Journal of Nutrition and Health (J Nutr Health) 2017; 50(5): 437 ~ 446
http://dx.doi.org/10.4163/jnh.2017.50.5.437
pISSN 2288-3886 / eISSN 2288-3959

Research Article

계피의 혈당 개선 기능성 평가 : 메타분석 – 건조분말과 물추출물을 중심으로*

곽진숙[1,2] · 박민영[1] · 권오란[1†]
이화여자대학교 식품영양학과,[1] 주식회사 바이오푸드씨알오[2]

Effect of cassia cinnamon intake on improvement of the glycemic response: An updated meta-analysis - Focus on preparation of dehydrated powder and water extract*

Kwak, Jin Sook[1,2] · Park, Min young[1] · Kwon, Oran[1†]
[1]Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul 03760, Korea
[2]Biofood CRO Co., Ltd., Seoul 03721, Korea

ABSTRACT

Purpose: This meta-analysis aimed to evaluate the effect of cassia cinnamon (*Cinnamomum. cassia* and *C. aromaticum*) on the glycemic response with a focus on the preparation of dehydrated powder and water extract. **Methods:** We searched Pubmed, Cochrane, EMBASE, Science Direct, and the Korean Studies Information Service System (KISS) through May 2017. In the meta-analysis for the preparation of powder, eight trials reporting fasting blood glucose (FBG), four trials reporting HbA1c, and three trials reporting the postprandial glycemic response were included. For the water extract, six trials reporting FBG and four trials reporting HbA1c were eligible for this study. A random-effects model was used to calculate the pooled effect size. **Results:** Cassia cinnamon powder intake significantly lowered FBG by −1.55 mmol/L (95% CI, −2.45, −0.64; p = 0.001) and the AUC of postprandial blood glucose level by −51.8 mmol/L·min (95% CI, −85.5, −18.1; p = 0.003). There was a significant difference in FBG between water extract of cinnamon and placebo of −0.76 mmol/L (95% CI, −1.09, −0.43; p = 0.000). However, blood HbA1c level was not significantly altered by any preparation of cinnamon. No statistical heterogeneity was observed for any analysis except in the case of FBG for cinnamon powder. Results of funnel plots and Egger's regression suggest a low likelihood of publication bias in all biomarkers (p 〉 0.05). **Conclusion:** According to this meta-analysis, there was possible evidence to support a relationship between cassia cinnamon intake and fasting glucose in both preparation of powder and water extract. Furthermore, new evidence of the health benefits on postprandial glucose regulation of cinnamon powder was obtained.

KEY WORDS: Meta-analysis, cinnamon, Cinnamomum cassia, Cinnamomum aromaticum, glycemic response

서 론

당뇨병으로 인한 사망자는 인구 10만명당 11,659명(20.7%)으로 전체 사망원인 중 6번째로 높게 조사되었다.[1] 2005년의 사망률인 24.2%와 비교하면 다소 하락하였지만 평균 수명 증가로 인해 이환 기간이 증가하고 있고, 신부전, 망막증 등과 같은 합병증을 유발하기 때문에 지속적인 관리가 중요하며, 건강검진으로 조기 진단이 가능해지면서 초기 당뇨 단계에서의 예방 및 관리에 대한 필요성이 증가하고 있다. 미국 당뇨병협회 (American Diabetes Association)에서는 당뇨 관리에 있어 약물과 더불어 식이 및 생활 습관 교정이 중요한 것으로 제안하고 있어,[2] 혈당 개선 기능성이 있는 식품 원료에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다.

계피는 수 세기동안 사용되어, 중국의 고서 및 아유르베다 의학 (Ayurvedic Medicine)에서 그 사용 기록을 찾을 수

Received: August 18, 2017 / Revised: August 29, 2017 / Accepted: September 27, 2017
*This work was supported by the Rural Development Administration in 2017(PJ011695).
†To whom correspondence should be addressed.
tel: +82-2-3277-6860, e-mail: orank@ewha.ac.kr

© 2017 The Korean Nutrition Society
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있으며, 최근 많은 연구가 이루어지면서 기능성 원료로서 주목 받고 있다. 계피는 카시아 시나몬 (cassia cinnamon, Chinese cinnamon), 실론 시나몬 (ceylon cinnamon), 인도네시아 시나몬 (indonesian cinnamon) 등 여러 종류가 있는데, 주요 품종은 카시아 시나몬과 실론 시나몬으로 알려져 있고, 카시아 시나몬은 *Cinnamomum aromaticum*과 *C. cassia* 종을, 실론 시나몬은 *C. zeylanicum*과 *C. verum* 종을 포함한다.

카시아 시나몬과 실론 시나몬은 줄기껍질 및 가지 부위가 국내에서 모두 식품으로 등재되어 있고,[3] 영어 일반명 (cinnamon)이 동일하고 성질이나 향미가 유사하여 같은 것으로 오인되고 있지만, 종, 수확방식, 함유 성분 등에서 차이가 있다. 카시아 시나몬 (이하 '계피')은 국내에서 흔히 계피로 부르는 것으로, 시나믹알데히드 (cinnamic aldehyde)가 주요 성분이고, 세의득효방 (世醫得效方, 1345), 경악전서 (景岳全書, 1610), 동의보감 (東醫寶鑑, 1613), 의종금감 (醫宗金鑑, 1742) 등의 기록에 따르면 국내에서 오랜 기간 사용 기록이 있으며 현재 한약 (생약) 규격집에 등재[4]되어 있어 주로 약재로 사용되고 있다. 반면 실론 시나몬은 유게놀 (eugenol) 성분이 풍부하며 주로 향신료 용도로 사용되고 있다.

이 중, '계피'는 캐나다에서 혈당 수준을 건강하게 유지 또는 개선시키는데 도움을 주는 천연건강식품 (natural health product)으로 인정되어 있고,[5] 많은 인체 연구 결과에서도 이를 뒷받침하고 있다.

그러나, '계피'의 혈당 개선 효과를 평가하기 위한 다양한 시스템 리뷰 (systematic review)와 메타 분석 (meta-analysis) 연구에서, 다양한 제조 형태의 '계피'를 모두 포함하고 있어 공복 혈당 및 혈중 당화혈색소에 대한 결과가 연구마다 상이하였고, 식후 혈당 개선 효과를 평가한 연구도 전무하였다. 따라서 본 연구에서는 종에 대한 정보가 명확히 기재되어 '계피'인 것이 확인된 연구 중, 건조분말 또는 물추출물로 가공된 것을 선별하여 연도의 제한을 두지 않고 현재까지 최신의 인체시험 결과들을 모두 고찰하고 메타 분석 기법을 사용하여 계피가 혈당에 미치는 영향을 평가하였다.

연구방법

문헌수집

문헌검색은 연도의 제한을 두지 않고 2017년 5월 24일 현재까지 출판된 문헌을 대상으로 실시하였다. 국외 문헌 검색은 Pubmed, Cochrane, EMBASE, Science Direct를 이용하였고, 국내 문헌은 Korean studies Information Service System (KISS)를 이용하여 검색하였다. 검색어는 원료 관련 검색어인 계피, 시나몬, cinnamon, Cinnamomun aromaticum, Cinnamomun cassia, cassia를 'OR' 조합으로 사용하였고, 기능성 관련 검색어는 제한을 두지 않았다.

이번 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 선정 기준은 다음과 같다: 1) 인체를 대상으로 한 중재연구 (intervention study), 2) '계피' 건조분말 혹은 물추출물의 혈당 개선효과를 평가한 연구, 3) '계피'를 경구로 섭취한 연구. 연구 제외기준은 다음과 같다: 1) 해당 소재, 기능성과 관련 없는 연구 2) 시험관시험 및 동물시험, 3) 섭취량, 섭취기간 등의 시험 관련 정보가 부재한 연구, 4) '계피'를 다른 성분과 함께 복합물로 섭취한 연구, 5) 투여경로 부적합(피부도포, 흡입 등), 6) 초록이나 총설, 7) 한국어, 영어 이외의 언어로 게재된 문헌. 자료는 제목, 초록 혹은 전문을 보고 선정하였으며, 체계적 문헌 고찰의 경험이 많은 영양학 전문가 (JSK과 MYP)가 독립적으로 엔드노트 (Endnote)와 엑셀에 정리하여 중복된 문헌을 검색하여 제외하였고, 제외한 결과가 다를 경우 논의를 통해 의견을 조율하여 포함 여부를 결정하였다 (Fig. 1).

문헌의 평가 방법

선정된 각각의 개별 연구에 대한 질은 출판된 문헌에 제시된 정보만을 활용하여 평가하였다. 연구의 질 평가 방법은 식품의약품안전처의 기능성평가 질평가 도구,[6] 미국 FDA 평가 가이드라인,[7] 유럽 EFSA 질평가 시스템[8]을 참조하여 인체 중재 연구에 적합하도록 변형된 것을 이용하였다.[9-14] 질 평가를 위해 시험물질, 표준화 여부, 연구설계, 연구대상자, 연구대상자에 대한 기본 정보 제공 여부, 연구대상자 수 산출 방법의 적절성, 연구대상자 선정 및 제외기준에 대한 설명, 시험기간, 섭취량, 섭취 방법, 기초식이 조절, 생활습관의 조절, 탈락률, 통계분석, 결과 해석, 혼동요인 보정 여부 등으로 분류된 총 27개 문항에 관련한 정보를 추출하여 엑셀 파일에 정리하였다. 각 항목당 질평가 점수는 -1점에서 1점 사이로 배정하여 점수를 합산하였고. 합산 점수가 -5점 이하인 경우 점수가 낮은 것으로 평가되었다.

통계 방법

계피 섭취가 혈당 관련 지표에 미치는 전체 효과 크기 (overall effect size) 산출은 코크란 핸드북[15]에서 제시한 방법을 사용하였다. 각 지표들의 평균 변화량 (mean difference)으로 각 연구의 계피 섭취군과 대조군 사이의 효과 크기를 병합하였고, 공복혈당 및 당화혈색소의 경우 계피 섭취군과 대조군에서 실험식품 섭취 전후의 평균 및 표준편차의

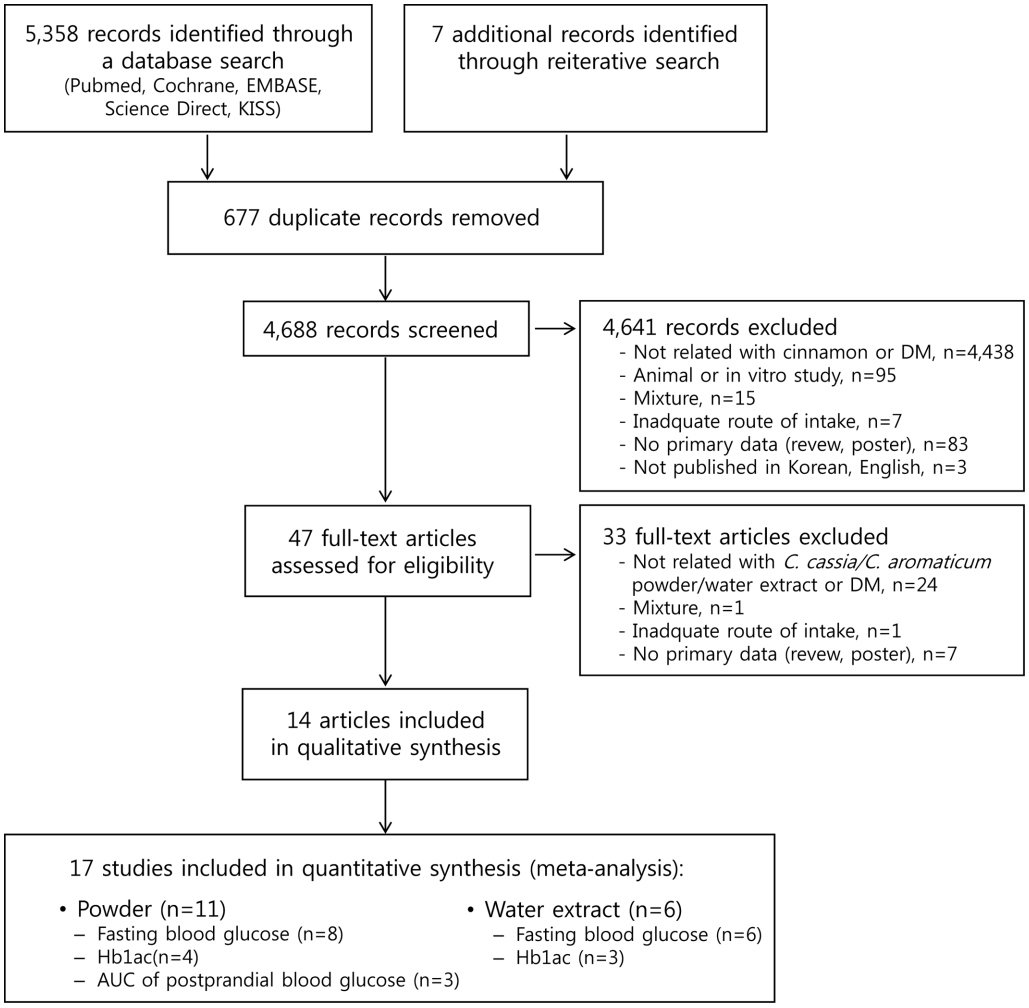

Fig. 1. Flow diagram of included and excluded studies

변화량을, 식후 혈당에 대한 곡선하면적은 실험식품 섭취 후의 평균 및 표준편차 값을 계산하여 대조군 대비 계피 섭취군의 평균 변화량을 산출하였다. 전체 효과 크기 평가 시 연구 간 이질성을 고려하여 Dersimonian and Laird the weighting method을 적용한 랜덤 효과 (random-effect model)[16]를 평가하였다.

수집된 효과 크기에 대한 연구간 이질성 (heterogeneity)은 Q-test[17]와 I^2값[18]으로 평가하였고 I^2 값이 25% 미만이면 이질성이 낮고, 75% 초과시 이질성이 높은 것으로 판단하였다. 학술지로 보고되지 않은 연구들에 대한 편향 여부를 판단하기 위하여, 출판편향 (publication bias)은 깔대기 그림 (funnel plot)을 통해 시각적으로 확인하고, Egger's regression[19]을 사용하여 통계적인 유의성을 검정하였다.

메타 회귀 분석 (meta-regression)을 이용하여 계피의 하루 섭취량, 섭취 기간, 연구의 질, 섭취 전 각 지표의 기저 수준과 효과 크기와의 상관 관계를 분석하였다. 민감도 분석 (sensitivity test)을 위하여 하위그룹 분석, 제한 분석 및 한 연구 제외 분석 (one-study omitted analysis)을 수행하였다.

통계분석은 Comprehensive Meta-analysis 2.2 (Biostat, Englewood, NJ, USA) 프로그램을 사용하여 수행되었고, 각 통계량의 신뢰구간은 95%를 기준으로 제시하고, 통계적 유의수준은 5%로 정하였다.

결 과

문헌검색 결과

문헌검색을 통해서 검색된 논문은 총 4,688편이었다. 계피의 혈당 수준 개선과 관련이 없는 문헌 4,462편, 시험관 시험이나 동물시험 등의 기반연구 95편, 복합물의 기능성을 확인한 연구 16편, 투여 경로가 부적합한 연구 8편, 초록, 리뷰 등의 2차 문헌 90편, 한국어, 영어 이외의 언어로 작성

된 문헌 3편의 총 4,674건의 문헌을 검토에서 제외하였다. 결과적으로 총 14편 (한 개 논문에서 2건 이상의 연구를 수행하여 연구 건수로는 총 17건)의 문헌이 계피 섭취의 혈당 개선 기능성 검토에 사용되었다 (Fig. 1).

최종 선별된 17건 중 11건[20-28]이 건조분말로 수행한 연구로서 9건[20-24,26,28]이 무작위배정 대조군 대비 연구 (randomized controlled trial, RCT)로 진행된 중재시험이었고, 이중맹검연구가 2건,[20,27] 단일맹검연구가 2건[24,26]이었다. 연구 대상자는 제 2형 당뇨로 진단받은 자를 대상으로 한 연구가 8건,[20,21,25-28] 건강하면서 주로 앉아서 지내는 대상자 (sedentary) 연구가 2건,[23,24] 질병 없는 건강인과 비만인 대상 연구가 1건[22]이었다. 물추출물로 수행한 연구는 6건[29-33]이었고, 모두 무작위배정 대조군 대비 이중맹검연구였다. 당뇨로 진단받은 자를 대상으로 한 연구가 4건,[29-31] 내당능을 보이는 자에 대한 연구 1건,[32] 당뇨 전 단계이면서 대사증후군이 있는 대상자 연구가 1건[33]이었다. 연구의 질은 1건의 연구[25]를 제외하고 모두 중등도 이상인 것으로 평가되었다 (Table 1).

계피 섭취가 혈당 개선에 미치는 영향

계피 건조분말이 공복 혈당 수준에 미치는 영향을 평가한 연구가 8건 (n = 292),[20,21,25-28] 혈중 당화혈색소 개선 효과를 평가한 연구는 4건 (n = 202),[20,26-28] 식후 혈당 개선을 평가한 연구는 3건 (n = 52)[22-24] 이었다 (Fig. 2). 계피 건조분말 섭취로 공복 혈당 수준이 대조군 대비 -1.55 mmol/L (95% 신뢰구간, -2.45, -0.64; p = 0.001) 수준으로 유의하게 감소하였고, 이 때 일일 섭취량은 건조분말로서 1~6 g이었다. 혈중 당화혈색소 수준에는 유의적 변화를 보이지 않았다 (효과크기, -0.01%; 95% 신뢰구간, -0.34, 0.31; p = 0.939). 계피와 함께 탄수화물을 섭취한 후 120분간 혈당 수준을 관찰한 연구들에서 혈당의 곡선하면적이 유의하게 감소하였고, 효과크기는 -51.8 mmol/L·min (95% 신뢰구간, -85.5, -18.1; p = 0.003)이었으며, 섭취량은 3~6 g이었다. 연구간 이질성을 평가한 결과, 공복 혈당 수준 연구간 이질성은 Q-test 결과 유의 (p = 0.000)하게 나타났고 I^2값은 81.5%로 분석되었으며, 혈중 당화혈색소, 곡선하면적의 I^2 값은 각각 14.5%, 0.0%로 이질성이 낮았다.

계피 물추출물이 공복 혈당 수준에 미치는 영향을 평가한 연구가 6건 (n = 434),[29-33] 혈중 당화혈색소 개선 효과를 평가한 연구는 3건 (n = 217)[30,31]이었다 (Fig. 3). 물추출물 섭취시, 공복 혈당 수준은 유의하게 -0.76 mmol/L (95% 신뢰구간, -1.09, -0.43; p = 0.000) 수준으로 감소하였고,

Table 1. Details of trials included in this meta-analysis

Pre-paration	Design	Location	Subject	Population size	Dosage (g/day)	Duration (days)	Quality score	Outcomes	Researcher
Powder	RCT, DB, PRL[1)]	UK	Type II DM[2)]	58	2	96	5	FBG, HbA1c[3)]	Akilen R., et al., 2010[20]
Powder	RCT, PRL	Pakistan	Type II DM	20	1	40	-2	FBG	Khan A., et al., 2003a[21]
Powder	RCT, PRL	Pakistan	Type II DM	20	3	40	-2	FBG	Khan A., et al., 2003b[21]
Powder	RCT, PRL	Pakistan	Type II DM	20	6	40	-2	FBG	Khan A., et al., 2003c[21]
Powder	RCT, CO	USA	Healthy~obese	37	6	Acute	0	Postprandial blood glucose	Magistrelli A., et al., 2012[22]
Powder	RCT, CO	UK	Healthy (sedentary)	7	5	Acute	-2	Postprandial blood glucose	Solomon T., et al., 2007[23]
Powder	RCT, SB, CO	UK	Healthy (sedentary)	8	3	14	-3	Postprandial blood glucose	Solomon T., et al., 2009[24]
Powder	Controlled, PRL	India	Type II DM	30	2	40	-8	FBG	Soni R., et al., 2009[25]
Powder	RCT, SB, PRL	Thailand	Type II DM	60	1.5	84	0	FBG, HbA1c	Suppapitiporn S., et al., 2006[26]
Powder	Controlled, DB, PRL	Netherlands	Type II DM (post-menopause)	25	1.5	42	0	FBG, HbA1c	Vanschoonbeek K., et al., 2006[27]
Powder	RCT, PRL	Israel	Type II DM	59	2.4	84	-1	FBG, HbA1c	Wainstein J., et al., 2011[28]
Water ext.	RCT, DB, PRL	China	DM	173	0.5	60	0	FBG	Anderson RA., et al., 2016[29]
Water ext.	RCT, DB, PRL	China	Type II DM	46	0.12	90	-2	FBG, HbA1c	Lu T., et al., 2012a[30]
Water ext.	RCT, DB, PRL	China	Type II DM	46	0.36	90	-2	FBG, HbA1c	Lu T., et al., 2012b[30]
Water ext.	RCT, DB, PRL	German	Type II DM	79	0.336	120	0	FBG, HbA1c	Mang B., et al., 2006[31]
Water ext.	RCT, DB, PRL	USA	IGT	22	0.5	84	0	FBG	Roussel AM., et al., 2009[32]
Water ext.	RCT, DB, PRL	USA	Prediabetes & MetS	22	0.5	84	4	FBG	Ziegenfuss TN., et al., 2006[33]

1) RCT, randomized controlled trial; SB, single-blinded; DB, double blinded; PRL, parallel; CO, cross-over 2) MetS, metabolic syndrome; DM, diabetes; IGT, impaired glucose tolerence 3) FBG, fasting blood glucose; HbA1c, hemoglobin A1c

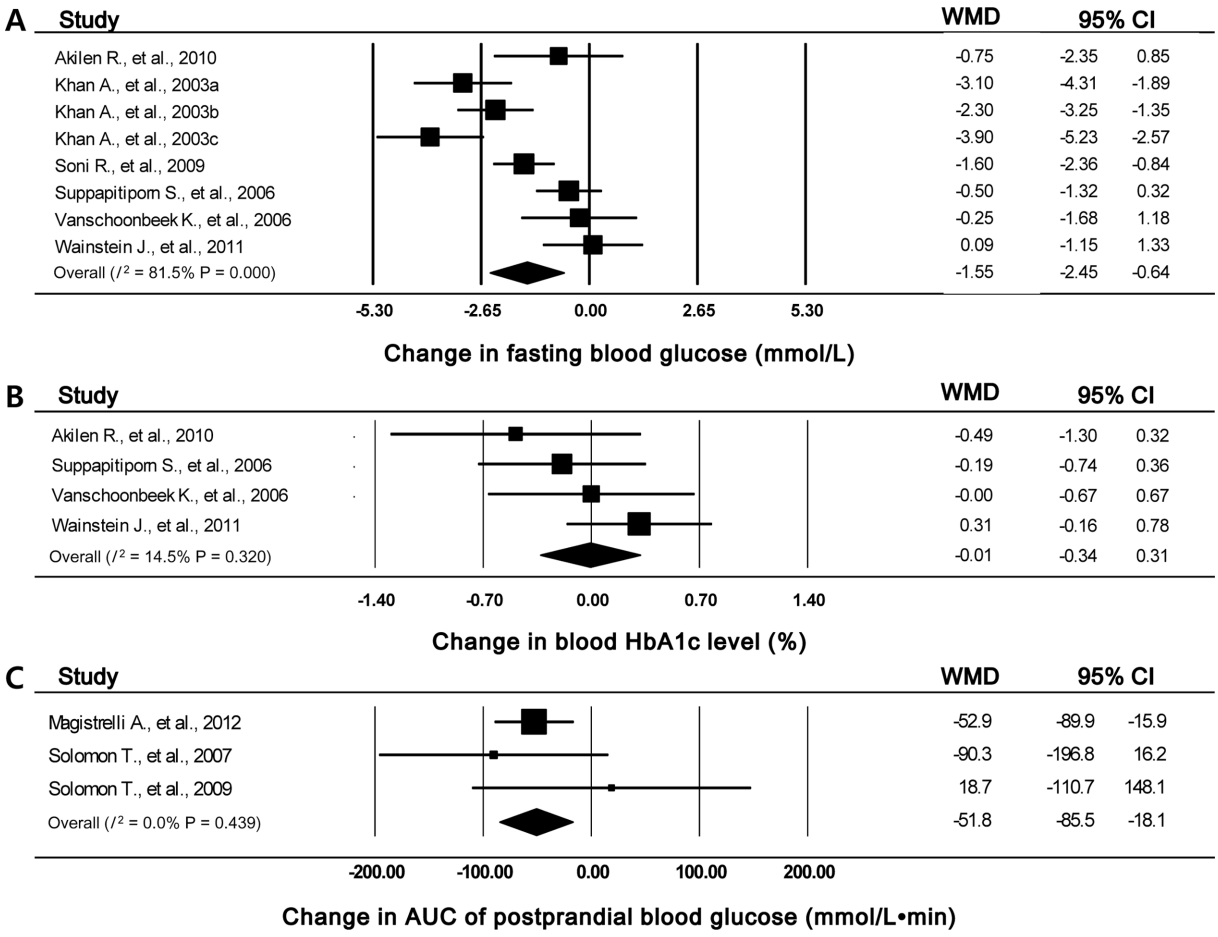

Fig. 2. Forest plot results of the effect of cassia cinnamon powder supplementation on (A) fasting blood glucose, (B) HbA1c, (C) AUC of postprandial blood glucose

일일 섭취량은 추출물로서 0.1~0.5 g이었으며, 혈중 당화혈색소 수준에는 유의적 변화를 보이지 않았다 (효과크기, -0.48%; 95% 신뢰구간, -1.07, 0.12; p = 0.119). 연구간 이질성을 평가한 결과, 공복 혈당 수준에서 I^2값이 0.0%로 이질성이 낮은 반면, 혈중 당화혈색소의 경우 I^2값은 68.4%로 중등도 정도의 이질성을 보였으며, Q-test 결과 이질성 정도가 유의 (p = 0.042)한 것으로 분석되었다.

메타회귀분석

효과크기에 미치는 요인을 탐색하기 위하여 계피의 하루 섭취량, 섭취 기간, 연구의 질, 섭취 전 각 지표의 기저 수준과 같은 조절 변수 (moderator)와 효과크기에 대한 메타회귀분석을 수행하였다.

계피 건조분말의 경우 혈중 공복 혈당의 효과 크기가 섭취 기간과 양의 상관관계 (slope 0.039, p = 0.014)를, 공복 혈당 기저 수치와 음의 상관관계 (slope -0.661, p = 0.000)를 보이는 것으로 분석되었고, 혈중 당화혈색소 및 식후 혈당 곡선하면적의 효과 크기는 각 조절 변수에 의해 유의한 영향을 받지 않았다.

계피 물추출물은 혈중 당화혈색소의 효과 크기가 섭취 기간 (slope 0.026, p = 0.014) 및 연구의 질 (slope 0.395, p = 0.014)과 양의 상관관계가 있었고, 기저 수치와는 음의 상관관계 (slope -0.386, p = 0.014)를 나타냈다. 그러나. 공복 혈당 수준의 경우 각 조절 변수가 효과 크기에 유의한 영향을 미치지 않았다.

민감도 분석

특정 요인 또는 연구가 전체 연구의 결과에 영향을 미치는지 여부를 탐색하기 위하여 하위그룹 분석, 제한분석, 한 연구씩 제외한 분석을 실시하였다.

하위그룹 분석은 각 제조공정 및 지표별로 메타회귀분석에서 유의한 상관관계를 보인 조절 변수에 대하여 수행하였다. 계피 건조분말 연구에서 공복 혈당에 대한 하위그룹 분석은 섭취 기간과 각 지표별 기저 수치에 대하여 수행

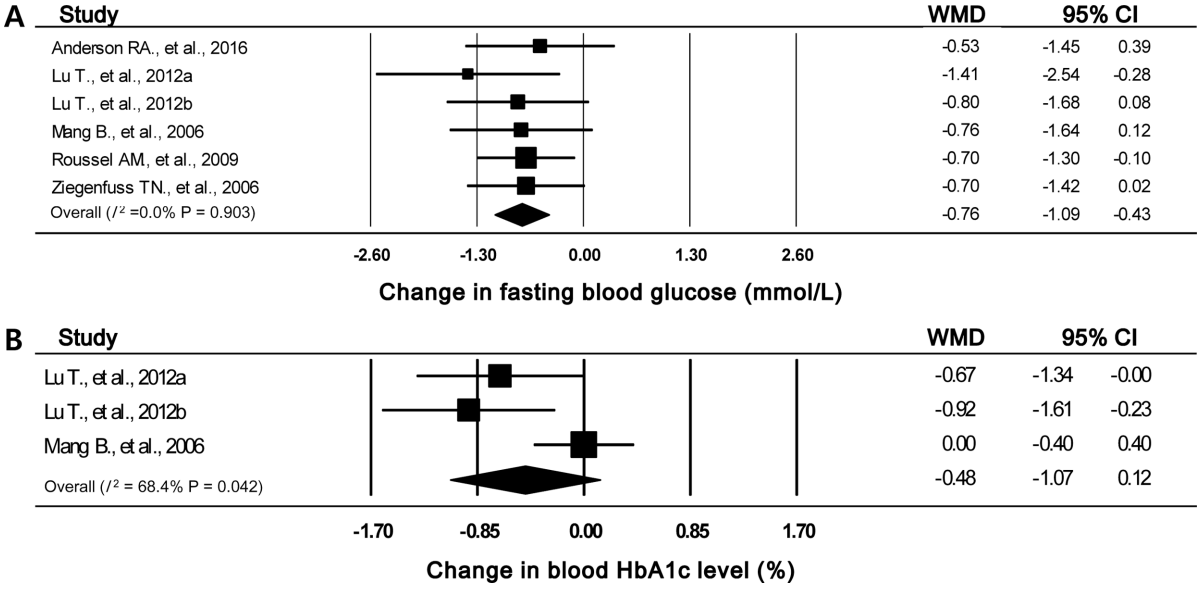

Fig. 3. Forest plot results of the effect of cassia cinnamon water extract supplementation on (A) fasting blood glucose, (B) HbA1c

하였고, 각 변수의 평균값을 기준으로 구분하여 각각 58일 또는 9.8 mmol/L 이상인 그룹과 미만인 그룹으로 나누었다. 섭취 기간에 따른 분석 결과, 계피를 58일 미만의 기간 동안 섭취한 연구들에서 공복 혈당이 -2.23 mmol/L만큼 대조군 대비 유의하게 감소 (p = 0.000, I^2 = 77.6%)한 반면 58일 이상 섭취한 하위 그룹에서는 이질성은 I^2 = 0.0%로 감소하였으나 공복 혈당 개선 효과는 사라졌다 (p = 0.226). 공복 혈당 기저 수치에 따른 분석에서는 9.8 mmol/L 이상인 그룹 (p = 0.000)과 미만인 하위그룹 (p = 0.036) 모두 계피 섭취로 공복 혈당이 대조군 대비 유의하게 감소한 것으로 분석되었는데, 특히 기저 수치가 높은 그룹의 효과 크기가 -3.01 mmol/L로 낮은 그룹의 효과 (-0.70 mmol/L)보다 유의하게 큰 것으로 분석되었고 (p = 0.000), 전체 연구에 대한 이질성이 81.5%로 유의성을 보인 반면 각 하위 그룹에서는 이질성이 중등도 정도 (I^2 = 45.1% 또는 47.8%)로 감소하여 유의성이 사라졌다. 계피 물추출물의 경우 혈중 당화혈색소 분석에 포함된 총 연구수가 3건이므로 하위그룹 분석을 수행하지 않았다.

제한분석은 무작위배정 연구, 맹검 연구, 위약대조 연구만을 제한하여 분석하였다. 계피 건조분말 연구에서 공복 혈당의 경우, 무작위배정 연구 및 위약대조 연구는 각각 6건, 7건이었고, 전체 분석 결과와 동일하게 대조군 대비 유의한 감소 효과를 보인 반면, 맹검 연구는 총 3건으로 전체 분석 결과와 다르게 유의적 차이가 없었다. 혈중 당화혈색소는 무작위배정 연구 및 맹검 연구는 각각 3건이었고, 전체 분석 결과와 동일하게 모든 제한 분석에서 대조군 대비 유의한 변화를 나타내지 않았다. 계피 물추출물 연구는 모두 무작위배정, 위약대조, 맹검 연구이므로 제한분석을 수행하지 않았다.

이 밖에 한 건의 연구가 전체적인 연구 결과에 지배적인 영향을 미치는지를 검증하기 위하여 각 연구를 한 건씩 순차적으로 제외하며 메타분석을 수행한 결과, 각 지표에서 모두 전체 연구 분석 결과와 일관된 결과를 보여 어느 한 건의 연구에 의해 결과가 달라지지 않음을 확인하였다.

출판편향

계피 건조분말의 혈당 곡선하면적을 평가한 연구들은 약간의 비대칭을 보였으나 Egger's regression를 통해 편향 정도가 유의하지 않은 것으로 확인되었다 (p = 0.830). 이 밖에 계피 건조분말 및 물추출물의 공복 혈당 수준, 당화혈색소 연구들에서는 funnel plot 및 Egger's regression 검정에서 출판 편향이 나타나지 않았다 (Fig. 4, Fig. 5).

고 찰

본 연구에서는 최초로 '계피 (*Cinnamomum cassia* 또는 *Cinnamomum aromaticum*)'의 건조분말 또는 물추출물을 섭취시킨 연구에 초점을 맞추어 메타 분석 기법을 사용하여 혈당 개선 기능성을 평가하였다.

연구 결과, 건조분말과 물추출물은 모두 공복 혈당을 출판 편향 없이 대조군 대비 유의하게 개선시키는 것으로 분석되었고, 건조분말을 섭취시킨 연구에서 탄수화물을 섭취시킨 후 120분간 혈당 수준에 대한 곡선하면적이 대조군 대비 유의 감소하여 '계피'는 공복 혈당뿐만 아니라 식

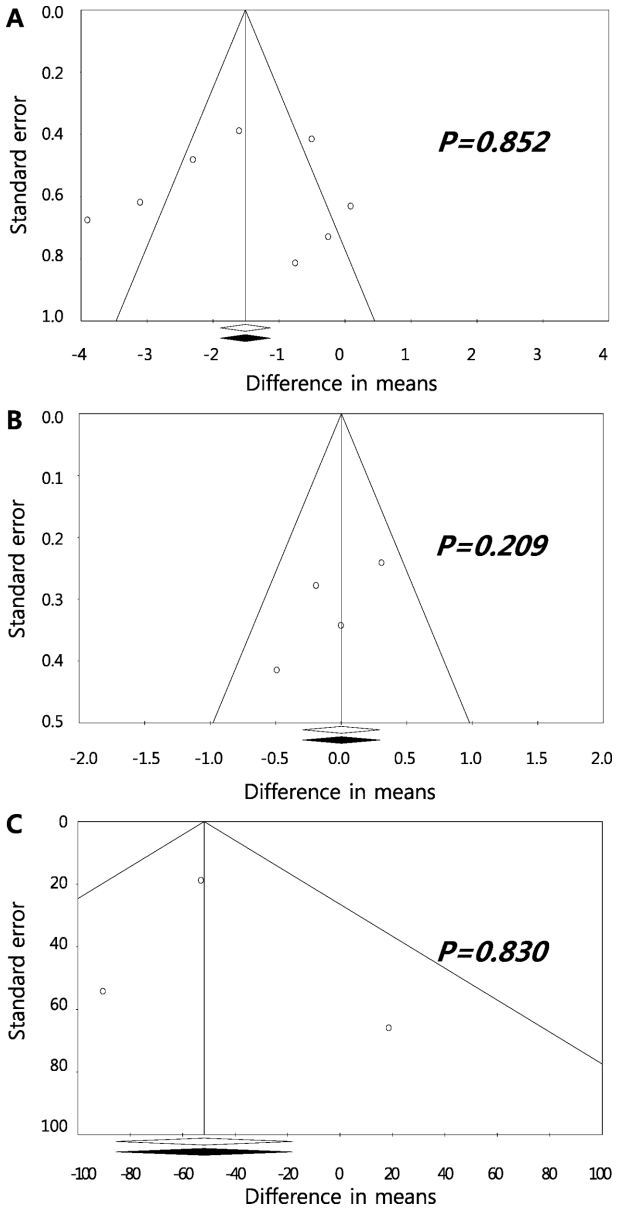

Fig. 4. Funnel plot showing the effect of cassia cinnamon powder supplementation on (A) fasting blood glucose, (B) HbA1c, (C) AUC of postprandial blood glucose

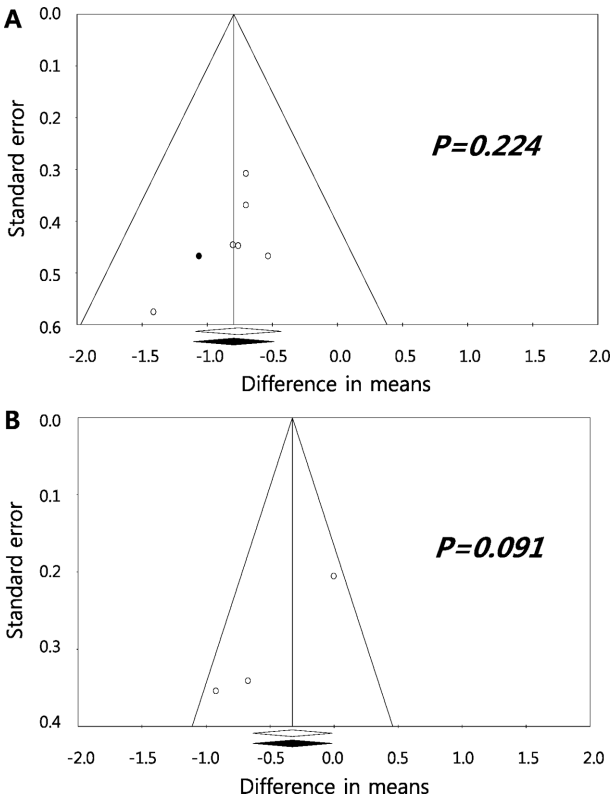

Fig. 5. Funnel plot showing the effect of cassia cinnamon water extract supplementation on (A) fasting blood glucose, (B) HbA1c

후 혈당 수준에도 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 평가되었다.

'계피'의 혈당 개선 기전을 밝히는 다양한 기반 연구들이 수행되었는데, Wistar 랫드에게 포도당 부하 검사를 시행한 결과 대조군 대비 혈중 인슐린 수준을 증가시키면서 혈당 수준을 낮추었고, 동 연구에서 INS-1 세포에 '계피'를 처리하였을 때 인슐린 분비를 증가시키는 것을 확인[34]하였으며, Kim 등에 의해 수행된 또 다른 연구[35]에서 C57BIKsj db/db 마우스에도 유사한 결과가 도출되었다. '계피'의 수용성 추출물은 인슐린 활성 및 혈당의 이용 (glucose utilization)을 증가시키고, '계피'로부터 분리한 수용성 성분도 인슐린 수용체의 활성화를 증가시키는 것으로 보고되었다.[36,37] 또한 카시아 시나몬의 주요 성분인 시나믹알데히드도 스트렙토조토신 (streptozotocin)으로 당뇨를 유발한 랫드의 공복 혈당을 개선시켰고,[38] 포도당 수용체 (glucose transporter)의 활성을 증가시켜[39] '계피' 및 그 활성 성분이 인슐린 민감도 (insulin sensitivity)를 개선시키는 것으로 확인되었다. 또한 일부 연구에서 '계피' 추출물 또는 유래 성분이 알파아밀라아제 (α-amylase), 알파글루코오스분해효소 (α-glucosidase) 등의 탄수화물 분해 효소의 활성을 억제하는 것으로 보고되어[40,41] 식후 탄수화물의 소화·흡수를 저해하는 기전을 뒷받침하였다.

본 연구의 메타분석 결과에 의하면 '계피' 건조분말과 물 추출물은 공복 혈당을 각각 -1.55 mmol/L, -0.76 mmol/L 수준으로 대조군과 비교하여 유의하게 개선시키는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Allen,[42] Akilen,[43] Davis와 Yokoyama,[44] Leach와 Kumar[45]가 수행한 메타분석에서 각각 대조군에 대비하여 -1.36 mmol/L, -0.84 mmol/L, -0.49 mmol/L, -0.94 mmol/L 만큼 유의하게 감소시킨 것과 일관되게 나타났으나, 또 다른 메타 분석 두 건[46,47]에서 공복혈

당에 영향이 없었던 것과는 상반된 결과를 보였다. 공복혈당에 영향이 없었던 연구 2건은 분석에 사용된 인체 연구 수가 각각 5건과 3건으로 다른 연구에 비해 제한적이었고, '계피'인 것이 명확하지 않거나 건조분말, 물추출물 및 제조공정 정보가 없는 연구들이 포함되어 결과 해석에는 한계가 있는 것으로 보인다. 혈중 당화혈색소는 장기적인 혈당상태를 보다 정확히 반영하고 측정 방법이 안정적이며 당뇨합병증의 위험도와 좋은 상관관계를 보이는 것으로 보고되고 있어 미국, 일본뿐 아니라 우리나라에서도 당뇨병 진단 기준에 포함되어 있다.[2] 그러나 본 연구에서는 혈중 당화혈색소는 본 연구에서 건조분말과 물추출물 모두에서 유의적 개선 효과가 관찰되지 않았고, 이와 일관되게, 한 건의 연구[43]를 제외한 대부분의 메타연구[42,44-47]에서 시나몬이 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 본 메타 분석에 포함된 연구 중, Vanschoonbeek 등의 연구[27]는 중재 연구 기간 6주로 다소 짧았는데, 당화혈색소의 변화에는 최소 2~3개월간이 요구되는 것으로 보고되고 있다.[43] 또한 Mang 등의 연구[31]에 참여한 대상자의 당화혈색소 수준이 조절이 필요한 수준보다 낮아 '계피'의 효과가 미약하게 작용했을 가능성이 있다. 이러한 제한점만으로 당화혈색소의 결과를 명확히 해석할 수는 없지만, 메타 분석에 포함된 연구 건수가 비교적 적었던 것을 감안하면 단일 연구의 결과가 어느 정도 영향을 미쳤을 것이라 추론할 수 있다.

식후 혈당 수준을 평가한 연구는 건조분말에 대한 3건으로 제한적이지만, 연구간 이질성을 보이지 않으면서 유의한 개선 효과가 관찰되었다.

본 메타분석연구로 '계피' 건조분말 및 물추출물이 혈당을 개선시킬 수 있다는 가능성이 도출되었음에도 불구하고, 몇 가지 제한점이 있다. 공복혈당 개선 효과를 평가한 건조분말 연구의 경우 출판 편향이 없음에도 불구하고 이질성이 81.5%로 높은 것으로 분석되어 결과 해석에 신중을 기할 필요가 있다. 이질성을 야기하는 원인을 확인하기 위해 메타 회귀분석을 수행한 결과, 섭취 기간 및 기저 수치가 결과에 유의한 영향을 주는 조절 변수 (moderator)로 도출되었다. 하위 그룹 분석에서 섭취 기간이 58일 미만인 하위 그룹에서만 유의적인 개선 효과가 있었으나 이질성은 개선되지 않았고, 기저 수치에 따른 모든 하위그룹에서 이질성이 중등도 정도로 개선되면서 유의한 개선효과를 나타냈으며 기저 수치가 높은 하위그룹에서 낮은 하위그룹보다 효과 크기가 유의하게 큰 것으로 분석되었다. 따라서 섭취 기간 및 기저 수치가 어느 정도 연구 결과에 영향을 미쳤을 것으로 예상되나, 이외의 다른 요인이 있을 것이라 사료되며, 단기간 섭취시에만 혈당 개선 효과를 보인 것은 아직 명확히 설명하기 어렵다. 그리고, 맹검연구로 한정지을 경우 전체 연구 결과와 상이하게 유의한 효과가 없는 것으로 나타났는데, 이는 3건에 대한 결과로 맹검 여부가 연구에 영향이 있는지 확언하기 어려우며, 추후 연구가 축적되면 재평가할 필요가 있다. 마지막으로 8건의 연구 모두가 제 2형 당뇨로 진단된 사람을 대상으로 수행되었기 때문에 해당 결과를 내당능을 보이는 경계치에 있는 대상자에게 적용하기에는 한계가 있을 것으로 판단된다. 이 밖에 식후혈당 개선을 평가한 3건의 연구는 이질성은 관찰되지 않았으나 연구에 사용한 탄수화물의 급원이 시리얼, 덱스트로스, 포도당으로 다양하고 양도 50~70 g으로 차이가 있었으며, 대상자 수도 10명 미만의 소규모 연구 2건이 포함되어 있다는 제한점이 있다.

현재까지의 연구 결과에 대한 메타 분석 결과, '계피' 건조분말을 하루 1~6 g, 물추출물을 하루 0.1~0.5 g 수준으로 섭취할 경우 당뇨 증상이 있는 대상자에게서 공복 혈당 수준 개선 효과가 있었고, 건강한 성인을 대상으로 한 연구들에서 건조분말을 3~6 g 수준으로 섭취 시 식후 혈당을 유의하게 개선시키는 것으로 분석되었다.

요 약

'계피' 건조분말 및 물추출물의 혈당 개선 기능성을 평가하기 위하여 메타 분석을 실시하였다. 2017년 5월을 기준으로 DB 검색을 통해 4,688건의 자료를 수집하여, 선정/제외 기준에 따라 선별한 결과 총 14건 (n = 709)의 연구가 분석에 포함되었다. 건조분말의 경우 하루 1~6 g씩 섭취하였을 때, 공복혈당은 -1.55 mmol/L, 식후 혈당의 곡선하면적은 -51.8 mmol/L·min 수준으로, 물추출물은 하루 0.1~0.5 g씩 섭취시 공복혈당이 -0.76 mmol/L 수준으로 개선시켰으며, 당화혈색소에는 영향이 없는 것으로 분석되었다.

References

1. Statistics Korea. Cause of death statistics 2015. Daejeon: Statistics Korea; 2016.
2. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes 2015. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015.
3. Ministry of Food and Drug Safety (KR). Standards and specifications of food (2017-57). Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2017.
4. Ministry of Food and Drug Safety (KR). Herbal medicine standard for pharmaceutical medicine in Korea (2016-92). Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2016.
5. Health Canada. Natural health products ingredients database [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2014 [cited 2017 Aug 7]. Available from: https://www.canada.ca/en.html.
6. Ministry of Food and Drug Safety (KR). Guidance for the evalua-

tion on the functionality of health functional food. Cheongju: Ministry of Food and Drug Safety; 2008.
7. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: evidence-based review system for the scientific evaluation of health claims [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2009 [cited 2017 Aug 7]. Available from: https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocuments-RegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm073332.htm.
8. European Food Safety Authority. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of a health claim (revision 1) [Internet]. Parma: European Food Safety Authority; 2011 [cited 2017 Aug 7]. Available from: http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2170.htm.
9. Kwak JS, Kim JY, Paek JE, Lee YJ, Kim HR, Park DS, Kwon O. Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Nutr Res Pract 2014; 8(6): 644-654.
10. Kim JY, Kwon O. Garlic intake and cancer risk: an analysis using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for the scientific evaluation of health claims. Am J Clin Nutr 2009; 89(1): 257-264.
11. Kwak JS, Park MY, Kwon O. The effect of walnut (Juglans regia L.) intake on improvement of blood lipid levels and vascular health: a meta-analysis. J Nutr Health 2014; 47(4): 236-246.
12. Kwak JS, Paek JE, Jeong S, Kim J, Kim JY, Kwon O. Systematic review of the effect of dried ginger powder on improvement of nausea and vomiting associated with early pregnancy or motion sickness. J Nutr Health 2014; 47(1): 45-50.
13. Jeong S, Kim JY, Paek JE, Kim J, Kwak JS, Kwon O. Systematic review of the effect of omega-3 fatty acids on improvement of blood flow while focused on evaluation of claims for health functional food. J Nutr Health 2013; 46(3): 226-238.
14. Kim JY, Jeong S, Paek JE, Kim J, Kwak JS, Lee YJ, Kang TS, Kwon O. Systematic review of the effect of coenzyme Q10 on antioxidant capacity while focused on evaluation of claims for health functional food. J Nutr Health 2013; 46(3): 218-225.
15. Higgin JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration; 2011.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. Contemp Clin Trials 2015; 45(Pt A): 139-145.
17. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. Ann Intern Med 1997; 127(9): 820-826.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
19. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. BMJ 1997; 315(7121): 1533-1537.
20. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Diabet Med 2010; 27(10): 1159-1167.
21. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26(12): 3215-3218.
22. Magistrelli A, Chezem JC. Effect of ground cinnamon on postprandial blood glucose concentration in normal-weight and obese adults. J Acad Nutr Diet 2012; 112(11): 1806-1809.
23. Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. Diabetes Obes Metab 2007; 9(6): 895-901.
24. Solomon TP, Blannin AK. Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans. Eur J Appl Physiol 2009; 105(6): 969-976.
25. Soni R, Bhatnagar V. Effect of cinnamon (Cinnamomum cassia) intervention on blood glucose of middle aged adult male with non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Stud Ethno Med 2009; 3(2): 141-144.
26. Suppapitiporn S, Kanpaksi N, Suppapitiporn S. The effect of cinnamon cassia powder in type 2 diabetes mellitus. J Med Assoc Thai 2006; 89 Suppl 3: S200-S205.
27. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. J Nutr 2006; 136(4): 977-980.
28. Wainstein J, Stern N, Heller S, Boaz M. Dietary cinnamon supplementation and changes in systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. J Med Food 2011; 14(12): 1505-1510.
29. Anderson RA, Zhan Z, Luo R, Guo X, Guo Q, Zhou J, Kong J, Davis PA, Stoecker BJ. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. J Tradit Complement Med 2016; 6(4): 332-336.
30. Lu T, Sheng H, Wu J, Cheng Y, Zhu J, Chen Y. Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. Nutr Res 2012; 32(6): 408-412.
31. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. Eur J Clin Invest 2006; 36(5): 340-344.
32. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. J Am Coll Nutr 2009; 28(1): 16-21.
33. Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. J Int Soc Sports Nutr 2006; 3(2): 45-53.
34. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of Cinnamomum cassia and Cinnamomum zeylanicum in vivo and in vitro. Phytother Res 2005; 19(3): 203-206.
35. Kim SH, Choung SY. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of Cinnamomi Cassiae (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice. Arch Pharm Res 2010; 33(2): 325-333.
36. Anderson RA. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. Proc Nutr Soc 2008; 67(1): 48-53.
37. Song MY. The effects of cinnamomum cassia blume, aconitum carmichaeli debx, and pueraria lobata benth on glucose and energy metabolism in C2C12 myotubes. J Korean Med Obes Res 2015; 15(2): 131-136.
38. Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde--a potential antidiabetic agent. Phytomedicine 2007; 14(1): 15-22.
39. Plaisier C, Cok A, Scott J, Opejin A, Bushhouse KT, Salie MJ,

Louters LL. Effects of cinnamaldehyde on the glucose transport activity of GLUT1. Biochimie 2011; 93(2): 339-344.
40. Lee KS, Yang CB. Screening of oriental drugs for α-amylase inhibitor. Korean J Food Sci Technol 1988; 20(5): 644-649.
41. Kang BH, Racicot K, Pilkenton SJ, Apostolidis E. Evaluation of the in vitro anti-hyperglycemic effect of Cinnamomum cassia derived phenolic phytochemicals, via carbohydrate hydrolyzing enzyme inhibition. Plant Foods Hum Nutr 2014; 69(2): 155-160.
42. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med 2013; 11(5): 452-459.
43. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. Clin Nutr 2012; 31(5): 609-615.
44. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. J Med Food 2011; 14(9): 884-889.
45. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012; (9): CD007170.
46. Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. Diabetes Care 2008; 31(1): 41-43.
47. Suksomboon N, Poolsup N, Boonkaew S, Suthisisang CC. Meta-analysis of the effect of herbal supplement on glycemic control in type 2 diabetes. J Ethnopharmacol 2011; 137(3): 1328-1333.