

일반의약품

당뇨병과 주요 미네랄 및 비타민 (1)

저자 **김성철**

영남대학교 임상약학대학원 겸임교수
약학정보원 학술자문위원

개요

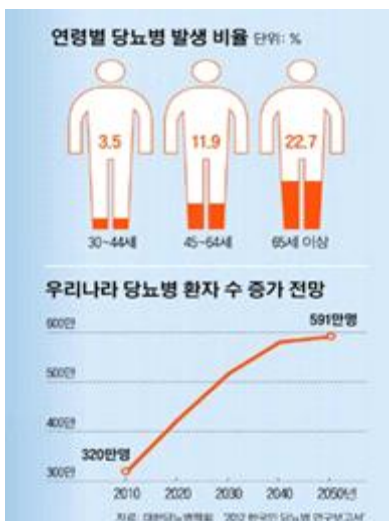
현대 식생활의 고급화 즉 고 칼로리, 고 탄수화물식 및 고 지방식과 저 운동성은 많은 성인병의 원인으로 지목되고 있음은 주지의 사실이다. 이와 함께 인간의 평균 수명을 위협하는 질환이 대사 증후군(metabolic syndrome)이며 이 중에서 가장 중요한 위치를 차지하고 있는 것이 당뇨병임은 부인할 수 없다. 최근에 glucose 재흡수기전을 차단함으로써 뇨로 glucose의 배출을 증가시켜서 (당뇨를 유발시킴) 혈당치를 낮출 수 있는 약물(SGLT2 저해제)의 출현으로 당뇨라는 용어 자체의 정체성이 흔들리게 되었다. 또한 당뇨를 일으키는 원인인 특수 단백질의 발견과 지방의 투여로 인한 췌장 기능의 향상 등 획기적인 연구들이 진행되고 있다. 그러나 진보된 당뇨병 치료제의 눈부신 발전에도 불구하고 당뇨환자는 급격히 증가되는 아이러니컬한 현상은 지속되고 있다. 본 호에서는 전문의약품의 진보와는 별도로 당뇨병을 중심으로 한 비타민과 미네랄의 학술적 연구에 대하여 알아본다.

키워드

당뇨병, 미네랄, 아연, 마그네슘, 크롬, 바나듐, 니코틴산아미드, 비타민C, 비타민E, 엘-카르니틴, 항산화제

1. 서론

한국개발연구원(KDI)이 ‘고령화를 준비하는 건강보험 정책 방향’ 보고서를 통해 2011년 고혈압 유병자는 939만 명, 당뇨병 환자는 298만 명으로 추정했다. 30세 이상 인구 가운데 고혈압과 당뇨 비율은 34%로 집계했다. KDI는 고혈압·당뇨 유병자는 앞으로 더욱 늘어나 2040년에는 30세 이상 유병률이 46.9%(1840만 명)까지 증가할 것으로 전망했다.



[그림-1] 연령별 당뇨병 발생 비율 : 대한 당뇨학회

물론 당뇨병의 예방은 균형 잡힌 식사, 적절한 운동, 규칙적인 생활 등을 이야기하지만 현대 생활을 영위하는 사람들에게는 매우 어려운 일이다. 부족한 또는 불균형화된 영양소의 섭취와 운동부족 등은 당뇨병의 발생 빈도를 부추기고 있다. 대한 당뇨학회의 2014년 식이요법 및 치료 가이드라인에 의하면 균형된 식사를 한다면 시중에 당뇨병에 좋다는 각종 비타민과 미네랄제제의 복용은 당뇨병 치료에 유익하다는 근거가 없다고 발표하였다. 그러나 이때 전제되는 조건이 “균형된 식사를 한다면”이다. 당뇨식을 철저히 이행하고 지시된 운동을 한다면 이런 주장이 설득력이 있을 수가 있지만 현실은 그렇지 않다는데 있다.

2008년 미국당뇨학회(ADA)의 권고사항은 첫째 비타민 E, C, 카로틴과 같은 항산화제를 임상적으로 투여하는 것은 효능과 장기적인 안전성에 대한 증거가 부족하므로, 권장되지 않는다. (근거 레벨 : A) 둘째 당뇨병 환자나 비만환자에게 크롬 (chromium)을 보충하는 것이 유익한 것인지 명확히 입증되지 않았으므로 권장될 수 없다.(근거 레벨 : E) 인데 2014년 개정된 권고사항은 첫째 비타민 E와 C, 카로틴 같은 항산화제의 규칙적인 보충은 효과나 장기간의 안전성에 대한 근거가 부족하기 때문에 권고하지 않는다.(근거 레벨 : A) 둘째 크롬, 마그네슘, 비타민 D와 같은 미량 영양소의 보충이 당뇨병 환자의 혈당 조절을 향상시킨다는 근거는 충분하지 않다.(근거 레벨 : C)

그러나 많은 학술 논문과 연구에서 불충분하거나 부족한 영양소와 미네랄 특히 당뇨병과 관련된 것의 보충으로 당뇨병의 예방, 진행 및 합병증 등의 발생 지연에 대하여 확인하였다.

2. 미네랄이란?

1) 미네랄의 정의

인체는 96%의 미네랄과 4%의 유기질로 구성되어있으며, 인체를 구성하는 54종의 원소 가운데서 수소, 산소, 탄소, 질소를 제외하고 50종이 모두 미네랄이다. 미네랄은 탄수화물, 지방, 단백질의 체내 소화 과정에 작용하며, 미네랄이 없으면 3대 기초영양소의 체내흡수와 작용이 불가능하다.

뼈, 치아, 혈액의 구성성분이 되기도 하며, 비타민과 함께 신진대사를 촉진 또는 억제하는 필수물질일 뿐 만 아니라 혈압을 조절하고 체액을 중성으로 만들어 주며, 신경계 조화를 담당하는 등 각종 조절작용을 통하여 우리의 생명을 유지하며, 효소들을 만드는 재료 (갑상선 호르몬, 인슐린 호르몬의 합성)로 작용한다.

2) 미네랄의 종류

2-1) 필수 무기물(essential mineral)

적정량의 공급에 의해 성장이 촉진되며 공급이 없으면 결핍증을 유발하는 무기물이다.

다량 원소(macro-element) : Ca, Mg, Na, K (알칼리성) P, Cl, S(산성)

미량 원소(micro-element) : Mn, Fe, Cu, I, Zn, Co, Se, F, Mo, As

2-2) 준필수 무기물(semi-essential mineral)

필수 무기물로 분류되지 않으나 부족 되거나 결핍되면 생명 유지가 곤란한 무기물이다.

Ba, Br, Sr, Ni, Si, Rb, Al, Vd

2-3) 비필수 무기물(non-essential mineral)

체내에서 특별한 기능이 없거나 기능이 밝혀지지 않는 무기물이다.

B, Pb, Sn, Cr, Hg, Au, Ag

2-4) 중독 무기물(toxic mineral)

필요 이상으로 체내에 함유되는 경우 대사 작용이나 생명 유지에 악영향을 미치는 무기물이다.

Cu, Se, F, Mo, Cr, As, Hg, Cd

3) 아연(Zn)

원소기호 Zn. 주기율표 2B족인 아연족 원소의 하나로써, 원자량 65.38, 원자번호 30 이며, 지각 중에 널리 분포하고 있으나 존재량은 많지 않은 무른 금속이며, 여러 가지 다른 금속과 결합시켜 기계, 자동차 부품, 건축물 등에 쓰이고, 알칼리 환원제로 만들어 화학 시약으로도 쓰이는 물질이며, 모든 동물조직에 존재하는 미량원소이며, 척추동물의 경우 특히 간과 췌장에 많이 존재한다. 사람의 경우 몸무게 1kg당 0.3mg 정도, 하루 10~20mg 정도가 필요하다. 아연은 체내의 여러 가지 일련의 작용의 흐름과 효소시스템, 세포의 유지를 지휘, 감독하는 교통 경찰과 같은 역할 수행하며, 단백질의 합성에 반드시 필요한 성분으로써, 근육의 수축, 인슐린의 형성을 도움, 혈액 상태의 안정과 체내의 산-알칼리의 균형유지, 정신분열증의 치료, 전립선의 정상기능 유지, 모든 생식기관의 발달에 관여함으로써 섹스 미네랄이라고도 불리운다.

4) 마그네슘(Mg)

마그네슘은 미네랄의 사령관으로 불리우며, 체내의 여러 가지 미네랄을 통합 조절하고 스트레스도 해소시켜 준다. 우리가 하루 동안에 먹는 음식 중에는 약 500mg 정도의 마그네슘이 들어있다. 그리고 이 중 약 40%는 소장에서 잘 흡수된다. 따라서 정상적으로 식사하는 일반인들은 마그네슘이 충분하다. 마그네슘은 아무리 많이 먹어도 체내에 축적되지 않는다. 정상적인 신장 기능을 지닌 사람은 필요 없는 과잉의 마그네슘을 요로 배설해버리기 때문이다. 그러나 신장이 나빠진 사람, 이뇨제를 자주 복용하는 사람, 술을 자주 마시는 사람들은 필요 이상으로 다량의 마그네슘이 소변으로 빠져나가게 된다. 뿐만 아니라 위장이 나쁜 사람은 소장에서 마그네슘 흡수가 잘 되지 않는다. 설사를 자주 하거나 구토를 많이 해도 혈액중의 마그네슘이 장을 통해 배설된다.

마그네슘은 ATP 작용에 관여하여 체내의 에너지 원천인 APT가 힘을 내는 과정에서 없어서는 안될 물질이다. ATP에서 7,800Kcal의 에너지를 내면서 ADP라는 물질로 변하게 되는데 이 ADP를 안정화시켜 성공적으로 에너지가 발휘될 수 있도록 해주는 것이다. 즉 마그네슘은 ATP를 점화시키는 열쇠와 같다. 따라서 에너지가 이용되는 모든 곳에는 반드시 마그네슘이 이용되고 있는 것이다.

심장, 근육 등의 작용에도 관여하여, 심장의 리듬을 조절하고, 근육의 수축 이완을 담당한다. 신경 전달에도 마그네슘 중요하다. 즉 신경이 전달될 때 마그네슘이 반드시 필요하다. 이처럼 중요한 역할을 하는 마그네슘이 체내에 부족하게 되면 우선 기력이 빠지고 신경 활동이 둔해진다.

마그네슘은 인슐린이 효율적으로 작용할 수 있도록 도와주는 아주 중요한 미네랄이다. 마그네슘이 부족하면 대사증후군이나 내당능장애, 제 2 형 당뇨병을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한 족부궤양 같은 당뇨의 치명적인 합병증 예방에 마그네슘이 효과가 있음이 검증되어 있다.

당뇨병력이 없는 여성 85,060 명, 남성 42,872 명에 대한 12 년에서 18 년에 걸친 추적조사 결과 마그네슘을 많이 섭취할수록 당뇨에 걸릴 확률이 점점 감소한다는 사실을 찾아내었다. 또 39,345 명의 여성에 대한 검사에서도 마그네슘을 많이 섭취하는 그룹은 적게 섭취하는 그룹에 비해 당뇨에 걸릴 확률이 22 퍼센트 정도 낮았다고 한다.

마그네슘은 인슐린이 제대로 작용할 수 있도록 도와주는 역할을 한다. 세포 내에 마그네슘이 많을수록 적은 양의 인슐린으로 충분히 혈당을 낮출 수 있었다. 췌장이 인슐린을 적게 생산해도 혈당을 충분히 처리할 수 있으므로 당뇨에 걸릴 가능성도 크게 줄어든다. 마그네슘은 혈압을 낮추거나 심장박동을 정상화시키는 작용도 있으므로 심장병과 함께 당뇨병 발발 가능성이 높은 사람들은 예방용으로 미리 복용을 하는 것이 바람직하다.

(근거 : *Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):134-140. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women. Lopez-Ridaura R, et al, Department of Nutrition, Harvard School of Public Health*)

많은 연구에서 마그네슘은 탄수화물대사에서 매우 중요한 역할을 수행하며 또한 인슐린이 정상적으로 작용할 때에 중요한 역할을 한다.

따라서 당뇨병환자에게서 심장병발생이 많은 것은 마그네슘의 부족과 어떤 연결고리가 있는 것으로 판단된다. 또한 혈압약에 이뇨제가 함유되어 있을 경우 마그네슘은 더욱 많이 소변으로 배출되고 체내에서는 더욱 많이 부족해진다.

또한 혈관의 가운데층은 근육으로 이루어져 있는데, 마그네슘은 혈관의 근육층을 유연하게 해주는 역할을 한다. 따라서 당뇨병의 혈관변성을 개선하는 역할을 할 수 있다. 심혈관에 대해서도 동일한 작용을 하므로 혈관의 경직을 예방하고 심장질환의 예방에 일정한 도움을 줄 수 있다. 조사에 의하면 당뇨병환자들은 대체로 혈액 내에서 마그네슘의 농도가 낮으며 또한 알 수 없는 이유로 소변으로 배출되는 마그네슘의 양이 많은 것으로 되어 있다. 또한 당뇨병환자에게서 케톤혈증이 나타날 때 미네랄은 체내로부터 더욱 많이 배출되는 경향이 있다.

Dr. P. Mcnair는 그의 연구에서 (Hypomagnesemia, a Risk Factor in Diabetic Retinopathy) 혈중에 마그네슘의 농도가 적을수록 당뇨병성 망막증이 심하게 나타난다고 보고하였다. 이러한 이유로 마그네슘을 적절히 복용하면 망막증의 발생이 줄어들 것이라고 판단하고 있다.

[표-1] 마그네슘의 당뇨병관련 임상

Subjects	Design	Results	Notes
50 type 2 Netherlands I BMI 28 HbA _{1c} 8.7%	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT 15 mmol/day Oral MgAspHCl 3 months Intention to treat and on-treatment 	<ul style="list-style-type: none"> Mg supplementation slightly increased plasma Mg levels ($P < 0.05$); no change in RBC Mg, which was not low No change in FBG, HbA_{1c} No change in lipids or hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> Increased plasma Mg irrespective of group was associated with a decrease in diastolic BP No side effects noted 16 drop-outs
128 type 2 BMI 25 D, O, M Brazil HbA _{1c} >8%	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT Oral Mg oxide 20.7 mmol/day; 41.4 mmol/day, placebo 30 days Intention to treat 	<ul style="list-style-type: none"> Subjects with diabetes had decreased intramononuclear Mg ($P < 0.05$) but not plasma Mg No correlation between intramononuclear Mg and glycemic control 41.4 mmol Mg increased plasma Mg and decreased fructosamine levels ($P < 0.05$) Subjects with peripheral neuropathy ($P < 0.05$) and CVD ($P < 0.05$) had lower intramononuclear Mg levels than those with diabetes but no complications or retinopathy 	<ul style="list-style-type: none"> GI side effects: diarrhea, abdominal pain, nausea No correlation between plasma and intracellular Mg 29 subjects did not follow protocol No change in weight
40 type 2 HbA _{1c} 7.4% BMI 28 Austria D plus O, M	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT Oral Mg 30 mmol/day 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> Plasma Mg in diabetes significantly lower than in healthy controls ($P < 0.0001$) Mg increased plasma Mg to levels similar to control group at 3 months No change in HbA_{1c}: 7.4% pre-Mg, 7.2% post-Mg; no change in basal or OGTT insulin levels or BG levels No change in lipid levels 	<ul style="list-style-type: none"> 6 month follow-up found Mg levels declined to pre-Mg levels 2 months of treatment did not increase plasma Mg Diet questionnaire to assess Mg intake
9 type 2 BMI 25.8 Mean age 73 years D HbA _{1c} ? Italy	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT crossover 4-week treatment 4-week washout 15.8 mmol/day Oral Mg pidolate 	<ul style="list-style-type: none"> Mg increased plasma and RBC Mg (both $P < 0.001$) FBG did not change Euglycemic hyperinsulinemic clamp increased insulin-mediated glucose disposal ($P < 0.005$), total body glucose disposal ($P < 0.005$), and glucose oxidation ($P < 0.01$) 	
56 type 2 Age 64±8 years D, O, I BMI-25 HbA _{1c} 7.3%	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT 15 mmol/day Mg lactate citrate 4 months 	<ul style="list-style-type: none"> No effect of Mg on HbA_{1c}, FBG, lipids, renal function, or blood pressure 	<ul style="list-style-type: none"> All subjects had normal plasma Mg initially
8 type 2 Age 72 years 133% IBW Italy HbA _{1c} ?	<ul style="list-style-type: none"> RPCT crossover 4-week treatment 2-week washout 2 g/day Oral Mg 	<ul style="list-style-type: none"> Mg increased plasma ($P < 0.05$) and RBC Mg ($P < 0.01$) levels Mg decreased FBG ($P < 0.05$) Euglycemic hyperinsulinemic clamp: Mg increased acute insulin response to glucose pulse ($P < 0.05$), glucose infusion rate ($P < 0.025$) 	<ul style="list-style-type: none"> Oral medications discontinued 3 weeks before study Diet Mg estimated at 317 mg/day

5) 망간(Mn)

망간은 많은 종류의 효소에 필요한 성분으로써, 비타민 E와 함께 정상적인 성장에 필수적인 미네랄이다. 연골의 합성에 필요, 갑상선 호르몬의 생성에 필요하고, 성호르몬의 생성에도 필수이며 성장과 생식을 정상화시키는데 필수적인 미네랄이다. 또한 성적인 능력을 강화하는 데도 도움을 준다.

망간은 땅콩류, 녹색 야채, 완두나 그린피스, 달걀노른자, 무정제 곡류의 시리얼 등에 많이 함유되어 있다. 하루의 섭취 권고량은 공식적으로는 정해져 있지 않으나 일반적으로 성인에게는 2.5mg가 적당하다고 생각된다. 알려진 독성은 적다. 그러나 칼슘과 인을 다량 섭취하면 망간의 흡수가 방해를 받는다.

망간이 부족하면 당의 이용률이 저하되어 체내에서 정상적인 에너지 생산이 이루어지지 못하며, 췌장기능 저하로 인한 당뇨병이 초래될 수 있다.

6) 크롬(Crominium, Cr)

알려진 주 효능은 인슐린이 세포막에 잘 작용하도록 돕는 역할을 하고 또한 포도당이 세포 안으로 잘 이동하도록 돕는 역할을 합니다. 즉 인슐린생산을 촉진하는 것은 아니지만 인슐린이 좀더 훌륭하게 작용하도록 돕는 역할을 한다. 크롬의 가장 중요한 역할은 혈당의 대사에 작용하는 것이다. 크롬은 혈당을 세포로 옮겨서 세포가 에너지를 공급받을 수 있게 하는 인슐린을 도와준다. 크롬이 부족하면 인슐린은 작용을 제대로 하지 못한다. 즉 크롬이 혈당을 조절하는 데 영향을 주기 때문입니다. 크롬은 혈당이 낮을 때는 혈당을 높여주고, 혈당이 높을 때는 낮추어주는 역할을 한다. 크롬은 혈당을 조절해서 뇌 기능 손상을 막을 수 있다. 혈당이 불안정할 경우에 뇌가 손상을 입기 때문이다. 당 대사가 제대로 이루어지지 않을 경우 중성지방의 축적으로 인하여 비만이 올 수 있기 때문에 크롬은 비만 치료에도 이용된다. 크롬을 충분히 섭취하면 혈관 내에 콜레스테롤이 쌓이는 것을 예방할 수 있다.

(근거 : * Anderson RA: Chromium, glucose intolerance and diabetes. J Am Col Nutr 17:548-555, 1998

* Mertz W: Interaction of chromium with insulin: a progress report. Nutr Rev 56:174-177, 1998)

크롬이 결핍되면 성장 저해나 호흡기 장애도 올 수 있다.

부족된 경우가 동맥 경화와 당뇨병 원인의 하나라고 알려져 있다.

많이 함유된 음식으로는 고기, 새우, 계, 닭고기류, 옥수수 기름, 대합 조개, 바지락 조개, 맥주 효모에 많이 함유되어 있다.

일일 추천 용량은 공식적으로는 정해져 있지 않으나 성인의 평균 섭취량이 90 mcg이다. 나이를 먹을 수록 체내의 크롬량이 줄어든다. 알려진 독성은 발견되지 않았다. 피해야 할 것은 흰 설탕이다. 이것을 많이 먹으면 체내의 크롬이 분해되어 결핍되는 경우가 있다.

1975년 미국영양연구소(Human Nutrition Research Center)와 북경의과대학(Beijing Medical University)의 공동연구에 따르면 크롬을 4개월간 복용한 당뇨병 환자는 그렇지 않은 환자들에 비하여 혈당, 혈중인슐린 농도, 콜레스테롤, 당화혈색소 등이 감소하였다.

크롬은 체중감소에도 도움을 준다. 즉 근육량은 늘려주고 체지방량은 감소시키는 역할을 한다. 1998년 Dr. Gilbert R. kaats 에 의하여 122명에 대한 추적결과가 있었는데 크롬을 복용한 사람은 그렇지 않은 사람보다 약 2~3배의 차이로 체중감소효과가 더 나타났다. 일부 연구에서는 크로미엄을 과량 복용하는 경우 일시적으로 위장 장애가 나타날 수 있고 크롬이 혈당강화효과가 없는 것으로 보고되기도 하였다.

[표-2] 크롬의 당뇨병 관련 임상 결과들

Table 1. Select Chromium Clinical Trials			
Subjects	Design	Results	Notes
180 type 2 BMI 25 China O, I, D HbA _{1c} 9-12%	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT Cr picolinate 200 or 1,000 µg/day 4 months 	<ul style="list-style-type: none"> FBC decreased (<i>P</i> <0.05) at 4 months in the 1,000-µg group HbA_{1c} decreased at 2 and 4 months in the 1,000-µg group, at 4 months in the 200-µg group (placebo 8.5%, 200 µg 7.5%, 1,000 µg 6.6%, <i>P</i> <0.05%) OGTT: 2-h glucose decreased in 1,000-µg group (<i>P</i> <0.05); fasting, 2-h insulin decreased (<i>P</i> <0.05) in both groups Cholesterol levels decreased in the 1,000-µg group (<i>P</i> <0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> Low BMI Clinically significant results Dose-dependent response Ethnicity Dietary Cr and initial Cr status unknown
833 type 2 China O, I	<ul style="list-style-type: none"> Up to 10 months Non-placebo-controlled follow-up 500 µg/day Cr picolinate 	<ul style="list-style-type: none"> FBC decreased from 10.0 to 8.0 mmol/l Postprandial BG improved from 12.0 to 9.9 mmol/l 391 of 443 subjects who had reported symptoms of fatigue reported improvement; 287 of 334 reported improvement in symptoms of thirst; and 282 of 322 reported a decrease in incidence of frequent urination 	<ul style="list-style-type: none"> Effects were similar after 1-10 months. Similar effects in men and women No confirmed negative side effects of supplemental Cr Average BMI of subjects unknown
29 Positive family history Obese BMI 33-34 Age <45 years	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT 1,000 µg/day Cr picolinate 8 months 	<ul style="list-style-type: none"> Cr improved insulin sensitivity per FSIVGTT (40%) (<i>P</i> <0.005) No change in HbA_{1c} or fructosamine 	<ul style="list-style-type: none"> Increased risk of diabetes >125% IRW 3-day food records to assess usual diet Meals for 2 days before FSIVGTT provided
30 GDM Age 25-43 years D, I	<ul style="list-style-type: none"> DBPCT 4 µg/kg/day, placebo, 8 µg/kg/day Cr picolinate 8 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> 4 µg/kg/day Cr group had decreased HbA_{1c} from 5.6 to 5.2% (<i>P</i> <0.05); no change in placebo or 8 µg/kg/day Cr group 4 µg/kg/day Cr group had decreased fasting insulin (<i>P</i> <0.035) and C-peptide (<i>P</i> <0.044) and decreased postprandial BG (<i>P</i> <0.049), insulin (<i>P</i> <0.005), and C-peptide (<i>P</i> <0.033) 8 µg/kg/day Cr group had decreased fasting insulin (<i>P</i> <0.007) and decreased postprandial BG (<i>P</i> <0.007), insulin (<i>P</i> <0.049), and C-peptide (<i>P</i> <0.011) 	<ul style="list-style-type: none"> Week 20-24 of gestation Only partial randomization 4 µg/kg/day group had higher initial HbA_{1c} 5.6% versus 4.7% in placebo group and 5.1% in 8 µg/kg/day group. No comment on statistical significance of differences Average BMI of study subjects unknown
25 type 2 51 CVD only Age 63.6 years D, O	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT 250 µg/day Cr chloride 7-16 months; mean 11 months 	<ul style="list-style-type: none"> No change in FBC No change in cholesterol Decrease of TG (<i>P</i> <0.02) and VLDL (<i>P</i> <0.05) and increase in HDL (<i>P</i> <0.005) in Cr group 	<ul style="list-style-type: none"> Subjects all with established CVD-MI or intermittent claudication No adverse effects; no change in weight HbA_{1c} of diabetic subjects not reported
24 IGT Age 65-74 years BMI 30 Finnish	<ul style="list-style-type: none"> DBPCT 6 months 160 µg/day Cr-rich yeast 	<ul style="list-style-type: none"> BMI decreased in Cr group (<i>P</i> <0.05) No significant changes in HbA_{1c}, FBC, fasting insulin levels, 1- or 2-h postprandial insulin, or BG levels in Cr group No significant changes in lipoprotein levels 	<ul style="list-style-type: none"> Trend to lower postprandial insulin levels in Cr group attributed to weight loss
28 type 2 D, O, I Age 56 years BMI 31.2	<ul style="list-style-type: none"> RDBPCT cross-over 2 months Cr 2 months washout 200 µg/day Cr picolinate 	<ul style="list-style-type: none"> No significant change in FBC, HbA_{1c}, LDL, or HDL levels in either treatment TG levels decreased 17.4% from 161 to 133 mg/dl (<i>P</i> <0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> No adverse effects of Cr All but two subjects had undetectable serum Cr levels at start TG not particularly high to start with Community primarily Hispanic

7) 바나듐(Vanadium, Vd)

미량 원소인 바나듐은 현재까지 필수 영양소로 확립되어있지 않고 결핍 시의 임상증상에 대해서도 확실하게 밝혀지지는 않았다. Vanadium은 여러 원자가가 존재하지만 생물학적 시스템에 영향을 끼치는 vanadate (+4) and vanadyl (+5) 형이다.

Vanadyl sulfate 와 sodium metavanadate가 식이 보충제로 제공되는 형태이지만 최근 바나듐의 생리학적 인 작용이 밝혀지면서 유기화합물이 개발되어 지고 있다.

동물실험에서 바나듐은 글루코스의 흡수와 대사를 촉진하고 지방 및 아미노산의 대사를 촉진하며, 티로신의 기능을 향상시키고, 인슐린의 감수성을 향상시키는 것으로 알려졌다. 또한 고용량에서는 뼈의 네가티브 효과와 치아의 발달을 도와주는 것으로 알려졌다.

인체실험에서도 바나듐의 약리학적 용량에서 글루코스의 산화, 글리코겐 합성 및 간에서의 글루코스 배출을 향상시켜서 지방과 글루코스의 대사 변화에 관여하는 것으로 알려지고 있다.

바나듐은 생화학적 작용을 나타내는 phosphorus와 분자구조가 매우 유사하다. 그러므로 바나듐은 phosphate 아날로그로 작용하며, adenosine triphosphatases(ATP), phosphatases 및 phosphotransferases의 활동률을 변화시키는 것으로 알려지고 있다. 또한 바나듐은 인슐린 신호회로(insulin signaling pathway)에 작용하여 인슐린 수용체를 향상(up-regulation)시키는 것으로 알려져 있다. 바나듐은 인슐린 수용체의 자동인산화(autophosphorylation), protein tyrosine and serine threonine kinase의 활성화, phosphotyrosine phosphatase 활성 억제, adenylate cyclase 활성 향상, glucose-6-phosphatase 활성화 변화, 간에서의 당신생작용(hepatic gluconeogenesis) 및 글리코겐 합성 억제작용이 있음이 밝혀졌다. 바나듐은 인슐린 유사물질로 작용하여 인슐린 활동을 향상시킬 뿐만 아니라 인슐린 감수성도 상승시키는 것으로 알려져 있다. 최근 임상연구에서는 인슐린이 최적의 효과를 발휘하기 위해서는 바나듐이 필수적인 것으로도 보고되고 있다.

[표-3] 바나듐의 임상 결과

Subjects	Design	Results	Notes
5 type 1 5 type 2 Age 28-65 years BMI 21.7-30.8 HbA _{1c} 7.7-19.5% I, O	<ul style="list-style-type: none"> • Non-randomized, non-placebo-controlled • 2 weeks • 125 mg/day sodium metavanadate 	<ul style="list-style-type: none"> • Vd increased glucose disposal (29%, <i>P</i> <0.05) in the first phase of two-step euglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with type 2 • No change in insulin sensitivity in type 1, but insulin doses did decrease (<i>P</i> <0.05) • No change in HbA_{1c}, fructosamine, basal HGO, HGO suppression • Total cholesterol decreased in type 2 (<i>P</i> <0.05) • MAP and S6 kinase activity increased in both groups 	<ul style="list-style-type: none"> • Divided dose taken 3 times/day • No change in weight or calorie intake for duration of study • No biochemical evidence of toxicity • Side effects primarily GI: nausea, vomiting, mild diarrhea, hypoglycemia
8 type 2 BMI 31.5 Age 53.5 years I, O	<ul style="list-style-type: none"> • Single-blind, placebo-controlled • 100 mg/day vanadyl sulfate • 4 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Vd decreased FBG by 20% (<i>P</i> <0.05), decreased HGO (<i>P</i> <0.02) and had no effect on glucose uptake, oxidation, or glycogen synthesis • Decrease in HGO maintained in placebo phase 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo followed active treatment and 2- to 4-week washout period. • Side effects primarily GI discomfort, mild diarrhea; transient in nature • Baseline HbA_{1c} not provided
6 type 2 Age 50 years BMI 27.3 D, O HbA _{1c} 9.6%	<ul style="list-style-type: none"> • Single-blind, placebo-controlled • 100 mg/day vanadyl sulfate • 3 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Vd decreased FPG from 210 to 181 mg/dl (<i>P</i> <0.05) • HbA_{1c} decreased from 9.6 to 8.8% (<i>P</i> <0.05) • Euglycemic hyperinsulinemic clamp indicated increased glucose uptake and disposal (<i>P</i> <0.0001), inhibition of HGO (<i>P</i> <0.0001), increased CHO oxidation (<i>P</i> <0.05) from increased glycogen synthesis (<i>P</i> <0.003), and decreased FFA levels (<i>P</i> <0.0001) • No change in fructosamine levels, OGTT response, or insulin levels 	<ul style="list-style-type: none"> • Divided placebo 2 weeks before and 2 weeks after treatment • BMI wide range 23-38 • Hb and Hct decreased in Vd subjects • 1% decrease in body weight
6 type 2 6 control Age 53 years BMI 28.7 HbA _{1c} 9.4% D, O	<ul style="list-style-type: none"> • Single-blind, placebo-controlled • 100 mg/day vanadyl sulfate 	<ul style="list-style-type: none"> • In subjects with type 2, Vd decreased FPG (<i>P</i> <0.01) and HbA_{1c} (9.4 to 8.8%) (<i>P</i> <0.01) • In type 2, euglycemic hyperinsulinemic clamp increased glucose utilization (<i>P</i> <0.05) associated with increased glycogen synthesis (<i>P</i> <0.005) and CHO oxidation (<i>P</i> <0.05) and decreased HGO (<i>P</i> <0.005) • In type 2, Vd decreased total cholesterol (<i>P</i> <0.05) and FFA (<i>P</i> <0.010) 	<ul style="list-style-type: none"> • Data for 5 of the 7 diabetic subjects previously reported in ref. 27 • Control BMI 29.5 • No change in weight • Only small change in cholesterol • Minor GI side effects

약사 Point

1. 당뇨 치료는 전문약만으로는 완치가 어려운 생활습관병이다. 그러므로 당뇨치료에 기본이 되는 전문약의 올바른 복용 뿐 만 아니라 보조제의 적극적인 복용 권고가 매우 중요하다.
2. 당뇨 치료와 관련된 특히 임상적으로 증명된 각 미네랄들의 작용 기전을 확실히 숙지하여 당뇨 환자의 질병치료 및 합병증 예방에 도움을 주어야 한다.
3. 특히 소량 원소의 특징을 숙지하여야 한다.

참고문헌

1. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, Eds.: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th edition. Philadelphia Pa., Lea & Febiger, 1999
2. Franz MJ, Bantle JP, Eds.: American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes. Alexandria Va., American Diabetes Association, 1999
3. Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Marynuik M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. Diabetes Care 17:464-479, 1994
4. Sarubin A: The Health Professional's Guide to Popular Dietary Supplements. Chicago, The American Dietetic Association, 2000
5. Anderson RA: Chromium, glucose intolerance and diabetes. J Am Col Nutr 17:548-555, 1998
6. Mertz W: Interaction of chromium with insulin: a progress report. Nutr Rev 56:174-177, 1998
7. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J: Beneficial effects of chromium for people with diabetes. Diabetes 46:1786-1791, 1997
8. Ravina A, Slezak L, Rubal A, Mirsky N: Clinical use of trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus. J Trace Elem Exp Med 8:183-1190, 1995
9. Lee NA, Reasner CA: Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglycerides in NIDDM. Diabetes Care 17:1449-1452, 1994
10. Abraham AS, Brooks BA, Eylat U: The effect of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metab Clin Exp 41:768-771, 1992
11. Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Stegner J, Wang ZQ, King T, Morgan, Terry JG: Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. J Trace Elem Exp Med 12:71-83, 1999
12. Cheng N, Zhu X, Shi H, Wu W, Chi J, Cheng J, Anderson RA: Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium. J Trace Elem Exp Med 12:55-60, 1999
13. Trow LG, Lewis J, Greenwood RH, Sampson MJ, Self KA, Crews HM, Fairweather-Tait SJ: Lack of effect of dietary chromium supplementation on glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. Int J Vitam Nutr Res 70:14-18, 2000
14. Jovanovic L, Gutierrez M, Peterson CM: Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus. J Trace Elem Exp Med 12:91-97, 1999
15. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ: Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled lowchromium diets. Am J Clin Nutr 54:909-916, 1991
16. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhatena SJ, Canary JJ: Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. Metabolism 36:351-355, 1987
17. Uusitupa MI, Mykkanen L, Siitonen O, Laakso M, Sarlund H, Kolehmainen P, Rasanen T, Kumpulainen J, Pyorala K: Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, Cpeptide and lipid levels. Br J Nutr 68:209-216, 1992
18. Ravina A, Slezak L, Mirsky N, Bryden NP, Anderson RA: Reversal of corticosteroid-induced diabetes with supplemental chromium. Diabet Med 16:164-167, 1999
19. Stearns DM: Is chromium a trace essential element? BioFactors 11:149-162, 2000
20. McWhorter L, Geil PB: Biological complementary therapies in diabetes. In A Core Curriculum for Diabetes Educators. 4th edition. Franz MJ, Kulkarni K, Polansky WH, Yarbrough PC, Zamudio V, Eds. Chicago, American Association of Diabetes Educators. In press
21. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Purnell JQ, Wheeler ML: Evidencebased nutrition recommendations for diabetes and related complications (Technical review). Diabetes Care. In press
22. Harland BF, Harden-Williams BA: Is vanadium of nutritional importance yet? J Am Diet Assoc 94:891-894, 1994
23. Poucheret P, Verma S, Grynepas MD, McNeil JH: Vanadium and diabetes. Mol Cell Biol 188:73-80, 1998
24. Cam MC, Brownsey RW, McNeil JH: Mechanisms of vanadium action: insulin mimetic or insulin-enhancing agent? Can J Physiol Pharmacol 78:829-847, 2000
25. Goldfine A, Simonson D, Folli F, Patti ME, Kahn R: Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin-dependent and noninsulin dependent diabetes mellitus in vivo and in vitro studies. J Clin Endocrinol Metab 80:3311-3320, 1995
26. Halberstam M, Cohen N, Shlimovich P, Rossetti L, Shamoon H: Oral vanadyl sulfate improves insulin

- sensitivity in NIDDM but not obese nondiabetic subjects. *Diabetes* 45:659-666, 1996
27. Cohen N, Halberstam M, Schilmovich P, Chang CJ, Shamoon H, Rosetti L: Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 95:2501-2509, 1995
 28. Boden G, Chen X, Ruiz J, van Rossum GD, Turco S: Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 45:1130-1135, 1996
 29. Greenbaum CJ, Kahn SE, Palmer JP: Nicotinamides effects on glucose metabolism in subjects at risk for IDDM. *Diabetes* 45:1631-1634, 1996
 30. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H, and the DENIS group: The Deutsch Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *Diabetes* 47:980-984, 1998
 31. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM, Stewart AW: A population-based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:501-509, 1996
 32. Gale EAM: Nicotinamide: potential for the prevention of type 1 diabetes? *Horm Metab Res* 28:361-364, 1996
 33. Pozzoli P, Browne PD, Kolb H, The Nicotinamide Trialists: Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 19:1357-1363, 1996
 34. Pozzilli P, Vissali N, Girhlanda G, Manna R, Andreani D: Nicotinamide increases C-peptide secretion in patients with recent onset type 1 diabetes. *Diabet Med* 6:568-572, 1989
 35. Pozzilli P, Vissali N, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Boccuni ML, Fava D, Gragnoli C, Andreani D, Lucentini L, Mattwoli MC, Crino A, Cicconetti CA, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Pennafina MG, Santopadre G, Marozzi G, Multari G, Suppa MA, Campea L, DeMattia GC, Cassone M, Faldetta G, Marietti G, Perrone F, Greco AV, Ghirlanda G: Double-blind trial of nicotinamide in recent onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* 38:848-852, 1995
 36. Vissali N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Mesturino C, Fiori R, Lucentini L, Matteoli MC, Crino A, Corbi S, Spera S, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Suraci C, Multari G, Sulli N, Cervoni M, DeMattia G, Faldetta MR, Boscherini B, Biti MLM, Marietti G, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Pitocco D, Ghirlanda G, Pozzilli P: A multi-center, randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). *Diabetes Metab Res Rev* 15:181-185, 1999
 37. Polo V, Saibene A, Pontiroli AE: Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 patients with secondary failure to sulphonylureas. *Acta Diabetol* 35:61-64, 1998
 38. Kolb H, Volker B: Nicotinamide in type 1 diabetes mechanism of action revisited. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2):B16-B20, 1999
 39. Knip M, Douek IF, Moore WPT, Gillmor HA, McLean AEM, Bingley PJ, Gale EAM, for the ENDIT Group: Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 43:1337-1345, 2000
 40. de Valk H: Magnesium in diabetes mellitus. *J Med* 54:139-146, 1999
 41. American Diabetes Association: Magnesium supplementation in the treatment of diabetes (Consensus statement). *Diabetes Care* 15:1065-1067, 1992
 42. Sjogren A, Floren C-H, Nilsson A: Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 35:459-463, 1986
 43. de Valk HW, Stuyvenberg A, van Rijn HJM, Haalboom JRE: Plasma magnesium in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes and non-diabetics attending an outpatient clinic for internal medicine. *Clin Chem Enzyme Comm* 5:151-155, 1993
 44. Lima DLM, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbarosa K, Cangucu V: The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:682-686, 1998
 45. Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeier PG, Scherthner G: Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care* 18:188-192, 1995
 46. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR: Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 71:921-930, 2000
 47. Kao WHL, Folsom AR, Nieto FJ, Mo J-P, Watson RL, Brancati FL: Serum and dietary magnesium and the risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 159:2151-2159, 1999
 48. Schmidt L, Heins J: Low magnesium intake among NIDDM patients: a call for concern (Abstract). *Diabetes* 42 (Suppl. 1):A49, 1993
 49. Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M, D'Onofrio F: Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes Care* 121:265-269, 1989
 50. Gullestad L, Jacobsen T, Dolva LO: Effect of magnesium treatment on glycemic control and metabolic parameters in NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:460-461, 1994
 51. de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJM, Geerdink RA, Struyvenberg A: Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 patients. *Diabet Med* 15:503-507, 1998
 52. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA: Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness in the ARIC study. *J Clin Epidemiol* 48:927-940, 1995
 53. Paolisso G, Scheen A, Cozzolino D, Di Maro G, Varricchio M, D'Onofrio F, Lefebvre PJ: Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulindependent (type 2) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1510-1514, 1994
 54. Whelton P, Klag M: Magnesium and blood pressure: a review of the epidemiological and clinical trial experience. *Am J Cardiol* 63:26G-30G, 1989
 55. Djurhus MS, Henriksen JE, Klitgaard NAH, Blaabjerg O, Thye-Ronn P, Altura B, Altura BT, Beck-Neilsen H: Effect of moderate improvement of metabolic control on magnesium and lipid concentrations in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:546-554, 1999
 56. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL: Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:1050-1056, 1991
 57. Corsonello A, Lentile R, Buemi M, Cucinotta D, Mauro VN, Macaione S, Corica F: Serum ionized magnesium levels in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or

- clinical proteinuria. *Am J Nephrol* 20:187-192, 2000
58. Salonen JT, Nyssonen K, Tuomainen TP, Maenpaa PH, Korpela H, Kaplan GA, Lynch J, Helmrich SP, Salonen R: Increased risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four-year study in men. *BMJ* 311:1124-1127, 1995
 59. Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A, Cao P, Sies H, Senin U: Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 16:15-19, 2000
 60. Sharma A, Kharb S, Chugh SN, Kakkar R, Singh GP: Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients. *Metabolism* 49:160-162, 2000
 61. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, Tonutti L, Taboga C: Meal-generated oxidative stress in type 2 patients. *Diabetes Care* 21:1529-1533, 1998
 62. Santini SA, Marra G, Giardina B, Cottoneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G: Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 46:1853-1858, 1997
 63. Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, Bartoli E: Total radical-trapping antioxidant parameter in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 20:194-197, 1997
 64. Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S: Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 18:807-816, 1995
 65. Devaraj S, Jialal I: Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications. *Circulation* 102:191-196, 2000
 66. Pozzoli P, Vissali N, Cavallo MG, Signore A, Baroni MG, Buzzetti R, Fioriti E, Mesturino C, Fiori R, Romiti A, Giovannini C, Lucentini L, Matteoli MC, Crino A, Teodonio C, Paci F, Amoretti R, Pisano L, Suraci MT, Multari G, Suppa M, Sulli N, De Mattia G, Faldetta MRC, Boscherini B, Stoduto S, Fonte MT, Bitti MLM, Marietta G, Ferrazzoli F, Greco AV, Ghirlanda G: Vitamin E and nicotinamide have similar effects in maintaining residual β -cell function in recent onset insulin-dependent diabetes (The IMDIAB IV study). *Eur J Endocrinol* 137:234-239, 1997
 67. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F: Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 57:650-656, 1993
 68. Skrha J, Sindelka G, Kvasnicka J, Hilgertova J: Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 4:27-33, 1999
 69. Gomez-Perez FJ, Valles-Sanchez VE, Lopez-Alvarenga JC, Pascuali JJI, Orellana RG, Padilla OBP, Salinas EGR, Rull JA: Vitamin E modifies neither fructosamine nor HbA1c levels in poorly controlled diabetes. *Rev Invest Clin* 48:421-424, 1996
 70. Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T: Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycosylated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type 1 diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 15:458-461, 1996
 71. Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Balbi V, Giugliano D, Varricchio M, D'Onofrio F: Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 16:1433-1437, 1993
 72. Cerillo A, Giugliano D, Quataro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ: Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. *Diabetes Care* 14:68-72, 1991
 73. Tutuncu NB, Bayraktar N, Varli K: Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1915-1918, 1998
 74. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1245-1251, 1999
 75. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *N Engl J Med* 342:154-160, 2000
 76. Andrew R, Skyrme-Jones P, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT: Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 36:94-102, 2000
 77. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 328:1450-1456, 1993
 78. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 328:1444-1449, 1993
 79. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ: Randomized, controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 347:781-786, 1996
 80. Jain SK: Should high-dose vitamin E supplementation be recommended to diabetic patients? *Diabetes Care* 22:1242-1244, 1999
 81. Mariano Malaguarnera, Lisa Cammalleri, Maria Pia Gargante, Marco Vacante, Valentina Colonna and Massimo Motta: "L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 86, No. 6, 1738-1744, December 2007
 82. A. J. Liedtke, S. H. Nellis, L. F. Whitesell and C. Q. Mahar. Metabolic and mechanical effects using L- and D-carnitine in working swine hearts. *Heart and Circulatory Physiology* 243 (5).
 83. Olpin S. Fatty acid oxidation defects as a cause of neuromyopathic disease in infants and adults. *Clin. Lab.* 51 (5-6).
 84. Claudio Cavazza, Composition for the Prevention and Treatment of Osteoporosis due to Menopause Syndrome (2002), US Patent 6,335,038, columns 3-4.
 85. 2014 guideline for Diabetes Mellitus, ADA(America Diabetes Association)
 86. 당뇨와 미네랄 : 김성철 당뇨 교재, 2014
 87. 아미노산의 모든 것 : 김성철 강의 교재 : 2014
 88. 대한 당뇨학회 자료