11%)의 추출물을 얻었다.

3.2. 혈당 저하 효과

혈청내의 혈당저하 효과는 Table 1과 같다. 정상군의 혈당치가 153.75±5.11 mg/dl에 비해 당뇨 대조군은 505.84±52.72 mg/dl로 유의적인 증가를 나타내었다. 이는 Williamson등[11]이 STZ 투여 1~3일 후에 현저한 고혈당과 hypoinsulinemia는 간장의 인슐린 저항으로 당의 이용 감소를 나타내고, 상승된 혈당수준은 vascular oxidation 대사의 이상을 초래하며 산소가 불완전하게 산화되어 생성된 유리기의 활성화로 β -세포의 자동면역기능이 파괴되어 당뇨 증상을 보이게 된다고 보고하였다. 그러나 잎과 뿌리 추출물 투여군에서 각각 282.76±43.10 mg/dl와 186.54±49.58 mg/dl로 유의적인 감소를 나타내었다. 이는 Manuel 등[12], Xiaojun 등[13], Sumio 등[14]의 보고와 유사한 결과를 나

Table 1. The Serum Glucose Level of Normal and Diabetic Rats Fed on ethanol Extract of *Smallanthus sonchifolius*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glucose(mg/dl)
Normal	-	153.75±5.11 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	-	505.84±52.72 [#]
STZ+S.S ³⁾ leaf	1000	232.76±43.10 [*]
STZ+S.S root	1000	186.54±49.58 [*]

¹⁾Values are the mean±S.E.(n=5)

²⁾Streptozotocin(43 mg/kg, b.w) [0.01M citric acid buffer(pH 4.5)] was intraperitoneal(i.p) injected into the tail vein. [#]Significantly different from normal at p<0.05, ^{*}Significantly different from STZ-control at p<0.05 by student's t-test.

³⁾The ethanol extract of *Smallanthus sonchifolius*(S.S) was administrated orally once a day in experimental rats for 7 days.

타내었다.

3.3. 지질함량에 미치는 영향

가. Triglyceride 및 Cholesterol 함량

당뇨가 잘 조절되지 않으면 간장의 hydroxyl methyl glutaryl CoA (HMG-CoA) reductase의 활성 저하로 장의 HMG-CoA reductase 활성이 증가되어 순환 혈액으로 cholesterol의 이동이 증가되어 혈장 cholesterol치가 증가된다는 보고 [15]와 인슐린의 작용에 문제가 있는 당뇨병의 경우에는 lipoprotein lipase의 작용 부족으로 간의 VLDL의 생성이 증가되어 혈액 속의 VLDL과 LDL의 농도를 증가시킨 결과 혈중의 TG와 cholesterol의 농도를 증가시킨다는 보고 [16]에 따라 본 실험에서도 Table 2와 같다. TG 함량은 정상군이 44.75 ± 9.35 mg/dl인 것에 비해 당뇨대조군은 102.52 ± 5.29 mg/dl로 유의적인 증가를 나타내었다. 그러나 잎과 뿌리 추출물을 투여한 실험군에서 각각 60.63 ± 4.19 mg/dl, 65.22 ± 3.02 mg/dl로 유의적인 감소를 나타내었다.

Total cholesterol 함량도 정상군의 84.80 ± 7.38 mg/dl에 비해 당뇨대조군에서 114.49 ± 18.79 mg/dl로 유의적인 증가를 나타내었다. 그러나 잎과 뿌리 추출물을 투여한 실험군에서 각각 83.30 ± 8.65 mg/dl, 75.41 ± 6.24 mg/dl로 유의적인 감소를 나타내었다. Rinkind [17]는 혈중 cholesterol을 1% 낮추면 CHD(coronary heart disease) 발병률을 2% 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 따라서 Yacon의 잎과 뿌리의 ethanol추출물이 당뇨합병증인 심혈관계 질환의 예방과 지질대사 개선에 효과가 있는 것

으로 사료된다.

나. HDL-cholesterol 함량

HDL-cholesterol은 말초 조직으로부터 cholesterol을 간장으로 운반하고 LDL-cholesterol이 혈관 벽에 축적되는 것을 방지할 뿐 만 아니라 혈관 벽에 축적된 cholesterol을 제거함으로써 동맥경화를 방지한다고 알려져 있다. 본 실험결과 Table 2와 같이 정상군이 74.29 ± 5.59 mg/dl 비해 당뇨대조군은 53.43 ± 6.32 mg/dl로 유의적인 감소를 나타내었다. 이는 당뇨병 유발시 HDL-cholesterol 함량이 감소한다는 보고 [18,19]와 유사한 결과를 나타내었다. Yacon의 잎과 뿌리 추출물을 투여한 군에서는 당뇨대조군에 비해 증가하였으나 유의성은 없었다.

4. 당대사 반응에 미치는 영향

4.1 간 조직중의 Glycogen 함량

STZ에 의해 당뇨가 유발된 쥐에서는 glycogen synthase phosphatase활성의 감소 [20]와 장의 β -세포 파괴에 의한 인슐린 분비 부족으로 glycogen phosphorylase가 활성화되어 glycogen 분해가 증대되어 간의 glycogen 함량이 감소한다는 meglasson 등의 보고 [20]에 따라 간내의 glycogen 함량은 Table 3과 같이 정상군의 조직내 73.16 ± 9.01 mg/g와 비교하여 당뇨대조군에서 37.95 ± 21.64 mg/g로 감소를 나타내었다. 그러나 Yacon의 뿌리 추출물 투여군에서 유의적으로 증가하였다. 이는 혈당저하 실험에서 뿌리 추출물 투여군에서 유의적인 혈당저하 효과가 간

Table 2. The Serum Lipid Profile of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Smallanthus sonchifolius*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Triglyceride (TG)	Total cholesterol	HDL cholesterol
		(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
Normal	-	$44.75 \pm 9.35^{1)}$	84.80 ± 7.38	74.29 ± 5.59
STZ ²⁾ -control	-	$102.52 \pm 5.29^{\#}$	$114.49 \pm 18.79^{\#}$	$52.43 \pm 6.32^{\#}$
STZ + S.S ³⁾ leaf	1000	$60.63 \pm 4.19^*$	$83.30 \pm 8.65^*$	69.01 ± 7.08
STZ + S.S root	1000	$65.22 \pm 3.02^*$	$75.41 \pm 6.24^*$	53.11 ± 5.17

^{1,2,3)} See the legend of Table 1.

Table 3. The Content of Hepatic Glycogen of Normal and Diabetic Rats Fed on Ethanol Extract of *Smallanthus sonchifolius*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glycogen (mg/g)
Normal	–	73.16±9.01 ¹⁾
STZ ²⁾ -control	–	37.95±21.64 [#]
STZ + S.S ³⁾ leaf	1000	49.47±6.94
STZ + S.S root	1000	60.47±5.23*

^{12,3)} See the legend of Table 1

Table 4. The activities of the Cytosolic Glucose-6-phosphatase(Glucose-6-Pase), Glucose-6-phosphateDehydrogenase(Glucose-6-PDH), and Glucokinase (GK) in Normal and Diabetic Rats Fed on ethanol Extract of *Smallanthus sonchifolius*

Experimental group	Dose (mg/kg, b.w, p.o)	Glucose-6-Pase ¹⁾	Glucose-6-PDH ²⁾	Glucokinase ³⁾
Normal	–	1.13±0.06 ⁴⁾	0.11±0.02	0.32±0.04
STZ ⁵⁾ -control	–	1.65±0.05 [#]	0.09±0.02 [#]	0.12±0.03 [#]
STZ + S.S ⁶⁾ leaf	1000	1.25±0.06	0.09±0.027*	0.26±0.04*
STZ + S.S root	1000	1.32±0.05*	0.16±0.03*	0.28±0.02*

¹⁾Glucose-6-phosphatase: nmole/mg/protein/min

²⁾Glucose-6-phosphate dehydrogenase: moles/mg/protein/min),

³⁾nmole/mg/protein/min

^{4,5,6)} See the legend of Table 1.

의 glycogen 함량을 증가시킨 것으로 사료된다.

유의적인 감소를 나타내었다.

4.2. Glucose-6-phosphatase(G-6-Pase)

간 조직에서 glucose-6-phosphate를 glucose로 합성 시 촉매반응에 관여하는 당신생합성과정의 첫 번째 효소인 G-6-pase 활성은 Table 4와 같다. 정상군이 이 1.13±0.06 nmol/mg protein/min 인 것에 비하여 당뇨대조군은 1.65±0.05nmol/mg protein/min로 유의적인 증가를 나타내었다. 이는 당뇨동물에서 고혈당 현상과 함께 혈장의 protein kinase 활성도와 insulin 농도는 감소하였으나 G-6-pase 활성도는 증가하였다는 Ghosh등의 보고[21]와 유사하였다. 본 실험결과 Yacon의 잎과 뿌리 추출물 투여군에서

4.3 Glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PDH)

G-6-PDH의 활성은 Table 4와 같다. 정상군이 0.11±0.02 unit/mg protein/min인 것에 비하여 당뇨대조군은 0.09±0.02 unit/mg protein/min로 감소를 나타내었다. G-6-PDH는 체내의 모든 세포에 존재하며 glucose 대사 과정의 pentose phosphate pathway로 들어가는 최초의 과정에 관여하는 효소이며, 또한 GSH-Px가 GSSG를 GSH로 환원시키는데 필요한 NADPH를 생성하는 효소(Himeno [22])로서, STZ투여에 의해 당뇨가 유발된 군은 G-6-PDH의 효소활성

감소에 따라 ribose-5-phosphate와 NADPH의 생성감소를 유발하며 이러한 일련의 대사변화는 당뇨 유발시 환원력의 감소로 인한 세포막의 구조변화와 여러 세대 내 소기관의 구조변형을 유발시키며 세포의 증식 및 성장의 감소에 영향을 미친다. 본 실험 결과, Yacon의 잎과 뿌리추출물 투여 군에서 당뇨대조군과 비교하여 활성이 증가 하였으나 유의성은 없었다.

4.4. 간 조직중의 Glucokinase(GK) 활성

해당 작용의 첫 단계 주요조절 효소인 glucokinase 는 hexokinase group의 isozyme들 중 하나로서 간세포와 췌장의 β -세포에만 존재하며 두 조직의 당대사 조절에서 주요한 역할을 한다. Glucokinase는 hexokinase 보다 당에 대해 높은 특이적 기질농도 값(Km)을 갖고 있어서, 혈당의 변화에 따라 당인산화 속도를 적절히 변화시킬 수도 있고, 영양 상태나 호르몬 상태에 따라 그 활성도가 변화되어서 간의 총 당인산화 능력의 변화에 기여한다. 간 조직에서 glucose의 인산화를 촉매하여 glucose-6-phosphate로 만드는 당 분해과정에 관여하는 효소인 GK의 효소활성은 Table 5와 같다. 정상군의 $0.32 \pm 0.04 \text{ nmol/mg/protein/mg}$ 와 비교하여 당뇨대조군에서 $0.12 \pm 0.03 \text{ nmol/mg/protein/mg}$ 를 나타내어 유의적인 감소를 나타내었으나 yacon의 잎과 뿌리추출물 투여군에서 $0.26 \pm 0.04 \text{ nmol/mg protein/mg}$, $0.28 \pm 0.02 \text{ nmol/mg protein/mg}$ 로 유의적으로 증가하여 비정상적인 당대사 반응을 정상화시켜 주고 있음을 알 수 있다.

4. 결 론

본 연구는 Yacon을 이용하여 항당뇨 효과에 대한 기초 자료를 얻고자 Streptozotocin으로 당뇨를 유발시킨 흰쥐에게 Yacon의 잎과 뿌리를 각각 95% ethanol로 추출한 추출물을 7일간 경구 투여한 후 혈당강화작용과 혈청지질 함량 변화 및 당대사 관련 효소의 변화를 관찰한 결과 다음과 같았다.

1. STZ 유발 당뇨 흰쥐의 혈당은 Yacon의 잎과 뿌리 추출물을 각각 1,000 mg/kg, (b.w)투여 군에서 유의적인 감소를 나타내었다.

2. STZ 유발 당뇨 흰쥐의 혈청 지질함량분석에서 TG와 Total cholesterol의 함량은 Yacon의 잎과 뿌리 추출물 투여군에서 유의적인 감소를 나타내었으나, HDL-cholesterol은 추출물 투여시 유의적인 증가를 보이지 않았다.

3. STZ 유발 당뇨 흰쥐의 Glycogen 함량은 Yacon의 뿌리 추출물 투여 군에서 유의적인 증가를, 당대사 관련 효소인 G-6-pase활성은 잎과 뿌리추출물 투여군에서 유의적인 감소를, G-6-PDH활성은 추출물 투여 군에서 증가하였으나 유의성은 없었다. GK활성은 추출물 투여 군에서 유의적인 증가를 나타내었다.

이상의 결과로부터 Yacon의 잎과 뿌리 추출물 1,000 mg/kg를 각각 STZ 유발 당뇨 흰쥐에게 투여한 결과 쥐의 혈당강화 작용 이외에 혈청 지질함량의 변화, 당대사관련 효소를 개선시킴으로써 당뇨를 위한 기능성 신소재로 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2013학년도 대전대학교 학술연구비 지원으로 수행된 연구의 결과이며 이에 감사 드립니다.

References

1. A.V, Tol, Hyperglyceride in the diabetic rats effective removal of serum very low density lipoprotein, Atherosclerosis, *Diabetes Care*, **26**, 117 (1997).
2. H.S, Kim, S.H.,Kim, G. H, Kim, W. S, Choi, S. Y, Chung, Effects of the feeding mixed oils of butter, sardine, and safflower on the lipid components in serum and activities of hepatic functional enzyme in rats. *J. Ko. Soc. Food Nurtr.*, **21**, 608 (1992).
3. H.S, Kim, S. H, Kim, W. S, Choi, S. Y, Chung, Effects of the feeding mixed oils with various level of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid on the lipid

- components of liver, brain, testis, and kidney in dietary hyperlipidemic rat. *J. Ko. Soc. Food Nutr.*, **22**, 685 (1993)
4. S. M. Haffner S, Letho, T, Ronnena, K, Pyorala, M, Wa, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, **339**, 229 (1998).
 5. V. A, Koivisto, Insulin therapy in type II diabetes. *Diabetes Care* **16**, 29 (1993).
 6. F. Robert, C. Jo, S. Ann, B. Timothy, Multicenter placebo controlled trial comparing acarbose with placebo, Tolbutamide, and Tolbutamide plus acarbose in non-insulin dependent diabetic mellitus. *Am. J. med.*, **98**, 443 (1995).
 7. V. Novel, The lost crops of the Incas. *Ceres*. **17**, 37 (1984).
 8. H.S, Doo, C.S. Kang, J.H, Ryu, Introduced mutation by gamma-ray irradiation on crown bud of yacon(*polymnia sunchifolia poeppig & endlicher*). *Ko. J. Breed.*, **33**,1 (2001).
 9. T. Ohyama, Composition of storage carbohydrate in tubers of yacon. *Jpn. J. Soil. Sci. Plant Nutr.*, **361**, 67 (1990).
 10. O. K. Kim, Antidiabetic and antioxidative effects of *Lycii fructus* in streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J. Oil chemists Soc.* **25**, 73 (2008).
 11. J. R, Williamson, K. Chang, M. Franges, K.S, Hasan, Perspectives in diabetic hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, **42**, 801 (1993).
 12. J. A, Manuel, M. J, Ayber, A. N, Riera, A. Grau, S.S. Sanchez, Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallanthus sonchifolius*(yacon) leaves in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **74**, 125 (2001).
 13. X. Yan, S. Masashiro, M. Kameyama, Y. Sada, Y. Nakanishi, T. Nagata, Extraction and Identification of antioxidants in the roots of yacon(*Smallanthus sonchifolius*). *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 4711 (1999).
 14. T. Sumio, K.Ito, A.Yoshimura, N.Noguchi, T. Ishida, The constituents relate to anti-oxidative and α -glucosidase inhibitory activities in yacon aerial part extract. *yakugaku zasshi*, **126**, 665 (2006).
 15. N.M.G,Omera, R.beverly, O. collins, P.B, Johnson, A.H, Tomkin, G.H, Chol, Metabolism in alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes*, **39**, 626 (1990).
 16. S. Y. Cho, J. Y. Park, E. M, Park, M. S, Choi, M. K. Lee, S. M. Jeon, M. K, Jang, M. J, Kim, Y. B, Park, Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin. Chim. Acta.*, **317**, 109 (2002).
 17. B. M. Rinkind, Diet plasma cholesterol and coronary heart disease. *J. Nutrition*, **119**, 1100 (1989).
 18. R. B.Goldberg, Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care*, **4**, 561 (1981).
 19. K. M. West, M. M. S, Ahuja, P. H. Bennett, The role of circulating glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factor" as determinants of atherosclerotic disease in nine diabetic population samples from WHO multinational study. *Diabetes Care*, **6**, 361 (1983).
 20. M. D. Meglasson, P. T. Burch, D. K. Berner, H. Najafi, F.M, Matschinsky, Identification of glucokinase as an alloxan-sensitive glucose sensor of the pancreatic-cell. *Diabetes* **35**, 1163 (1986).
 21. R. Ghosh, B. Mukherjee, M. A, Chatterjee, A novel effect of selenium on streptozotocin induced diabetic mice. *Diabetes Res.*, **25**, 165 (1994)
 22. S. Himeno, A. Takekawa, N. Imura, Special difference in hydroperoxide scavenging enzyme with special reference to glutathione peroxidase in guinea-pigs. *Comp. Biochem. Physiol. B.*, **104**, 27 (1993).