

## 제 2형 당뇨병 환자에서 D-chiro-inositol의 혈당강하 효과

충남대학교 의과대학 내과, 을지의과대학교 내과<sup>2</sup>

구본정 · 김현진<sup>2</sup> · 박강서<sup>2</sup>

### =Abstract=

#### The clinical study to evaluate the safety and efficacy of D-chiro-inositol in patients with type 2 diabetes

Bon Jeong Ku, M.D., Hyun Jin Kim, M.D.<sup>2</sup> and Kang Seo Park, M.D.<sup>2</sup>

*Department of Internal Medicine,*

*Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea*

*Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine<sup>2</sup>, Daejeon, Korea*

**Background :** D-chiro-inositol (DCI) is a postreceptor signaling molecule of insulin action. Blood and urine levels of DCI were decreased in diabetic animals. Treatment of DCI improves insulin resistance and normalizes blood glucose level in diabetic animals. In diabetic patients, treatment of DCI has a effect of glucose control in some study but not in others. So we study to confirm the effect and to evaluate the safety of DCI by the use of pinitol, methyl derivates of DCI.

**Methods :** We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 82 patients with type 2 diabetes mellitus who visited the Eulji University Hospital from March 2005 to August 2005. We checked the change of HbA1c, FBS, and PP2 to evaluate pinitol effect of sugar control. And also we checked the effect of pinitol treatment to evaluate safety.

**Results :** We treated with either pinitol or placebo for 12 weeks in 66 patients and completed the study in 61 patients. There are no difference in the basal clinical or laboratory data between the pinitol and control groups. In the pinitol group there more decrease in the levels of HbA1c and in fasting blood glucose than in control group after 12 weeks study. When we performed subgroup analysis, in patients with a HbA1c level above 8% there was a more effectively respond to pinitol treatment. Than in less no significant side effects was occurred. There are no differences in side effects seen between the two groups.

**Conclusions :** Treatment of pinitol was effective and safe in type 2 diabetic patients who received oral hypoglycemic agents. This is especially seen in patients with a high HbA1c level (>8%).(Korean J Med 72:29-36, 2007)

**Key Words :** Diabetes mellitus, Chiro-inositol

---

• Received : 2006. 2. 27.

• Accepted : 2006. 5. 25.

• Correspondence to : Kang Seo Park, M.D. Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, 1306 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea  
E-mail : pkkss@eulji.ac.kr

## 서 론

당뇨병은 여러 가지 원인으로 인하여 체내의 혈당을 조절하는 기능에 장애가 생기고, 궁극적으로는 고혈당과 이에 수반되는 합병증이 발생하는 질환이다<sup>1)</sup>. 당뇨병은 발생기전에 따라 여러 가지 형태로 분류할 수 있으며 가장 많은 형태가 제2형 당뇨병이다<sup>2)</sup>. 인슐린 저항성이 제2형 당뇨병의 발생에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있으며<sup>3)</sup>, 따라서 인슐린 저항성의 개선을 통해 당뇨병의 예방 및 치료가 가능할 것으로 생각되고 있다. 현재까지 알려진 인슐린 저항성의 개선을 위한 방법으로는 운동과 식이요법을 통한 체중조절<sup>4,5)</sup>, 메트포르민<sup>6)</sup>이나 thiazolidinedione 계열의 약제<sup>7)</sup> 등이 있으나 아직까지 효과는 제한적이다.

D-chiro-inositol (DCI)은 인슐린 신호전달 과정의 중간에 존재하는 신호전달 물질로 glycosyl-phosphatidylinositol (GPI)이 인지질 분해효소(phospholipase) C나 D에 의해 분해되는 과정 중에 생성되는 인지질 중의 하나이다<sup>8,9)</sup>. 이전의 연구들에서 스트렙토조토신-유발 당뇨병 쥐나 ob/ob 비만쥐에서 DCI의 혈중 농도가 현저히 감소해 있으며, 이러한 쥐들에게 DCI를 투여했을 때 인슐린 저항성이 개선되고 혈당이 정상화됨을 보고하였다<sup>10-12)</sup>. 또한 제2형 당뇨병 환자의 혈중 및 소변에서도 DCI의 농도가 감소해 있으며, 인슐린 치료를 통해서 DCI의 혈중 농도가 증가됨을 보고하였다<sup>11,13)</sup>. 한편 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 임상연구에서는 DCI의 투여가 인슐린 저항성의 개선을 통한 혈당 조절에 효과적이라는 보고<sup>14)</sup>도 있고, 이와는 반대로 효과적이지 않다는 보고<sup>15)</sup>도 있어 당뇨병에 대한 DCI의 효과를 정확히 알 수 없었다. 기존의 임상 연구들은 대상 환자군이 매우 적거나 DCI의 투여 기간이 짧아 충분한 연구가 이루어지지 못한 측면이 있다. 따라서 저자들은 보다 많은 환자들을 대상으로 DCI의 메틸 유도체인 피니톨을 이용하여 12주간 투여하는 무작위 이중맹검 위약대조 연구를 시행하여 제2형 당뇨병 환자에서 DCI의 혈당강하 효과를 알아보고 또한 안전성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

연구 대상은 2005년 3월부터 2005년 8월 사이에 을지

대학병원 내분비내과에 내원한 제2형 당뇨병 환자로 기존에 투여하던 혈당강하제는 변화 없이 동일하게 유지한 상태에서 시험약을 추가로 투여하는 방법으로 무작위 이중맹검 위약대조 연구를 시행하였다. 임상시험은 을지대학병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며, 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 서면 동의한 사람만을 연구 대상에 포함하였다.

20세에서 75세 사이의 성인으로 연구 시작 최소한 6개월 전에 제2형 당뇨병으로 진단받고, 최소한 3개월 동안 경구혈당강하제를 복용 중이었으며, 당화혈색소가 6.5% 이상인 환자를 대상으로 하였고, 가임기 여성의 경우 시험기간 중 적절한 피임을 유지할 수 있는 사람을 대상에 포함시켰다.

시험 참가 전 3개월 이내에 당뇨병성 케톤산증, 고삼투성 고혈당성 혼수 등과 같은 급성 대사성 합병증의 과거력을 지닌 사람, 현재 인슐린 치료를 받고 있거나 기초방문 전 3개월 이내에 연속적 또는 비연속적으로 7일을 초과하여 인슐린 치료를 받은 사람, 임상적으로 의미 있는 신장질환(혈청 크레아티닌 > 2.0 mg/dL) 또는 간질환(AST 또는 ALT가 정상 상한치의 2배 이상)이 있는 피험자, 그 밖에 임상적으로 의미있는 심혈관계 질환, 신경계 질환, 위장관계 질환, 악성 종양 또는 비정상적인 임상 검사실 수치 또는 시험자/의뢰자의 판단에 시험의 완료나 결과에 영향을 미칠 것으로 판단되는 의학적 상태인 경우, 약물 또는 알코올 남용력, 시험 참가 전 2개월 이내에 다른 임상시험에 참여하여 시험약을 투여 받은 사람의 경우는 대상에서 제외하였다.

### 2. 검사

약물 투여 전에 의무기록 검토와 함께 신체계측 및 병력조사, 혈압측정, 약물 복용력 등을 확인하고 검사실 검사를 시행하였다. 혈액화학검사, 혈액화학검사 및 요검사는 자동화기기(Hitachi, 동경, 일본)를 이용하였으며 당화혈색소는 고속액체 크로마토그래피(HPLC)법으로 측정하였다. 가임기 여성의 경우에는 임신반응 검사를 실시하여 임신여부를 확인하였다.

### 3. 약물 투여

약물은 DCI의 메틸 유도체인 피니톨을 이용하였으며, (주)바이오솔루션즈(대전, 한국)로부터 제공받았다. 무작위 이중맹검으로 환자를 선정 후 피니톨군 또는 대조

군에 따라 피니톨 또는 위약을 투여하였다. 피니톨은 1,200 mg (1회 400 mg, 1일 3회) 투여하였으며, 투여 중 매 4주마다 내원 또는 전화로 시험약의 복용률 및 부작용 발생 유무를 모니터링 하였고, 총 12주 동안 약물을 투여한 후 신체계측 및 검사실 검사를 다시 시행하여 투여 이전과 비교분석 하였다. 식이의 영향을 배제하기 위하여 영양사를 상주시키고 상담하도록 하였으며, 약물 투여 전에 대조군 및 피니톨군 모두에게 동일하게 교육을 실시하고 식습관을 교정하였으며, 음식섭취는 음식회상법(food recall)을 이용하여 보정하도록 하였다.

#### 4. 평가지표

혈당조절 효과를 판정하기 위한 주평가지표는 당화혈색소의 개선량으로 하였으며, 이외에 공복 혈당 개선량, 식후 2시간 혈당 개선량 등을 부평가지표로 하였다. 안정성을 평가하기 위해 양 군에서 나타난 이상반응 및 발현율을 비교분석하였다.

#### 5. 통계

모든 실험값은 평균±표준편차로 기록했으며, 실험값들 사이의 중요성은 paired *t*-test로 평가하였고, *p* 값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

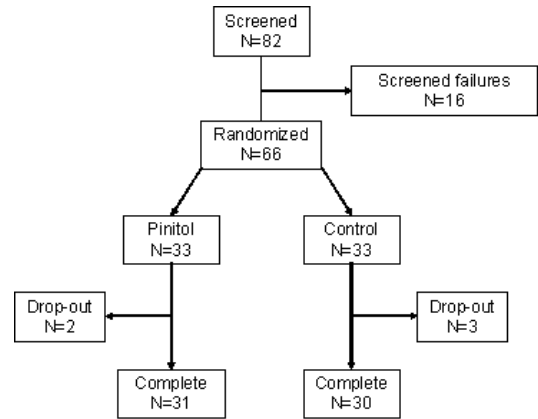
### 결 과

#### 1. 환자의 참여 상태

임상 연구에 참여한 환자 수는 총 82명이었으며, 이중 선정기준에 부합되어 시험제제 또는 위약을 투여 받은 환자는 66명이었다. 대상 환자를 피니톨군과 대조군으로 각각 33명씩 배정한 후 임상 시험을 시작하였으며, 피니톨군은 31명, 대조군은 30명이 임상시험을 완료하였다. 피니톨군의 2명과 대조군의 3명은 임상시험 중간에 피험자의 동의 철회로 연구가 종료되었다(그림 1).

#### 2. 대상군의 특성

임상 연구에 참여한 환자의 인구학적 및 임상적 특징은 표 1에 요약하였다. 대상 환자는 남성이 20명(30.3%), 여성이 46명(67.7%)으로 여성이 많았으나 피니톨군과 대조군 사이에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 전체 대상군의 평균 나이는 54.6±10.27세 이었으며 양 군간에 유의한 차이는 없었다. 기타 체질량지수, 수축기



**Figure 1.** Study protocol. A total of 82 patients were screened. 66 patients were randomized in a 1:1 ratio of pinitol (33 patients) and control (33 patients).

및 이완기 혈압, 당화혈색소, 지질검사, 혈색소, AST/ALT, BUN/creatinine 검사치, 경구혈당강하제 복용력 등에서 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 1).

#### 3. 유효성 평가

피니톨 투여 전 피니톨군과 대조군의 당화혈색소는 각각 8.38±1.69%, 8.41±1.24%로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 투여 후 측정된 당화혈색소는 피니톨군 7.73±1.38%, 대조군 8.40±1.28%로 피니톨군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 낮았다(*p*=0.041). 공복 혈당은 투여 전에는 피니톨군과 대조군에서 각각 188.3±106.5 mg/dL, 174.6±65.5 mg/dL이었던 것이 피니톨 투여 후에는 134.2±48.2 mg/dL과 172.2±65.1 mg/dL로 측정되었으며, 피니톨군이 대조군보다 투여 후 공복 혈당이 통계적으로 유의하게 낮았다(*p*=0.0119). 식후 2시간 혈당의 경우에는 투여 전에 피니톨군이 210.9±69.8 mg/dL, 대조군이 203.7±65.4 mg/dL이었으며, 피니톨 투여 후에는 피니톨군이 240.3±83.7 mm/dL, 대조군이 224.8±71.2 mm/dL이었다. 식후 2시간 혈당의 경우 피니톨 투여 후 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(*p*=0.44)(표 2).

혈당 조절 정도와 투여 약물에 대한 효과와의 관계를 확인하기 위해 시험 전 당화혈색소 수준에 따라 8% 미만인 군과 이상인 군으로 나누어 당화혈색소, 공복 혈당 및 식후 2시간 혈당의 변화량을 비교하여 보았다. 임상 시험 종료 시점에서 측정된 당화혈색소의 변화량은 피

**Table 1. The baseline characteristics of study subjects**

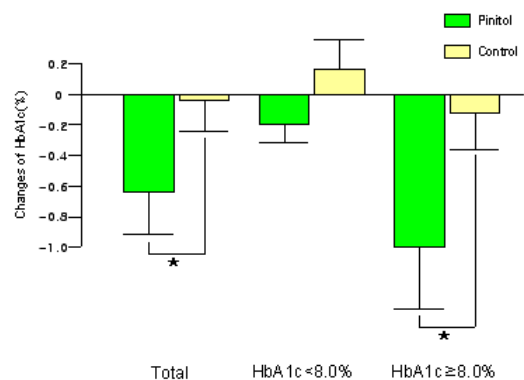
	Pinitol	Control
Age (year)	56.3±9.8	52.9±10.5
Sex (number, %)		
Male	9 (27.3)	11 (33.3)
Female	24 (72.7)	22 (66.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.30±3.25	26.13±3.03
Systolic BP (mmHg)	127.18±17.20	129.97±12.01
Diastolic BP (mmHg)	76.30±17.96	76.03±7.19
HbA1c (%)	8.38±1.69	8.41±1.24
Triglyceride (mg/dL)	182.15±99.38	272.03±312.79
Total cholesterol (mg/dL)	177.64±41.16	195.97±36.22
HDL-cholesterol (mg/dL)	39.91±10.03	41.48±8.40
LDL-cholesterol (mg/dL)	102.76±34.18	113.76±48.93
Hemoglobin (g/dL)	13.27±1.19	13.37±1.12
AST (U/L)	23.03±7.98	20.91±5.26
ALT (U/L)	25.15±10.47	23.61±8.02
BUN (mg/dL)	16.83±5.00	15.38±3.82
Creatinine (mg/dL)	0.91±0.15	0.88±0.15
Previous antidiabetic medication		
Sulfonylurea	34	36
Biguanides	21	26
α-glucosidase inhibitor	13	8
Meglitinides	0	1

BMI, body mass index; BP, blood pressure; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high density lipoprotein LDL, low density lipoprotein AST, aspartate aminotransferase ALT, alanine aminotransferase BUN, blood urea nitrogen

니톨군과 대조군 사이에 통계적으로 의미있는 차이가 있었다( $p=0.0075$ ). 임상시험 전의 당화혈색소가 8% 미만이었던 경우에는 양 군 사이에서 의미있는 차이가 없었으나( $p=0.16$ ), 8% 이상이었던 경우에는 양 군 사이에 의미있는 차이가 있었다( $p=0.011$ )(그림 2). 공복 혈당의 변화량도 당화혈색소의 경우와 유사하게 양 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며( $p=0.0068$ ), 당화혈색소가 8% 미만인 경우에는 차이가 없었고( $p=0.083$ ), 8% 이상인 경우에만 차이를 나타내었다( $p=0.0195$ )(그림 3). 하지만 식후 2시간 혈당의 변화량은 양 군 사이에 의미있는 차이는 없었으며( $p=0.29$ ), 또한 임상 시험 이전의 당화혈색소의 수치와도 관련이 없었다(그림 4).

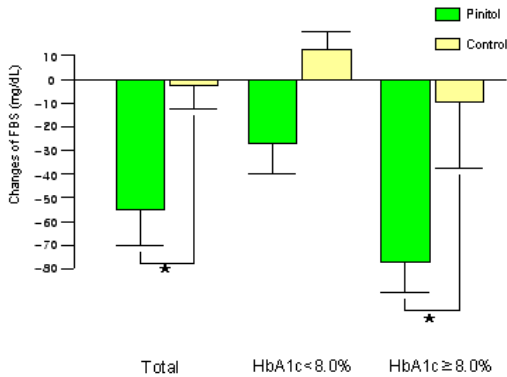
#### 4. 안전성 평가

두 군에서 발생한 이상반응은 다음과 같았다(표 3). 피니톨군은 9명(27.3%)에서 대조군은 7명(21.2%)에서

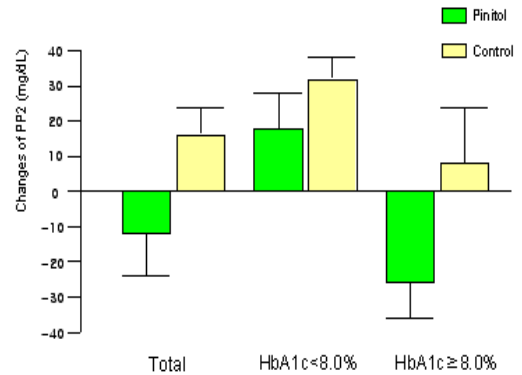


**Figure 2.** The change from baseline in HbA1c level after 12 weeks of treatment. \* $p<0.05$  pinitol versus control

이상반응이 있었으며, 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.57$ ). 이상 반응으로는 위장관 장애가 양 군에서 4명씩 총 8명으로 가장 많았으며, 대부분 저절로



**Figure 3.** The change from baseline in FBS according to the baseline HbA1c level after 12 weeks of treatment. \* $p < 0.05$  pinitol versus control



**Figure 4.** The change from baseline in PP2 according to the baseline HbA1c level after 12 weeks of treatment.

**Table 2.** The changes of the parameter of glucose control

	Pinitol		Control	
	pre-treat	post-treat	pre-treat	post-treat
HbA1c	8.38±1.69	7.73±1.38*	8.41±1.24	8.40±1.28†
FBS	188.3±106.5	134.2±48.2*	174.6±65.5	172.2±65.1†
PP2	210.9±69.8	204.3±83.7	203.7±65.4	224.8±71.2

\* $p < 0.05$  Pinitol pre-treat vs post-treat, † $p < 0.05$  Pinitol post-treat vs Placebo post-treat, HbA1c, hemoglobin A1c; FBS, fasting blood sugar; PP2, postprandial 2 hour blood sugar

회복되었다. 피니톨군의 3명에서 시험약물과 관련이 있을 것으로 생각되었으며, 피니톨군 1명과 대조군 1명은 관련이 없다고 생각되었고, 나머지는 원인을 알 수 없었다. 저혈당은 피니톨군에서 3명, 대조군에서 1명이 발생되었다. 피니톨군 2명과 대조군 1명은 시험 약물과 관련이 있다고 생각되었으며, 피니톨군 1명은 원인을 알 수 없었다. 기타의 이상반응으로는 가려움증, 동통, 어지러움, 우울증 등이 있었으며, 대부분은 원인을 알 수 없었고, 동통은 투여 약제와 관련이 없다고 생각되었다.

## 고 찰

본 임상연구에서는 제2형 당뇨병 환자에게 피니톨을 12주간 투여한 결과 혈당 조절에 효과적이고 안전하다는 것을 확인하였다.

DCI는 인슐린이 수용체에 결합한 후에 생성되는 신호전달과정 중에서 GPI가 인지질 분해효소에 의해 분해될 때 생성되는 inositol phosphoglycan (IPG)의 한 구성

성분이다. IPG는 myoinositol을 포함하여 여러 성분으로 구성되어 있으며, 이 중 DCI가 인슐린 신호전달에 중요한 물질로 생각되고 있다<sup>8,9)</sup>. DCI는 피루브산염 탈수소 효소와 당원합성효소를 활성화시켜 포도당 대사를 촉진시킨다<sup>8)</sup>. 제2형 당뇨병 환자의 경우 DCI의 합성에 결함이 있으며, 인슐린 저항성의 발생에 원인으로 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 따라서 제2형 당뇨병 환자에게 DCI의 투여하면 인슐린저항성이 개선되고 혈당이 개선될 것으로 기대해 볼 수 있다.

피니톨은 DCI의 메틸 유도체로 콩과 식물에서 추출하며<sup>16)</sup>, 사람에게 투여했을 때 약 33% 정도가 활성 있는 DCI로 변환되는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. 본 연구에서는 피니톨을 12주간 투여했을 때 식후 2시간 혈당에는 차이가 없었으나, 당화혈색소 및 공복 혈당의 유의한 감소가 있었다. 기존의 연구에서 김 등<sup>14)</sup>은 한국인 제2형 당뇨병 환자에게 피니톨을 투여했을 때 당화혈색소 및 혈당에 유의한 감소가 있으며, 이러한 효과는 인슐린 저항성

**Table 3. The number of patients with adverse events.**

	Pinitol	Control
Gastrointestinal disturbance	4 (12.1%)	4 (12.1%)
Hypoglycemia	3 (9.1%)	1 (3.0%)
Itching	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Pain	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Depression	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Total	9 (27.3%)	7 (21.2%)

의 개선을 통한다고 보고하였다. 또한 Nestler 등<sup>17)</sup>은 당뇨병이 동반되지 않은 다낭성 난소 증후군 환자들에게 피니톨을 투여했을 때 인슐린 저항성 개선을 통해 배란이 증가했다고 보고했으며, Baillargeon 등<sup>18)</sup>은 다낭성 난소 증후군 환자들에게 메트포르민을 투여했을 때 임상적 개선효과가 있는데 이것은 메트포르민이 DCI의 농도를 증가시켜서 나타나는 효과라고 하였다. 이는 본 연구와 유사한 결과로, 본 연구에서 김 등의 연구보다 참여대상 환자군을 2배로 증가시켜서 연구를 시행했을 때 유사한 결과를 확인 할 수 있었다. 본 연구에서는 인슐린저항성 지표를 직접적으로 평가하지는 않았지만, Nestler 등이나 Baillargeon 등의 연구 결과처럼 DCI의 혈중 농도 증가에 따른 인슐린 저항성의 개선을 통해 혈당 강하 효과가 나타났을 것으로 추측된다. 반면에 Davis 등<sup>15)</sup>은 피니톨이 인슐린 저항성의 개선에 효과적이지 않으며, 혈당 조절에도 효과가 없다고 보고하였다. 하지만 Davis 등의 연구는 내당능장애가 있거나 제2형 당뇨병을 진단받고 식이 및 운동요법만으로 조절 받는 환자들로 평균 체질량지수가 36.6 kg/m<sup>2</sup>이어서 평균 체질량지수가 25.7 kg/m<sup>2</sup>인 본 연구와는 차이가 있으며, 또한 피니톨의 투여기간이 비교적 단기간인 4주로 12주를 투여한 본 연구와는 차이가 있었다. 따라서 본 연구와 Davis 등의 연구 결과가 상이한 것은 대상군의 차이에서 생겼으리라 추측되며, 보다 비만한 환자들을 대상으로 장기간 피니톨을 투여하는 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

피니톨을 투여하기 이전의 혈당에 따라 피니톨을 투여한 후 혈당 강하 효과에 영향이 있는가를 알아보기 위해, 피니톨을 투여하기 이전의 당화혈색소 수준에 따른 혈당 강하효과를 비교분석을 하였다. 피니톨을 투여하기 이전의 당화혈색소가 8% 미만인 군에서는 피니톨을 투

여한 후 대조군과 비교하여 당화혈색소나 공복 혈당에 유의한 차이가 없었으나, 당화혈색소가 8% 이상인 군에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 식후 2시간 혈당치의 경우에는 당화혈색소의 수치에 따른 차이는 보이지 않았다. 본 연구결과와 비교하여 Davis 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 혈당조절 효과가 없었는데 이는 평균 당화혈색소가 6.8%로 비교적 혈당이 잘 조절되는 환자군을 대상으로 했기 때문으로 생각되며, 김 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 평균 당화혈색소 값이 대조군과 피니톨 투여군에서 각각 8.79%와 8.87%로 본 연구와 유사했기 때문에 혈당 조절 효과가 있었을 것으로 생각된다. 따라서 피니톨의 혈당조절 효과는 평소에 비교적 혈당조절 상태가 불량한 환자군에서 특히 효과적일 것으로 생각된다.

본 연구에서 피니톨을 투여한 후에 발생한 이상반응은 대조군과 비교하여 특별한 차이를 보이지 않았다. 대부분은 원인은 불명확하거나 약제와 관련이 없다고 판단이 되었으며, 약제와 관련이 있을 것으로 생각되는 이상반응은 2명에서 발생한 저혈당으로 피니톨의 혈당강하효과 때문으로 생각된다. 기존의 연구들<sup>14, 15, 17)</sup>에서도 본 연구와 유사하게 피니톨을 4주 또는 13주간 투여했을 때 특별한 이상반응 없었다고 보고하였으며, 따라서 피니톨은 제2형 당뇨병 환자에게 안전하게 투여할 수 있는 약물로 생각된다.

본 연구를 통하여 피니톨은 경구혈당강하제로 치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 효과가 있으며, 특히 당화혈색소 값이 8% 이상으로 평소에 혈당조절이 잘 되지 않는 환자군에서 혈당조절을 하는데 효과적이라는 것을 알았다. 또한 피니톨의 투여가 특별한 이상반응을 일으키지 않으며 안전함을 확인하였다. 하지만 본 연구는 경구혈당강하제를 투여 받는 환자만을 대상으로 시행한 연구로 식이와 운동 요법만으로 혈당을 조절하거나 인슐린 치료를 받고 있는 환자들에서의 효과는 확인하지 않았다. 또한 혈당과 당화혈색소 이외에 HOMA와 같은 인슐린 저항성을 나타내는 지표, 아디포세포카인(adipocytokine), 그리고 기타의 여러 가지 대사지표들에 대한 연구는 시행되지 않았다. 따라서 이를 확인하기 위한 추가적인 연구가 시행되어야 하겠다.

## 요 약

**목 적 :** DCI는 인슐린 신호전달 과정의 중간에 존재하는 물질로 당뇨병이 유발된 동물 모델에서 혈중 농도

가 감소해 있으며, DCI를 투여했을 때 인슐린 저항성이 개선되고 혈당이 정상화됨이 알려져 있다. 당뇨병 환자에게 DCI를 투여했을 때는 인슐린 저항성의 개선을 통하여 혈당조절에 효과가 있다는 보고도 있고 반대의 경우도 있어 당뇨병에 대한 DCI의 효과를 정확히 알 수 없었다. 따라서 연구자들은 제2형 당뇨병 환자에게 DCI를 투여하여 혈당강하 효과를 알아보고 또한 안전성을 평가하였다.

**방 법 :** 2005년 3월부터 8월 사이에 을지대학병원 내분비내과에 내원하여 치료받은 제2형 당뇨병 환자 82명을 대상으로 무작위, 이중맹검, 위약병행 연구를 시행하였다. 혈당조절 효과를 평가하기 위한 주평가지표는 당화혈색소 개선량이었으며, 그 외에 부평가지표는 공복 혈당 개선량 및 식후 2시간 혈당 개선량이었다. 안전성을 평가하기 위해 전체 대상군에서 나타난 이상반응 및 발현율을 분석하였다.

**결 과 :** 연구에 참여한 총 82명 중 선정기준에 부합되는 66명을 피니톨군과 대조군으로 각각 33명씩 배정한 후 시험제제(피니톨 1,200 mg) 또는 위약이 12주간 투여되었으며, 동의철회로 중간에 탈락된 5명을 제외하고 임상시험을 완료한 환자는 피니톨군 31명, 대조군 30명이었다. 임상시험 전 인구학적 특징이나 신체계측, 그리고 검사실 소견에서 양 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 임상 시험 종료 후 시행한 검사에서 당화혈색소와 공복 혈당은 피니톨군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, 식후 2시간 혈당은 차이가 없었다. 임상시험 전에 측정된 당화혈색소 값에 따라 8% 미만인 군과 이상인 군으로 나누었을 때, 당화혈색소가 8% 이상인 군에서만 당화혈색소와 공복 혈당의 개선이 통계적으로 유의하게 있었다. 이상반응은 피니톨군에서 9명, 대조군에서 7명이 발생했으나 양 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았으며, 임상적으로 문제가 되는 중대한 이상반응은 없었다.

**결 론 :** 피니톨은 경구혈당강하제로 치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 효과가 있으며, 특히 당화혈색소 값이 8% 이상인 환자군에서 혈당조절을 하는데 더욱 효과적이었다. 또한 피니톨을 투여했을 때 중대한 이상반응이 발생하지 않으며 안전함을 확인하였다.

**중심 단어 :** 당뇨병, 카이로이노지톨

## REFERENCES

- 1) 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 제3판. p 175, 서울, 고려의학, 2005
- 2) American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 28(Suppl 1):S37-S42, 2005*
- 3) Krentz AJ. *Insulin resistance. BMJ 313:1385-1389, 1996*
- 4) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344:1343-1350, 2001*
- 5) Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GL. *Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med 335:1357-1362, 1996*
- 6) Bailey CJ, Turner RC. *Metformin. N Engl J Med 334:574-579, 1996*
- 7) Olefsky JM. *Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. J Clin Invest 106:467-472, 2000*
- 8) Jones DR, Varela-Nieto I. *The role of glycosyl-phosphatidylinositol in signal transduction. Int J Biochem Cell Biol 30:313-326, 1998*
- 9) Varela-Nieto I, Leon Y, Caro HN. *Cell signalling by inositol phosphoglycans from different species. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 115:223-241, 1996*
- 10) Kawa JM, Przybylski R, Taylor CG. *Urinary chiro-inositol and myo-inositol excretion is elevated in the diabetic db/db mouse and streptozotocin diabetic rat. Exp Biol Med 228:907-914, 2003*
- 11) Ostlund RE Jr, McGill JB, Herskowitz I, Kipnis DM, Santiago JV, Sherman WR. *D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A 90:9988-9992, 1993*
- 12) Bates SH, Jones RB, Bailey CJ. *Insulin-like effect of pinitol. Br J Pharmacol 130:1944-1948, 2000*
- 13) Asplin I, Galasko G, Larner J. *Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 90:5924-5928, 1993*
- 14) Kim JI, Kim JC, Kang MJ, Lee MS, Kim JJ, Cha IJ. *Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic*

- control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled study. Eur J Clin Nutr 59:456-458, 2005*
- 15) Davis A, Christiansen M, Horowitz JF, Klein S, Hellerstein MK, Ostlund RE Jr. *Effect of pinitol treatment on insulin action in subjects with insulin resistance. Diabetes Care 23:1000-1005, 2000*
- 16) Streeter JG. *Simple partial purification of D-pinitol from soybean leaves. Crop Sci 41:1985-1987, 2001*
- 17) Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. *Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 340:1314-1320, 1999*
- 18) Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Apridonidze T, He N, Nestler JE. *Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89:242-249, 2004*