

# 일반의약품

## 당뇨병과 주요 미네랄 및 비타민 (2)

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, 엘카르니틴, 항산화제

## 1. 비타민

### 1) 니코틴아미드(Vitamin B3)

동물실험에서 니코틴아미드는 세포 내 NAD 레벨의 유지 및 효소(ADPribose)중합 효소(PARP)의 억제, 효소 내의 손상된 DNA수복을 유지함으로써 자가면역으로 손상된 췌장 세포를 보호하는 것으로 알려져 있다. 과잉의 PARP은 세포질 내의 NAD레벨의 고갈, 면역 조절 유전자(immunoregulatory genes)의 발현, 세포의 자멸사(cellular apoptosis) 등으로 초래된다. 니코틴아미드는 nitric oxide radicals에 대한 약한 항산화 작용도 발휘한다.

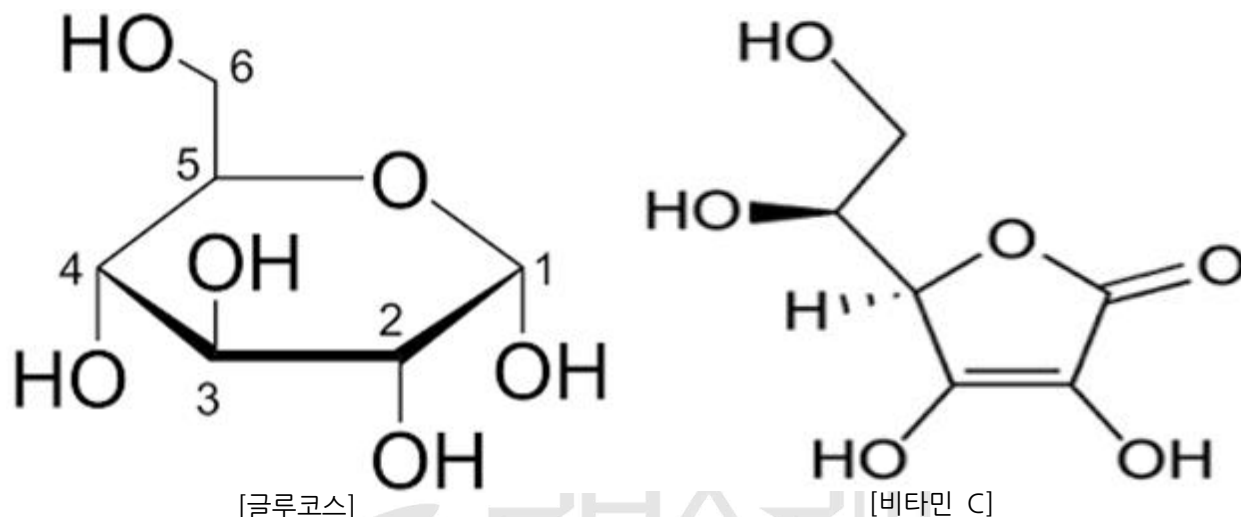
[표-1] 니코틴아미드의 당뇨병에 대한 임상 결과

Subjects	Design	Results	Notes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 173 positive ICA</li> <li>• Age 5-8 years</li> <li>• New Zealand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not placebo-controlled</li> <li>• 1,000 mg/day Nic</li> <li>• Mean follow-up 7 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nic associated with significant decreases in the development of type 1 diabetes (<math>P &lt; 0.008</math>), wide confidence interval</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinically significant decrease in incidence of diabetes: 41% of that in non-treated group</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 positive ICA</li> <li>• Siblings of type 1</li> <li>• Age 3-12 years</li> <li>• Germany</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RDBPCT; DENIS trial</li> <li>• 1.2 g/m<sup>2</sup> body surface/day</li> <li>• Slow-release Nic</li> <li>• Follow-up 2-3 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rates of diabetes were similar in the Nic and placebo groups</li> <li>• Nic decreased first-phase insulin response (40%) to glucose (<math>P &lt; 0.03</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trial ended early due to lack of effect of Nic (<math>P &lt; 0.97</math>)</li> <li>• Very-high-risk group of subjects</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 positive ICA</li> <li>• Siblings of type 1</li> <li>• Mean age 39 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not randomized</li> <li>• No placebo</li> <li>• 2 g/day slow-release Nic</li> <li>• 2 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nic decreased insulin sensitivity 23.6% (<math>P &lt; 0.02</math>)</li> <li>• Insulin sensitivity improved in most subjects after discontinued Nic</li> <li>• No clear effect on acute insulin response; increased in some subjects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects tested at baseline, after 2 weeks Nic, and 2 weeks after treatment</li> <li>• Doses ranged from 19.1 to 40.5 mg/kg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goal 422 positive ICA</li> <li>• First-degree relative type 1</li> <li>• Age 5-40 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized, placebo-controlled</li> <li>• Multicenter/multi-country</li> <li>• Goal follow-up 5 years</li> <li>• 1,200 mg/M<sup>2</sup>/day</li> <li>• Slow-release Nic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment started in 1994; results expected after 2002</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 211 type 1</li> <li>• Recent diagnosis</li> <li>• Ages 4-48 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analysis</li> <li>• 10 randomized studies, 5 placebo-controlled</li> <li>• Dose 4-100 mg/kg/day</li> <li>• Up to 60 months follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 year after diagnosis, baseline C-peptide levels significantly higher in Nic group (<math>P &lt; 0.005</math>), placebo-controlled group (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>• No differences in HbA<sub>1c</sub> or insulin requirements</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 type 1</li> <li>• Mean age 18 years</li> <li>• Recent diagnosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Open controlled trial</li> <li>• 200 mg/day Nic</li> <li>• 4 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulated C-peptide levels significantly higher at 6 months (<math>P &lt; 0.04</math>) and 1 year (<math>P &lt; 0.01</math>) compared to diagnosis</li> <li>• Decreased HbA<sub>1c</sub> in Nic (<math>P &lt; 0.03</math>) at 1 year compared to control</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No difference in remission rate</li> <li>• No serious side effects</li> <li>• Lower insulin doses in Nic group</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 56 type 1</li> <li>• Recent diagnosis</li> <li>• Mean age 18 years</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 8.7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DBPCT</li> <li>• 25 mg/kg/day</li> <li>• 1 year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulated C-peptide levels were increased in the group of Nic-treated patients &gt;15 years old (<math>P &lt; 0.02</math>)</li> <li>• No other differences between Nic and placebo were seen.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 74 type 1</li> <li>• Recent diagnosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized, non-placebo</li> <li>• 25 mg/kg/day, 50 mg/kg/day</li> <li>• 1 year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant differences between the 2 groups at 1 year</li> <li>• Trend toward higher insulin doses in the 50 mg/kg/day group</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 type 2</li> <li>• Negative ICA</li> <li>• OHA failure</li> <li>• BMI &lt;25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized, single-blind, placebo</li> <li>• 6 months</li> <li>• 1.5 g/day Nic</li> <li>• 1 plus Nic, 1 plus placebo, OHA plus Nic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-peptide release increased in two groups receiving Nic compared to placebo (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>• No difference in HbA<sub>1c</sub>, FBG, or mean daily BG between groups</li> </ul>	

## 2) 비타민 C

비타민C는 혈관을 강화시키는 기능, 심혈관계 질환에 대한 예방적 기능 등이 있기 때문에 당뇨병환자에게 필요한 영양성분이라고 할 수 있다. 당뇨병환자의 경우 포도당과 단백질이 결합하여 생성되는 AGEs(advanced glycation end-products)는 특히 신경과 망막에 손상을 준다. 비타민C는 이 과정을 차단하여 신경과 망막 합병증을 예방하는데 도움을 줄 수 있다. 당뇨합병증 발생과 관련이 있는 혈액 내 소비톨(sorbitol)을 감소시킴으로써 합병증 발생을 억제하는데 도움을 준다.

비타민 C를 복용하는 분들이 혈당이 높게 올라가는 경우가 간혹 있어 당뇨에 나쁘다라고 생각하는 분들이 있는데, 이는 포도당과 비타민 C의 분자구조식이 비슷해서 생기는 문제이다. 혈당체크 기계 일부가 비타민 C와 포도당을 구별 못해서 생기는 문제이므로 너무 걱정 않아도 될 것 같다. 비타민 C가 항산화 작용을 하려면 세포 내로 들어가야 하는데 같은 통로를 통해 포도당도 들어간다. 그러다 보니 혈당이 높은 당뇨환자들은 비타민 C가 포도당에 밀려 세포 내로의 진입에 장애가 생기고, 항산화작용이 저해되어 산화적 손상을 받게 된다. 그러므로 혈당 관리를 더 엄격히 하고, 비타민C 섭취를 늘리는 방향으로 가야 하므로, 비타민 C가 당뇨 병치리에 도움이 되는 것은 아니지만 당뇨환자가 비타민 C복용을 늘리는 것은 매우 바람직하다.



[그림-1] 글루코스와 비타민 C의 분자 구조

### 3) 비타민E

필수 지용성 비타민의 일차적 생리 기능은 항산화작용이다. 유리기의 인체에 미치는 손상은 심혈관계 질환, 암 및 정상 세포의 노화 등이다. 항산화제는 이런 질병의 예방과 치료를 하는 것으로 알려져 있다.

혈중 저 레벨의 비타민 E는 당뇨병과 밀접한 관련이 있다. 또한 몇몇 연구에서 당뇨 환자에서는 항산화제의 농도 역시 보통 사람들 보다 낮은 것으로 보고되어있다.

고혈당상태에서는 보통 사람들보다 항산화제의 요구량이 높아진다.

또한 당뇨 환자에 있어서 산화적 스트레스 지수(oxidative stress markers)가 증가되어있다. 많은 임상 결과 당뇨 환자에 항산화제인 비타민E를 보충함으로써 산화적 스트레스지수의 저하 뿐만 아니라 인슐린 감수성 향상, 혈당 조절, 당뇨로 인한 소혈관 합병증, 심혈관계 합병증을 지연 또는 예방할 수 있음이 밝혀졌다.

Vitamin E는 크게 tocopherols 과 tocotrienols의 두 분류로 나뉜다. Alpha-tocopherol 이 가장 중요한 생리활성 물질이다. 통상 alpha-tocopherol의 성인 RDA는 15 mg/day 이며, 천연 vitamin E (d-alpha tocopherol)는 합성 vitamin E (dl-alpha tocopherol)보다 2배 이상의 활성도를 나타낸다. Vitamin E는 매우 강력한 지용성 항산화제로써, 정상 세포 대사, 세포막 보호작용 및 지단백 특히 LDL분자의 산화적 손상으로 부터의 보호에 의하여 유리기를 제거시킨다. 이것은 glutathione과 같은 수용성 항산화제와 상호작용을 하여 당뇨병의 경우 야기될 수 있는 혈관 합병증의 예방과 치료 및 단백 강화작용의 저하, 지방 산화 방지와 혈소판의 응고를 방지한다.

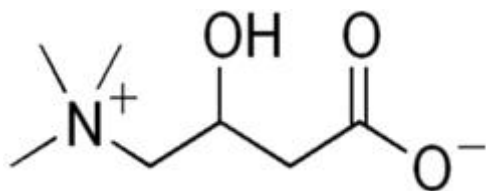
[표-2] 비타민E와 관련된 임상 결론

Subjects	Design	Results	Notes
<ul style="list-style-type: none"> <li>84 type 1</li> <li>Age 5-35 years</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 8.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMDIAB IV study</li> <li>Prospective trial</li> <li>Nonrandomized, non-placebo</li> <li>15 mg/kg/day VE</li> <li>1 year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conclusion: effects of VE and nicotinamide on <math>\beta</math>-cell preservation similar</li> <li>HbA<sub>1c</sub> and insulin use decreased (<math>P &lt; 0.005</math>).</li> <li>Authors noted similar results with nonsupplement patients in past</li> <li>Basal and stimulated C-peptide levels remained stable over year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients &lt;15 years of age had lower C-peptide than patients &gt;15 years of age</li> <li>VE in 1 patient resulted in transient leucopenia</li> <li>Form of VE not specified</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>53 type 2</li> <li>Mexico</li> <li>Age 40 years</li> <li>BMI 24</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 11.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RDBPCT, crossover</li> <li>400 mg VE</li> <li>2 months</li> <li>4-week washout</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VE supplementation in poorly controlled subjects did not improve FBG, HbA<sub>1c</sub>, fructosamine, cholesterol, LDL, HDL, TG, apo-A, apo-B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Form of VE not specified</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>35 type 1</li> <li>Age 12 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RDBPCT</li> <li>100 IU di-<math>\alpha</math> VE/day</li> <li>3 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modest but significant decrease in HbA<sub>1c</sub> 12.8 to 11.5% (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>Modest but significant decrease in TG (<math>P &lt; 0.03</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical significance of results is low</li> <li>Hematological indices OK</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>25 type 2</li> <li>Italy</li> <li>Age 71 years</li> <li>BMI 27</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 7.8%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RDBPCT, crossover</li> <li>900 mg/day d-<math>\alpha</math> VE</li> <li>3 months</li> <li>30-day washout</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased FBG (<math>P &lt; 0.05</math>), decreased HbA<sub>1c</sub> 7.8 to 7.1% (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>TG (<math>P &lt; 0.02</math>), LDL (<math>P &lt; 0.04</math>), FFA, cholesterol, apo-B (<math>P &lt; 0.05</math>)</li> <li>Supplements increased plasma VE, GSSG/GSH ratio, decreased plasma oxygen production, no effect on fasting or IVGTT insulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subjects had no micro- or macrovascular complications</li> <li>Pharmacological dose</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>30</li> <li>Insulin-requiring</li> <li>Age -41 years</li> <li>BMI -28</li> <li>HbA<sub>1c</sub> -11.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Group randomized, blinded</li> <li>Placebo 600, 1,200 mg VE/day</li> <li>Groups matched for age, duration, and control of diabetes</li> <li>2 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decrease in HbA<sub>1c</sub> 11.8 to 7.8% with 1,200 mg/day (<math>P &lt; 0.01</math>), 11.5 to 8.9% with 600 mg/day (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>No change in fasting or mean daily BG level or response to hyperglycemic clamp</li> <li>VE may act in an early step of glycation, possibly glucose auto-oxidation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C-peptide levels mean 0.5-0.6 nmol/l</li> <li>Form of VE not specified</li> <li>Dose-dependent effect of VE on HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>5 type 2</li> <li>10 healthy controls</li> <li>BMI 26</li> <li>OHA</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 7.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RDBPCT, crossover</li> <li>900 mg/day di-<math>\alpha</math> VE</li> <li>4 months</li> <li>1-month washout</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes plus VE decreased FBG (<math>P &lt; 0.05</math>) and HbA<sub>1c</sub> 7.9 to 7.0% (<math>P &lt; 0.04</math>)</li> <li>Diabetes plus VE decreased OGTT AUC (<math>P &lt; 0.03</math>) and increased glucose disposal (<math>P &lt; 0.02</math>) and nonoxidative glucose metabolism (<math>P &lt; 0.02</math>)</li> <li>Diabetes plus VE no change in basal or 2 hr OGTT insulin levels</li> <li>VE increased serum VE and improved oxidative and membrane viscosity and to a greater degree in diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>di-<math>\alpha</math> VE</li> <li>Pharmacological dose</li> <li>No side effects noted</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>11 type 2</li> <li>9 healthy controls</li> <li>BMI diabetes 31.6</li> <li>Age -44 years</li> <li>D, OHA, M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not randomized, no placebo, not blinded</li> <li>600 mg/day <math>\alpha</math>-VE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VE decreased glucose disposal rate (<math>P &lt; 0.02</math>) and metabolic clearance rate of GL (<math>P &lt; 0.01</math>)</li> <li>Subjects with diabetes had lower serum VE and higher MDA, TPA, and PAI-1</li> <li>VE increased serum VE levels, decreased TPA to control levels, decreased MDA, and resulted in no change in PAI-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d- versus di-<math>\alpha</math> VE not specified</li> <li>BMI control 25</li> </ul>

#### 4) 엘 카르니틴

카르니틴(Carnitine)은 염기성 아미노산 라이신과 메티오닌, 그리고 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>(암모늄 이온)을 포함하고 있는 비타민 B 복합체 중 하나이다. 카르니틴은 지방(글리세롤+지방산)을 분해한 지방산을 분해하기 위해 미토콘드리아로 옮겨 분해하여 에너지로 변환시키는 데 매우 중요한 효소이다. 카르니틴 중에서 특히 L-카르니틴은 비타민 B<sub>12</sub>로 부른다.

카르니틴은 두 개의 이성질체가 존재하는데, 하나는 가장 많이 알려진 L-카르니틴(최근 각광받고 있는 물질)과 D-카르니틴이다. 생물학적 이용 가능성은 10% 이하이다.



[그림-2] 카르니틴의 분자구조

#### 4-1) 지방산의 물질 대사

카르니틴은 세포에 작용하여 지방산을 미토콘드리아로 옮긴 뒤, 지방산을 아세트산 이온(CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)과 함께 반응시켜 물과 이산화탄소로 분해하여 에너지로 바꾼다. 이 물질 대사는 탄수화물도 마찬가지로 작용된다. 이 리하여 만들어지는 카르니틴이 아세틸-L-카르니틴이다.

#### 4-2) 당뇨병 치료효과

L-카르니틴은 타입 2형의 당뇨병의 치료율을 20% 더 올려준다. 그것은 카르니틴이 포도당에 반응하여 포도당을 물과 이산화탄소로 분해시켜 버리는 반응을 활발하게 일으키기 때문이다. 그래서 혈당량이 당뇨병에 걸렸을 때보다 8% 더 내려간다.

#### 4-3) 뼈에 작용하는 효과

카르니틴은 뼈의 조직에도 작용하여 뼈를 단단하게 하며, 뼈의 질량은 더 크게 한다고 한다. 그러나 뼈의 질량이 급격하게 커지는 것은 아니라 서서히 그 질량이 일정하게 유지되면서 증가한다. 이 작용을 하는 거의 비슷한 물질이 오스티오칼신이라고 불리는 물질이다. 이 물질 역시 카르니틴이 작용하는 효과와 거의 같다. 카르니틴의 이성질체인 L-카르니틴은 근육의 조직에 작용하여 근육의 힘을 더 강화한다.

#### 4-4) 노화방지제로서의 카르니틴

카르니틴은 노화 방지제를 만드는 데 중요한 물질이다, 그것은 사람이 노화가 진행됨에 따라 뼈가 약해지기 때문이다. 뼈가 약해지면 골다공증에 잘 걸리게 된다. 칼슘과 함께 더불어 뼈를 강하게 해 주는 것이 바로 카르니틴이다.

#### 4-5) 불임 효과

남성 불임증(무정자증)을 치료하는 데 카르니틴을 사용하기도 하는 경우가 있다.

#### 4-6) 밸프로산 중독

밸프로산은 간질 치료에 사용되는데, 이것에 중독되는 경우가 간혹 있다. 이때 L-카르니틴을 중화제로 투약하기도 한다.

## 2. 결론

당뇨병 치료는 몇몇의 전문 치료약의 효과 뿐 만 아니라 식이요법, 운동 요법, 일상생활의 개선 등 당뇨 환자와 관련된 개인적인 생활 문제가 개선되지 않으므로 통합적인 치료 방침이 요구되는 질병이다. 매우 균형 잡힌 식이 특히 당뇨식에 충실하다면 전문약 이외의 보충제는 필요 없을 것이다. 그러나 현실에서는 이런 것이 매우 어렵기 때문에 각종 보충제가 필요하게 된다. 특히 임상적으로 증명된 것이 매우 중요하다. 당뇨환자를 중심으로 한 중요 미네랄에 대하여 깊은 지식의 무장이 매우 중요하다 하겠다.

## 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, C-peptide 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, Yarborough 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, Shamon H: Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not obese nondiabetic subjects. Diabetes 45:659-666, 1996
27. Cohen N, Halberstam M, Schlimovich P, Chang CJ, Shamon 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. Pozzilli 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, Ghirlanda 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, Gagnoli 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, Verkaarik 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, Henricksen 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, Nyyssonen 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, Cottroneo 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  $\beta$ -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. 당뇨병과 미네랄 : 김성철 당뇨병 교재, 2014
87. 아미노산의 모든 것 : 김성철 강의 교재 : 2014
88. 대한 당뇨병학회 자료