

헤지의 표준화된 평균차를 이용한 프로폴리스의 항-당뇨 효과

김미진¹ · 최기현²

^{1,2}덕성여자대학교 정보통계학과

접수 2010년 3월 26일, 수정 2010년 5월 20일, 게재확정 2010년 5월 23일

요약

본 연구는 메타분석에서 헤지의 표준화된 평균차를 이용하여 당뇨에 걸린 쥐들에게 프로폴리스를 투여하여 체중, 혈당량, 콜레스테롤, 트리글리세리드의 평균비교를 통해 프로폴리스의 항-당뇨 효과에 대해 알아보았다. 고정효과모형을 적용시킨 결과 혈당량의 감소, 콜레스테롤 농도의 감소, 트리글리세리드 농도의 감소에 대해 유의한 효과를 보였고, 동질성 검정을 통해 동질성을 만족하지 않은 모든 변수에 대해 랜덤효과모형을 적용시킨 결과 혈당량의 감소와 트리글리세리드 농도의 감소에 대해 유의한 효과를 나타냈다. 또한 프로폴리스의 투여기간과 투여량에 대해 메타회귀분석을 실시한 결과, 투여기간이 체중, 혈당량, 콜레스테롤에 유의한 변수로 나타났다.

주요용어: 그래프 분석, 메타회귀분석, 프로폴리스, 헤지의 표준화된 평균차.

1. 서론

특정 주제에 대한 연구논문을 살펴보면 일반적으로 주장하고자 하는 논리에 적합한 논문들만 인용하고, 선정된 여러 편의 연구 논문을 단순히 서술하여 요약하고 있다. 그러나 이와 같은 요약 방법은 객관성이 부족한데, 그 이유는 각 연구 결과에 상당한 차이가 있어 이를 서술적인 방법으로 요약할 때 논문 편수가 많게 되면 자칫 잘못된 결론이 나올 가능성이 높기 때문이다. 따라서 좀 더 체계적이고 객관적인 방법으로 개관하고 종합하는 방법이 요구 되기에 메타분석을 실시한다. 메타분석은 각각 독립적으로 시행된 연구로부터 얻어진 결과들을 종합하여 하나의 결과로 나타내기 위한 통계적 방법으로 작은 표본 수, 한정된 실험 대상자, 연구 실행과정상의 한계 등 각각의 연구가 가지는 여러 가지 제약을 메타분석을 통해 병합함으로써 보다 강력한 증거로 제시될 수 있는 장점이 있다. 또한 실험환경에 차이가 있는 독립적인 연구들을 일반화 시키거나, 일부 연구 결과에만 치우치지 않는 통계적 검정력이 높은 종합된 결과를 제시 할 수 있다. 그러나 메타분석의 단점들 중의 하나는 유의한 결과를 보여주는 연구가 그렇지 못한 연구들에 비해 출판될 확률이 높은 점과 주로 영어로 작성된 논문을 채택하는 등의 이유에서 오는 출판편의 (publication bias)가 존재하는 것을 볼 수 있다.

대조군과 실험군이 있는 연구에서는 치료효과에 대한 척도를 효과크기라 부르게 되는데, 여러 연구로부터 효과크기의 합병추정량을 제시하는데 있어 각 연구의 모수는 고정 (fixed)되었다고 보는 관점, 다시 말해 포함된 연구들이 동질하다고 가정하는 모수효과모형 (fixed effects model, 고정효과모형)과 연구마다 모수가 임의로 변한다고 (random) 보는 관점인 랜덤효과모형 (random effects model)으로 구분 된다. 먼저 고정효과모형에서 연속형 형태의 자료를 가지는 변수들에 대해 헤지 (Hedges)의 표

¹ 서울시 도봉구 쌍문동 419, 덕성여자대학교 정보통계학과, 석사과정.

² 교신저자: 서울시 도봉구 쌍문동 419, 덕성여자대학교 정보통계학과, 교수.

E-mail: khchoi@duksung.ac.kr

준화된 평균차 (HG)로 하여 각 연구의 실험군과 대조군 사이의 효과크기를 병합하는 방법을 살펴보았다. 또한 Cochran의 Q -통계량을 통해 각 연구들의 동질성을 검정하고 그 결과 이질성이 있다고 판단되어지면 연구마다 모수가 임의로 변한다고 볼 수 있는 랜덤효과모형을 적용하는 방법을 알아보았다. 각 연구가 동질적이지 않다고 가정하는 랜덤효과모형에서는 고정효과모형의 연구 내 분산 (within-study variation) 외에 연구 간 분산 (between-study variation)을 고려하여 연구들의 효과크기를 병합한다. 한편, 고정효과모형과 랜덤효과모형에서 U -통계량을 통해 그 병합된 결과가 유의한지를 알아보았다. 메타회귀분석은 포함된 연구의 특성과 관심 있는 연관성 측도 간의 상관관계를 통계적으로 나타내는 방법으로 동질성 검정에서 이질성이 있다고 판단되어진 변수들에 대해 연구에 관련된 다른 어떠한 요인이 변수에 영향을 미치는가를 알아볼 수 있다. 각 연구에서 얻어진 연관성 측도를 종속변수로, 연구의 여러 가지 특성들을 독립변수로 설정하여 메타회귀분석을 하였다. 한편 메타분석은 이미 발표된 논문의 연구들을 수집하여 분석하기 때문에 이에 따른 편의가 발생하기도 한다. 이는 위에서 말한 메타분석의 단점인 출판편의가 존재할 수 있는데 이런 출판편의를 깔때기 그림 (funnel plot)으로 알아보는 그래픽 방법을 살펴보았다. 이러한 방법을 통해 발견된 출판편의는 치료효과가 유의하지 않은, 숨겨진 연구들이 어느 정도 편수가 추가된다면 이 총체적인 연구들로부터 구해진 종합된 치료효과와 비교하여 이질적 연구를 제거하여 새로운 값을 제시해주는 절단과 보충 (trim-and-fill)을 통해 수정하는 방법을 살펴보았다 (Sutton, 2000).

본 연구에서는 메타분석을 통하여 프로폴리스의 항-당뇨 효과에 대해 알아보고자 한다. 프로폴리스의 항-당뇨 효과에 대한 여러 편의 연구들을 수집하여 각 연구에서 당뇨와 관련된 여러 개의 변수들을 설정하고 헤지 (Hedges)의 표준화된 평균차 (HG)에 대해 기본적인 메타분석과 메타회귀분석, 출판편의의 존재 등을 살펴보았다.

2. 그래프 분석

2.1. 원자료의 특성

원 자료의 특성을 확인하기 위한 그래프 분석은 상자그림 (box plot)과 표준화된 숲 그림 (standard forest plot)이 있다. 아래 상자그림은 원 자료 탐색을 위해 자주 사용되는 그림으로 평균 또는 중앙값과 같은 중심경향성을 보여주며 자료의 산포와 이상점을 표시할 수 있으며 점선은 메타분석의 결과를 보여준다. 표준화된 숲 그림은 원 자료들의 신뢰구간과 메타분석 결과에 대한 신뢰구간이 제공되어 분석에 포함된 연구 결과 간의 상대적 차이를 평가할 수 있다. 개별 연구에 적용한 점들의 크기는 분석에서 연구의 상대적 비중으로 이를 적용하여 통합한 결과로 붉은 수직 막대로 나타난다. 다이아몬드로 그림 아래 부분에 통합된 결과와 신뢰구간이 표시된다.

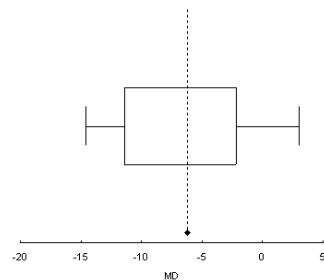


그림 2.1 상자그림

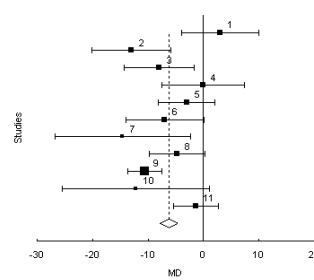


그림 2.2 표준화된 숲 그림

2.2. 연구간 동질성

연구들의 동질성을 확인을 하기 위한 그래프 분석은 방사성 그림 (radial plot)이라고도 불리는 갈브레스 그림 (Galbraith plot)과 배제된 민감도 그림 (exclusion sensitivity plot), 르아베 그림 (L'Abbe plot) 그리고 보젯 그림 (Baujat plot)에 의하여 동질성 확인이 가능하다.

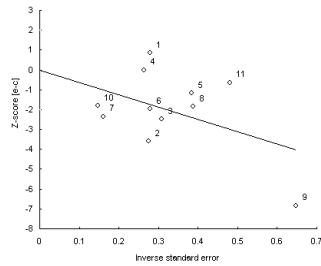


그림 2.3 갈브레스 그림

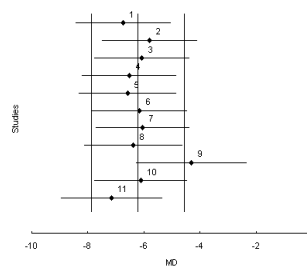


그림 2.4 배제된 민감도 그림

갈브레스 그림은 역 표준오차와 표준화된 연관성 측도를 X-Y평면에 순서쌍 $(x, y) = (1/se_i, T_i/se_i)$ 으로 표시하는데, 여기서 T_i 는 치료효과를 말한다. 하나의 회귀선을 중심으로 표준편차 범위 내에 평행한 두 개의 선을 나타내는데 평행한 바깥 직선 사이에 연구결과들이 분포되어 있으면 서로 동질적이라고 할 수 있다. 또한 배제된 민감도 그림은 숲 그림 (forest plot) 형태로 각 연구들이 제거된 병합된 결과와 신뢰구간이 제시 된다. 한 번씩 각 시행을 제외한 결합 값의 변동이 크다면, 이질적 분석의 가치가 있다는 것을 보여준다.

이분적 자료를 갖는 시행에서의 이질성을 평가를 위해 르아베 그림을 이용하는데 각 연구들이 원점에 가까운 구름 모양의 직선 형태이면 동질성을 만족한다고 할 수 있다. 또한 보젯 그림은 한 그림의 전반적 결과에서 어떤 시행의 이질성과 영향력을 확인하는데 도움을 준다.

2.3. 출판편의

출판편의란 메타분석이 출판된 연구들의 결과만으로 분석하는 경우가 많기 때문에 발생하는 문제점이다. 이를 확인하기 위해 많이 사용되고 해석하기 쉬운 그래프는 깔때기 그림이다.

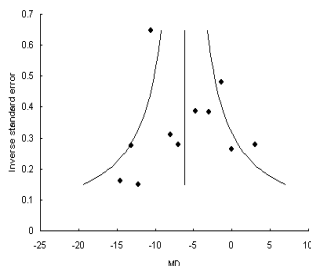


그림 2.5 깔때기 그림

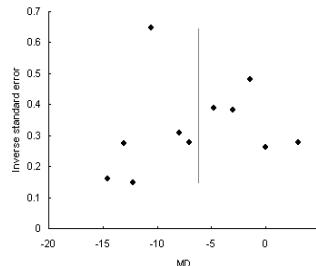


그림 2.6 절단과 보충 그림

깔때기 그림은 각 연구들에 대한 효과크기와 효과크기의 표준오차의 역수를 X - Y평면에 표시한다. 완성된 그림의 점들이 위쪽 뾰족한 깔때기 모양으로 X = 0인 직선에 대칭이면 출판편의가 존재하지

않는다고 한다. 회귀선을 이용한 출판편의를 확인하는 방법으로는 Egger와 Macaskill의 방법이 있다 (Sterne, 2009). 에거 그림 (Egger plot)은 유효크기의 표준오차의 역수와 효과크기의 표준화 점수를 표시하는데 각 연구들의 점들에 대한 회귀선이 원점을 지나면 출판편의가 존재하지 않는다고 한다. 즉 절편이 유의하지 않으면 출판편의가 존재 하지 않는다. 또한 매카스킬 그림 (Macaskill plot)은 각 연구의 크기와 효과크기를 평면에 표시하는데 이는 추정된 회귀선의 기울기에 대한 유의성으로 출판편의를 확인한다. 이러한 출판편의의 존재를 고려하여 깔때기 그림에서 대칭성을 만족하지 않는 자료를 제거 후 병합된 결과를 제시하여 주고 이질적인 자료를 보정한 후 대체 값을 제시 해주는 절단과 보충 그림이 있다.

3. 사례 연구

3.1. 자료의 설명

앞서 설명한 메타분석의 여러 기법들을 다음에 소개될 실제 자료를 통해 알아보겠다. 수집된 자료는 프로폴리스의 항-당뇨 효과에 대한 4개의 연구 (Celik, 2009; Park, 2006; Chung, 2005; Fuliang, 2005)로부터 얻어졌으며 각 연구로부터 혈청 내 트리글리세리드와 콜레스테롤의 농도, 혈액 내 혈당량, 체중을 관심변수로 설정하였다. 포함된 연구들은 인슐린 결핍을 초래하여 고혈당을 일으키는 STZ (streptozotocin)과 Alloxan을 이용하여 실험쥐에게 당뇨를 유발하였고, 당뇨가 유발된 실험쥐 중 프로폴리스와 관련된 처리를 하지 않은 대조군과 여러 가지 형태의 프로폴리스 추출물을 각기 다른 용량으로 투여한 실험군으로 구분하여 당뇨에 대한 프로폴리스의 효능을 알아보았다. 당뇨가 유발되었을 경우 체내 혈당이 높아지고, 체중이 감소하며 혈청 중의 콜레스테롤과 트리글리세리드 농도가 높아지는 현상을 보인다. 각 연구에서는 당뇨가 유발된 실험쥐에게 프로폴리스 추출물을 일정 기간 투여한 뒤 혈당, 체중, 총 콜레스테롤, 트리글리세리드가 실험군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 t-검정하였다. 수집된 자료는 다음과 같다.

표 3.1 프로폴리스를 투여한 실험쥐의 체중

저자	연도	투약물질	기간(day)	투입량	대조군			실험군		
					n	mean	sd	n	mean	sd
1		프로폴리스1	30	2	10	161.3	13.3	10	161.4	7.6
2	Chung, 2005	프로폴리스2		2				10	217.6	11.7
3		프로폴리스3		2				10	200.6	12.9
4	Park, 2006	CAPE	21	10	6	212.4	11.9	6	250.7	10.6
5		CAPE	60	10	10	188.5	6.94	10	173.4	7.76
6	Celik, 2009			20				10	173.6	8.17
7				30				10	167	2.86

표 3.2 프로폴리스를 투여한 실험쥐의 혈액 내 혈당량

저자	연도	투약물질	기간(day)	투입량	대조군			실험군			
					n	mean	sd	n	mean	sd	
1	Fuliang.	2005	56	10	12	496.3	64.9	12	350.0	95.7	
2											WSD2
3											EPP1
4											EPP2
5	Chung.	2005	30	2	10	401.1	44.1	10	197.7	21.5	
6											프로폴리스1
7											프로폴리스2
8	Park.	2006	21	10	6	490.5	46.4	6	200.5	27.5	
9											CAPE
10	Celik.	2009	60	10	10	334.2	60.0	10	128.6	56.4	
11											CAPE

표 3.3 프로폴리스를 투여한 실험쥐의 총 콜레스테롤의 농도

저자	연도	투약물질	기간(day)	투입량	대조군			실험군			
					n	mean	sd	n	mean	sd	
1	Fuliang.	2005	56	10	12	90.5	17.01	12	73.9	8.89	
2											WSD2
3											EPP1
4											EPP2
5	Chung.	2005	30	2	10	81.6	11.4	10	76.7	14.2	
6											프로폴리스1
7											프로폴리스2
8	Celik.	2009	60	10	10	105.3	14.9	10	49.4	16.5	
9											CAPE
10	Celik.	2009	60	20	10	83.4	11.7	10	83.4	11.7	
10											CAPE

표 3.4 프로폴리스를 투여한 실험쥐의 트리글리세리드의 농도

저자	연도	투약물질	기간(day)	투입량	대조군			실험군			
					n	mean	sd	n	mean	sd	
1	Fuliang.	2005	56	10	12	91.7	24.5	12	81.9	19.6	
2											WSD2
3											EPP1
4											EPP2
5	Chung.	2005	30	2	10	106.0	24.9	10	103.2	30.9	
6											프로폴리스1
7											프로폴리스2
8	Celik.	2009	60	10	10	83.7	4.05	10	37.9	5.64	
9											CAPE
10	Celik.	2009	60	20	10	59.1	27.29	10	27.0	11.97	
10											CAPE

각 연구에서 사용된 프로폴리스의 추출물은 다음과 같다.

표 3.5 투약물질의 설명

설명	
프로폴리스1	프로폴리스 원액의 총 플라보노이드 (total flavonoids) 함량 (1.136 w/v%)을 기준으로 하여 0.1 ml에 증류수를 희석하여 2 ml로 만든 것
프로폴리스2	프로폴리스 원액의 총 플라보노이드 함량 (1.136 w/v%)을 기준으로 하여 0.3 ml에 증류수를 희석하여 2 ml로 만든 것
프로폴리스3	프로폴리스 원액의 총 플라보노이드 함량 (1.136 w/v%)을 기준으로 하여 0.9 ml에 증류수를 희석하여 2 ml로 만든 것
CAPE	플라보노이드계 물질로 꿀벌의 프로폴리스의 물질 중 주된 물질
WSD1	프로폴리스를 물로 추출한 건조물 15mg/ml에 3배 희석한 것
WSD2	프로폴리스를 물로 추출한 건조물 15mg/ml에 6배 희석한 것
EEP1	프로폴리스를 80%의 에탄올로 추출한 건조물 100mg/ml에 20배 희석한 것
EEP2	프로폴리스를 80%의 에탄올로 추출한 건조물 100mg/ml에 40배 희석한 것

3.2. 헤지의 표준화된 평균차

3.2.1. 원자료 탐색

먼저 자료들의 특성을 알아보기 위해 고정효과모형을 가정하고 앞서 설명한 숲 그림으로 각 변수들을 살펴보겠다. 아래 그림 3.1에서 7개의 연구 중 1번의 연구가 상대적으로 신뢰구간이 좁아 표준편차가 작은 것을 알 수 있으며 또한 가중치가 큰 것을 볼 수 있다. 2번부터 4번의 연구는 표준화된 평균차가 양의 값을 가져 프로폴리스를 투여 후 체중의 증가에 효과가 있음을 알 수 있으며, 5번과 6번, 7번의 연구는 표준화된 평균차가 음의 값을 갖는 것으로 보아 프로폴리스를 투여 후 체중의 감소에 효과가 있음을 알 수 있다. 그리고 그림 3.2로부터 혈액 내 혈당량은 표준화된 평균차가 모두 음의 값을 갖는 것으로 보아 프로폴리스를 투여 한 후 혈당이 감소하였음을 알 수 있고 5번부터 8번까지의 연구를 제외한 모든 연구가 신뢰구간이 좁은 것을 알 수 있다.

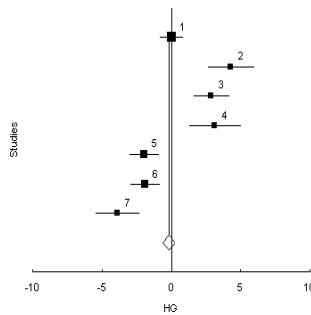


그림 3.1 체중의 숲 그림

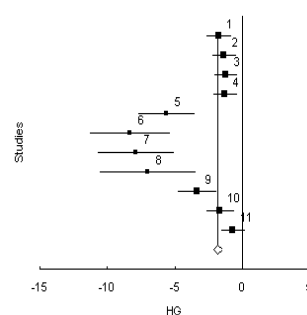


그림 3.2 혈액 내 혈당량의 숲 그림

그림 3.3에서 6번과 7번의 연구는 양의 값을 갖는 것으로 보아 프로폴리스를 투여 후 총콜레스테롤의 농도가 증가했음을 알 수 있고 또한 8번 연구는 총콜레스테롤의 농도가 크게 감소하였음을 알 수 있다. 모든 연구의 가중치가 비슷한 값을 가진 것으로 보아 표준편차가 크게 차이나지 않는 것으로 보인다. 마지막으로 그림 3.4로부터 10개의 연구 중 3번 연구를 제외한 모든 연구는 프로폴리스를 투여 한 후 트리글리세리드의 농도가 감소하였음을 알 수 있었고 특히 8번과 10번의 연구는 프로폴리스를 투여 후 트리글리세리드의 농도가 크게 감소하였음을 알 수 있었다.

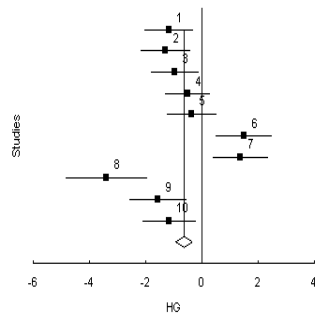


그림 3.3 총콜레스테롤의 숲 그림

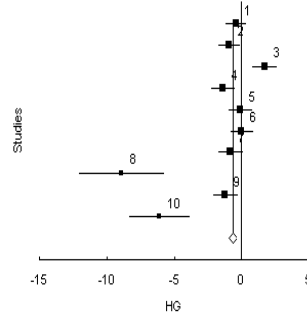


그림 3.4 트리글리세리드의 숲 그림

3.2.2. 고정효과모형

선택된 4개의 관심변수들에 먼저 연구간 분산을 고려하지 않은 고정효과모형을 가정하여 메타분석 하였다 (Choi, 2008). 아래 표로부터 메타분석을 실행한 결과 체중을 제외한 혈액 내 혈당량과 총콜레스테롤, 트리글리세리드가 통계적으로 유의한 감소를 보여 프로폴리스의 효능이 있음을 알 수 있다.

표 3.6 고정효과모형 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

	연구수	결과	95% 신뢰구간		유의확률(p-value)
		HG	하한	상한	
체중	7	-0.1617	-0.6319	0.3085	0.5003
혈액 내 혈당량	11	-1.7883	-2.1425	-1.4341	<0.0001
총콜레스테롤	10	-0.6449	-0.9444	-0.3454	<0.0001
트리글리세리드	10	-0.5972	-0.9083	-0.286	0.0002

3.2.3. 동질성 검정

동질성 검정에서 동질성을 만족하지 못한 모든 변수에 대해 랜덤효과모형을 적용하여 연구 간 분산을 고려하지 않고 고정효과모형을 가정하여 분석한 모든 변수들에 대해 동질성 검정을 실행하여 연구 간의 이질성의 존재를 알아보겠다.

표 3.7 동질성 검정 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

	연구수	Q-값	유의확률	τ^2
체중	7	97.8747	<0.0001	6.4636
혈액 내 혈당량	11	70.0942	<0.0001	2.2656
총콜레스테롤	10	54.8309	<0.0001	1.1975
트리글리세리드	10	78.9221	<0.0001	2.0028

표준화된 평균차에서 모든 변수 체중 (유의확률<0.0001), 혈액 내 혈당량 (유의확률<0.0001), 총콜레스테롤 (유의확률<0.0001), 트리글리세리드 (유의확률<0.0001) 모두 동질성을 만족하지 않았다.

3.2.4. 랜덤효과모형

동질성 검정에서 동질성을 만족하지 못한 모든 변수들에 대해 연구 간의 분산을 고려한 랜덤효과모형을 적용시켜 보겠다.

표 3.8 랜덤효과모형 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

	연구수	결과	95%신뢰구간		유의확률
		HG	하한	상한	
체중	7	0.3221	-1.635	2.2792	0.747
혈액 내 혈당량	11	-2.9463	-3.9689	-1.9236	<0.0001
총콜레스테롤	10	-0.7169	-1.463	0.0292	0.0597
트리글리세리드	10	-1.2483	-2.2131	-0.2835	0.0112

랜덤효과모형을 적용시킨 결과 혈액 내 혈당량과 트리글리세리드는 통계적으로 유의한 감소를 보였고 총콜레스테롤은 감소를 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났고, 체중은 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

3.2.5. 메타회귀분석

헤지의 표준화된 평균차에서 동질성을 만족하지 못한 체중, 혈액 내 혈당량, 총콜레스테롤, 트리글리세리드에 대해 연구 간의 이질성의 원인이 다른 실험 환경 등의 이유에 있는지 알아보기 위해 회귀분석을 하였다. 메타회귀분석은 STATA 프로그램을 사용하였다 (Sterne, 2009). 먼저 종속변수를 체중의 변화로 두고 설명변수를 프로폴리스의 투여기간 (period)과 투여한 양 (amount)으로 설정하여 분석해 보았다.

표 3.9 체중의 메타분석 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

HG	계수	표준오차	z	P> z	95% 신뢰구간		τ^2
period	-0.11919	0.058859	-2.03	0.043	-0.23455	-0.00383	
amount	-0.07584	0.096566	-0.79	0.432	-0.26511	0.113426	2.315
_cons	6.089736	1.948893	3.12	0.002	2.269976	9.909496	

$$\theta_{[Weight]} = 6.089736 - 0.11919X_{[period]} - 0.07584X_{[amount]}$$

체중의 표준화된 평균차에 대해 메타회귀모형을 적용한 결과 프로폴리스의 양이 1mg/kg 증가함에 따라 체중이 0.07584g만큼 감소하였고, 투여기간이 1일 늘어날수록 0.11919g만큼 감소하였으며 이는 유의한 회귀계수로 나타났다. 또한 앞서 분석한 랜덤효과모형에서의 τ^2 인 6.4636보다 연구 간 분산도 2.315로 감소 한 것으로 나타났다. 다음은 혈액 내 혈당량의 메타회귀분석이다.

표 3.10 혈액 내 혈당량의 메타분석 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

HG	계수	표준오차	z	P> z	95% 신뢰구간		τ^2
period	0.166064	0.036307	4.57	0	0.094903	0.237226	
amount	0.026583	0.048875	0.54	0.587	-0.06921	0.122376	0.5801
_cons	-11.5271	1.677948	-6.87	0	-14.8158	-8.23838	

$$\theta_{[Glucose]} = -11.5271 + 0.166064X_{[period]} + 0.026583X_{[amount]}$$

혈액 내 혈당량의 표준화된 평균차에 대해 메타회귀모형을 적용한 결과 프로폴리스의 양이 1mg/kg 증가함에 따라 혈당량이 0.026583mg/dl만큼 증가하였고, 투여기간이 1일 늘어날수록 0.166064mg/dl만큼 증가하였으며 이는 유의한 회귀계수로 나타났다. 또한 앞서 분석한 랜덤효과모형에서의 τ^2 인 2.2656보다 연구 간 분산도 0.5801로 감소 한 것으로 나타났다. 다음은 총콜레스테롤 농도의 표준화된 평균차에 대한 메타회귀분석이다.

표 3.11 총 콜레스테롤의 메타분석 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

HG	계수	표준오차	z	P> z	95% 신뢰구간	τ^2
period	-0.09273	0.030409	-3.05	0.002	-0.15233 -0.03313	
amount	0.027551	0.046677	0.59	0.555	-0.06394 0.119036	0.4272
_cons	3.587068	1.206415	2.97	0.003	1.222539 5.951598	

$$\theta_{[Cholesterol]} = 3.587068 - 0.09273X_{[period]} + 0.027551X_{[amount]}$$

총 콜레스테롤 농도에 대한 회귀분석 결과 프로폴리스의 양이 1mg/kg만큼 증가함에 따라 콜레스테롤의 농도가 0.027551mg/dl만큼 증가했으며 투여기간이 1일 늘어날수록 콜레스테롤의 농도가 0.09273mg/dl만큼 감소하며 이 회귀계수는 유의한 것으로 나타났다. 또한 연구간 변동량인 τ^2 이 1.1975에서 0.4272로 감소하였다.

표 3.12 트리글리세리드의 메타분석 - 헤지의 표준화된 평균차 (HG)

HG	계수	표준오차	z	P> z	95% 신뢰구간	τ^2
period	-0.01438	0.101191	-0.14	0.887	-0.21271 0.183947	
amount	-0.1473	0.160284	-0.92	0.358	-0.46145 0.166852	6.916
_cons	0.660776	3.963745	0.17	0.868	-7.10802 8.429575	

$$\theta_{[Triglyceride]} = 0.660776 - 0.01438X_{[period]} - 0.1473X_{[amount]}$$

트리글리세리드에 대한 회귀분석 결과 프로폴리스의 양이 1mg/kg 증가함에 따라 트리글리세리드의 농도가 0.1473mg/dl만큼 감소하였고 투여기간이 1일 늘어남에 따라 0.01438mg/dl만큼 감소하는 것으로 나타났지만 두 회귀계수 모두 유의하지 않았다. 또한 앞서 분석한 랜덤효과모형에서 표준화된 평균차의 τ^2 인 2.0028보다 연구간 분산도 6.916로 증가한 것으로 나타났다.

3.2.6. 출판편의

동질성 검정에서 동질성을 만족하지 못한 모든 변수에 대해 랜덤효과모형을 적용하여 각 연구의 표준화된 평균차 (HG)에 대한 출판편의를 알아보기 위해 깔때기 그림을 살펴보고 절단과 보충 과정을 통해 새로운 추정값을 구해보겠다.

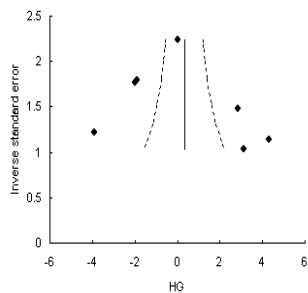


그림 3.5 체중의 깔때기 그림

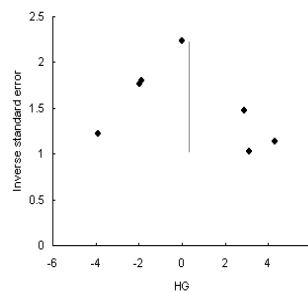


그림 3.6 체중의 절단과 보충

깔때기 그림은 y축과 평행한 직선은 메타분석 결과를 나타내며, 직선에 대하여 연구들이 위쪽으로 뿔쭈한 원 자료 모양을 이루고 있으면 편이가 존재하지 않는다고 할 수 있는데, 체중의 표준화된 평균차에 대한 깔때기 그림을 살펴보면 전체적으로 깔때기의 안쪽에 분포하지 않았지만 대칭적인 형태를 보이고 있다. 절단과 보충 그림에서 보정된 값은 원래 랜덤효과모형에서의 추정값인 0.3221이며 그에 대한 95% 신뢰구간은 (-1.635, 2.2792)이다.

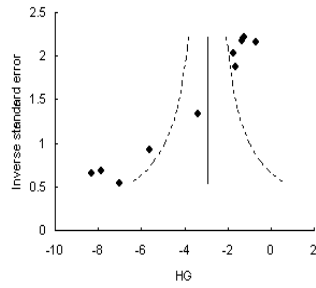


그림 3.7 혈당량의 깔때기 그림

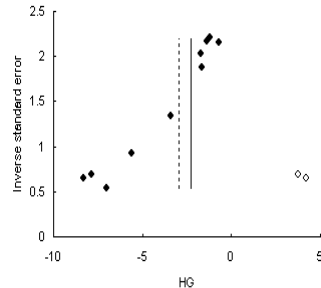


그림 3.8 혈당량의 절단과 보충

혈액 내 혈당량의 표준화된 평균차의 깔때기 그림은 직선에 대하여 깔때기 안쪽에 분포하지 않고, 또한 대칭성을 만족하지 않으므로 출판편의가 존재한다고 결론 내릴수 있다. 절단과 보충 그림에서 비대칭인 부분 2개의 연구에 대해 결측 자료로 취급하고, 제거된 자료들을 채워 넣는 방법을 통해 새롭게 수정한 값은 -2.2507이며 그에 대한 95% 신뢰구간은 (-3.3528, -1.1486)이다.

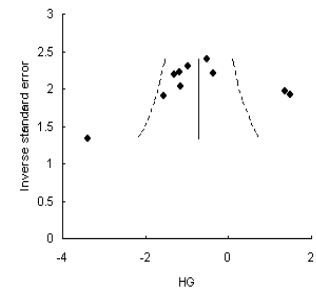


그림 3.9 콜레스테롤의 깔때기 그림

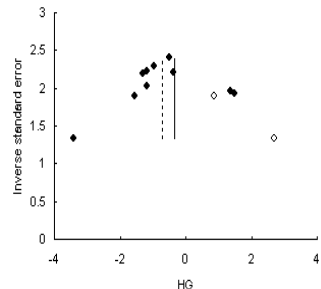


그림 3.10 콜레스테롤의 절단과 보충

콜레스테롤의 표준화된 평균차의 깔때기 그림은 대체적으로 깔때기 모양을 하고 있지만 약간의 치우침을 볼 수 있다. 절단과 보충 그림에서 비대칭인 2개의 연구에 대해 수정한 값은 -0.3439이며 그에 대한 95% 신뢰구간은 (-1.1154, 0.4276)이다.

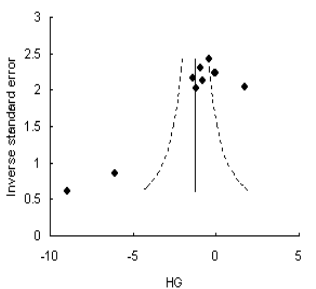


그림 3.11 트리글리세리드의 깔때기 그림

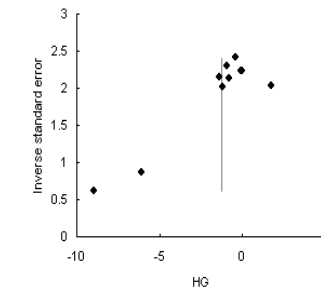


그림 3.12 트리글리세리드의 절단과 보충

트리글리세리드의 표준화된 평균차의 깔때기 그림은 한쪽으로 치우쳐 있음을 볼 수 있다. 절단과 보충 그림에서 보정된 값은 원래 랜덤효과모형에서의 추정값인 -1.2483이며 그에 대한 95% 신뢰구간은 (-2.2131, -0.2835)이다.

결론적으로 헤지의 표준화된 평균차 (HG)에서 고정효과모형을 적용한 결과 혈당량, 콜레스테롤, 트리글리세리드가 통계적으로 유의한 효과를 보였다. 동질성 검정을 실시해본 결과 모든 변수 체중, 혈액 내 혈당량, 콜레스테롤, 트리글리세리드 모두 동질성을 만족하지 않아 랜덤효과모형을 적용해 보았다. 랜덤효과모형에서는 혈액 내 혈당량과 트리글리세리드는 유의한 효과를 나타내었으며 체중과 콜레스테롤은 유의한 효과로 나타나지 않았다. 또한 메타회귀분석을 실시 해본 결과 프로폴리스의 투여량은 모든 효과에서 유의하지 않게 나타났으며 프로폴리스의 투여기간은 트리글리세리드를 제외한 나머지 3개의 효과크기에 대해 유의한 변수로 나타났다. 출판편의의 존재를 살펴보기 위해 각 효과들에 대해 깔때기 그림을 그려보았다. 그 결과 모든 변수에서 출판편의가 있는 것으로 나타났고 절단과 보충 방법을 통해 보정하여 새로운 값을 추정하였다. 체중과 트리글리세리드의 경우 랜덤효과모형에서의 헤지의 표준화된 평균차 (HG)로 병합한 효과크기와 같은 값으로 보정되었고, 혈액 내 혈당량과 콜레스테롤의 경우 각각 -2.9463에서 -2.2507로 -0.7169에서 -0.3439로 증가 하였다. 이번 연구를 통해 프로폴리스의 당뇨병에 대한 효과 중 체중의 변화에 있어 증가되었다는 보고와 감소된다는 상반되는 보고가 있어 프로폴리스의 체중의 변화에 있어 유의한 효과를 보기 어려웠지만, 혈당의 저하에 강력한 증거를 볼 수 있다. 프로폴리스의 투여는 혈당 저하의 효과가 있어 당뇨병의 치료적인 효과가 있는 것으로 판단된다.

참고문헌

- 최기현, 국세정 (2008). <MIX를 이용한 메타분석>, 자유아카데미, 서울.
- Celik, S., Erdogan, S. and Tuzcu, M. (2009). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) exhibits significant potential as an antidiabetic and liver-protective agent in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological Research*, **60**, 270-276.
- Cho, J. S., Kim, Y. H. and Kwon, M. S. (2005). Antibacterial effects of propolis extracts on pathogenic bacteria. *Journal of The East Asian Society of Dietary Life*, **15**, 457-464.
- Choi, H. J., Sim, S. B., Kim, N. J. and Kim, J. W. (1998). Studies on the efficacies of water extract of propolis. *The Journal of Applied Pharmacology*, **6**, 261-268.
- Chung, N. K., Lee, D. B., Cho, Y. C. and Ha, C. S. (2005). Hypoglycemic effects of propolis to the streptozotocin induced diabetic rats. *Korean Journal of Environmental Health*, **31**, 47-54.
- Fauliang, H. U., Hepburn, H. R., Xuan, H., Chen, M., Daya, S. and Radloff, S. E. (2005). Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and freeradicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, **51**, 147-152.
- Ha, I. (2008). A HGLM framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Journal of Korean Data & Information Science Society*, **19**, 1429-1440.
- Kook, S., Han, H., Kim, G. and Choi, K. (2008). The anti-hepatotoxic effect of ginseng in rats: Meta-analysis. *Journal of Korean Data & Information Science Society*, **19**, 937-949.
- Okutan, Huseyin, Ozcelik, Nurten, Yilmaz, H. R. and Uz, Efsan. (2005). Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clinical Biochemistry*, **38**, 191-196.
- Park, C. (2008). The development of relative interestingness measure for comparing with degrees of association. *Journal of Korean Data & Information Science Society*, **19**, 1269-1279.
- Park, C. and Kim, T. (2010). Order selection method for clinical pathway development in acute appendectomy. *Journal of Korean Data & Information Science Society*, **21**, 43-50.
- Park, S. H. and Min, T. S. (2009). Caffeic acid phenethyl ester ameliorates changes in IGFs secretion and gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, **78**, 1741-1747.
- Sterne, J. A. C. (2009). *Meta-analysis in Stata: An updated collection from the stata Journal*, StataCorp Lp, College Station, Texas.
- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A. and Song, F. (2000). *Methods for meta-analysis in medical research*, John Wiley & Sons, Ltd.

- Yoo, Y. K., Ro, J. S., Kim, J. S. and Chang, K. W. (1996). The antibacterial effects of some propolis constituents against *s. mutans*, lactobacilli and actinomyces. *Journal of The Korean Academy of Dental Health*, **20**, 65-74.

The anti-diabetic effect of propolis using Hedges' standardized mean difference

Mi Jin Kim¹ · Ki Heon Choi²

¹²Department of Information and Statistics, Duksung Women's University

Received 26 March 2010, revised 20 May 2010, accepted 23 May 2010

Abstract

The present study was carried out to summarize the effect of propolis in the diabetic rats by meta-analysis related studies. The association measure to test effect of propolis was Hedges's standardized mean difference between group of rats induced streptozotocin (STZ) or alloxan and group of rats induced STZ or alloxan treated with propolis about the considered 4 effect factors. In this particular fixed-effect model, blood glucose, Cholesterol, Triglyceride were significantly reduce. The case of heterogenous variable such as body weight, blood glucose, cholesterol, triglyceride, random-effect model was applied. In this model, blood glucose, triglyceride were decreased significantly in propolis treated group. According to the meta-regression analysis, period of injection was significant for body weight and blood glucose, cholesterol.

Keywords: Graph analysis, Hedges' standardized mean difference, meta regression analysis, propolis.

¹ Graduate student, Department of Information and Statistics, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea.

² Corresponding author: Professor, Department of Information and Statistics, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea. E-mail: khchoi@duksung.ac.kr