대한한의학회지 제31권 제5호(2010년 9월)
J Korean Oriental Med 2010;31(5):146-166

Original Article

산약 추출물이 당뇨병 전단계 피험자의 혈당조절에 미치는 영향

조석인[1], 손미원[2], 홍권의[1]
[1]대전대학교 한의과대학 침구학교실,
[2]동아제약

Glycemic Control Effects of *Sanyak (Dioscoreae rhizoma)* extract in Prediabetic Stage Patients.

Suck-In Cho[1], Mi-won Son[2], Kwon-eui Hong[1]
[1]Dept. of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Daejeon University
[2]Dong-A Pharm. co.. LTD

Objective: Few data were available on glycemic control at the early prediabetic stage, though it is the important stage to prevent diabetes mellitus. The purpose of this research was to examine the glycemic control effects of herb medicine treatment (DA-9802) in prediabetic stage patients
Methods: In this randomized, single blind, placebo-controlled study, we compared *Sanyak* extract (DA-9802) with placebo for the treatment of glycemic control effects in prediabetic stage patients. 45 volunteers who satisfied the requirements were enrolled in the study. They took *Sanyak* extract (DA-9802) or placebo treatment three times a day for 8 weeks. Blood sugar, Total Symptom Score (TSS) and blood serum were measured at weeks 0, 4, and 8.
Results: In the DA-9802 group, fasting blood sugar changes between before 8 weeks significantly decreased. Fasting blood sugar, fasting blood sugar gaps between before and after treatment for 8 weeks, insulin changes and C-peptide significantly decreased at 8 weeks compared with those of the placebo group.
Conclusion: Herb medicine treatment (DA-9802) is effective in glycemic control on prediabetic stage.

Key Words : Herb medicine treatment, prediabetic stage, fasting blood sugar, Total Symptom Score, C-peptide

서 론

당뇨병은 이자의 베타세포에서 분비되는 호르몬인 인슐린의 절대량이 부족하거나 생체 내 인슐린의 절대량이 부족 혹은 인슐린의 효율이 떨어지면 혈중 포도당 농도가 증가되어 유발되는 대사성 질환[1]으로. 인슐린 작용 저하에 의한 탄수화물, 지방, 단백질 등의 대사장애를 비롯하여 각종 병리학적 증세를 초래한다[2-3]. 당뇨에 의한 질병 및 대사 증후군으로는 실명, 뇌졸중, 심근경색, 만성 신부전증, 혈중 triglyceride의 증가, HDL-cholesterol의 감소, LDL-cholesterol의 증가 등의 지질대사 이상이 나타나며[4-6], 만성 고혈당은 신체 내부 기관 특히 눈, 신경, 신장, 심장, 혈관의 손상, 기능 이상 및 기능부전과 같이 장기간의 후유증을 동반하며 평균수명도 정상인에 비해 7-8년 짧아진다고 보고하고 있다[7].

최근 우리나라는 고령화 사회에 접어들면서 다양한 만성질환의 유병률이 증가하고 있으며, 특히 당

・Received : 28 July 2010 ・Revised : 27 August 2010 ・Accepted : 30 August 2010
・Correspondence to : 홍권의(Kwon-eui Hong)
대전 중구 대흥동 22-5 대전대학교부속한방병원 침구과
Tel : +82-42-229-6816, Fax : +82-42-253-3403, E-mail : hkeacu@dju.ac.kr

뇨병환자의 수가 급증하고 있어 유병률이 전체 인구의 7.7% 정도로 나타나고[8], 이중에 84% 이상이 제2형 당뇨병 환자로 추정된다[9]. 제 2형 당뇨병의 유병률은 지난 30년간 미국에서 증가한 것보다 우리나라가 3배 이상 높으며, 체중이 정상인 사람의 당뇨병 발생 위험도 서양인에 비해 훨씬 높다[10].

서양의학에서 많은 당뇨병 치료제가 사용되고 있으나, 약물요법들은 많은 부작용들이 발견되고 있어 그 사용에 제한이 따르고 있는 실정으로[11], 이를 보완하기 위하여 당뇨제제의 부작용 없이 관리할 수 있는 바나나추출물, 피니톨, 홍경천, 뽕잎, 누에가루 등을 이용한 당뇨조절을 위한 건강기능식품에 대한 개발이 다양하게 이루어지고 있으며, 건강기능식품에 대한 관리방법에 대하여 적극적으로 대처하고 있다[12].

한의학에서 당뇨병은 消渴의 범주에 속하며, 陰盡虧損으로 燥熱內生하는 것을 기본 病因으로 하며 淸熱, 生津, 止渴, 滋陰 등의 治法이 활용되고 있다[13]. 최근에는 천화분[14], 황백과 황련[15], 고삼[16], 숙지황[17], 현삼[18], 생지황[18,19] 등의 단미제와 육미지황탕[20], 가미육미지황탕[21], 혈부축어탕[22] 등의 복합처방에 대하여 항 당뇨 작용을 실험적으로 규명하는 연구가 진행되고 있다.

최근 산약은 면역질환 감소[23], 항염증효과 종양증식의 억제[24], 골다공증의 개선[25] 및 고혈당[26]과 비만[27]을 억제하는 작용이 있다고 보고되고 있으나, 인체시험을 통한 당뇨 전단계 피험자를 대상으로 한 당뇨 조절효과에 대한 연구는 아직 없는 실정이다.

이에 저자는 補脾 補肺작용이 있는 산약[28,29]의 추출물을 이용하여 당뇨 전단계에 해당하는 피험자를 대상으로 혈당 관련인자 및 혈액학적 검사를 통하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2008년 5월 1일부터 2008년 12월 31일 사이에 임상시험 모집에 응모한 45명(남: 29, 여: 16)을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 피험자 모집

피험자는 인터넷(병원 홈페이지, 대전대학교 홈페이지), 생활정보지, 포스터를 이용하여 모집하였다. 직접 임상연구센터에 내원하거나 전화를 통하여 내원 일시를 예약한 다음 내원하도록 하였다.

2) 약물의 제조 및 복용 방법

약물의 구성을 살펴보면 산약추출물(DA-9802)는 1캡슐 630mg 중 산약 50% 연조엑스 150mg, 결정셀룰로오즈 150mg, 유당 300mg, 규산칼슘 20mg, 스테아린산 마그네슘 10mg으로 구성되었고, 위약(placebo)은 1캡슐 610mg 중 유당 600mg, 스테아린산마그네슘 10mg으로 구성되었다. 위약(placebo)을 포함한 모든 시험약은 KGMP 시설을 갖춘 동아제약에서 제조하였다.

산약추출물의 안전성 검사는 상온, 상대습도 75±5%의 환경에서 기밀용기 상태로 이루어졌는데 성상, 구성약물, 함량 면에서 모두 3개월간 적합 판정을 받았다.

산약추출물(DA-9802)과 위약(placebo) 모두 1일 식후 3회, 1회 2캡슐을 8주간 경구 투여하였다. 한 번 내원했을 때 1주간의 약물을 피험자에게 주었고, 다음 내원 시 남은 약물을 반납하도록 교육시켜 순응도 및 약물의 오용을 예방하였다.

3) 임상시험심사위원회 승인

임상시험에 참여를 신청한 지원자는 임상시험의 목적, 방법, 무작위배정 확률, 예견되는 위험이나 불편, 비밀보장, 보상, 중도 포기의 권리 등의 설명을 거쳐 자유의사에 의해 피험자 동의서에 서면 동의를 한 후 시험에 참여시켰다. 본 연구는 연구시작 전에 대전대학교 대전한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

4) 선정 기준

다음 사항에 모두 해당하는 경우 시험에 적합한 자로 선정하였다.

(1) 연령이 20세 이상에서 75세 미만의 성인 남여
(2) 공복시 혈당이 100㎎/㎗이상, 135㎎/㎗이하인 피험자 (단, 당뇨약을 복용 중인 자로써 당뇨약을 중단했을 경우, 혈당의 변화가 일어나지 않고 유지되는 자를 참여 시킬 수 있다.)
(3) 식후 2시간 혈당이 140㎎/㎗이상, 199㎎/㎗이하인 자(단, 2)번과 3)번 중 그 중 1개에 해당)
(4) 여성의 경우 외과적인 불임술(자궁적출술 또는 양측난관결찰)을 받았거나 폐경기인자 또는 가임 여성의 경우 의학적으로 인정되는 피임방법(즉, IUD(Intra uterine device), 살정제 barrier방법, 금욕)을 사용하는 자(가임 여성의 경우 스크리닝 방문 시 실시한 뇨임신 검사에서 음성이어야 함)
(5) 본 실험에 대한 자세한 설명은 듣고 완전히 이해한 후 자의로 참여를 결정하고 주의를 준수하기로 서면 동의한 자.

5) 제외 기준

(1) 당뇨병 환자(단,당뇨약을 복용 중인 자로써 당뇨약을 중단했을 경우, 혈당의 변화가 일어나지 않고 유지되는 자를 참여 시킬 수 있다.)
(2) 급/만성 염증이 있는 피험자
(3) 시험 참가 전 4주 이내에 스테로이드제제를 투여 받은 피험자
(4) 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 급성 중증 심혈관계 질환을 가진 피험자
(5) 시험제품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(예:크론씨 병)이나 위장관계 수술(단, 단순 맹장수술, 탈장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
(6) 첫 투여일 전 3개월 이내에 타 임상시험에 참여한 자
(7) 급/만성 신부전, 신증후군 등의 신장질환을 앓고 있는 환자
(8) 간기능이 손상된 피험자
(9) 최근 2개월 이내에 항정신병 약물치료를 받은 경험이 있는 피험자
(10) 임상병리검사 결과를 비롯한 기타 사유로 인하여 시험자가 인체시험 참여에 부적합하다고 판단한 자
(11) 임신 혹은 수유중인 여성
(12) 임신 가능성이 있는 가임 여성중 적절한 피임법을 시행하지 않은 경우(단, 불임수술을 받은 여성은 제외)
(13) 시험자에 의해 본 임상시험에 부적합하다고 판단된 자

6) 임상 시험 실시

임상 시험에 참여를 신청한 지원자 중에서 인구학적 정보 청취, 이학적 검사(혈압, 맥박, 체온), 한의사의 병력 청취, 방사선검사, 심전도검사, 병리검사를 통하여 대상자를 선정하였다. 해당 환자가 피험자의 선정 기준에 적합하면 무작위배정방법에 따라 산약추출군(DA-9802) 또는 위약군(placebo)에 배정하였다.

임상시험 시작 전에 병원의 영양사와 협의하여 모든 피험자에게 동일한 식이요법이 행해지도록 교육하고 피험자별 섭취 칼로리를 설정하였다. 식이요법을 확인하기 위하여 모든 피험자는 24시간 회상법에 의하여 식품 섭취량을 확인하였으며 방문1(0주), 4주, 8주 방문 전 3일(주중 2일, 주말1일)간의 1일 영양소 섭취량(total calorie intake:이하 TCI), 기초대사량(basal metabolic rate: 이하 BMR), 1일 열량 소비량(total energy expenditure : 이하 TEE)을 기록하도록 하며, 연구시작 전 및 연구 시작 0주, 4주, 8주 째에 올바른 식품 섭취 방법과 운동 방법, 행동 수정을 위한 상담을 실시하였다.

피험자간의 정보교환으로 맹검 파기 가능성이 있으므로 치료의 진위 여부를 임상연구기간이 종료할 때까지 피험자에게 밝히지 않도록 하였다. 연구자 그룹의 맹검 유지를 위하여 연구의사는 피험자의 적합성 판단, 동의서 획득, 일련번호 부여, 일정관리, 진료와 상담을 수행하고 연구의 진행을 총괄하지만

피험자가 어떤 종류의 치료를 받는지 알 수 없게 하였다. 임상의사는 피험자에게 상담만 하고 질병의 정도, 기타 임상특성에 대한 정보는 제공되지 않도록 하고, 피험자와 직접 대화하지 않도록 하였다.

임상 시험 기간 동안 모든 시험군에서 탈락률(drop-out)은 전체 45명의 환자 중 3명이었으며 그 중 2명은 자의에 의한 탈락이었으며 1명은 복용 약물의 투여가 원활히 이루어지지 않아서 제외하였다.

7) 평가 변수

(1) 주평가 변수

① 혈당변화량 : 식후 혈당의 검사는 지정된 방문 시 당분 75㎎을 물 200㏄에 넣어 경구 투여하여 군간 관찰하였다.

- 시험전(0주)과 비교한 시험 중간(4주)과 시험 종료 직후(8주)의 혈당치 변화로 아래와 같이 계산하였다.

식전 혈당치 변화량 = 투약 후 식전 혈당치 - 투약 전 식전 혈당치

식후 혈당치 변화량 = 투약 후 각 시점(1시간 후, 2시간후)의 식후 혈당치 - 투약 전 각 시점(1시간 후, 2시간후)의 식후 혈당치

(2) 부 평가변수

① 혈액검사(TG, Total cholesterol, HDL, LDL, AST, ALT, γ-GTP): 섭취전(0주, 방문2)와 섭취후(8주, 방문4) 혈청 지질 및 지단백 등(TG, total cholesterol, HDL, LDL, AST, ALT, gamma-GTP) 수치를 비교하여 개선정도를 분석하고, 군간의 개선정도를 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다.

② 인슐린(insulin), C-peptide: 섭취전(0주, 방문2)와 섭취후(4,8주, 방문3,4) 인슐린(insulin), C-peptide를 비교하여 개선정도를 분석하고, 군간의 개선정도를 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다.

③ HbA1c변화량 : 섭취전(0주, 방문2)와 섭취후(8주, 방문4) HbA1c를 비교하여 개선정도를 분석하고, 군간의 개선정도를 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다.

④ TSS(Total Symptom Score) 변화량 : 섭취전(0주, 방문2)와 섭취후(8주, 방문4) TSS(total symtom score)비교하여 개선정도를 분석하고, 군간의 개선정도를 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다.

8) 통계 및 검정

(1) 주 유효성 평가 변수:

- 선형혼합모형을 사용하여 각 혈당치 측정 시점에서 시험군과 대조군의 혈당치 변화량 비교한다. 또한 투약 기간에 따른 혈당치 변화를 분석하였다. 한편 인구학적 자료 또는 임상병력자료에 군간 차이가 발견되면 유효성 평가에서 이를 보정하였으며, 유효성 판정기준은 $p<0.05$으로 하였다.

(2) 부 유효성 평가 변수:

- 시험군과 대조군에서 각 부 평가변수의 섭취전(0주, 방문2)과 비교한 섭취 후(8주, 방문4)의 수치 변화는 대응표본 t-검정 (paired t-test)로 분석하고, 시험군과 대조군 간에 이들 변화량의 비교에는 독립 이 표본 t-검정 (independent two-sample t-test)을 사용하였다.

(3) 안전성 임상시험용 의료기기와 연관성이 있는 이상반응 발현건수의 시험군별 비교는 독립 이표본 t-검정 또는 윌콕슨 순위합 검정 (Wilcoxon rank sum test)을 사용하여 수행하고, 1회 이상의 이상반응을 경험한 피험자 비율의 군 별 비교는 피어슨 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 인구학적의 특성 및 방사선, 심전도 검사 분석

임상시험에 참가한 45명은 무작위배정 결과 산약 추출물(DA-9802)군과 위약(placebo)군에 각각 23, 22명씩 배정되었다. 방사선검사, 심전도검사, 남녀비, 평균연령, 키, 몸무게, 흡연, 음주 등 모두 유의한 차이가 없었다(Table 1,2).

Table 1. Radiologic examination and electrocardiography of Two Patients Groups Treated with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	p-values	
				Pearson's χ^2	Fisher exact test
Total number		22	23	-	-
X-ray(%)	Nomal	19(86.36)	19(82.61)	-	1.000
	Abnomal	3(13.64)	4(17.39)		
electrocardiography(%)	Nomal	11(50.00)	14(60.87)	0.463	
	Abnomal	11(50.00)	9(39.13)		

Table 2. Characteristics of Two Patients Groups Treated with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	p-values		
				Pearson's χ^2	Fisher exact test	independent t-test
Total number		22	23	-	-	-
Age(year)		55.09±6.19[a)]	55.00±8.36	-	-	0.967
Gender(%)	Male	16(72.73)	6(27.27)	0.256	-	-
	Female	10(76.92)	3(75.00)			
Weight(㎏)		70.02±9.08	65.10±7.32	-	-	0.051
Height(㎝)		165.48±8.16	162.72±9.55	-	-	0.304
BMI		25.72±2.39	24.63±2.41	-	-	0.134
Blood	Systolic	132.77±15.67	130.30±13.98	-	-	0.580
Pressure(㎜Hg)	Diastolic	86.41±12.33	83.04±5.85	-	-	0.255
Pulse(rate/min)		71.09±10.06	69.91±10.75	-	-	0.707
Temperature(℃)		36.38±0.30	36.50±0.22	-	-	0.130
Respiration(rate/min)		19.95±1.46	20.61±0.94	-	-	0.084
level of education(%)	primary school	1(4.55)	2(8.70)	-	0.963	-
	secondary school	3(13.64)	3(13.04)			
	high school	9(40.91)	11(47.83)			
	university	6(27.27)	4(17.39)			
	graduate school	3(13.64)	3(13.04)			
Occupation(%)	yes	4(18.18)	9(39.13)	-	0.121	-
	no	18(81.82)	14(60.87)			
Time of intake(%)	under 10min	8(36.36)	6(26.09)	-	0.166	-
	10-20min	14(63.64)	13(56.52)			
	over 30min	0(0.00)	4(17.39)			
Overeating%)	sometimes	15(68.18)	16(69.57)	-	1.000	-
	veryoften	2(9.09)	2(8.70)			
	no	5(22.73)	5(21.74)			
smoking(%)	yes	4(18.18)	3(13.04)	-	0.700	-
	no	18(81.82)	20(86.96)			
drinking(%)	yes	2(9.09)	1(4.35)	-	0.608	-
	no	20(90.91)	22(95.65)			
Nomber of Exercise(week)		3.86±2.29	3.82±1.92	-	-	0.944
time of Exercise(1day)(%)	0	2(9.09)	3(13.04)	-	0.765	-
	under 30min	1(4.55)	3(13.04)			
	30-1 hour	10(45.45)	7(30.43)			
	1-2hour	6(27.27)	8(34.78)			
	over 2hour	3(13.64)	2(8.70)			

[a)]: Mean±standard deviation

2. 섭취량, 기초대사량 및 열량소비량 분석

1) 시작 전 섭취량, 기초 대사량 및 열량의 비교 분석

시험 시작 전 검사 결과, 위약(placebo)군이 산약 추출물(DA-9802)보다 열량소비량 주중 1일, 열량소비량 주중 2일, 열량소비량 주말 1일에서 군간 통계적으로 유의하게 나타났다(Table 3).

2) 방문 시 섭취량, 기초 대사량 및 열량의 비교 분석

방문 시의 기초 대사량 분석 결과, 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 8주후에서 열량소비량의 주말 1일에서 유의하게 높게 나타났다(p=0.019)(Table 5).

Table 3. Basal metabolism of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	independent t-test
Total number		21	23	-
TCI	1day o f weekdays	1604.24±436.63[a)]	1608.30±626.92	0.980
	2day o f weekdays	1594.24±428.28	1516.09±579.62	0.617
	1day of weekends	1688.52±450.55	1588.70±560.93	0.521
TEE	1day o f weekdays	2615.62±394.28	2347.26±255.30	0.010**
	2day o f weekdays	2657.90±372.99	2384.87±299.81	0.010*
	1day of weekends	2520.62±388.75	2299.70±281.90	0.036*
BMR		1468.90±183.95	1386.39±148.34	0.108

a): Mean±standard deviation
*:p<0.05
**:p<0.01
TCI: total calorie intake
TEE: total energy expenditure
BMR: basal metabolic rate

Table 4. Basal metabolism of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

			After 4weeks	After 8weeks
placebo	Total number		22	22
	TCI	1day o f weekdays	1740.14±428.46[a)]	1701.33±421.77
		2day o f weekdays	1823.24±435.42	1737.86±487.23
		1day of weekends	1727.29±453.65	1655.10±47079
	TEE	1day o f weekdays	2616.43±439.22	2696.43±425.12
		2day o f weekdays	2596.71±438.47	2608.29±398.41
		1day of weekends	2525.24±453.59	2528.24±384.24
	BMR		1470.57±184.54	1471.43±186.76
DA-9802	Total number		23	23
	TCI	1day o f weekdays	1562.00±418.42	1646.05±521.86
		2day o f weekdays	1540.05±402.45	1623.09±639.30
		1day of weekends	1543.23±624.74	1531.27±520.32
	TEE	1day o f weekdays	2411.50±297.26	2378.73±241.68
		2day o f weekdays	2418.95±289.64	2401.82±291.64
		1day of weekends	2302.23±249.24	2288.45±295.34
	BMR		1387.55±148.26	1385.45±153.11

a): Mean±standard deviation
TCI: total calorie intake
TEE: total energy expenditure
BMR: basal metabolic rate

3. 혈당 관련 인자 변화 분석

1) 시작전 군 간 혈당 관련 인자 변화 분석

시작 전 두 군간의 혈당 관련 인자를 살펴본 결과, 군 간 차이점이 없었다(Table 6).

2) 방문 시점의 혈당 관련 인자의 군간 비교 분석

시작 전의 혈당 관련 인자 수치와 각 방문 시점의 혈당 관련 인자의 변화량을 비교 분석한 결과, 산약추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)군에 비해 Visit

Table 5. Basal metabolism of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

			placebo	DA-9802	independent t-test
After 8weeks	Total number		22	23	-
	TCI	1day o f weekdays	1701.33±421.77[a)]	1646.05±521.86	0.705
		2day o f weekdays	1737.86±487.23	1623.09±639.30	0.513
		1day of weekends	1655.10±47079	1531.27±520.32	0.418
	TEE	1day o f weekdays	2696.43±425.12	2378.73±241.68	0.005
		2day o f weekdays	2608.29±398.41	2401.82±291.64	0.058
		1day of weekends	2528.24±384.24	2288.45±295.34	0.019*
	BMR		1471.43±186.76	1385.45±153.11	0.106

a): Mean±standard deviation
*:p<0.05.
TCI: total calorie intake
TEE: total energy expenditure
BMR: basal metabolic rate

Table 6. The blood-sugar level and Insulin of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

	placebo	DA-9802	independent t-test
FBS	118.95±11.73[a)]	123.83±22.97	0.374
PP2 -1hr	121.31±20.41	118.74±19.26	0.665
PP2-2hr	114.23±20.45	112.26±21.93	0.758
Insulin	6.040±4.00	5.47±2.89	0.372

a): Mean±standard deviation

Table 7. Mean Changes of the blood-sugar level and Insulin between before and after Treatment

			baseline	after 4weeks	after 8weeks	amount of change
ITT	Placebo	FBS	118.95±11.73[a)]	120.10±13.28	120.14±18.34	1.45±12.18
		PP2 -1hr	121.31±20.41	115.52±14.89	115.19±16.64	-4.59±24.87
		PP2-2hr	114.23±20.45	109.29±14.83	106.81±15.36	-5.68±23.19
		Insulin	6.040±4.00	5.67±3.11	6.74±3.12	0.69±3.30
	DA-9802	FBS	123.83±22.97	117.09±14.40	116.41±14.13	-3.22±7.99
		PP2 -1hr	118.74±19.26	114.55±14.75	116.18±14.70	-2.39±17.97
		PP2-2hr	112.26±21.93	105.41±15.22	106.50±11.00	-5.74±21.86
		Insulin	5.47±2.89	4.96±3.35	4.75±2.60	-0.53±3.06
PP	Placebo	FBS	118.95±11.73	120.10±13.28	120.14±18.34	1.52±12.48
		PP2 -1hr	121.31±20.41	115.52±14.89	115.19±16.64	-4.81±25.46
		PP2-2hr	114.23±20.45	109.29±14.83	106.81±15.36	-5.95±23.73
		Insulin	6.040±4.00	5.67±3.11	6.74±3.12	0.72±3.38
	DA-9802	FBS	123.83±22.97	117.09±14.40	116.41±14.13	-3.76±8.13
		PP2 -1hr	118.74±19.26	114.55±14.75	116.18±14.70	-4.00±17.41
		PP2-식후	112.26±21.93	105.41±15.22	106.50±11.00	-6.24±22.86
		Insulin	5.47±2.89	4.96±3.35	4.75±2.60	-0.66±0.35

a): Mean±standard deviation
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

4에서 insulin의 변화량이 ITT분석에서 군간 유의한 감소를 나타났다(p=0.027)(Table 8).

3) 방문 시점의 혈당 관련 인자의 시작전 후의 군내 비교 분석

시작 전과 8주 후의 변화량에 대하여 비교 분석

Table 8. Mean Changes of blood-sugar level and Insulin between before and after Treatment with DA-9802 and Placebo

			placebo	DA-9802	independent t-test
ITT	Total Number		22	23	-
	FBS	Visit_3	1.41±7.75	-2.57±10.21	0.482
		visti_4	1.45±12.18	-3.22±7.99	0.458
	PP2 -1hr	Visit_3	-4.27±16.19	-3.96±15.34	0.830
		visti_4	-4.59±24.87	-2.39±17.97	0.837
	PP2 -2hr	Visit_3	-3.32±20.31	-6.78±21.79	0.403
		visti_4	-5.68±23.19	-5.74±21.86	0.940
	Insulin	Visit_3	-0.33±2.38[a)]	-0.33±2.66	0.477
		visit_4	0.69±3.30	-0.53±3.06	0.027*
PP	Total Number		21	21	-
	FBS	Visit_3	1.48±7.93	-3.71±9.47	0.061
		visti_4	1.52±12.48	-3.76±8.13	0.112
	PP2 -1hr	Visit_3	-4.48±16.56	-5.76±14.03	0.787
		visti_4	-4.81±25.46	-4.00±17.41	0.905
	PP2 -2hr	Visit_3	-3.48±20.80	-7.14±22.81	0.589
		visti_4	-5.95±23.73	-6.24±22.86	0.969
	Insulin	Visit_3	-0.35±2.44	-0.64±2.39	0.699
		visit_4	0.72±3.38	-0.66±0.35	0.178

a): Mean±standard deviation
*: p<0.05
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 9. Mean Changes of the blood-sugar level and Insulin between before and after Treatment in each group

	ITT		baseline	after 8weeks	a mount of change	paied t-test
ITT	Placebo	FBS	118.95±11.73[a)]	120.14±18.34	1.45±12.18	0.581
		PP2 -1hr	121.31±20.41	115.19±16.64	-4.59±24.87	0.396
		PP2-2hr	114.23±20.45	106.81±15.36	-5.68±23.19	0.264
		Insulin	6.040±4.00	6.74±3.12	0.69±3.30	0.337
	DA-9802	FBS	123.83±22.97	116.41±14.13	-3.22±7.99	0.067
		PP2 -1hr	118.74±19.26	116.18±14.70	-2.39±17.97	0.530
		PP2-2hr	112.26±21.93	106.50±11.00	-5.74±21.86	0.221
		Insulin	5.47±2.89	4.75±2.60	-0.53±3.06	0.411
PP	Placebo	FBS	118.95±11.73	120.14±18.34	1.52±12.48	0.582
		PP2 -1hr	121.31±20.41	115.19±16.64	-4.81±25.46	0.397
		PP2-2hr	114.23±20.45	106.81±15.36	-5.95±23.73	0.264
		Insulin	6.040±4.00	6.74±3.12	0.72±3.38	0.338
	DA-9802	FBS	123.83±22.97	116.41±14.13	-3.76±8.13	0.047*
		PP2 -1hr	118.74±19.26	116.18±14.70	-4.00±17.41	0.305
		PP2-2hr	112.26±21.93	106.50±11.00	-6.24±22.86	0.226
		Insulin	5.47±2.89	4.75±2.60	-0.66±0.35	0.350

a): Mean±standard deviation
*: p<0.05
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

한 결과, PP 분석에서 산약추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)군보다 공복시 혈당이 유의하게 감소하였다(p=0.47)(Table 9).

4) Linear mixed model로 분석한 혈당관련 수치 변화 분석

두 군간의 8주 간의 복용 후의 변화량에 대하여 선형 혼합 모델 분석한 결과, PP분석에서 산약추출물(DA-9802)군이 공복시 혈당이 군내(p=0.34), 군간(P=0.36) 모두 통계적으로 유의성이 있는 차이가 나타났다(Table 10).

4. C-peptide 및 HbA1c의 수치 변화 비교 분석

1) 시작 전 군간 비교 분석

임상시험 시작 전 두 군간 비교 분석한 결과, 유의한 차이가 없었다(Table 11).

2) 방문 시점의 C-peptide와 HbA1c의 군간 비교 분석

복용 전과 종료 시점에서의 비교 분석한 결과, 유의성이 나타나지 않았다. (Table 13).

Table 10. Mean Changes of blood-sugar level and Insulin between before and after Treatment with DA-9802 and Placebo analyzed by Linear mixed model

ITT		placebo	DA-9802	Diff_Mean p-values
ITT	FBS	0.401[a)]	0.087	0.074
	PP2 -1hr	0.228	0.375	0.805
	PP2 -2hr	0.301	0.143	0.771
PP	FBS	0.385	0.034[*]	0.036[*]
	PP2 -1hr	0.212	0.190	0.964
	PP2 -2hr	0.306	0.149	0.760

a): Mean±standard deviation
*: P>0.05
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 11. C-peptide and HbA1c before Treatment with DA-9802 and Placebo

	placebo	DA-9802	independent t-test
C-peptide	2.08±0.85[a)]	1.94±0.58	0.501
HbA1C	6.05±0.52	6.10±0.69	0.786

a): Mean±standard deviation

Table 12. Mean Changes of C-peptide and HbA1c between before and after Treatment

ITT			baseline	after 4weeks	after 8weeks	amount of change
ITT	Placebo	C-peptide	2.08±0.85a)	1.93±0.88	2.07±0.83	0.05±0.72
		HbA1C	6.05±0.52		5.99±0.64	-0.08±0.39
	DA-9802	C-peptide	1.94±0.58	1.72±0.63	1.62±0.53	-0.27±0.63
		HbA1C	6.10±0.69		6.01±0.68	-0.09±0.51
PP	Placebo	C-peptide	2.08±0.85[a)]	1.93±0.88	2.07±0.83	0.05±0.74
		HbA1C	6.05±0.52		5.99±0.64	-0.08±0.40
	DA-9802	C-peptide	1.94±0.58	4.96±3.35	0.81±0.53	-0.31±0.64
		HbA1C	6.10±0.69		6.01±0.68	-0.10±0.53

a): Mean±standard deviation
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

3) 방문 시점의 C-peptide와 HbA1c의 시작전 후의 군 내 비교 분석

시작 전과 후의 비교 분석한 결과, PP분석 상에서 산약추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)군보다 C-peptide에서 유의한(P=0.04) 감소가 나타났다(Table 14).

Table 13. Mean Changes of C-peptide and HbA1c between before and after Treatment with DA-9802 and Placebo

ITT		placebo	DA-9802	independent t-test
ITT	Total Number	22	23	-
	C-Peptide(CPR)	0.05±0.72	-0.27±0.63	0.123
	HbA1c	-0.08±0.39	-0.09±0.51	0.918
PP	Total Number	21	21	-
	C-Peptide(CPR)	0.05±0.74	-0.31±0.64	0.099
	HbA1c	-0.08±0.40	-0.10±0.53	0.922

[a]: Mean±standard deviation
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 14. Mean Changes of C-peptide and HbA1c between before and after Treatment in each group

ITT			baseline	after 8weeks	amount of change	paired t-test
ITT	placebo	C-peptide	2.08±0.85[a]	2.07±0.83	0.05±0.72	0.74
		HbA1c	6.05±0.52	5.99±0.64	-0.08±0.39	0.36
	DA-9802	C-peptide	1.94±0.58	0.81±0.53	-0.27±0.63	0.055
		HbA1c	6.10±0.69	6.01±0.68	-0.09±0.51	0.400
PP	placebo	C-peptide	2.08±0.85	2.07±0.83	0.05±0.74	0.744
		HbA1c	6.05±0.52	5.99±0.64	-0.08±0.40	0.363
	DA-9802	C-peptide	1.94±0.58	0.81±0.53	-0.31±0.64	0.040*
		HbA1c	6.10±0.69	6.01±0.68	-0.10±0.53	0.424

[a]: Mean±standard deviation
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 15. Blood test of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

	placebo	DA-9802	independent t-test
Total number	22	23	-
Hemoglobin	14.89±0.99[a]	14.27±1.19	0.066
Hematocrit	43.27±2.67	41.60±3.46	0.078
RBC	474.82±36.62	454.61±43.58	0.100
WBC	60.09±13.92	53.52±13.33	0.113
Platelet	23.54±5.63	22.03±4.93	0.341
ESR	13.05±8.11	16.13±14.48	0.381
MCV	91.30±4.44	91.57±3.54	0.822
MCH	31.41±1.51	31.40±1.51	0.976
MCHC	34.41±0.60	34.31±0.73	0.635
RDW	12.97±0.43	12.93±0.63	0.817
PDW	17.68±0.61	17.48±0.73	0.337
PCT	0.16±0.05	0.18±0.05	0.215
MPV	6.35±2.24	7.10±2.17	0.261
Segmented_cell	56.17±10.36	61.32±8.33	0.072
monocyte	3.42±1.37	3.01±1.00	0.261
lymphocyte	40.41±10.40	35.67±8.23	0.096

[a] : Mean±standard deviation

5. 혈액 검사 검사 및 소변검사 분석 결과

1) 시작 전 CBC, LFT, 소변 검사 결과의 군간 비교 분석

시작 전 CBC, LFT, 소변 검사를 분석한 결과, 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholestrol이 높게 나타났다(p=0.044)(Table 15, 16, 17).

Table 16. Blood chemistry of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

	placebo	DA-9802	t-test
Total number	22	23	-
Total_Protein	7.75±0.29[a)]	7.70±0.37	0.587
ALT	27.91±13.49	24.60±8.61	0.337
G_GTP	37.36±21.39	31.43±30.90	0.352
BUN	16.35±5.17	14.70±3.73	0.227
T_bilirubin	0.84±0.33	0.85±0.20	0.891
Cholesterol	227.95±52.11	197.96±44.68	0.044[*]
LDL	149.93±34.93	130.70±31.41	0.059
HDL	52.28±12.99	55.90±14.95	0.391
Albumin	4.61±0.22	4.66±0.24	0.491
AST	23.12±9.26	25.13±6.22	0.508
ALP	82.23±29.87	71.65±17.41	0.938
creatinine	1.00±0.23	0.93±0.18	0.241
Glucose	113.00±8.47	109.87±9.24	0.243
Triglyceride	198.50±118.44	158.30±88.32	0.202

a) : Mean±standard deviation
* : p<0.05

Table 17-1. U/A of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	p-values		
				Pearson's χ^2	Fisher exact test	independent t-test
Total number		22	23			
Color_U	Amber	6(27.27)[a)]	7(30.43)	0.543	-	-
	Straw	5(22.73)	8(34.78)			
	Yellow	11(50.00)	8(34.78)			
S.G		1.018±0.01[b)]	1.020±0.00	-	-	0.389
PH		5.76±0.89	5.96±0.92	-	-	0.741
Leukocyte_U	-	18(81.82)	22(95.65)	-	0.104	-
	+	3(13.64)	0(0.00)			
	2+	0(0.00)	1(4.35)			
	3+	1(4.55)	0(0.00)			
Nitrite_U	-	22(100.00)	23(100.00)	-	-	-
Albumin_U	-	21(95.45)	22(95.65)	-	1.000	-
	TR	1(4.55)	1(4.35)			
Glucose_U	-	22(100.00)	21(91.30)	-	1.000	-
	2+	0(0.00)	1(4.35)			
	3+	0(0.00)	1(4.35)			
Urobilinogen_U	-	22(100.00)	23(100.00)	-	-	-
Ketone_U	-	22(100.00)	22(95.65)	-	1.000	-
	TR	0(0.00)	1(4.35)			
Bilirubin_U	-	22(100.00)	23(100.00)	-	-	-
Blood_U	-	19(86.36)	22(95.65)	-	0.608	-
	+	1(4.55)	1(4.35)			
	4+	1(4.55)	0(0.00)			
	TR	1(4.55)	0(0.00)			
RBC_U	0-1	16(72.73)	18(78.26)	-	0.573	-
	1-2	5(22.73)	3(13.04)			
	2-3	0(0.00)	1(4.35)			
	5-7	0(0.00)	1(4.35)			
	Many	1(4.55)	0(0.00)			

a) : Number(%)
b) : Mean±standard deviation

2) 시작 전 후의 CBC, LFT, 소변 검사 결과의 군간 비교 분석

시작 전 후의 군의 혈액학적 검사를 비교 분석한 결과, ITT분석에서 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholesterol, PDW에서 유의한 감소가 나타났으며($p<0.05$), PP분석에서는 위약(placebo)

Table 17-2. U/A of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	Fisher exact test
Total number		22	23	-
WBC_U	0-1	17(77.27)	18(78.26)	0.054
	1-2	0(0.00)	4(17.39)	
	3-5	2(9.09)	0(0.00)	
	5-7	1(4.55)	0(0.00)	
	7-10	1(4.55)	0(0.00)	
	10-15	0(0.00)	1(4.35)	
	15-20	1(4.55)	0(0.00)	
Epithelial_U	0-1	3(13.64)	4(17.39)	0.677
	1-2	15(68.18)	11(47.83)	
	2-3	1(4.55)	3(13.04)	
	3-5	0(0.00)	1(4.35)	
	5-7	1(4.55)	1(4.35)	
	7-10	0(0.00)	2(8.70)	
	15-20	1(4.55)	0(0.00)	
	20-30	1(4.55)	1(4.35)	

Table 18. ITT Analysis of Two Patients Groups Before and After Treatment with DA-9802 and Placebo

ITT	placebo	DA-9802	independent t-test
Hemoglobin	-0.20±0.40	0.13±0.73	0.072
Hematocrit	-0.69±1.40	0.17±2.05	0.109
RBC	-26.20±94.14	5.91±20.27	0.131
WBC	-0.77±8.83	2.09±16.71	0.475
Platelet	-0.03±2.39	0.76±2.04	0.241
ESR	0.18±6.65	-2.43±7.47	0.222
MCV	-0.67±2.52	-4.30±17.54	0.337
MCH	-0.09±0.85	-0.07±1.01	0.939
MCHC	0.15±0.88	0.11±1.03	0.910
RDW	-0.18±0.52	-0.13±0.68	0.759
PDW	-0.20±0.73	0.24±0.65	0.040*
PCT	-0.00±0.06	0±0.04	0.764
MPV	0.56±2.64	0.23±1.52	0.619
Segmented_cell	3.27±6.94	-0.53±7.95	0.095
monocyte	0.70±1.22	0.66±1.38	0.921
lymphocyte	-3.96±7.05	-0.12±7.54	0.085
Total_Protein	-0.12±0.34	-0.10±0.35	0.894
Albumin	-0.04±0.20	-0.10±0.23	0.364
ALT	1.73±11.05	-0.87±11.92	0.453
AST	1.23±5.66	-1.00±5.27	0.179
γ_GTP	3.09±15.83	1.17±8.32	0.617
ALP	-4.55±10.03	-1.96±10.69	0.407
BUN	-0.41±3.88	-0.10±3.87	0.787
creatinine	-0.02±0.12	0.02±0.10	0.235
T_bilirubin	-0.06±0.31	-0.07±0.19	0.894
Glucose	-1.00±13.00	-0.22±11.37	0.831
Cholesterol	-13.00±26.63	11.39±38.29	0.018*
Triglyceride	13.41±128.95	19.30±94.84	0.862

a): Mean±standard deviation.
*: $p<0.05$.

군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholestrol, Hemoglobin에서 유의한 결과가 나타났다(P<0.05)(Table 18, 19).

6. TSS score 변화에 미치는 영향

두 군간의 임상 시험 시작 전과 후의 점수를 비교

Table 19. PP Analysis of Two Patients Groups Before and After Treatment with DA-9802 and Placebo

PP	placebo	DA-9802	independentt-test
Total Number	21	21	-
Hemoglobin	-0.20±0.41[a)]	0.18±0.74	0.044*
Hematocrit	-072±1043	0.30±2.07	0.069
RBC	-27.45±96.28	6.10±21.22	0.133
WBC	-0.81±9.04	4.71±12.60	0.111
Platelet	-0.03±2.45	0.69±2.08	0.312
ESR	0.19±6.82	-1.62±6.42	0.381
MCV	-0.70±2.58	-4.33±18.35	0.380
MCH	-0.10±0.87	0.05±0.87	0.585
MCHC	0.15±0.90	0.12±1.08	0.926
RDW	-0.19±0.53	-0.13±0.71	0.769
PDW	-0.20±0.74	0.21±0.66	0.060
PCT	-0.00±0.06	0.00±0.04	0.770
MPV	0.59±2.70	0.25±1.59	0.629
Segmented_cell	3.42±7.07	0.32±7.18	0.166
monocyte	0.73±1.24	0.68±1.44	0.900
lymphocyte	-4.15±7.17	-1.00±6.71	0.149
Total_Protein	-0.12±0.35	-0.07±0.13	0.613
Albumin	-0.04±0.21	-0.08±0.22	0.521
ALT	1.81±11.32	-0.86±12.50	0.473
AST	1.29±5.80	-1.05±5.53	0.190
γ_GTP	3.24±16.21	1.38±8.69	0.647
ALP	-4.76±10.23	-1.48±10.87	0.319
BUN	-0.43±3.97	-0.04±4.05	0.757
creatinine	-0.02±0.12	0.03±0.11	0.182
T_bilirubin	-0.06±0.32	-0.06±0.19	1.000
Glucose	-1.05±13.32	-0.33±11.91	0.856
Cholesterol	-13.62±27.12	11.57±40.04	0.022*
Triglyceride	14.05±132.10	21.43±99.20	0.839

[a)]: Mean±standard deviation.
*: p<0.05.

Table 20. TSS score of Two Patients Groups before Treatment with DA-9802 and Placebo

	placebo	DA-9802	independent t-test
TSS	0.70±0.90	6.10±0.69	0.390

Table 21. Mean Changes of TSS score between before and after Treatment in each group

		baseline	after 8weeks	amount of change	paired t-test
ITT	Placebo	0.70±0.90[a)]	0.46±0.85a)	-0.17±0.92	0.4064
	DA-9802	6.10±0.69	0.88±1.61	-0.13±0.95	0.5193
PP	Placebo	0.70±0.90	0.46±0.85	-0.17±0.95	0.4071
	DA-9802	6.10±0.69	0.88±1.61	-0.14±1.00	0.5205

[a)]: Mean±standard deviation.
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 22. Mean Changes of TSS score between before and after Treatment with DA-9802 and Placebo

		placebo	DA-9802	independent t-test
ITT	Total Number	22	23	-
	TSS	-0.17±0.92[a)]	-0.13±0.95	0.896
PP	Total Number	21	21	-
	TSS	-0.17±0.95	-0.14±1.00	0.915

[a)]: Mean±standard deviation.
ITT: Intention-to-Treat
PP: Per Protocol

Table 23. Stability evaluation

	placebo	DA-9802	t-test
Total number	21	22	-
SBP_3	0.19±11.41[a)]	-0.59±11.43	0.824
SBP_4	-0.95±11.53	-2.45±8.84	0.633
DBP_3	-4.38±10.97	0.50±6.83	0.086
DBP_4	-0.52±6.47	0.91±6.61	0.477
Pulse(rate/min)_3	-0.33±8.89	1.55±10.42	0.529
Pulse(rate/min)_4	-0.48±8.04	3.14±12.24	0.262
Temperature(℃)_3	-0.04±0.29	-0.08±0.35	0.855
Temperature(℃)_4	-0.05±0.36	-0.07±0.35	0.607
Respiration(rate/min)_3	0±1.61	0.09±1.63	0.726
Respiration(rate/min)_4	-0.33±1.39	-0.07±0.35	0.817

[a)]: Mean±standard deviation.

분석한 결과, 유의성이 있는 군내 및 군간 차이가 없었다(Table 20, 21, 22).

7. 안전성 평가 분석

복용 후 8주간의 약물 복용에 대한 안정성의 평가를 시행한 결과, 군간 차이가 없었다(Table 23).

8. 이상 반응

연구 기간 중 모든 시험군에서 이상 반응은 발생하지 않았다.

고 찰

당뇨병은 인슐린이 분비가 되지 않거나 인슐린의 작용력이 감소하여 나타나는 것으로 전자는 제 1형 당뇨병, 후자는 제 2형 당뇨병에 속한다. 제 2형 당뇨병은 인슐린이 분비되지만 인슐린 작용 조직에서 그 작용력이 낮아져 정상 혈당을 유지하지 못하므로 혈당이 점점 높아지고 이에 대응하여 췌장의 베타세포에서 지속적으로 인슐린이 분비되어 고 인슐린 혈증을 동반한다[30,31].

그러나 우리나라의 제 2형 당뇨병은 인슐린 작용력이 낮은데 인슐린 분비도 낮아서 서구에 비해 당뇨병 증세도 심하고 비만하지 않은 특징을 가지고 있다[32,33]. 그러므로 우리나라의 제 2형 당뇨병을 치료함에 있어서 인슐린 작용력을 향상시킴과 동시에 인슐린 분비능도 증가시키는 것이 중요하다는 것이 알려져 있다[32].

제 2형 당뇨병의 발병에는 여러 가지 요인이 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며, 유전적 요인, 인슐린 저항성, 비만, 스트레스 그리고 췌장의 베타세포의 기능장애가요인으로 작용한다. 그 중 인슐린 저항성과 비만, 스트레스는 인슐린 비의존형 당뇨병

의 중요한 발병원인으로 작용한다[34].

현재 제 2형 당뇨병 치료제를 살펴보면 인슐린 분비능을 증가시키는 Sulfonylurea계통의 약물이 있고, 인슐린 작용력을 향상시키는 pioglitazone 계통의 약물이 있으며 간에서 당신생합성을 감소시키는 metformin계통의 물질도 있고, 탄수화물의 소화흡수를 방해하여 식후 혈당의 상승을 방지하는 acarbose 계통의 약물도 있다[35-37].

당뇨병의 유병률은 민족이나 종족, 생활환경 등에 따라 차이가 있으나 경제가 발전하고 생활 양식이 서구화됨에 따라 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이다[38]. 당뇨병은 40~50세에 집중적으로 발생되고 있는 문화병으로 취급되고 있으나 식생활의 변화에 따라 소아 당뇨 환자도 증가하고 있는 추세로써, 우리나라 당뇨병 환자는 약 3백 50만 명 정도로 추산되고 있으며, 전체 인구의 7.7%에 해당하고[8], 이중에 84% 이상이 제2형 당뇨병 환자로 추정된다[9]. 대한당뇨병학회의 조사에 따르면 2010년에는 290만명 2020년 620만명, 2030년 720만명에 이르는 것으로 점차 증가할 것으로 예측하고 있다. 또한 대한당뇨병학회의 자료에 따르면 국내 당뇨병 전단계 환자는 50대 이상 남성의 30%,여성의 20%로 추정하고 있으며 그 중 당뇨병 전단계 환자의 10% 정도는 매년 당뇨병으로 전환된다고 하여 이에 대한 적절한 관리를 통하여 당뇨병 전 단계에서부터 당뇨병의 발생을 예방하는 것이 중요하다고 설명하고 있다[39].

당뇨 전단계란 혈당이 정상보다는 높으나 아직 당뇨병 진단 기준을 충족시키지는 못하는 상태를 말하며 정상인은 혈당이 8시간 금식 후 에 100mg/dL 이하가 정상이며, 당뇨병은 126mg/dL 이상을 나타내는데, 전 단계는 정상과 당뇨병 진단 기준의 중간 수치에 해당할 수 있다. 수치가 부정확하게 정상과 이상사이에서 변동이 클 경우, 경구당부하 검사를 시행해 섭취2시간째의 혈당을 비교해 200mg/dL이 넘으면 당뇨병이고, 이하이면 공복혈당장애 또는 내당능장애 진단을 내릴 수가 있다[1].

인슐린의 증가에 대한 기전은 인슐린 저항성이 증가하여 정상적인 인슐린 분비로 혈당이 정상화되지 않으면 이것을 극복하기 위해서 췌장의 베타 세포에서 최대한 인슐린의 분비를 증가시켜 혈당을 낮추려고 노력하므로 혈액내의 인슐린 농도가 정상인의 경우보다 높은 고 인슐린혈증을 나타내는 것이다[30]. 그러나 인슐린 분비능과 인슐린 저항성의 상관관계에 대해서는 아직까지 논란이 많다.

이에 대하여 Kahn 등[40,41]은 정상 성인에서 인슐린 분비능은 인슐린 저항성에 비례하여 증가함을 보고하였다. 즉, 인슐린 분비능과 근육과 같은 말초조직의 인슐린 감수성을 곱한 값은 항상 일정한데 인슐린 감수성이 증가하면 적은 양의 인슐린으로도 당대사가 효율적으로 일어나므로 인슐린 분비능이 상대적으로 낮고, 반대로 인슐린 감수성이 감소하면 많은 양의 인슐린이 존재해야 당대사가 정상화되므로 상대적인 인슐린 분비능이 증가하는 것이라고 하였다. 그러나 채봉남 등[42]은 정상대조군에서는 인슐린 저항성이 증가할수록 인슐린 분비가 상대적으로 증가하는 양상을 보이나, 당뇨병의 가족력이 있는 군에서는 절대적인 인슐린 분비는 증가되나, 인슐린 저항성이 증가할 때 인슐린 분비의 상대적인 증가가 둔화되었다고 하여 당뇨병 가족력이 있는 군에서는 인슐린 저항성보다 포도당 자극에 의한 인슐린 분비능에 관여함을 알 수 있다고 하였다. 또한 Vaag 등[43]는 인슐린저항성의 증가될 때 인슐린 분비도 감소해 있었다고 하였다. 이는 인슐린의 분비능이 인슐린 저항성을 극복하기 위해 보상적으로 증가하는 지에 대해서 서로 다른 견해를 보였다.

당뇨병은 한번 발병하면 치료되기 어려움이 있으며, 혈당 강하 및 조절을 위하여 약물요법을 시행하고 있으나, 그 중 sulfonylurea는 저혈당과 관련되는 합병증을 번번히 유발하고 구토, 황달, 안면홍조, 발한 등을 초래하며 장기 복용시에는 심장과 조혈기능 이상을 초래할 수 있으며, biguanide계 약물은 식욕부진, 오심, 설사 등의 소화기 장애와 유산 산증 등의 부작용을 유발하고 알파-글루코시다아제 저해제는 구토, 설사, 복부 팽만감 등의 부작용을 유발하는 사실이 보고되고 있다[21,35-37].

최근 일상 생활에서의 보다 간편하며 효과적인

혈당 조절을 위해 바나나추출물, 피니톨, 홍경천, 뽕잎, 누에가루 등과 같은 당뇨조절을 위한 건강기능식품에 대한 개발이 적극적으로 이루어지고 있으며, 건강기능식품에 대한 관리방법에 대하여 적극적으로 대처하고 있다[37].

한의학에서 당뇨병은 消渴의 범주에 속하며, 陰盡虧損으로 燥熱內生하는 것을 기본 病因으로 하며 淸熱, 生津, 止渴, 滋陰 등의 治法이 활용되고 있다[13]. 이와 관련된 연구로는 천화분[14], 황백과 황련[15], 고삼[16], 숙지황[17], 현삼[18], 생지황[18,19] 등의 단미제와 육미지황탕[20], 가미육미지황탕[21], 혈부축어탕[22] 등의 복합처방에 대하여 항 당뇨 작용을 실험적으로 규명하는 연구가 진행되고 있으나, 健脾 補肺 固腎 益精의 작용이 있는 산약[28,29]의 추출물을 이용하여 당뇨 전단계 임상연구는 없었다.

이에 저자는 산약추출물(DA-9802) 및 위약(placebo)을 무작위 배정, 이중맹검을 시행하여 투여 전후의 혈액검사, 증상 평가를 군내 및 군간 비교함으로써 산약추출물(DA-9802)와 위약(placebo)의 치료 효과를 비교분석하였다.

山藥은 마과에 속한 참마, 마, 山藥의 根莖을 건조한 것으로 11-12월에 채취한다. 그 性味는 溫, 甘하며 歸經은 脾 肺 腎經으로 들어간다. 주요 효능은 健脾 補肺 固腎益精 등이 있다. 임상적으로 肺氣虛에 사용되어 氣와 津을 모두 補하는 역할이 있다. 또한 脾胃虛弱에 사용하여 脾氣를 보하면서 胃陰을 자양할 수 있고 腎氣不足 및 婦女帶下에 사용한다. 특히 消渴의 치료에 사용 되는 경우가 있는데 黃芪 天花粉 葛根 知母 등과 배합해서는 消渴, 津傷口渴을 치료하며 生地黃 黃芪 山茱萸 등과 배합해서는 消渴, 飮多溲多를 치료한다[28,29] 하였다.

대상환자 45명은 무작위배정 결과, 산약추출물(DA-9802)군과 위약(placebo)군에 각각 23, 22명씩 배정되었다.

임상시험에 참가한 45명은 무작위배정 결과 DA-9802군과 placebo군에 각각 23, 22명씩 배정되었다. 방사선검사, 심전도검사, 남녀비, 평균연령, 키, 몸무게 등 모두 유의한 차이가 없었다(Table 1,2). 이는 선정되었던 피험자의 배분이 적절하게 이루어 졌음을 알 수 있었다.

1일 섭취량, 열량소비량, 기초대사량를 분석한 결과, 시험 시작 전 Baseline에서 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 열량소비량 주중 1일, 열량소비량 주중 2일, 열량소비량 주말 1일에서 군간 통계적으로 유의하게 나타났다(Table 3). 이는 위약(placebo)군의 1일 섭취량, 기초대사량 및 활동량이 많다는 것을 말하며, 산약추출물(DA-9802)군보다 혈당 수치의 감소가 더 많이 이루어 질 것으로 예상된다.

각 방문 시의 기초 대사량 분석 결과, 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 8주후에서 열량소비량의 주말 1일에서 유의하게 높게 나타났다(p=0.019)(Table 5). 이 또한 1일 섭취량과 기초 대사량이 산약추출물(DA-9802)군보다 많은 것으로 보아 영향을 많이 주지는 않을 것으로 생각된다. 그 이유로는 김[44]의 운동시행이 골격근의 산화적 능력 향상이 내당능 장애에서 인슐린 비의존형 당뇨병으로의 이환을 지연시키는 효과가 있다는 결과로 보아 위약(placebo)군이 1일 섭취량은 많으나 활동량에서도 차이가 나 본 연구결과에 많은 영향을 줄 것이라고 생각되지 않는다.

혈당 관련 인자를 분석한 결과, 시작 전의 혈당 관련 인자 수치와 각 방문 시점의 혈당 관련 인자의 변화량을 비교 분석한 결과, 시작 전 Baseline에서는 두 군간 차이가 없었으나, Visit 4에서 산약추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)에 비해 인슐린의 변화량이 ITT분석에서 군간 유의한 감소를 나타났다(p=0.027)(Table 8).

시작 전과 8주 후의 변화량에 대하여 비교 분석한 결과, PP 분석에서 산약추출물(DA-9802)이 위약(placebo)보다 공복 시 혈당이 유의하게 감소하였다(p=0.47)(Table 9).

두 군 간의 8주 간 복용 후의 변화량에 대하여 선형 혼합 모델 분석한 결과, PP분석에서 산약추출물(DA-9802)군이 공복 시 혈당이 군내(p=0.34), 군간(P=0.36) 모두 통계적으로 유의성이 있는 차이가 나

타났다(Table 10). 서 등[45]의 연구 보고에 의하면 정상인과 당뇨 환자군에서 유전자 연기 서열상 PPAR γ의 차이는 없었다고 보고하였으며, 지방대사의 증가와 근육 내 해당작용(glycolysis)의 감소가 저항성을 증가시킨다고 하였다. 본 연구에서의 혈당관련 인자의 분석한 결과, 두 군 중 오히려 위약(placebo)군에서 활동량의 증가가 관찰된 바, 인슐린 감수성이 더 높을 것으로 예상되었지만 결과적으로 공복 시 혈당과 인슐린이 산약추출물(DA-9802)군에서 감소하는 경향을 보이는 것으로 보아, 인슐린의 분비량은 적으나 혈당을 낮출 수 있는 활동량과는 다른 기전의 인슐린 감수성 내지 민감도를 증가내지는 인슐린 저항성을 낮추는 작용이 있을 것으로 사료된다.

인슐린 관련 인자 중 C-peptide와 HbA1c를 분석한 결과, 시작 전에는 군간 차이가 없었으며, 복용 전과 종료 시점에서의 군 내 ITT로 분석한 결과, 유의성이 나타나지 않았다(Table 12, 13). 그러나, PP 분석 상에서 시작 전에 비해 8주에서 위약(placebo)군은 변화가 없었으나, 산약추출물(DA-9802)군은 C-peptide가 유의한(P=0.04) 감소가 나타났다(Table 14). C-peptide는 인슐린과 같이 췌장에서 분비되는 단백질로 당뇨환자들은 수치가 적어지는 것으로 나타난다. 본 연구 결과에서는 인슐린과 같이 수치가 낮아지나 공복 시 혈당은 적어지는 것으로 보아 인슐린 감수성이 높아졌다고 사료된다.

혈액검사와 뇨검사를 분석한 결과, 시작 전 CBC, LFT, 소변 검사를 분석한 결과, 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholestrol이 높게 나타났다(p=0.044) (Table 15, 16, 17). 시작 전 후의 군의 혈액학적 검사를 비교 분석한 결과, ITT분석에서 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholesterol, PDW에서 유의한 감소가 나타났으며 ($p<0.05$), PP분석에서는 위약(placebo)군이 산약추출물(DA-9802)군보다 Cholestrol, Hemoglobin에서 유의한 결과가 나타났다($P<0.05$)(Table 18, 19). 이는 Cholestrol이 시작 전 위약(placebo)군의 수치가 유의성이 있게 더 높은 상태에서 감소가 많이 일어났음을 알 수 있어 유의성있는 감소로 보기는 어려움이 있으며, 1일 섭취량의 조절로 점차 섭취가 줄어들면서 나타난 것으로 사료된다. 이에 대한 자세한 연구는 추후 이루어져야 될 것으로 보인다.

Total Symptom Score을 살펴본 결과, 두 군간의 임상 시험 시작 전과 후의 점수를 비교 분석한 결과, 유의성이 있는 군내 및 군간 차이가 없었다(Table 20, 21, 22). 본 연구에서 증상 점수가 두 군 모두 수치가 낮게 나타났으며 이는 당뇨 전단계에서는 신경병증성 증상이 나타나지 않음을 알 수 있었다.

복용 후 8주간의 약물 복용에 대한 안전성의 평가를 시행한 결과, 군간 차이가 없었다(Table 23). 이는 산약 추출물(DA-9802)은 인체 내 다른 장기에 영향을 주지 않는 것으로 사료된다. 또한, 연구 기간 중 모든 시험군에서 이상 반응은 발생하지 않았다.

이상을 종합하여 보면, 산약추출물(DA-9802)는 공복 시 혈당을 감소시키는 작용이 있으며, 인슐린과 C-peptide를 감소가 유발되는 것으로 보아, 인슐린의 분비능을 증가시키는 작용보다는 민감성 또는 감수성을 증가시키는 것으로 사료된다. 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

당뇨병 전단계의 피험자 45명을 대상으로 산약추출물(DA-9802)과 위약(placebo)을 8 주간 투여한 후 혈당변화량, 혈액검사, 뇨검사, 인슐린(insulin), C-peptide, HbA1c 변화량, TSS 변화량을 시행하여 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 8주 복용 후, 산약 추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)군에 비해 공복시 혈당이 PP 분석에서 유의하게 감소하였다.
2. 두 군간의 8주 간의 복용 후의 변화량에 대하여 선형 혼합 모델 분석한 결과, PP분석에서 산약추출물(DA-9802)군이 공복시 혈당이 군내, 군간 모두 통계적으로 유의성이 있는 차이가 나타났다.
3. 산약추출물(DA-9802)군이 위약(placebo)군에 비해 4주방문에서 insulin의 변화량이 ITT분석

에서 군간 유의한 감소를 나타났다.

4. 8주 복용 후, PP분석에서 산약추출물(DA-9802) 군이 위약(placebo)군보다 C-peptide에서 유의한 감소가 나타났다.

이상에서 산약추출물(DA-9802)은 당뇨병 전단계의 피험자의 혈당 조절에 효과가 있는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Harrison TR. Principles of Internal Medicine, Diabetes Mellitus. 11th ed. New York: McGraw-Hill Book Company. 1987:1778-1797.
2. Kannel WB, Megee DL. Diabetes and cardiovascular disease. JAHA 1979;241:2035-2038.
3. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. Diabetes 1982;31:903-910.
4. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996;97:2601-2610.
5. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. Curr Opin Lipidol 2000;11:519-528.
6. Treadway JL, Mendys P, Hoover DJ. Glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:439-454.
7. Oscar H. Franco, Ewout W. Steyerberg, Frank B. Hu, Johan Mackenbach, Wilma Nusselder. Associations of Diabetes Mellitus With Total Life Expectancy and Life Expectancy With and Without Cardiovascular Disease. Archives of Internal Medicine. 2007;167:1145-1151.
8. 박석원, 김대중, 민경완, 백세현, 최경묵, 박이병, 외. 전국표본조사에 의한 우리나라 당뇨병 관리 실태: 건강보험자료 분석결과. 당뇨병, 2007;31(4):362-367.
9. Lee KW, Shon BH, Kang SK. Epidemiogical study for diabetes in 1821 koreans. Diabetes. 1984;8:5-14.
10. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. Lancet. 2006 Nov 11;368(9548):1681-8.
11. Vetrichelvan T,Jegadeesan M. Anti-diabetic activity of alcoholic extract of Aerva lanata(L.) Juss. ex Schultes in rats. J Ethnopharm. 2002; 80:103-7.
12. 당뇨병학회. 당뇨병 교육자가 알아야 할 건강기능식품에 관한 것들, 임상당뇨병, 2006;7(1):63-69.
13. 方藥中. 實用中醫內科學. 上海 : 上海科學技術出版社. 1986:477.
14. 문석재. 천화분 Extract의 가토 혈당 농도에 미치는 영향에 관한 연구. 동서의학. 1982;7(1):38-45.
15. 김진택. 황백, 황련이 실험적 당뇨흰쥐에 미치는 영향. 방제학회지. 1990;1(1):163-72.
16. 진철, 김미려, 양재하, 최종백. 고삼이 당뇨에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 동서의학.1991;16(3):47-67.
17. 조웅행, 김윤상. 숙지황이 고과당 사료를 식이한 쥐의 혈액상에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003;18(1)73-8.
18. 최해윤, 정태영, 서부일, 김종대, 박동일. Streptozotocin으로 유발된 당뇨 흰쥐에서 수종의 한약재가 혈당강하에 미치는 영향. 대한본초학회지.2003;18(2):121-27.
19. Kim JS. Effect of Rhemanniae Radix on the Hyperglycemic Mice Induced with Streptozotocin. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2004;33(7):1133-8.
20. 변성희. 육미지황탕 및 녹용가미방이 흰쥐 당뇨에 대한 면역조직화학적연구. 제한동의학술원 논문집. 1995;1(1):1-16.
21. Lee YG, Kim SD. The Antidiabetic Effect of Gamiyookmijihwangtang on Diabetes - prone

BB Rats. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2000; 32(5):1206-12.
22. 박선동, 주왕석, 고원도. 혈부축어탕과 그 구성 약물군이 Alloxan 당뇨병흰쥐의 혈청 조성 및 항산화 효과에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2002;17(1):93-111.
23. Zhao G, Kan J, Z Li Z, Chen Z. Structural features and immunological activity of a polysaccharide from Dioscorea opposita Thunb roots. Sarbohyd. Plymers. 2005;61;125-131.
24. Kim MJ, Kim HN, Kang KS, Baek NI, Kim DK, Kim YS, et al. Methano extract of Dioscoreae rhizoma inhibits pro-inflammatory cytokines and mediators in the synoviocytes of rheumatoid arthritis. Int. Immunopharmacol. 2004;4:1489-97.
25. Yin J, Tezuka Y, Kouda K, Tran QL, Miyahara T, Chen Y, et al. Antiosteoprotic activity of the water extract of Dioscorea spongiosa. Biol. Pharm. Bull. 2004;27:583-589.
26. McAnuff MA, Harding WW, Omoruyi FO, Jacobs H, Morrison EY, Asemota HN. Hypoglycemic effects of steroidal sapogenins isolated from jamaican bitter yam, Dioscorea poygonoides. Food Chem. Toxicol. 2005;43:1667-1672.
27. Kwon CS, Sohn HY, Kim SH, Kim JH, Son KH, Lee JS, Lim JK, Kim JS. Anti-obesity effect of Dioscorea nipponica Makino with lipasse-inhibitory activity in rodents. Biosci. Biotechnol. Biochem 2003;67:1451-1456.
28. 신민교. 임상본초학, 서울, 영림사. 2000;185.
29. 원도희 외. 약용식물도감. 서울. 식품의약품안전본부. 1997:16.
30. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. Diabetes Care. 1992;15:318-353.
31. Kadowatki T, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K. Nagai R,. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. Exp. Biol. Med. 2003; 228:1111-1117.
32. Min HK. Clincal chracteristics of Korean diabetic patients. Kor. J. Diabetes. 1992;16:163-170.
33. Kim J, Choi S, Kong B, Oh Y, Shin S. Insulin secretion and sensitivity during oral glucose tolerance test in Korean lean elderly women. J. Korean MEd. Sci. 2001;16:592-596.
34. 박상갑, 정종훈, 조재기, 하영주, 김종인, 박현태. 지구성운동이 제2형 당뇨병환자의 당질 및 인슐린 대사에 미치는 영향. 대한스포츠의학회지. 1997;15:427-431.
35. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, et al. D. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2370-2377.
36. Tosi F, Muggeo M, Coppini A, Moghetti P. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. metabolism. 2003;52: 862-867.
37. Oudjerioat N, Moreau Y, Santimone M, Svensson B, Marchis-Mouren G, Desseux V. On the mechanism of alpha-amylase. Eur. J. Biochem. 2003;270:3871-3879.
38. 대한당뇨학회. 당뇨병학. 서울, 고려의학. 2005: 173-5.
39. http://www.diabetes.or.kr/notice/list.php?code=broad.
40. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantif ication of the relationship between insulin sensitivity and beta- cell f unction in human subj ects: evidence f or a hyp erbolic f unction. Diabetes 1993;42:1663-1672.
41. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of g lucose and insulin resistance in development of typ e 2 diabetes mellitus: results of a 25- year follow-up study. Lancet 1992;340:925-929.

42. 채봉남, 이성규, 홍은경, 김윤정, 노혜림, 정윤석 외. 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능과 저항성의 역할. 당뇨병 1998;22:491-503.
43. Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose p roduction in identical twins discordant f or non- insulin- dep endent diabetes mellitus. J Clin Invest 1995;95:690-698.
44. 김효정. 12주간의 운동 프로그램 시행에 의한 제2형 당뇨병 고위험군의 대사개선 효과. 한국사회체육학회지. 2003;20:1079-1089.
45. 서교일. 인슐린저항성의 발생기전: 체내 지방질 대사 이상이 포도당대사에 미치는 영향. 과학기술부 연구보고서. 2000:3-4.

별첨

TOTAL SYMPTOM SCORE

피험자 식별코드 :	D J O H - 0 8 - 0 4 -		
피험자 이니셜 :		방문일 :	

구 분	강도(Intensity)	빈도(Frequency)			점수
		가끔 (2-3회/주)	자주 (1-2회)	계속 (하루중 대부분)	
통증 (Stabbing pain)	전혀 없음(0) ——— 가장 극심함(100)				
작열감 (Burning Pain)	전혀 없음(0) ——— 가장 극심함(100)				
이상감각 (Pricking)	전혀 없음(0) ——— 가장 극심함(100)				
저림증상 (Numbness)	전혀 없음(0) ——— 가장 극심함(100)				

TOTAL SYMPTOM SCORE :

식후 혈당	1시간후 혈당	mg/dL	2시간후 혈당	mg/dL