

발효홍삼의 당뇨 개선 효과와 호르몬 상호작용에 대한 인과적 효과: 다집단 경로분석에 의한 가설 검증

이광조¹, 이숙연², 지근억^{1,3}

¹서울대학교 생활과학연구소 식품영양학과, 서울, 대한민국 · ²삼육대학교 약학대학, 서울, 대한민국 · ³㈜비피도 연구소, 강원 홍천, 대한민국
투고 2012년 9월 18일 · 수정본 접수 2013년 2월 24일 · doi:10.1089/jmf.2012.2583

초록. 대사증후군(metabolic syndrome, MtS)의 진단 기준은 전문가와 기관에 따라 다르지만, 혈당 조절 이상과 인슐린저항성은 모든 정의에 공통된다. 홍삼은 혈당 조절과 인슐린 감수성에 유익하나 그 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 진세노사이드 Rh1과 Rg3는 에스트로겐수용체의 리간드로, Rh2와 화합물 K는 글루코코르티코이드수용체의 리간드로 작용하며, 이들이 당뇨 지표에 영향을 줄 수 있다. 이 연구의 목적은 당뇨 관련 지표와 여러 호르몬 사이에 유의한 인과관계가 있다는 가설을 검증하고, 발효홍삼(fermented red ginseng, FRG) 섭취가 이 인과관계에 영향을 주는지를 다집단 경로분석과 전통적 통계분석으로 평가하는 것이었다. 폐경후 여성 93명을 이중맹검으로 무작위 배정하여 두 군으로 나누고 FRG 분말과 위약을 2주간 공급하였다. 자료는 다집단 경로분석으로 분석하고 군 간 평균을 비교하였다. 모형 적합도는 매우 우수하여 근사오차평균제곱근(RMSEA)은 0.00, 비교적합지수(CFI)는 1.00이었다. FRG군에서는 디히드로에피안드로스테론(DHEAS), 성장호르몬(GH), 에스트라디올(E2)이 유의하게 증가하였고 당화혈색소(HbA1c), 인슐린, 인슐린저항성 지표(HOMA-IR)는 감소하였다. 가설과 관련하여, FRG의 혈당 저하 효과는 알도스테론의 음의 효과와, DHEAS 및 E2와 연결된 GH의 증가에서 비롯되었다. 두 군 사이의 변수 차이는 작았으나, 이 변수들의 총효과는 건강한 폐경후 여성에서 당뇨 예방에 유의한 변화를 뜻할 수 있다.

중심어: 혈당, 화합물 K, DHEAS, 에스트라디올, 진세노사이드, HOMA-IR, 인슐린저항성, 경로모형, Rg3

서론

세계보건기구는 대사증후군(MtS)을 "내당능장애, 내당능 저하 또는 당뇨병, 그리고/또는 인슐린저항성과 함께 다음 중 둘 이상이 동반된 상태: 동맥압 상승, 혈장 중성지방 상승, 중심성 비만, 미세알부민뇨, 그 밖의 여러 구성요소(예: 고요산혈증, 응고장애, PAI-1 상승 등)"로 정의한다[1].

이 진단 기준이 폭넓은 정의와 강조점을 포함하고 있음에도[2], 대사증후군 진단의 몇 가지 주요 구성요소, 특히 혈당과 인슐린저항성은 여러 전문기관이 공통으로 채택하고 있다. 폐경후 여성의 대사증후군 발생률은 라틴아메리카 35.1%[3], 포르투갈 35%[4], 미국 33%[5], 중국 27.3%[6]로 보고되었다. 낮은 E2 농도는 대사증후군의 주요 원인으로 여겨지며, 에스트로겐 호르몬대체요법(HRT)은 폐경후 여성에서 이 위험을 낮춘다. 예를 들어 HRT를 받은 폐경후 여성은 인슐린저항성이 12.9% 감소하고 당뇨병 발생이 35.8% 감소하였다[7]. 그러나 Women's Health Initiative 연구는 HRT가 부인과 암과 비만의 위험을 높이며 심혈관질환에 대한 유의한 효과는 미미하다고 보고하였다[8]. 이러한 부작용의 심각성을 고려할 때, 선택적 에스트로겐수용체 조절제를 비롯한 에스트로겐 유사물질 연구가 중요한 대사증후군 치료 영역으로 떠올랐다[9]. 한편 많은 연구가 대사증후군 발생률이 에스트로겐 농도뿐 아니라 다른 호르몬들의 농도와도 관련됨을 보였는데[10], 이는 내분비계 구성요소들의 광범위하고 복잡한 상호관계 때문일 수 있다.

인삼은 아시아, 특히 한국·중국·일본에서 가장 널리 쓰이는 약용 보충제의 하나이며 그 사용 기록은 2,000년 전으로 거슬러 올라간다[11]. 현대에는 서구에서도 인기가 높아져, 2003년 미국에서 판매량 상위 10개 약용 보충제에 들었다[12]. 인삼의 주된 약리 성분은 스테로이드 골격을 가진 진세노사이드로 알려져 있다. 연구에 따르면 진세노사이드 Rh1과 Rg3는 에스트로겐수용체(ER)의 리간드

로, Rh2와 화합물 K(CK)는 글루코코르티코이드수용체(GR)의 리간드로 작용한다[13,14]. 많은 연구가 홍삼이 혈당 조절과 인슐린 감수성에 유익하다고 보고하였다[15,16]. 가능한 가설의 하나는 진세노사이드가 당뇨 관련 변수와 내분비계의 기능에 영향을 줄 수 있다는 것이다. 이 연구의 첫 번째 목적은 당뇨 관련 지표와 여러 호르몬 사이에 유의한 인과관계가 있다는 가설을 경로분석으로 검증하는 것이었다. 두 번째 목적은 발효홍삼(FRG) 섭취가 이 인과관계에 영향을 준다는 가설을 다집단 경로분석과 전통적 통계분석으로 검증하는 것이었다.

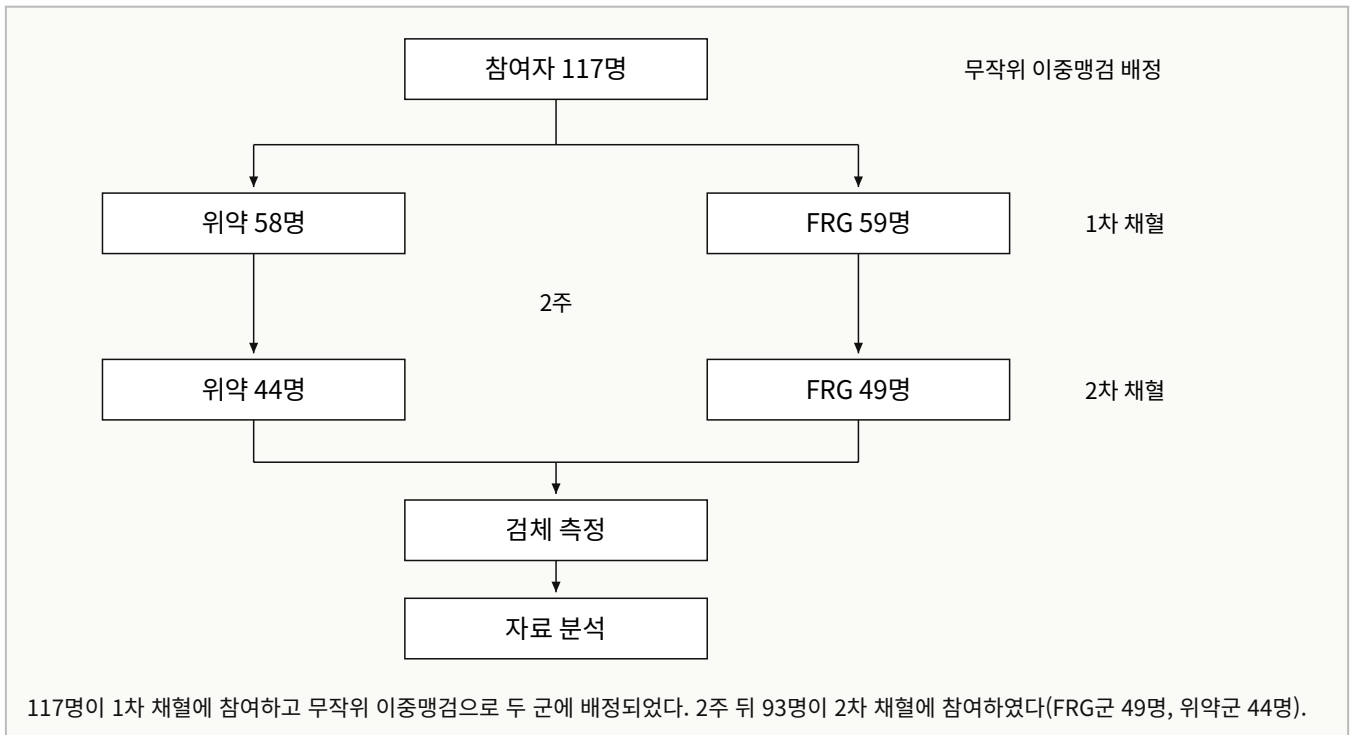
재료 및 방법

참여자 및 연구 설계

이 연구는 삼육대학교(서울) 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다. 서울의 여러 천주교 성당에서 50–73세 여성을 모집하였다. 고혈압이나 당뇨병이 있는 사람, 처방약이나 기타 약물을 복용하는 사람은 제외하였다. 실험 기간에는 건강기능식품 섭취를 허용하지 않았다.

자원자 117명을 이중맹검으로 무작위 배정하여 두 군으로 나누었다. FRG 분말은 (주)비피도(강원도)가 제공하였다. 한 군(FRG군)은 1일 3회 매회 3정(2.1 g/일)의 FRG 캡슐을 2주간 복용하였고, 다른 군은 전분이 든 위약을 복용하였다. FRG 캡슐의 조성은 조사포닌 258.6 mg/g, 화합물 K 57.05 mg/g, Rg3 53.85 mg/g, Rh2 11.97 mg/g, Rg2 5.72 mg/g, Rh1 2.99 mg/g, Rb1 0.023 mg/g이었다. 혈액은 8시간 공복 후, FRG 또는 위약 2주 섭취 전과 후에 채취하였다. 채혈은 오전 8시에서 10시 사이에 실시하였고, 소변은 채혈 24시간 전에 수집하였다. 117명 전원이 1차 채혈에 참여하였으나 2차 채혈에는 93명만 참여하였다(그림 1). 93명 중 90명은 폐경후 여성, 3명은 폐경이행기 여성이었다.

그림 1. 연구의 흐름



두 군에서 연령·신장·체중·체질량지수를 짝지어 각 군 20명씩 40명을 선정하고 여러 호르몬을 추가로 분석하였다(표 1). 모든 생화학

지표는 녹십자의료재단(경기도)에서 측정하였다. 분석법은 부록 표 A1에 제시하였다.

표 1. 발효홍삼(FRG)군과 위약군의 호르몬 및 당뇨 지표 비교

지표	군 (n)	2차 검체 (평균±SD) ^a	Δ(2차-1차) 평균 ^b
당뇨 지표			
포도당 (mg/dL)	위약 (44)	89.6±6.8	2.2
	FRG (49)	87.4±7.1	2.5
HbA1c (%)	위약 (44)	5.8±0.3**	0.1
	FRG (49)	5.7±0.3**	0.1
HOMA-IR	위약 (43)	1.4±0.8*	0.2**
	FRG (48)	1.4±0.7*	-0.1**
인슐린 (μU/mL)	위약 (43)	6.4±3.6**	1.0**
	FRG (48)	6.2±2.9**	-0.2**
HPA 축			
ACTH (pg/mL)	위약 (44)	20.4±10.1	2.3
	FRG (49)	22.7±11.8	0.9
ADH (pg/dL)	위약 (20)	0.8±0.2	-0.1
	FRG (20)	0.8±0.2	0.0
CBG (ng/mL)	위약 (20)	6178±8294	2269
	FRG (20)	6293±8469	2114
코르티솔 (μg/dL)	위약 (44)	11.2±3.5	-0.2
	FRG (49)	10.8±3.8	0.9
유리 코르티솔 (μg/일)	위약 (41)	22.5±15.8	-5.5
	FRG (47)	19.8±14.0	-2.1
CRH (ng/mL)	위약 (20)	0.2±0.1	0.0
	FRG (20)	0.5±1.0	0.2
HPG 축			
E2 (pg/mL)	위약 (19)	14.5±7.3*	-7.4*
	FRG (19)	18.3±7.3*	1.0*
FSH (mIU/mL)	위약 (20)	74.0±24.3	0.1
	FRG (20)	68.0±18.5	2.4
LH (mIU/mL)	위약 (20)	38.8±14.8	1.0
	FRG (20)	30.3±9.0	-0.3
HPS 축			
알도스테론 (ng/dL)	위약 (20)	6.2±3.5	0.2
	FRG (20)	8.4±3.6	0.9
DHEAS (μg/dL)	위약 (44)	65.2±31.4*	-6.2**
	FRG (49)	66.2±29.1*	0.5**
GH (ng/mL)	위약 (20)	0.9±1.2	-0.4
	FRG (20)	1.8±1.4	-0.1
IGF-1 (ng/mL)	위약 (20)	144±49	-2.3
	FRG (20)	144±67	1.8

평균±SD. * P<.1, ** P<.05, *** P<.01. ^a공분산분석, ^b독립 t검정. ACTH, 부신피질자극호르몬; ADH, 항이노호르몬; CBG, 코르티솔결합글로불린; CRH, 부신피질자극호르몬방출호르몬; DHEAS, 디히드로에피안드로스테론황산염; E2, 에스트라디올; FSH, 난포자극호르몬; GH, 성장호르몬; HbA1c, 당화혈색소; HOMA-IR, 인슐린저항성 항상성 모형; HPA 축, 시상하부-뇌하수체-부신 축; HPG 축, 시상하부-뇌하수체-생식샘 축; HPS 축, 시상하부-뇌하수체-성장호르몬 축; IGF-1, 인슐린유사성장인자-1; LH, 황체형성호르몬.

통계 분석

에스트로겐 분비는 폐경 후 첫 5년 동안 서서히 감소하므로, 폐경 이행기 여성 3명도 분석에 포함하였다. 1차 기저 검체와 2차 섭취 후 값의 군내 비교는 독립 t검정으로 하였다. 섭취 후 검체의 평균은 SPSS 18.0(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)의 공분산분석(ANCOVA)으로 FRG군과 위약군 사이에서 비교하였다. 통계적 유의수준은 P<.05, 통계적 경향은 P<.1로 두었다. 에스트로겐, 인슐린, HOMA-IR 변수에서 표준편차의 3배를 넘는 이상치는 제외하였다. HOMA-IR 지수는 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{공복 혈청 포도당(mM)} \times \text{공복 혈청 인슐린(μU/mL)}] / 22.5$$

53명의 미측정 호르몬과 기기의 검출 한계로 측정할 수 없었던 일부 자료는 무작위 결측으로 간주하였다. 이후 다중대체법으로 10개의 자료집합을 생성하여 Mplus 6.11(Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, USA)로 분석하였다.

결과

신체계측 자료

표 2에 참여자의 신체계측 변수를 제시하였다. 연령, 체중, 신장, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레의 평균에서 FRG군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었다.

표 2. 참여자의 신체계측 자료

항목	대조군(위약, n=44)	FRG군 (n=49)
연령(세)	58.4±5.9	58.4±5.5
체중(kg)	57.6±6.6	57.1±6.7
신장(cm)	156.5±5.3	157.7±5.3
체질량지수(kg/m ²)	23.6±2.5	22.9±2.4
허리둘레(cm)	33.4±2.3	32.8±2.4
엉덩이둘레(cm)	37.4±2.0	37.0±1.9
허리/엉덩이 비	0.9±0.0	0.9±0.0

평균±SD.

평균

표 1에 2주 후 섭취 검체의 변수 평균과, 1차 기저 검체와 2주 후 검체의 차이를 제시하였다. 2주 후 검체에서 성장호르몬(GH, 1.8 대 0.9 ng/mL), 에스트라디올(E2, 18.3 대 14.5 pg/mL), 디히드로에피안드로스테론황산염(DHEAS, 66.2 대 65.2 µg/dL)은 FRG군이 위약군보다 유의하게 높았다($P<.1$). 인슐린(6.2 대 6.4 µU/mL), HbA1c(5.70 대 5.77%), HOMA-IR(1.36 대 1.42)의 평균은 FRG군이 위약군보다 유의하게 낮았다.

1차와 2차 검체를 비교하면 E2(1.0 대 -7.4 pg/mL)와 DHEAS(0.6 대 -6.2 µg/dL)는 FRG군이 위약군보다 높았고, 인슐린(-0.2 대 1.0 µU/mL), 당화혈색소(HbA1c, 0.06 대 0.09%), HOMA-IR(-0.09 대 0.17)은 FRG군이 위약군보다 유의하게 낮았으나 GH는 유의한 차이가 없었다(표 1).

경로모형

이 모형의 모든 경로는 선행 연구 결과에 근거하여 설정하였으며, 엄밀한 통계적 상관에 근거한 것은 아니다[17]. 경로 설정의 근거가 된 연구는 표 3[1,18-33]에, 상관계수는 부록 표 A2에 제시하였다.

경로분석은 여러 변수 사이의 여러 인과관계를 동시에 분석할 수 있는 유용한 통계 방법이다. 나아가 다집단 경로분석은 두 집단 사이의 경로계수를 비교하고 두 경로계수 차이의 통계적 유의성을 확인할 수 있게 한다. 따라서 다집단 경로분석은 호르몬 변수와 당뇨 변수 사이의 복잡한 상호관계를 분석하는 데 유용한 도구가 될 수 있다. 이 다집단 경로모형의 주요 목적 가운데 하나는 두 군에서 경로계수의 불변성이 성립하는지를 분석하는 것이었다. 동등성 검정

은 두 단계로 수행하였다. 먼저 기저모형을 설정하고, 이어서 두 군의 경로계수에 동등성 제약을 가하였다. 기저모형의 경로계수는 표 4에, 동등성 제약 검정 후의 최종 경로모형은 그림 2에 제시하였다.

비표준화 경로계수는 원인변수가 한 단위 증가할 때 결과변수가 변화하는 값을 나타낸다. 기저모형(표 4)에서 E2가 1 pg/mL 증가할 때 FRG군에서는 GH가 0.160 ng/mL 증가한 반면, 위약군에서는 0.301 ng/mL 감소하였다($P=.02$). 여러 원인변수를 하나의 결과변수와 비교하기 위해서는 표준화 경로계수를 사용하였다. 원인변수가 1 표준편차만큼 변할 때 결과변수는 표준화 경로계수만큼 변한다. FRG군에서 알도스테론이 1 표준편차(3.6 ng/dL) 증가하면 혈당은 0.147 표준편차(7.1 mg/dL×0.147=1.00 mg/dL)만큼 유의하게 감소한 반면, 유리 코르티솔이 1 표준편차(14.0 µg/일) 증가하면 혈당은 0.032 표준편차(7.1 mg/dL×0.032=0.227 mg/dL)만큼 증가하였다(표 4).

두 군 사이의 경로 차이가 유의한지를 평가하기 위해 군 간 동등성 제약을 둔 Wald 검정을 사용하였다. 원래의 카이제곱 값과 군 간 동등성 제약 카이제곱 값의 차이가 3.84보다 크면 군 간 동등성 가설이 기각되며, 이는 차이가 통계적으로 유의함을 뜻한다. 알도스테론에서 혈당으로 가는 경로에서 FRG군과 위약군의 경로계수에 군 간 동등성 제약을 두었을 때 Wald 검정값은 6.90, P값은 0.009였다. 따라서 두 군의 경로계수는 유의하게 달랐다(표 4).

이상의 결과에 근거하여 최종모형을 만들어 그림 2에 제시하였다. 모형의 적합도는 매우 우수하였으며 근사오차평균제곱근은 0.00, 비교적합지수는 1.00이었다. 모형의 카이제곱은 146.5, 자유도는 198이었다.

표 3. 본 연구에서 설정한 경로의 근거

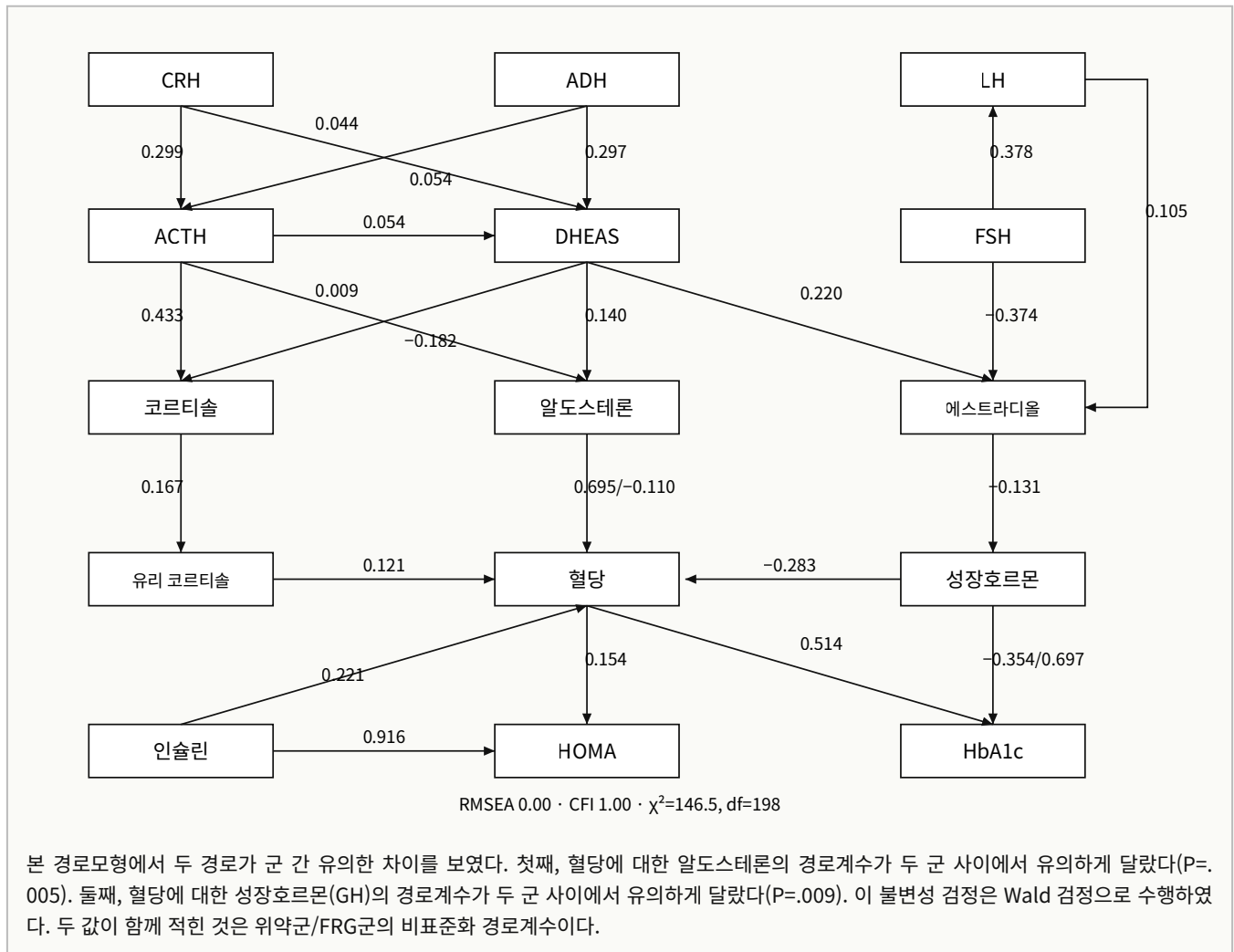
경로	내용	문헌
ACTH → 알도스테론	흰쥐에 ACTH를 처리하면 부신과 대뇌피질의 11 β -수산화효소 mRNA가 증가하고, 알도스테론 합성효소 mRNA는 대뇌피질을 제외한 모든 중추신경에서 증가하며 부신에서는 감소한다.	Ye 등 ¹⁸
ACTH → 코르티솔	CRH 투여 후 ACTH가 분비되고 이어서 글루코코르티코이드가 분비된다.	Kling 등 ¹⁹
ACTH → DHEAS	ACTH를 처리하면 혈청과 뇌의 DHEA가 증가한다.	Torres와 Ortega ²⁰
ADH → ACTH	양을 대상으로 한 연구에서 CRH와 AVP가 ACTH 분비를 자극하였다.	Matthews와 Challis ²¹
알도스테론 → 혈당	생쥐에 알도스테론을 투여하면 혈당이 증가한다. 간세포에 알도스테론을 투여하면 포도당-6-인산가수분해효소의 프로모터 활성이 증가한다.	Yamashita 등 ²²
코르티솔 → 유리 코르티솔	정상 순환 상태에서 코르티솔의 80-90%는 CBG와 강하게 결합하고, 10-15%는 낮은 친화도로 결합하며, 5-10%는 결합하지 않은 유리형이다.	Lewis 등 ²³
유리 코르티솔 → 혈당	G6Pase 유전자에는 두 개의 글루코코르티코이드 반응요소가 있다. 생체 내 간세포에 글루코코르티코이드를 투여하면 G6Pase 활성이 40% 증가한다.	Lin 등 ²⁴
CRH → ACTH	CRH 투여 후 ACTH가 분비된다.	Kling 등 ¹⁹
CRH → DHEAS	CRH를 처리하면 혈청과 뇌의 DHEA가 증가한다.	Torres 등 ²⁰
DHEAS → 알도스테론	흰쥐에 DHEAS를 투여하면 알도스테론이 증가한다.	Song 등 ²⁵
DHEAS → 코르티솔	흰쥐에 DHEAS를 처리하면 코르티솔이 유의하게 증가한다.	Song 등 ²⁵
DHEAS → E2	사람이 DHEAS를 섭취하면 혈청 E2와 IGF-1이 증가한다.	Jankowski 등 ²⁶
E2 → GH	월경주기 중 에스트로겐이 증가하면 GH도 증가한다.	Ovesen 등 ²⁷
FSH → E2	FSH 수용체는 난포세포에만 발현되며, FSH는 난소의 에스트로겐 생산을 결정하는 요소이다. FSH는 난포 과립막세포의 방향화효소 활성을 유도한다.	Fogle 등 ²⁸
FSH → LH	FSH 투여는 시상하부의 LH 분비를 억제하며, 이는 난소를 통해 용량의존적으로 독립적으로 매개된다.	Gordon 등 ²⁹
GH → 혈당	GH를 처리하면 평균 혈당이 증가한다.	Qian 등 ³⁰
GH → HbA1c	성장호르몬 결핍 환자에게 성장호르몬을 투여하면 공복 혈당이 증가한다.	Woodmansee 등 ³¹
혈당 → HbA1c	당화혈색소는 평균 혈당을 반영한다.	Alberti와 Zimmet ¹
인슐린 → 혈당	인슐린은 G6Pase의 활성과 mRNA 농도를 낮춘다.	Argaud 등 ³²
LH → E2	LH는 난소의 에스트로겐 생산을 자극한다.	Macklon 등 ³³

표 4. 기저모형의 경로계수와 Wald 검정값

경로	군	비표준화 추정치	표준화 추정치	Wald 검정 ^a $\chi^2\Delta$
		평균±SD	평균±SD	
ACTH → 알도스테론	위약	-0.3±0.1**	-0.4±0.2***	0.51
	FRG	-0.1±0.2	-0.1±0.2	
ACTH → 코르티솔	위약	0.4±0.1***	0.5±0.1***	0.03
	FRG	0.4±0.1***	0.5±0.1***	
ACTH → DHEAS	위약	0.0±0.1	0.0±0.2	0.69
	FRG	0.1±0.1	0.2±0.1	
ADH → ACTH	위약	0.0±0.4	0.0±0.3	0.06
	FRG	0.1±0.3	0.1±0.2	
알도스테론 → 혈당	위약	0.9±0.3***	0.6±0.1***	6.90***
	FRG	0.0±0.3	-0.1±0.3	
코르티솔 → 유리 코르티솔	위약	0.4±0.2**	0.3±0.1**	2.30
	FRG	0.1±0.1	0.1±0.1	
코르티솔 → 혈당	위약	-0.1±0.2	-0.1±0.1	1.05
	FRG	0.1±0.2	0.1±0.2	
유리 코르티솔 → 혈당	위약	0.2±0.1*	0.2±0.1*	0.56
	FRG	0.0±0.2	0.0±0.2	
CRH → ACTH	위약	0.1±0.7	0.1±0.3	0.04
	FRG	0.3±0.5	0.2±0.3	
CRH → DHEAS	위약	0.4±0.3	0.2±0.2	0.05
	FRG	0.3±0.2*	0.3±0.2*	
DHEAS → 알도스테론	위약	0.1±0.2	0.1±0.2	0.16
	FRG	0.3±0.2	0.2±0.2	
DHEAS → 코르티솔	위약	-0.1±0.1	0.0±0.1	0.19
	FRG	0.1±0.2	0.0±0.1	
DHEAS → 에스트라디올	위약	0.2±0.2	0.1±0.2	0.33
	FRG	0.4±0.3	0.3±0.2	
에스트라디올 → GH	위약	0.2±0.3	-0.4±0.2**	2.42
	FRG	-0.3±0.1**	0.2±0.3	
FSH → 에스트라디올	위약	-0.1±0.3	-0.2±0.3	1.28
	FRG	-0.5±0.2**	-0.5±0.2**	
FSH → LH	위약	0.4±0.2*	0.4±0.2**	0.00
	FRG	0.4±0.2*	0.5±0.2*	
GH → 혈당	위약	-0.5±0.4	-0.3±0.2	0.60
	FRG	-0.2±0.3	-0.2±0.2	
GH → HbA1c	위약	-0.4±0.3	-0.2±0.24	7.81***
	FRG	0.7±0.2***	0.6±0.1***	
혈당 → HbA1c	위약	0.6±0.2***	0.5±0.1***	0.09
	FRG	0.5±0.1***	0.5±0.1***	
혈당 → HOMA	위약	0.2±0.0***	0.2±0.0***	0.75
	FRG	0.2±0.0***	0.2±0.0***	
인슐린 → 혈당	위약	0.3±0.2*	0.3±0.2*	0.10
	FRG	0.2±0.2	0.2±0.2	
인슐린 → HOMA	위약	0.9±0.0***	0.9±0.0***	2.26
	FRG	0.9±0.0***	1.0±0.0***	
LH → 에스트라디올	위약	0.2±0.2	0.2±0.2	0.30
	FRG	-0.1±0.5	-0.1±0.3	

평균±SD. 굵은 글씨는 Wald 검정에서 FRG군과 대조군 사이에 유의한 차이(P<.05)가 있음을 뜻한다. ^aWald 검정은 비표준화 경로계수로 수행하였다. * P<.1, ** P<.05, *** P<.01(공분산분석).

그림 2. 호르몬과 당뇨 지표의 최종 경로모형



고찰

호르몬

본 FRG 캡슐에서 비율이 가장 높은 진세노사이드는 Rg3와 화합물 K로, 각각 ER와 GR의 리간드이다. 따라서 이 연구에서 평가한 호르몬은 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축과 시상하부-뇌하수체-생식샘(HPG) 축의 호르몬이었고, 당뇨의 중심 변수는 혈당, HbA1c, 인슐린, HOMA-IR이었다.

DHEAS 생산의 정점기는 20-30세이며 이후 매년 2%씩 감소하여 70세에는 정점의 10-20% 수준만 분비된다[34]. DHEAS, E2, GH가 연쇄적 인과관계를 가진다는 보고가 있다. Pluchino 등은 폐경후 여성에게 DHEAS를 투여하였을 때 에스트로겐이 증가하였다고 보고하였는데[35], 이는 동등성 제약 상태에서 DHEAS→E2 경로계수(0.307)와 일치한다(그림 2). 월경주기 중 에스트로겐이 증가할 때 GH도 증가한다는 보고[27]는 FRG군의 E2→GH 경로계수(0.160)와는 일치하지만 위약군의 계수(-0.301)와는 일치하지 않는다(표 4). GH 농도가 인슐린저항성 발생과 음의 상관을 가진다는 보고도 있다. Colao 등은 GH 투여 후 인슐린저항성이 유의하게 감소하였다고 보고하였으며[36], 이는 본 연구의 GH→혈당 경로계수(-0.358)와 일치한다. Nam 등은 홍삼군과 위약군 사이에 GH 농도의 차이가 없었으나 홍삼 섭취와 유산소운동을 병행하면 GH가 유의하게 증가하였다고 보고하였는데[37], 이는 FRG군에서 GH가 더 높았던 본 결과와 일치한다. Salpeter 등은 메타분석에서

HRT가 폐경후 여성의 인슐린저항성(HOMA-IR)을 12.9% 낮추고 당뇨병 위험을 35.8% 줄인다고 보고하였다[38]. Salpeter 등의 보고를 고려하면[38], 본 연구에서 FRG군의 높은 E2 농도는 혈당 관리에 유익할 것이다.

E2, GH, DHEAS는 노화와 폐경 후 기간에 따라 점차 감소하므로, 군 간 평균 차이가 작더라도 FRG군에서 나타난 이러한 호르몬 증가의 누적 효과는 당뇨의 진행에 영향을 줄 잠재력이 있다고 해석할 수 있다.

Vuksan 등은 잘 조절되는 제2형 당뇨병 환자 19명에서 홍삼 섭취가 혈당과 인슐린 조절을 개선하였다고 보고하였다. 홍삼 섭취는 공복 혈장 인슐린을 8 pM, 75 g 경구당부하검사(OGTT) 중 혈장 포도당을 8-11% 낮추었고, 공복 HOMA 인슐린 감수성 지수를 33% 높였다[15]. 본 연구에서도 2차 검체의 인슐린과 HOMA-IR, 그리고 2차와 1차 검체의 차이 모두 FRG군이 위약군보다 유의하게 낮았다(표 1). Vogeser 등[39]은 공복 혈청 인슐린 농도의 변동성이 크기 때문에 HOMA-IR 결과의 분포가 공복 혈당보다 공복 혈청(인슐린) 농도에 의해 주로 결정된다고 보고하였다. 본 경로모형에서 HOMA-IR에 대한 인슐린과 혈당의 기여 비율은 표준화 경로계수로 각각 0.918과 0.157이었다(표 4).

임상적으로 HbA1c는 2-3개월 동안의 평균 혈당 농도를 반영한다. 미국당뇨병학회는 HbA1c를 당뇨병 진단 기준의 하나로 본다. 통상 HbA1c는 40세 이후 10년마다 0.1%씩 증가한다[40]. 본 연구

에서 2차와 1차 검체의 차이를 보면 HbA1c는 FRG군이 위약군보다 유의하게 낮았다.

경로분석에서 FRG군의 혈당 감소에 가장 크게 기여한 단일 요인은 알도스테론이었다. 알도스테론은 GLUT4·GLUT2를 통한 무기질 코르티코이드수용체(MR) 의존적 기전과, 인슐린수용체를 통한 MR 비의존적 기전으로 혈당을 조절한다[41]. GLUT4는 골격근과 지방조직에 높게 발현되는 포도당 수송체이다[42]. 인슐린이 세포를 자극하면 세포질의 GLUT4가 세포막으로 이동하여 포도당을 세포막 너머로 수송한다. 따라서 GLUT4 기능의 손상은 제2형 당뇨병 환자에서 보이는 인슐린저항성의 중요한 원인이다[43]. 흰쥐에 알도스테론을 투여하면 근세포의 GLUT4 단백질이 현저히 감소하는 반면, 글루코코르티코이드 처리는 GLUT4 발현을 증가시킨다[44]. 알도스테론이 GLUT4에 미치는 효과는 MR-MR 동종이량체와 MR-GR 이종이량체와 관련되고 코르티솔이 GR의 리간드라는 점이 잘 알려져 있으므로, 코르티솔 농도 역시 GLUT4 기전과 관련될 수 있다. Huang 등은 CK 또는 Rg1을 지방세포주에 투여하였을 때 GLUT4 mRNA와 포도당 흡수가 증가하였다고 보고하였으며, 이 증가는 GLUT4가 세포 내 소포에서 원형질막으로 이동함을 시사한다[45]. 알도스테론의 혈당 조절에서 MR 비의존적 기전은 인슐린수용체의 유전자 발현과 관련된다. 인슐린수용체 프로모터의 GRE는 MR-MR 동종이량체 또는 MR-GR 이종이량체에 의해 조절된다. 췌장 세포주인 MIN6 베타세포에 알도스테론을 투여하였을 때 인슐린 분비가 억제되었다[46]. 알도스테론과 글루코코르티코이드가 GR와 MR를 공유하므로[47], 진세노사이드, 특히 화합물 K가 알도스테론의 기능과 상호작용할 가능성이 있다.

결론적으로, 전통적 평균 비교에서 FRG군은 DHEAS, GH, E2를 유의하게 증가시키고 HbA1c, 인슐린, HOMA-IR을 감소시켰다. 본 경로모형의 가설에서 DHEAS, E2, GH, 혈당, HbA1c는 인과관계를 이루었다. FRG군의 혈당 저하 효과는 두 갈래의 인과효과에서 비롯되었다. 하나는 알도스테론의 음의 효과이고, 다른 하나는 DHEAS 및 E2와 연결된 GH였다. 참여자가 항상성이 건강하게 유지된다고 볼 수 있는 건강한 폐경후 여성이었음을 고려하면, 여러 변수의 작은 차이는 타당하고 어느 정도 바람직하며, FRG군에서 이러한 변수 변화가 누적된 총합은 당뇨병 발생 위험이 있는 폐경후 여성에 대한 잠재적 예방 효과로서 무시할 수 없다.

인삼의 발효 과정은 비활성 상태의 진세노사이드 Rb1, Rc, Rb2, Rb3, Rd를 생물학적 활성 상태로 전환하여 CK와 같이 흡수가 쉬운 구조로 만든다[48]. 홍삼의 효과는 진세노사이드의 종류·비율·기간·용량에 따라 달라질 수 있다. 따라서 인삼의 효과를 더 잘 이해하려면 단일 진세노사이드를 사용하고 당뇨병이나 심혈관질환이 있는 참여자를 포함한 연구가 도움이 될 것이다.

감사의 글

원고 교정을 도와준 John Mensing 씨(스리랑카 페라데니아대학교 팔리·불교학과 박사과정)에게 감사드린다. 이 연구는 대한민국 차세대바이오그린21사업(과제번호 PJ009543), 농촌진흥청, 중소기업청(SA114187)의 지원으로 수행되었다.

이해관계

저자들은 경쟁적 이해관계가 없음을 밝힌다.

부록

부록 표 A1. 본 연구에 사용한 시약과 기기

검사 항목	검사 법	시약 키트	제조사(국가)	분석기기(모델)	참고범위
ACTH [pg/mL]	IRMA	ACTH IRMA	Brahms, 독 일	Cobra 5010 Quantum (Packard)	오전 8-10시 10-60 / 오후 8-10시 6-30
ADH [pg/mL]	RIA	Vasopressin ¹²⁵ I RIA kit	DiaSorin, 미 국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	≤4.7
알도스테론 [ng/ dL]	RIA	Coat-A-Count Aldosterone	Siemens, 미 국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	양와위 1.0-16.0 / 기립 4.0-31.0
코르티솔 [μg/dL]	RIA	Coat-A-Count Cortisol	Siemens, 미 국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	오전 5-25 / 오후 오전값의 1/2
유리 코르티솔 [μg/dL]	RIA	Coat-A-Count Cortisol	Siemens, 미 국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	20-90
CRH [ng/dL]	EIA	CRH EIA kit	Phoenix, 미 국	E max precision (Molecular Devices)	키트 표준범위 0.04-25
DHEA-S [μg/dL]	RIA	Coat-A-Count DHEA- Sulfate	Siemens, 미 국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	남 80-560 / 여 35-430
에스트로겐 E1 [pg/mL]	RIA	Total Estrogen	ICN, 미국	Cobra 5010 Quantum (Packard)	성인 남 40-115 / 여 난포기 61-394, 배란기 122-437, 황체 기 156-350, 폐경후 ≤40
에스트로겐 E2 [pg/mL]	CLIA	Advia Centaur Estradiol	Bayer, 미국	Advia Centaur (Bayer)	남 <52 / 여 난포기 11-165, 배란기 146-526, 황체기 33- 196, 폐경후 <37
FSH [mU/mL]	CLIA	Advia Centaur FSH	Siemens, 미 국	Advia Centaur (Siemens)	여 난포기 2.5-10.2, 배란기 3.4-33.4, 황체기 1.5-9.1, 폐경 후 23.0-116.3
포도당(S) [mg/ dL]	효소 법	Glucose Hexokinase	Bayer, 미국	Advia 1650 (Bayer)	70-110
HbA1c [%]	HPLC	Variant II HbA1c T.	Bio-Rad, 독 일	Variant II Turbo (Bio-Rad)	3.5-6.5
HGH(S) [ng/mL]	CLIA	Immulite 2000 GH	DPC, 미국	Immulite 2000 (DPC)	성인 남 ≤1.0 / 여 ≤10.0
IGF-1 [ng/mL]	CLIA	IGF-1	DPC, 미국	Immulite 2000 (DPC)	41-55세 87-267 / 55세 초과 55-225
인슐린 [μU/mL]	ECLIA	Insulin	Roche, 독일	Modular Analytics E170 (Roche)	2.6-24.9
LH [mU/mL]	CLIA	Advia Centaur LH	Siemens, 미 국	Advia Centaur (Siemens)	여 난포기 1.9-12.5, 배란기 8.7-76.3, 황체기 0.5-16.9, 폐경 후 15.9-54.0

CLIA, 화학발광면역측정법; ECLIA, 전기화학발광면역측정법; EIA, 효소면역측정법; HPLC, 고성능액체크로마토그래피; IRMA, 면역방사계수측정법; RIA, 방사면역측정법. 모든 검체는 냉장 보관하였다.

부록 표 A2. 본 연구 호르몬들의 상관계수 — Pearson 상관계수에 의한 양측 검정

APPENDIX TABLE A2. CORRELATION COEFFICIENTS OF HORMONES IN THIS							
	<i>ACTH</i>	<i>ADH</i>	<i>Aldosterone</i>	<i>CRH</i>	<i>DHEAS</i>	<i>E2</i>	<i>FSH</i>
ACTH							
Pearson coefficient	1	-0.051	-0.368**	0.008	0.119	-0.093	-0.304
Significance (two tail)		0.754	0.020	0.959	0.255	0.568	0.057
Sum of square	11,165.430	-3.661	-543.483	0.407	3625.281	-278.712	-2640.150
Covariance	121.363	-0.094	-13.935	0.011	39.405	-7.146	-67.696
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40
ADH							
Pearson coefficient	-0.051	1	-0.111	-0.388**	-0.330**	0.026	-0.152
Significance (two tail)	0.754		0.497	0.015	0.037	0.873	0.350
Sum of square	-3.661	1.229	-2.805	-0.323	-72.670	1.345	-22.663
Covariance	-0.094	0.032	-0.072	-0.009	-1.863	0.034	-0.581
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40
Aldosterone							
Pearson coefficient	-0.368**	-0.111	1	0.248	0.229	0.269	-0.017
Significance (two tail)	0.020	0.497		0.129	0.155	0.093	0.919
Sum of square	-543.483	-2.805	524.054	4.256	1040.763	285.357	-51.440
Covariance	-13.935	-0.072	13.437	0.112	26.686	7.317	-1.319
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40
CRH							
Pearson coefficient	0.008	-0.388**	0.248	1	0.188	-0.117	-0.047
Significance (two tail)	0.959	0.015	0.129		0.251	0.477	0.775
Sum of square	0.407	-0.323	4.256	0.567	25.750	-4.044	-4.731
Covariance	0.011	-0.009	0.112	0.015	0.678	-0.106	-0.124
<i>n</i>	39	39	39	39	39	39	39
DHEAS							
Pearson coefficient	0.119	-0.330**	0.229	0.188	1	0.142	0.230
Significance (two tail)	0.255	0.037	0.155	0.251		0.381	0.154
Sum of square	3625.281	-72.670	1040.763	25.750	82918.040	1309.486	6135.009
Covariance	39.405	-1.863	26.686	0.678	901.283	33.577	157.308
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40

(1/6) ACTH-DHEAS 블록 · 좌측 7개 변수

STUDY—TWO-SIDED TEST WITH PEARSON CORRELATION COEFFICIENTS

	<i>GCs</i>	<i>fGCs</i>	<i>GH</i>	<i>Glucose</i>	<i>HbA1c</i>	<i>IGF1</i>	<i>Insulin</i>	<i>LH</i>
ACTH								
Pearson coefficient	0.513***	-0.022	-0.366**	0.050	-0.040	0.022	0.140	-0.357**
Significance (two tail)	0.000	0.837	0.020	0.637	0.707	0.833	0.187	0.024
Sum of square	1892.192	-325.209	-201.538	353.358	-391.634	1522.510	325.886	-1847.679
Covariance	20.567	-3.654	-5.168	3.841	-4.257	16.549	3.662	-47.376
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40
ADH								
Pearson coefficient	0.043	-0.023	-0.031	-0.078	0.041	-0.022	0.048	-0.138
Significance (two tail)	0.794	0.894	0.850	0.632	0.801	0.893	0.772	0.397
Sum of square	1.011	-2.605	-0.291	-3.446	2.492	-8.888	0.818	-12.254
Covariance	0.026	-0.072	-0.007	-0.088	0.064	-0.228	0.022	-0.314
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40
Aldosterone								
Pearson coefficient	-0.159	-0.141	0.369**	0.230	0.118	-0.210	0.153	0.126
Significance (two tail)	0.326	0.404	0.019	0.153	0.468	0.194	0.352	0.437
Sum of square	-77.965	-329.270	72.127	209.888	147.518	-1750.614	54.235	232.321
Covariance	-1.999	-9.146	1.849	5.382	3.783	-44.888	1.427	5.957
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40
CRH								
Pearson coefficient	-0.212	-0.035	0.303	0.133	0.239	0.018	0.166	0.028
Significance (two tail)	0.195	0.838	0.061	0.418	0.143	0.915	0.318	0.864
Sum of square	-3.405	-2.738	1.916	3.944	9.819	4.825	1.884	1.705
Covariance	-0.090	-0.078	0.050	0.104	0.258	0.127	0.051	0.045
<i>n</i>	39	36	39	39	39	39	38	39
DHEAS								
Pearson coefficient	0.067	-0.077	-0.049	0.183	0.133	0.169	0.125	0.162
Significance (two tail)	0.522	0.469	0.764	0.080	0.203	0.106	0.241	0.318
Sum of square	676.283	-3082.100	-83.025	3551.608	3596.090	31,632.259	788.628	2578.632
Covariance	7.351	-34.630	-2.129	38.604	39.088	343.829	8.861	66.119
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40

(continued)

APPENDIX TABLE A

	<i>ACTH</i>	<i>ADH</i>	<i>Aldosterone</i>	<i>CRH</i>	<i>DHEAS</i>	<i>E2</i>	<i>FSH</i>
E2							
Pearson coefficient	-0.093	0.026	0.269	-0.117	0.142	1	-0.320**
Significance (two tail)	0.568	0.873	0.093	0.477	0.381		0.044
Sum of square	-278.712	1.345	285.357	-4.044	1309.486	2149.515	-2000.403
Covariance	-7.146	0.034	7.317	-0.106	33.577	55.116	-51.292
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40
FSH							
Pearson coefficient	-0.304	-0.152	-0.017	-0.047	0.230	-0.320**	1
Significance (two tail)	0.057	0.350	0.919	0.775	0.154	0.044	
Sum of square	-2640.150	-22.663	-51.440	-4.731	6135.009	-2000.403	18,129.884
Covariance	-67.696	-0.581	-1.319	-0.124	157.308	-51.292	464.869
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40
GCs							
Pearson coefficient	0.513***	0.043	-0.159	-0.212	0.067	-0.178	0.032
Significance (two tail)	0.000	0.794	0.326	0.195	0.522	0.273	0.845
Sum of square	1892.192	1.011	-77.965	-3.405	676.283	-175.953	91.615
Covariance	20.567	0.026	-1.999	-0.090	7.351	-4.512	2.349
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40
fGCs							
Pearson coefficient	-0.022	-0.023	-0.141	-0.035	-0.077	-0.171	0.387**
Significance (two tail)	0.837	0.894	0.404	0.838	0.469	0.311	0.018
Sum of square	-325.209	-2.605	-329.270	-2.738	-3082.100	-801.559	4626.337
Covariance	-3.654	-0.072	-9.146	-0.078	-34.630	-22.266	128.509
<i>n</i>	90	37	37	36	90	37	37
GH							
Pearson coefficient	-0.366**	-0.031	0.369**	0.303	-0.049	-0.025	0.075
Significance (two tail)	0.020	0.850	0.019	0.061	0.764	0.879	0.646
Sum of square	-201.538	-0.291	72.127	1.916	-83.025	-9.824	85.990
Covariance	-5.168	-0.007	1.849	0.050	-2.129	-0.252	2.205
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40

(3/6) E2-GH 블록 · 좌측 7개 변수

2. (CONTINUED)

	<i>GCs</i>	<i>fGCs</i>	<i>GH</i>	<i>Glucose</i>	<i>HbA1c</i>	<i>IGF1</i>	<i>Insulin</i>	<i>LH</i>
E2								
Pearson coefficient	-0.178	-0.171	-0.025	0.184	0.071	0.164	0.247	-0.179
Significance (two tail)	0.273	0.311	0.879	0.256	0.664	0.311	0.130	0.269
Sum of square	-175.953	-801.559	-9.824	339.385	179.371	2775.361	175.552	-665.779
Covariance	-4.512	-22.266	-0.252	8.702	4.599	71.163	4.620	-17.071
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40
FSH								
Pearson coefficient	0.032	0.387**	0.075	0.027	-0.224	-0.048	-0.238	0.618**
Significance (two tail)	0.845	0.018	0.646	0.868	0.164	0.770	0.145	0.000
Sum of square	91.615	4626.337	85.990	145.429	-1648.293	-2344.634	-494.963	6675.971
Covariance	2.349	128.509	2.205	3.729	-42.264	-60.119	-13.025	171.179
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40
GCs								
Pearson coefficient	1	0.179	-0.086	0.089	-0.146	-0.046	0.122	0.089
Significance (two tail)		0.091	0.598	0.396	0.163	0.665	0.252	0.583
Sum of square	1217.652	887.288	-15.674	209.940	-477.044	-1034.772	92.957	153.336
Covariance	13.235	9.970	-0.402	2.282	-5.185	-11.248	1.044	3.932
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40
fGCs								
Pearson coefficient	0.179	1	0.088	0.210**	-0.033	0.010	0.136	0.462**
Significance (two tail)	0.091		0.604	0.047	0.754	0.922	0.210	0.004
Sum of square	887.288	20,332.205	78.186	2000.389	-442.690	960.588	421.727	3834.771
Covariance	9.970	228.452	2.172	22.476	-4.974	10.793	4.904	106.521
<i>n</i>	90	90	37	90	90	90	87	37
GH								
Pearson coefficient	-0.086	0.088	1	-0.139	0.181	0.203	-0.171	0.265
Significance (two tail)	0.598	0.604		0.391	0.265	0.209	0.298	0.098
Sum of square	-15.674	78.186	72.841	-47.288	84.225	632.069	-22.672	181.619
Covariance	-0.402	2.172	1.868	-1.213	2.160	16.207	-0.597	4.657
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40

(continued)

APPENDIX TABLE A.

	<i>ACTH</i>	<i>ADH</i>	<i>Aldosterone</i>	<i>CRH</i>	<i>DHEAS</i>	<i>E2</i>	<i>FSH</i>
Glucose							
Pearson coefficient	0.050	-0.078	0.230	0.133	0.183	0.184	0.027
Significance (two tail)	0.637	0.632	0.153	0.418	0.080	0.256	0.868
Sum of square	353.358	-3.446	209.888	3.944	3551.608	339.385	145.429
Covariance	3.841	-0.088	5.382	0.104	38.604	8.702	3.729
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40
HbA1c							
Pearson coefficient	-0.040	0.041	0.118	0.239	0.133	0.071	-0.224
Significance (two tail)	0.707	0.801	0.468	0.143	0.203	0.664	0.164
Sum of square	-391.634	2.492	147.518	9.819	3596.090	179.371	-1648.293
Covariance	-4.257	0.064	3.783	0.258	39.088	4.599	-42.264
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40
IGF1							
Pearson coefficient	0.022	-0.022	-0.210	0.018	0.169	0.164	-0.048
Significance (two tail)	0.833	0.893	0.194	0.915	0.106	0.311	0.770
Sum of square	1522.510	-8.888	-1750.614	4.825	31,632.259	2775.361	-2344.634
Covariance	16.549	-0.228	-44.888	0.127	343.829	71.163	-60.119
<i>n</i>	93	40	40	39	93	40	40
Insulin							
Pearson coefficient	0.140	0.048	0.153	0.166	0.125	0.247	-0.238
Significance (two tail)	0.187	0.772	0.352	0.318	0.241	0.130	0.145
Sum of square	325.886	0.818	54.235	1.884	788.628	175.552	-494.963
Covariance	3.662	0.022	1.427	0.051	8.861	4.620	-13.025
<i>n</i>	90	39	39	38	90	39	39
LH							
Pearson coefficient	-0.357**	-0.138	0.126	0.028	0.162	-0.179	0.618***
Significance (two tail)	0.024	0.397	0.437	0.864	0.318	0.269	0.000
Sum of square	-1847.679	-12.254	232.321	1.705	2578.632	-665.779	6675.971
Covariance	-47.376	-0.314	5.957	0.045	66.119	-17.071	171.179
<i>n</i>	40	40	40	39	40	40	40

Values are significantly different as indicated (** $P < .05$, *** $P < .01$) by analysis of covariance (SPSS v.

2. (CONTINUED)

	<i>GCs</i>	<i>fGCs</i>	<i>GH</i>	<i>Glucose</i>	<i>HbA1c</i>	<i>IGF1</i>	<i>Insulin</i>	<i>LH</i>
Glucose								
Pearson coefficient	0.089	0.210**	-0.139	1	0.445***	0.068	0.194	0.121
Significance (two tail)	0.396	0.047	0.391		0.000	0.519	0.067	0.457
Sum of square	209.940	2000.389	-47.288	4557.118	2818.065	2978.642	286.648	386.082
Covariance	2.282	22.476	-1.213	49.534	30.631	32.377	3.221	9.900
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40
HbA1c								
Pearson coefficient	-0.146	-0.033	0.181	0.445***	1	0.076	0.119	-0.019
Significance (two tail)	0.163	0.754	0.265	0.000		0.471	0.266	0.907
Sum of square	-477.044	-442.690	84.225	2818.065	8794.933	4615.574	238.352	-83.798
Covariance	-5.185	-4.974	2.160	30.631	95.597	50.169	2.678	-2.149
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40
IGF1								
Pearson coefficient	-0.046	0.010	0.203	0.068	0.076	1	0.015	-0.001
Significance (two tail)	0.665	0.922	0.209	0.519	0.471		0.885	0.997
Sum of square	1034.772	960.588	632.069	2978.642	4615.574	423,959.630	222.087	-17.970
Covariance	-11.248	10.793	16.207	32.377	50.169	4608.257	2.495	-0.461
<i>n</i>	93	90	40	93	93	93	90	40
Insulin								
Pearson coefficient	0.122	0.136	-0.171	0.194	0.119	0.015	1	-0.156
Significance (two tail)	0.252	0.210	0.298	0.067	0.266	0.885		0.344
Sum of square	92.957	421.727	-22.672	286.648	238.352	222.087	492.369	-193.254
Covariance	1.044	4.904	-0.597	3.221	2.678	2.495	5.532	-5.086
<i>n</i>	90	87	39	90	90	90	90	39
LH								
Pearson coefficient	0.089	0.462***	0.265	0.121	-0.019	-0.001	-0.156	1
Significance (two tail)	0.583	0.004	0.098	0.457	0.907	0.997	0.344	
Sum of square	153.336	3834.771	181.619	386.082	-83.798	-17.970	-193.254	6440.390
Covariance	3.932	106.521	4.657	9.900	-2.149	-0.461	-5.086	165.138
<i>n</i>	40	37	40	40	40	40	39	40

Values are si; 18).

원문 표를 그대로 수록하되 가독성을 위해 변수 열을 좌·우로 나누어 실었다. 각 변수 블록의 행은 위에서부터 Pearson 상관계수, 유의확률(양측), 제곱합, 공분산, 표본수(n)이다. ** $P<.05$, *** $P<.01$ (공분산분석, SPSS v.18). fGCs, 유리 글루코코르티코이드; GCs, 글루코코르티코이드.

참고문헌

- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new world-wide definition. *Diabet Med* 2006;23:469–480.
- Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, et al.: The US NCEP ATP III: prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164–170.
- Santos AC, Lopes C, Barros H: Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol* 2004;23:45–52.
- Ford ES: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745–2749.
- Ding QF, Hayashi T, Zhang XJ, et al.: Risks of CHD identified by different criteria of metabolic syndrome and related changes of adipocytokines in elderly postmenopausal women. *J Diabetes Complications* 2007;21:315–319.
- Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, et al.: Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:431–438.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321–333.
- Prakash C, Johnson KA, Schroeder CM, et al.: Metabolism, distribution, and excretion of lasofoxifene in rats and monkeys. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1753–1769.
- Chrousos GP: Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. *Ann NY Acad Sci* 1998;851:311–335.
- Huang KC: Herbs with multiple action. In: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.
- Mintel: Complementary and Alternative Medicines—US—July 2008. *Mintel Intl*, Chicago, IL, 2008.
- Yang CS, Ko SR, Cho BG, et al.: The ginsenoside metabolite compound K, a novel agonist of glucocorticoid receptor. *J Cell Mol Med* 2008;12:1739–1753.
- Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, et al.: Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;246:171–183.
- Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, et al.: Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:46–56.
- Lee HJ, Lee YH, Park SK, et al.: Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism* 2009;58:1170–1177.
- Kline RB: Principles and Practice of Structural Equation Modeling. Guilford Press, New York, 2005.
- Ye P, Kenyon CJ, Mackenzie SM, et al.: Effects of ACTH, dexamethasone, and adrenalectomy on 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase gene expression in the rat central nervous system. *J Endocrinol* 2008;196:305–311.
- Kling MA, DeBellis MD, O'Rourke DK, et al.: Diurnal variation of cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone levels in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:233–239.
- Torres JM, Ortega E: DHEA, PREG and their sulphate derivatives on plasma and brain after CRH and ACTH administration. *Neurochem Res* 2003;28:1187–1191.
- Matthews SG, Challis JR: CRH and AVP-induced changes in synthesis and release of ACTH from the ovine fetal pituitary in vitro. *Endocrine* 1997;6:293–300.
- Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, et al.: Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor. *Endocrine J* 2004;51:243–251.
- Lewis JG, Bagley CJ, Elder PA, Bachmann AW, Torpy DJ: Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clin Chim Acta* 2005;359:189–194.
- Lin B, Morris DW, Chou JY: Hepatocyte nuclear factor 1 α is an accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell Biol* 1998;17:967–974.
- Song L, Tang X, Kong Y, Ma H, Zou S: The expression of serum steroid sex hormones and steroidogenic enzymes following intraperitoneal administration of DHEA in male rats. *Steroids* 2010;75:213–218.
- Jankowski CM, Gozansky WS, Kittelson JM, et al.: Increases in bone mineral density in response to oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults appear to be mediated by serum estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4767–4773.
- Ovesen P, Vahl N, Fisker S, et al.: Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma IGF-I levels during the periovulatory interval in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1662–1667.
- Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ: Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3040–3043.
- Gordon A, Garrido-Gracia JC, Sanchez-Criado JE, Aguilar R: Involvement of rat gonadotrope progesterone receptor in the ovary-mediated inhibitory action of FSH on LH synthesis. *J Physiol Biochem* 2011;67:145–151.
- Qian K, Wan Z, Hao LS, et al.: Effects of short-term application of low-dose growth hormone on trace element metabolism and blood glucose in surgical patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:6259–6263.
- Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR: Occurrence of impaired fasting glucose in GH-deficient adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. *Clin Endocrinol* 2010;72:59–69.
- Argaud D, Zhang Q, Pan W, Maitra S, Pilakis SJ, Lange AJ: Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states. *Diabetes* 1996;45:1563–1571.

33. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC: The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocrine Rev* 2006;27:170–207.
34. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al.: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551–555.
35. Pluchino N, Ninni F, Stomati M, et al.: One-year therapy with 10 mg/day DHEA alone or in combination with HRT in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:293–303.
36. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al.: Growth hormone treatment on atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3416–3424.
37. Nam YS, Lee KT, Chung M: Effects of aerobic exercise and red ginseng supplementation on hormone of female elders. *Korea J Sports Sci* 2006;15:777–787.
38. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al.: Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538–554.
39. Vogeser M, Konig D, Frey I, et al.: Fasting serum insulin and the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) in the monitoring of lifestyle interventions in obese persons. *Clin Biochem* 2007;40:964–968.
40. Davidson MB, Schriger DL: Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:415–421.
41. Connell JM, Davies E: The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005;186:1–20.
42. Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR: Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2001;171:249–257.
43. Kahn BB, Rosen AS, Bak JF, et al.: Expression of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle of humans with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1101–1109.
44. Hajduch E, Hainault I, Meunier C, et al.: Regulation of glucose transporters in cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1995;136:4782–4789.
45. Huang YC, Lin CY, Huang SF, et al.: Effect and mechanism of ginsenosides CK and Rg1 on stimulation of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem* 2010;58:6039–6047.
46. Luther JM, Luo P, Kreger MT, et al.: Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets. *Diabetologia* 2011;54:2152–2163.
47. Zennaro MC, Caprio M, Feve B: Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:444–451.
48. Yang L, Deng Y, Xu S, et al.: In vivo pharmacokinetic and metabolism studies of ginsenoside Rd. *J Chromatogr B* 2007;854:77–84.

본 문서는 Lee KJ, Lee SY, Ji GE. Diabetes-ameliorating effects of fermented red ginseng and causal effects on hormonal interactions: testing the hypothesis by multiple group path analysis. *J Med Food* 2013;16(5):383–395. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2583> 의 국문 번역본이다. 수치·통계량은 원문을 그대로 옮겼으며, 해석상 차이가 있을 경우 원문이 우선한다.