

한약 복용이 제 2형 당뇨 환자의 혈당 변화에 미치는 영향 : 후향적 차트 리뷰

유창환, 강성우, 홍성은, 김관일, 정희재, 이범준
경희대학교 대학원 임상한의학과 폐계내과학교실

The Effect of Herbal Medicine on Blood Glucose in Type 2 Diabetes Patients: A Retrospective Study

Chang-hwan Yu, Sung-woo Kang, Sung-eun Hong, Kwan-il Kim, Hee-jae Jung, Beom-joon Lee
Division of Allergy, Immune and Respiratory System, Dept. of Internal Medicine,
College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to evaluate the effect of herbal medicine on blood glucose in diabetic patients.

Methods: The subjects were patients with diabetes mellitus (DM) who had been admitted to Kyung Hee University Korean Medicine Hospital for more than 8 weeks for a primary diagnosis other than DM and who had taken herbal medicine for more than 8 weeks from January 2010 to February 2020. The medical records were analyzed retrospectively to confirm the characteristics of the subjects, and examination results included hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine. Changes in HbA1c before and after taking herbal medicine and changes according to subgroups were analyzed.

Results: A total of 149 subjects with type 2 DM were selected as participants. After taking the herbal medicine, the HbA1c value was significantly decreased, and the statistical significance was maintained even when the effect of controlling antidiabetic agents was excluded. The decrease in HbA1c was higher in the poor glycemic control group. Liver and kidney functions did not show any significant changes after taking the herbal medicine.

Conclusions: Administration of herbal medicine for a long period of 8 weeks or longer did not increase HbA1c in patients with DM complicated by other various diseases.

Key words: diabetes mellitus (DM), herbal medicine, blood glucose, Hemoglobin A1c (HbA1c)

1. 서론

당뇨병은 전세계적으로 지속적인 유병률 증가를 보이고 있는 만성 질환으로, 우리나라에서도 30세 이상 성인에서의 유병률이 2001년 8.6%에서 2013년 11.1%¹, 2018년 13.8%²로 지속적으로 증가하는 경향을 보이고 있다. 이처럼 유병률이 증가함에 따라

· 투고일: 2020.11.06, 심사일: 2020.12.21, 게재확정일: 2020.12.21
· Corresponding author: Beom-joon Lee Division of Allergy, Immune and Respiratory System, Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23 Kyunghaedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, Republic of Korea
TEL: 02-958-9146 FAX: 02-3457-9001
E-mail: franchisjun@naver.com

서 당뇨병 환자가 한의의료기관에 방문하는 비율 역시 증가할 것으로 생각된다.

2017년에 이루어진 한방의료이용실태조사³에 따르면, 한약은 한의의료기관을 방문한 환자의 65.6% (탕약 39.2%, 한약제제 26.4%)가 복용한 경험이 있을 만큼 한의치료를 있어서 흔하게 이용되는 치료법 중 하나이며, 당뇨병 환자의 합병증 예방을 위한 혈당 관리에 있어서도 한약 치료는 좋은 효과를 기대할 수 있음이 보고되고 있다^{4,5}.

그러나 당뇨병 환자에게 당뇨병 이외의 질환을 치료하기 위하여 한약을 복용하게 하는 경우 혈당에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 부족한 상태이다. 당뇨병 환자에게 타 질환 치료 목적으로 한약을 복용하게 하였을 때 혈당이 증가하는 경향을 보였다는 연구⁶가 있는 반면, 뇌혈관질환 예방 목적으로 한약을 복용한 대상자의 혈당 변화를 분석한 결과 큰 변화가 없었다는 보고⁷도 존재하나, 모두 소규모의 단기간 관찰 연구라는 한계가 있었다. 이 외에도 몇몇 논문에서 당뇨병 환자의 한약 복용이 고혈당을 유발한다거나⁸, 다른 동반 질환을 유발할 수 있다⁹는 서술을 찾아볼 수 있었다. 그러나 아직까지 당뇨병 환자에게 장기간의 한약 투여 시 혈당의 변화를 관찰한 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는, 당뇨 이외의 주진단으로 입원하여 8주 이상 장기간 한약을 복용한 당뇨 환자를 대상으로 한약 복용 전후의 당화혈색소(hemoglobin A1c, 이하 HbA1c)의 변화를 통해 한약 복용이 혈당 변화에 미치는 영향과, 대상자의 특성에 따라 변화 정도에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

II. 방 법

1. 연구 설계

본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 차트 리뷰 연구로, 경희대학교 한방병원 임상시험윤리위원회에서 심의, 승인을 받은 후 진행하였다(IRB No. KOMCIRB 2020-08-005).

2. 연구 대상

2010년 1월부터 2020년 2월까지 경희대학교 한방병원에 입원한 환자들을 대상으로 하였다. 대상자들 중 입원 부진단명에 당뇨병(제 7차 한국표준질병사인분류 E10-14)이 있으며, 8주 이상 입원하여 8주 이상 한약을 복용하였고, 한약 복용 전후의 HbA1c 검사 결과를 확인 할 수 있으며, HbA1c 검사 간격이 8주 이상인 경우를 연구 대상으로 선정하였다. 당뇨병이 주진단명이거나 입원 기간이 8주 미만인 경우, 입원 기간이 8주 이상이라도 한약 복용 기간이 8주 미만인 경우, 한약 복용 전후의 HbA1c 검사 결과를 확인할 수 없는 경우, 한약 복용 전후의 HbA1c 검사 간격이 8주 미만인 경우는 제외하였다.

3. 연구 방법

연구대상의 의무기록을 이용하여 인구사회학적 정보(성별, 연령, 신장, 체중)와 과거력, 주진단명, 당뇨병 이환기간, 약제 처방 내역 및 검사 결과에 대한 정보를 수집하였다.

한약 복용이 당뇨 환자의 혈당 변화에 미치는 영향을 알아보기 위하여 선정된 연구대상자들의 입원 및 퇴원 시점에 시행한 HbA1c 검사 결과를 전후 비교하였다. 이 때, 한약 복용 이전의 검사 결과는 입원일 전후 7일 이내의 검사 결과를 우선적으로 사용하였으며, 해당 기간 내의 검사 결과가 없는 경우 이전 연구들^{10,11}을 참고하여 입원일 이전 4주 이내에 시행한 검사 결과까지 포함하였다. 한약 복용 이후의 검사 결과는 퇴원일 전후 7일 이내에 시행한 검사 결과를 이용하였고, 퇴원 시점의 결과값이 없는 경우에는 한약 복용 8주 이후에 시행한 검사 결과를 이용하였다.

연구 대상자들의 특성에 따라 HbA1c 값과 한약 복용 전후 변화량에 차이가 있는지 알아보기 위하여 이전 연구들^{12,13}을 참고하여 집단을 나누어 군별로 분석을 시행하였다. 초기 HbA1c 값은 6.5% 미만인 경우를 조절군, 6.5% 이상인 경우를 비조절

군으로 구분하였고¹⁴, 체질량지수(Body Mass Index, 이하 BMI)는 23 kg/m²을 기준으로 미만인 군을 정상군, 이상인 군을 과체중군으로 분류하였다¹⁵. 입원 시점의 지질 검사 결과는 각각 총 콜레스테롤(Total cholesterol, 이하 TC) 200 mg/dL, 중성지방(Triglyceride, 이하 TG) 150 mg/dL, 저밀도콜레스테롤(Low density lipoprotein cholesterol, 이하 LDL) 100 mg/dL, 고밀도콜레스테롤(High density lipoprotein cholesterol, 이하 HDL) 40 mg/dL을 기준으로 군을 나누었으며¹⁶, 이 외 성별, 연령, 이환 기간, 당뇨병 약제의 종류에 따라서도 차이가 있는지 분석하였다.

마지막으로, 한약 복용의 안전성을 알아보기 위하여 입원 시점과 퇴원 시점 7일 전후로 간기능 및 신기능 검사 결과를 시행한 경우 검사 결과에 차이가 있는지 평가하였다. 간기능의 평가에는 Aspartic aminotransferase(AST), Alanine aminotransferase (ALT)¹⁷, 신기능의 평가에는 Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine을 이용하였다¹⁸.

4. 통계 처리

통계 처리에는 PASW(Predictive Analytics Software) Statistics 18(SPSS Inc.)을 사용하였으며, 정규성 검정을 통해 정규성을 만족한 경우 모수적 검정,

정규성을 만족하지 못하는 경우 비모수적 검정을 시행하였다. 자료에 따라서 모수적 검정에는 Independent sample t-test, Paired t-test, 비모수적 검정으로는 Mann-Whitney U-test, Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 각 검사 결과는 평균±표준편차(Mean ±Standard Deviation)로 표시하였으며, 소수점 둘째 자리에 맞춰 반올림하였다. 검정유의도(p-value)는 신뢰도 95%에서 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상의 일반적 특성

2010년 1월부터 2020년 2월까지 경희대학교 한방병원에 8주 이상 입원한 당뇨병 환자는 633명이었다. 이들 중 선정 및 제외 기준을 만족하여 연구 대상으로 선정된 환자는 남자 72명, 여자 77명으로 총 149명이었으며, 모두 2형 당뇨병이었다. 대상자들의 평균 나이는 68.92세였으며, HbA1c 측정 사이 한약을 복용한 기간의 평균값은 97.83일이었다. 주진단명으로는 뇌경색 및 뇌출혈과 그로 인한 후유증이 132명(88.6%)으로 가장 많은 비중을 차지하였다(Table 1).

Table 1. Demographic, Clinical Characteristics of Participants

Characteristics		Value (Mean±S.D.)
Age (years)		68.92±11.18
Sex (No.)	Male	72
	Female	77
HbA1c (No.)	≥6.5%	95
	<6.5%	54
HbA1c (%) (n=149)		7.10±1.42
Height (cm) (n=148)		161.74±8.02
Weight (kg) (n=148)		61.51±11.19
BMI (kg/m ²) (n=148)		23.46±3.53
Diabetes duration (years) (n=131)		7.27±7.44
Duration of taking herbal medicine (days)		97.83±59.18
Primary diagnosis (No.)	Cerebral infarction (include sequelae)	86
	Cerebral hemorrhage (include sequelae)	46
	Moyamoya disease	2
	Parkinsonism	2
	Compressive myelopathy	2
	Coxarthrosis	1
	Herniation of nucleus pulposus of lumbar spine	1
	Sprain and strain of cervical spine	1
	Functional dyspepsia	1
	Brain tumor	1
	Fracture of femur	1
	Ramsay Hunt syndrome	1
	Lymphoma	1
	Compression fraction	1
	Hypoxic brain injury	1
Guillain Barre syndrome	1	

HbA1c : hemoglobin A1c, BMI : body mass index

2. 초기 HbA1c 특성 분석

하위 군별로 한약 복용 전 HbA1c 값에 차이가 있는지 분석하였다. 그 결과 고콜레스테롤군(p=0.041), 고TG군(p=0.042), 고LDL군(p=0.034), 65세 미만

군(p=0.006), 인슐린 사용군(p<0.001)에서 HbA1c 값이 유의하게 높았다. 7년 이상의 이환기간(p=0.083), 과체중군(p=0.076)에서도 HbA1c 값이 높게 측정되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2).

Table 2. Difference of Baseline HbA1c according to Demographic, Clinical Characteristics

Characteristics			Baseline HbA1c (%)	p-value ^a
Duration of diabetes (year)	<7	n = 71	6.98±1.34	0.083
	≥7	n = 60	7.30±1.55	
BMI (kg/m ²)	<23	n = 72	6.93±1.43	0.076
	≥23	n = 76	7.25±1.41	
TC (mg/dL)	<200	n = 115	7.12±1.45	0.041*
	≥200	n = 12	8.00±1.67	
TG (mg/dL)	<150	n = 86	6.95±1.33	0.042*
	≥150	n = 41	7.62±1.62	
LDL (mg/dL)	<100	n = 82	6.95±1.31	0.034*
	≥100	n = 44	7.59±1.65	
HDL (mg/dL)	<40	n = 82	7.09±1.45	0.286
	≥40	n = 43	7.36±1.51	
Sex	Male	n = 72	6.98±1.43	0.227
	Female	n = 77	7.21±1.41	
Age (year)	<65	n = 49	7.75±1.87	0.006**
	≥65	n = 100	6.78±1.00	
Type of antidiabetic drugs in hospital	No medicine or oral agents	n = 99	6.73±0.96	<0.001**
	Insuline	n = 50	7.83±1.85	

BMI : body mass index, TC : total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL : low density lipoprotein cholesterol, HDL : high density lipoprotein cholesterol

*p<0.05, **p<0.01

^a Wilcoxon singed rank test

3. 한약 복용에 따른 HbA1c 변화

1) 한약 복용 전후 HbA1c 변화
8주 이상 한약을 복용한 149명을 대상으로 HbA1c 값에 차이가 있는지 비교한 결과, 한약 복용 이후

HbA1c 값이 유의하게 감소하였다(p<0.001). 12주 이상 복용한 63명만을 대상으로 분석하였을 때에도 유의하게 감소하는 경향을 보였다(p<0.001)(Table 3).

Table 3. Comparison of HbA1c Before and After Taking Herbal Medicine (All Participants)

	Baseline	End point	Change From baseline in HbA1c	p-value
HM after ≥8 weeks HbA1c (n=149)	7.10±1.42	6.11±0.64	-0.98±1.43	<0.001 ^{a**}
HM after ≥12 weeks HbA1c (n=63)	6.80±1.28	5.98±0.63	-0.82±1.43	<0.001 ^{b**}

HbA1c : hemoglobin A1c, HM: herbal medicine

**p<0.01

^a Paired t-test

^b Wilcoxon singed rank test

2) 특성에 따른 HbA1c 변화량
 8주 이상 한약을 복용한 사람들을 하위 그룹으로 분류하여, 그룹에 따라 변화량에 차이가 있는지 분석한 결과 HbA1c가 모든 군에서 감소하는 경향을 보였다. 혈당 비조절군(HbA1c≥6.5%)(p<0.001),

인슐린 사용군(p=0.001), 65세 미만(p=0.001), 고중성지방군(TG≥150)(p=0.030), 과체중군(BMI≥23)(p=0.038)에서 그렇지 않은 군에 비하여 HbA1c 값이 보다 더 감소하는 경향을 보였으며 통계적으로 유의하였다(Table 4).

Table 4. Comparison of Change of HbA1c according to Demographic, Clinical Characteristics (All Participants)

Characteristics			Change from baseline in HbA1c	p-value ^a
HbA1c (%)	<6.5	n = 54	-0.04±0.67	<0.001**
	≥6.5	n = 95	-1.52±1.46	
Duration of diabetes (year)	<7	n = 71	-1.02±1.30	0.566
	≥7	n = 60	-1.05±1.52	
BMI (kg/m ²)	<23	n = 72	-0.76±1.47	0.038*
	≥23	n = 76	-1.20±1.37	
TC (mg/dL)	<200	n = 115	-1.04±1.44	0.271
	≥200	n = 12	-1.57±1.63	
TG (mg/dL)	<150	n = 86	-0.85±1.30	0.030*
	≥150	n = 41	-1.52±1.62	
LDL (mg/dL)	<100	n = 82	-0.91±1.27	0.224
	≥100	n = 44	-1.37±1.71	
HDL (mg/dL)	<40	n = 82	-0.99±1.46	0.496
	≥40	n = 43	-1.23±1.44	
Sex	Male	n = 72	-0.83±1.41	0.205
	Female	n = 77	-1.13±1.43	
Age (year)	<65	n = 49	-1.72±1.83	0.001**
	≥65	n = 100	-0.62±1.01	
Type of antidiabetic drugs in hospital	No medicine or oral agents	n = 99	-0.67±0.94	0.001**
	Insuline	n = 50	-1.61±1.95	

HbA1c : hemoglobin A1c, BMI : body mass index, TC : total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL : low density lipoprotein cholesterol, HDL : high density lipoprotein cholesterol

*p<0.05, **p<0.01

^a Mann-Whitney U-test

4. 입원 기간 내 동일한 당뇨 약제를 복용한 환자들의 HbA1c 변화

연구 대상에 포함된 149명 중, 입원 전후 항당뇨병제의 용량 변화가 없는 환자들만을 따로 분류하여 입원 전후의 HbA1c 변화량과 군 별 하위 분석을 시행하였다. 분석에 포함된 환자는 총 33명이었

으며, 26명은 경구약 복용군, 7명은 약제 미복용군이었다. 경구약 복용군 중 13명은 1종류, 10명은 2종류, 3명은 3종류의 약제를 복용하였다.

1) 입원 기간 내 동일한 당뇨 약제를 복용한 환자들의 한약 복용 전후 HbA1c 변화

항당뇨병제의 용량 변화가 없었던 33명을 대상

으로 한약 복용 전후의 HbA1c 값을 분석한 결과, 한약 복용 이후 HbA1c 값이 유의하게 감소하였다 ($p=0.001$)(Table 5).

2) 입원 기간 내 동일한 당뇨 약제를 복용한 환자들의 특성에 따른 HbA1c 변화량

항당뇨병제 용량 변화가 없는 33명을 대상으로,

하위 그룹에 따라 HbA1c 변화량에 차이가 있는지 분석하였다. 그 결과 혈당 비 조절군($HbA1c \geq 6.5\%$) 이 조절군($HbA1c < 6.5\%$)에 비해 보다 더 많은 감소량을 보였으며($p < 0.001$), 그 외 그룹에서는 차이가 없었다(Table 6).

Table 5. Comparison of HbA1c Before and After Taking Herbal Medicine (Participants Who Have No Change of Antidiabetic Drugs)

	Baseline	End point	Change from baseline in HbA1c	p-value ^a
HbA1c (n=33)	6.63±1.01	6.14±0.51	-0.49±0.86	0.001**

HbA1c : hemoglobin A1c

** $p < 0.01$

^a Wilcoxon signed rank test

Table 6. Comparison of Change of HbA1c according to Demographic, Clinical Characteristics (Participants Who Have No Change of Antidiabetic Drugs)

Characteristics			Change from baseline in HbA1c	p-value ^a
HbA1c (%)	<6.5	n = 15	-0.04±0.42	<0.001**
	≥6.5	n = 18	-0.87±0.95	
Duration of diabetes (year)	<7	n = 21	-0.52±1.01	0.374
	≥7	n = 8	-0.54±0.59	
BMI (kg/m ²)	<23	n = 15	-0.55±1.08	0.735
	≥23	n = 18	-0.45±0.65	
TC (mg/dL)	<200	n = 25	-0.60±0.93	0.171
	≥200	n = 2	0.05±0.35	
TG (mg/dL)	<150	n = 21	-0.62±0.99	0.397
	≥150	n = 9	-0.24±0.61	
LDL (mg/dL)	<100	n = 18	-0.62±0.97	0.573
	≥100	n = 12	-0.34±0.79	
HDL (mg/dL)	<40	n = 23	-0.47±0.65	0.302
	≥40	n = 6	-0.65±1.67	
Sex	Male	n = 17	-0.44±1.07	0.465
	Female	n = 16	-0.55±0.59	
Age (year)	<65	n = 11	-0.79±1.32	0.749
	≥65	n = 22	-0.35±0.47	
Type of antidiabetic drugs in hospital	No medicine	n = 7	-0.17±0.55	0.503
	Oral agent	n = 26	-0.58±0.91	

HbA1c : hemoglobin A1c, BMI : body mass index, TC : total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL : low density lipoprotein cholesterol, HDL : high density lipoprotein cholesterol

** $p < 0.01$

^a Mann-Whitney U-test

5. 한약 복용 전후 간기능, 신기능 변화

장기간 한약 복용의 안전성을 확인하기 위하여 한약 복용 전후의 AST, ALT, BUN, Creatinine 변화를 관찰하였다. 입퇴원 시점의 AST, ALT를 비

교할 수 있었던 환자는 88명, BUN, Creatinine을 비교할 수 있었던 환자는 98명이었으며, 한약 복용 전후에 변화가 있는지 분석하였다. 그 결과 퇴원 시점의 값이 전반적으로 감소하였다(Table 7).

Table 7. Comparison of Liver and Kidney Function Before and After Taking Herbal Medicine

	Baseline	End point	p-value ^a
AST (U/L) (n=88)	26.86±13.46	24.93±17.98	0.038*
ALT (U/L) (n=88)	22.78±14.78	18.69±11.29	0.051
BUN (mg/dL) (n=98)	18.32±9.09	15.30±6.77	0.001**
Creatinine (mg/dL) (n=98)	0.61±0.22	0.58±0.21	0.055

AST : aspartic aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, BUN : blood urea nitrogen

*p<0.05, **p<0.01

^a Wilcoxon signed rank test

IV. 고찰

당뇨병 환자의 혈당 조절은 질환 관리에 있어서 필수적이며, 이를 위하여 약물 복용 뿐만 아니라 적절한 식사, 운동, 체중 조절 등의 전반적인 관리가 요구된다¹⁹. 또한, 약제로 인해서도 고혈당이 유발될 수 있기 때문에²⁰, 당뇨병 환자의 타 질환 치료를 위해 약물을 추가하는 경우에도 혈당 변화에 대한 주의 깊은 감시와 정기적인 검사를 시행해야 한다.

마찬가지로 한약 또한 당뇨 환자에게 투여할 경우, 당뇨 환자의 혈당에 문제가 없는지 면밀한 관찰이 필요하다. 그러나 당뇨병이 아닌 타 질환 치료의 목적으로 한약을 복용하는 경우 혈당에 어떠한 영향을 미치는지는 아직까지 명확히 알려진 바 없어, 당뇨 환자의 혈당 관찰 지표 중 하나인 HbA1c를 이용하여 한약 복용이 당뇨병 환자의 혈당에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 일반적으로 HbA1c를 이용한 혈당 변화 평가는 연구 기간이 12주 이상일 경우에 사용하도록 권고하고 있으나²¹, 약제 변경 이후 발생하는 HbA1c 값의 변화 대부분이 8주 이내에 발생하는 것으로 알려져 있

기 때문에²² 본 연구에서는 8주 이상 한약을 복용한 환자들을 대상으로 포함하였다.

선정 및 제외 기준을 만족한 대상자들의 한약 복용 전후 HbA1c 값을 비교한 결과, 8주 이상 한약을 복용한 이후 HbA1c가 0.98% 감소한 것으로 나타났으며, 한약을 12주 이상 복용한 경우만을 따로 분석하였을 때에도 HbA1c가 0.82% 감소하였다. 이러한 변화가 입원 중 혈당 감시를 통한 항당뇨병제의 조절에 기인하였을 가능성을 배제하기 위하여 입퇴원 시점의 혈당강하제 용량에 변화가 없었던 환자 33명을 대상으로 분석을 시행하였을 때에도 HbA1c가 0.49% 감소하여, 일관되게 감소하는 경향을 보였다. 이처럼 혈당강하제의 효과를 배제한 상태에서도 HbA1c가 감소한 이유는, 한약 투여로 인하여 전반적인 신체 상태가 개선되면서 나타난 변화일 가능성이 있다. 그러나, 입원 중 이루어지는 규칙적인 식사와 식이 조절로도 HbA1c가 0.5~2.6% 가량 감소할 수 있음이 보고되어 있으며¹⁹, 이는 본 연구에서 관찰된 HbA1c의 감소량(0.49~0.98%)과 유사한 범위를 보인다. 이 외에도, 정기적인 투약 등의 환자 관리로 인한 혈당 감소 가능성도 배제할 수 없다. 이러한 요인들을 고려하였을 때, 본

연구에서 관찰된 HbA1c의 개선이 한약 복용에 의한 것이라고 보기에는 한계가 있다. 다만, 당뇨 이외의 질환 치료 목적으로 사용된 한약 복용이 당뇨 환자의 혈당 악화를 유발하지는 않는다고 할 수 있다.

이는 앞서 언급하였던 차 등⁷의 연구결과와 유사하고, 신 등⁶의 연구와는 상반된 결과로, 이러한 차이는 한약 복용 기간, 연구 대상자의 수와 특성, 혈당 평가에 사용한 지표 등의 차이에서 기인한 것으로 생각된다. 따라서 선행 연구들과의 직접적인 비교는 어려우나, 본 연구의 대상자가 보다 더 많고, 한약의 복용 기간이 8주 이상이며, HbA1c를 이용하여 한약이 당뇨병 환자의 혈당에 미치는 장기적인 효과를 평가하였다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 생각된다.

한약 복용에 따른 혈당 강하 효과가 환자의 특성에 따라 차이가 있는지 알아보고자, 군을 나누어 환자 특성 별 초기 HbA1c 값과 한약 복용 전후 HbA1c의 변화량을 비교하였다. 그 결과 초기 HbA1c 값은 이전 연구들과 유사하게^{12,13} 고콜레스테롤, 고TG, 고LDL, 65세 미만, 인슐린 사용군에서 그렇지 않은 군에 비해 더 높게 나타났다. 이중, 인슐린 사용군에서 초기 HbA1c가 높은 것은 임상적으로 당뇨병 환자의 혈당 관리에 있어서 인슐린 치료가 경구 혈당강하제로 혈당 조절이 충분히 이루어지지 않을 경우에 사용¹⁴되는 것과 관련된 것으로 보인다. 이상지질혈증의 경우 2형 당뇨병의 발생 요인인 인슐린 저항성과 연관되어 있어²³, 인슐린 저항성이 높을수록 고혈당과 이상지질혈증을 보일 가능성이 높아지게 된다. 이러한 이유로 이상지질혈증군의 초기 HbA1c 값이 높게 나타난 것으로 생각된다. 65세 미만의 청장년층에서 고혈당이 나타나는 이유에 대해서는 아직 명확하게 알려진 바는 없으나, 질병 관리에 대한 순응도나 생활 습관에 기인한 것으로 추정된다. 고령 환자는 질병 관리에 대한 동기가 크고 식이와 약물 치료를 준수할 가능성이 높으나, 상대적으로 젊은 환자의 경우 약 복용이 부적절하여 혈당 관리가 잘 이

루어지지 않을 수 있다²⁴. 이 외에도 국내의 조사에서 65세 미만의 아침 식사 결식률이 65세 이상의 결식률에 비하여 더욱 높게 나타난 바 있는데², 아침 결식률이 높을수록 혈당 조절이 잘 이루어지지 않기 때문에²⁵ 이러한 식습관이 본 연구에서 관찰된 65세 미만의 고혈당에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 이 외에도 기존 연구^{12,13}에서 HbA1c 값이 통계적으로 유의미한 차이를 보였던 긴 이환 기간과 높은 BMI 군에서, 통계적으로 유의하지는 않았으나 초기 HbA1c가 더 높게 나타나는 경향을 보였다. 이환 기간이 길어짐에 따라 체내에서 혈당 조절에 관여하는 베타 세포의 기능이 점진적으로 감소하며²⁶, BMI가 높아질수록 인슐린 저항성 또한 증가한다는 것이 알려져 있어²⁷, 이러한 이유로 이환기간이 길고 BMI가 높을수록 HbA1c가 높게 측정된 것으로 생각된다.

특성에 따른 한약 복용 전후의 HbA1c 변화량 비교에서는, 모든 군에서 HbA1c가 감소하는 경향을 보였다. 그 중 149명 전체를 대상으로 한 분석에서는 혈당 비조절군, 65세 미만군, 인슐린 사용군에서 그렇지 않은 군에 비하여 통계적으로 유의하게 더 큰 감소량을 보였으며, 당뇨병 약제에 변화가 없는 대상자만을 분석하였을 때에는 혈당 조절군과 비조절군 사이에서만 차이를 나타내었다. 공통적으로 혈당 비조절군에서 더 높은 감소량을 보인 이유로는 우선, 혈당 비조절군의 초기 HbA1c 값이 높았다는 점을 들 수 있다. 초기 값이 높게 측정된 만큼 개선의 여지도 많은데, 일례로 식이 조절을 통한 HbA1c 감소의 경우 당뇨병 환자는 0.5~2.6% 정도 감소한다고 알려져 있으나¹⁹, 당뇨병 전 단계에서는 0.19%만 감소²⁸되었음이 보고된 바 있다. 이 외에도 본 연구 대상자 모두가 입원 환자이며, 그 중 약 89%가 뇌혈관질환 및 그로 인한 후유증 환자라는 점도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 입원 기간 중에는 정기적인 혈당 관찰이 이루어지기 때문에 당뇨병 약제의 변경 혹은 추가가 쉽게 이루어질 수 있으며, 뇌혈관질환 환자의 경우

부적절한 혈당 관리가 좋지 않은 예후와 연관되어 있어 엄격한 혈당 관리가 권고되고 있다^{29,30,31}. 이러한 이유들로 혈당 비조절군의 HbA1c 감소량이 더 크게 나타난 것으로 보인다. 연령에 따라 감소량에 차이가 나타난 것은 고령의 경우 저혈당증에 빠지기 쉬워 젊은 연령에 비하여 덜 엄격한 혈당 관리가 권고³²되고, 65세 이상군의 초기 HbA1c 값이 6.78%로 저연령군의 7.75%에 비하여 비교적 낮게 측정되어 큰 감소량을 보이기 어려웠기 때문으로 생각되며, 약제에 따른 차이의 경우 일반적으로 인슐린의 혈당 강하 효과가 경구 약물에 비하여 더 높기 때문에 나타난 결과로 보인다.

이상의 논의를 통하여, 당뇨 환자에게 다른 질환 치료 목적으로 장기간 한약을 투여할 경우 HbA1c에 악영향을 미치지 않고, 경우에 따라서는 개선을 보일 수도 있으며, 개선의 정도는 혈당 비조절군에서 더 크게 나타남을 확인할 수 있었다. 안전성 측면에서도 간기능과 신기능에 영향을 미치지 않아, 장기간 한약 투여의 안전성도 확인되었다.

그러나 본 연구에는 몇 가지 한계점이 존재하는데, 의무기록을 활용한 후향적 연구로서 입원 이전에 이루어진 항당뇨병제의 변화나 입원 중의 체중 변화 등 혈당 변화에 영향을 미칠 수 있는 다른 여러 요인들을 배제할 수 없었으며, 당뇨 약제에 변화가 없었던 일부 대상자들을 따로 분석하여 한약 복용 이후 나타난 HbA1c의 감소를 확인하였으나, 전체 대상자들을 고려하였을 때에는 일부 환자에서 조금 더 정밀한 혈당 감시와 관리가 이루어졌기 때문에 한약 단독으로 혈당 변화에 미치는 영향을 판단하기 어려운 측면이 있었다는 것이다. 이외로 HbA1c의 평가 기간이 8주 이상이었기 때문에, 해당 기간 사이에 환자의 증상 변화에 따른 주 처방의 가감이나 변경, 부 처방의 변경 등이 이루어져 특정 처방이나 한약재의 종류에 따라 혈당 변화에 차이가 있는지 비교하여 알아볼 수 없었던 점 또한 한계점이라 할 수 있다. 향후 이러한 한계점을 보완하여 투여되는 한약이나 항당뇨병제

등의 변수를 일정하게 유지하는 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

그러나 이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 당뇨병 환자가 당뇨 이외의 질환 치료를 목적으로 한약을 장기간 복용하였을 때의 혈당 변화를 평가한 최초의 연구로서 전문가의 의학적 관리와 생활 습관 지도 하에 한약을 복용할 경우 HbA1c에는 별다른 영향을 미치지 않으며 오히려 감소시킬 수 있음을 보였다는 점에서 의의가 있다. 본 연구 결과를 통하여 당뇨병을 기저질환으로 가지고 있으면서 타 질환 치료를 위하여 한약을 투여 받는 환자의 복용 지도에도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

2010년 1월 1일부터 2020년 2월 29일까지 경희대학교 한방병원에 당뇨 이외의 주진단으로 입원한 당뇨병 환자를 대상으로, 당뇨 이외의 질환 치료를 목적으로 8주 이상 한약을 복용하였을 때 나타나는 혈당 변화를 알아보기 위하여 한약 복용 전후 HbA1c 값을 분석하였다. 그 결과 한약 복용 이후 HbA1c 값이 유의하게 감소하였으며, 당뇨병 약제의 조절로 인한 영향을 배제하였을 때에도 동일한 결과를 보였다. HbA1c의 감소량은 혈당 비조절군에서 더 높았다. 결론적으로, 타 질환 치료 목적이더라도 한의사의 지도 및 관리 하에 한약을 복용할 경우 당뇨 환자의 HbA1c에 악영향을 미치지 않고 개선될 가능성이 있으며, 간기능, 신기능 면에서 안전하다는 점을 확인하였다.

참고문헌

1. Noh J. The Diabetes Epidemic in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* 2016;31(3):349-53.
2. Ministry of Health and Welfare Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea

- Health Statistics 2018: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VII-3). Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention: 2019. https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub04/sub04_03.do
3. National Institute for Korean Medicine Development. Basic Report on the Survey of Korean Medicine in 2017. National Institute for Korean Medicine Development. Published 2018. Accessed September 25, 2020. http://www.koms.or.kr/board/researchReport/view.do?post_no=45&menu_no=21
 4. Tian J, Lian F, Yu X, Cui Y, Zhao T, Cao Y, et al. The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Decoction in Type 2 Diabetes: A 5-Year Retrospective Study. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2016;2016:5473015.
 5. Jin D, Tian J, Bao Q, Zhang H, Ding Q, Lian F, et al. Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes? A System Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2019;2019:1825750.
 6. Shin H, Moon B, Kim D, Shin S, Han M, Choi J, et al. The Effect of General Herb Medications on The Blood Glucose Level of 26 Diabetes Mellitus Patients. *J Soc Stroke Korean Med* 2002;3(1):27-33.
 7. Cha J, Kim W. Clinical Effect of Korean Medical Treatments on Stroke in a Public Health Center. *J Int Korean Med* 2020;41(2):111-21.
 8. Chung EJ, Kim MJ, Seo YT, Ha BW, Yim CM, Ham YH. Limb hematoma and acute compartment syndrome following acupuncture in a type 2 diabetic. *Korean J Med* 2008; 75(3):862-5.
 9. Ahn CW. Prescribing Guidelines for type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Korean J Clin Geriatr* 2005;6(3):347-51.
 10. Peel R, Hure A, Wiggers J, McEvoy M, Holliday E, Searles A, et al. Zinc in Preventing the Progression of pre-Diabetes (ZIPPeD Study) - study protocol for a randomised placebo-controlled trial in Australia. *Trials* 2019;20(1):219.
 11. Kang BK, An SH, Kim JY, Gwak HS. Comparisons of Efficacy between Dapagliflozin and Sitagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Korean J Clin Pharm* 2017;27(2):99-104.
 12. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A, Ji M. Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: A longitudinal study. *BMC Public Health* 2005;5(1):36.
 13. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):84-9.
 14. Kim MK, Ko SH, Kim BY, Kang ES, Noh J, Kim SK, et al. 2019 Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2019;43(4):398-406.
 15. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2019; 28(1):40-5.
 16. Committee for the Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia. 2015 Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia: Executive Summary (English Translation). *Korean Circ J* 2016;46(3):275-306.
 17. Yun YJ, Shin BC, Shin WJ, Jang IS. Suggestion of Herbal Medicine-Induced Liver Injury Investigation

- Forms for Improving the Research Quality of Herbal Safety. *J Int Korean Med* 2009;30(1):181-90.
18. Duarte CG, Preuss HG. Assessment of renal function-glomerular and tubular. *Clin Lab Med* 1993;13(1):33-52.
 19. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110(12):1852-89.
 20. Yi D, Kang YH. Drug-Induced Diabetes Mellitus. *J Korean Diabetes* 2017;18(3):160-8.
 21. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicines Agency 2018. Published 2018. Accessed September 24, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus>
 22. Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. *PLoS One* 2014;9(3):e92458-e92458.
 23. Vijayaraghavan K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 2010;9(1):144.
 24. El-Kebbi IM, Cook CB, Ziemer DC, Miller CD, Gallina DL, Phillips LS. Association of younger age with poor glycemic control and obesity in urban african americans with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163(1):69-75.
 25. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, et al. Association between eating behavior and poor glycemic control in Japanese adults. *Sci Rep* 2019;9(1):3418.
 26. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med* 2020;132(8):676-86.
 27. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:587-91.
 28. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, Winkle PJ. The Effect of Medical Nutrition Therapy by a Registered Dietitian Nutritionist in Patients with Prediabetes Participating in a Randomized Controlled Clinical Research Trial. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(11):1739-48.
 29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418.
 30. Wu TY, Putaala J, Sharma G, Strbian D, Tatlisumak T, Davis SM, et al. Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8):e005760.
 31. Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E, et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke* 2016;47(3):682-8.
 32. Mellitus AGSEP on C of OA with D, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(11):2020-6.