大韓本草學會誌 제39권 제5호(2024년 9월)
Kor. J. Herbol. 2024 ; 39(5) : 39-51

ISSN 1229-1765(Print), ISSN 2288-7199(Online)
http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2024.39.5.39

당뇨병 환자의 장내미생물 변화와 한의소재에 의한 개선효과 논문고찰

이혜민[1,2#], 황선영[3], 이미현[3*]

1 : 동신대학교 한의과대학 한의학과, 2 : 당봄한의원, 3 : 동신대학교 한의과대학 한의예과

A review on the gut microbiome dysbiosis in diabetic patients and the improvement effects of traditional herbal medicine treatments

Hye-Min Yi[1,2#], Sun-Young Hwang[3] and Mee-Hyun Lee[3*]

1 : College of Korean Medicine, Dongshin University, 2 : DangBom Korean Medicine Clinic
3 : College of Korean Medicine, Dongshin University

ABSTRACT

Objectives : Diabetes is a chronic disease that is rapidly increasing worldwide, and recent studies suggest that gut microbiome dysbiosis may be one of the main reasons for diabetes. Therefore, we have reviewed the relationship between diabetes and microbiome changes and their regulation by treatment of traditional herbal medicine.

Methods : This review was prepared by querying in PubMed with the key words such as diabetes, microbiome and traditional herbal medicine. The search was conducted for research articles including both *in vivo* preclinical reports and clinical studies, up to July 22, 2024 within the past five years.

Results : Gut microbiota dysbiosis is implicated in diabetes through major mechanisms, including increased endotoxin (LPS), decreased short-chain fatty acid (SCFA) production, reduced gut microbiota diversity, and impaired bile acid metabolism in mouse models and human cohorts. Traditional herbal medicines including berberine and bicalein and formulations such as Gegen Qinlian Decoction, Banxia Xiexin Decoction, and Huang-Lian-Jie-Du-Decoction improved diabetes by increasing the gut microbiota diversity and SCFA generation.

Conclusion : Gut microbiota imbalance plays an important role in the onset and progression of diabetes especially type 2 diabetes which is improved by traditional herbal medicines promoting the growth of beneficial microbiome and suppressing pathogenic abundance. It may provide a promising prospect for more effective diabetes management and treatment strategies.

Key words : Gut microbiome dysbiosis, Diabetes, Traditional herbal medicine

*Corresponding author : Mee-Hyun Lee, College of Korean Medicine, Dongshin University, 120-9, Dongshindae-gil, Naju, Jeonnam 58245, Republic of Korea
· Tel: +82-061-330-3516 · E-mail: mhlee@dsu.ac.kr (mhyun_lee@hanmail.net)
#First author : Hye-Min Yi, College of Korean Medicine, Dongshin University, 120-9, Dongshindae-gil, Naju, Jeonnam, 58245; DangBom Korean Medicine Clinic, 96, Supyo-ro, Jongno-gu, Seoul, 03192, Republic of Korea
· Tel: +82-02-6964-7633 · E-mail: arirang8880@hanmail.net
· Received : 09 September 2024 · Revised : 11 September 2024 · Accepted : 25 September 2024

Ⅰ. 서 론

당뇨병은 혈액 속의 포도당이 세포 속으로 들어가 에너지원으로 사용되지 못해 혈당이 비정상적으로 상승하는 질환이며, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 기타 당뇨병, 임신성 당뇨병으로 나눌 수 있다[1]. 이때 1) 당화혈색소 6.5% 이상, 또는 2) 8시간 이상 공복 후 혈장 포도당 126 mg/dL 이상, 또는 3) 75g 경구 포도당 부하검사 2시간 후 혈장 포도당 200 mg/dL 이상, 또는 4) 당뇨병의 전형적인 증상(다뇨, 다음, 다식, 설명되지 않는 체중감소)이 있으면서 무작위 혈장 포도당 200 mg/dL 이상 중에서 1), 2), 3)의 경우 서로 다른 날 검사를 반복해 만족하면 당뇨병으로 진단하며, 만약 같은 날 동시에 두 가지 이상의 기준을 충족한다면 바로 진단할 수 있다[2]. 한의학에서는 이러한 당뇨병을 소문(素問) 〈기병론(奇病論)〉 등의 한의학 서적에서 언급된 소갈(消渴)로 보는데 소갈(消渴)의 증상에 해당하는 다음(多飮), 다식(多食), 다뇨(多尿) 증상이 현대 의학에서 말하는 당뇨병과 가장 유사하기 때문이다.

이러한 당뇨병은 전 세계적으로 급속히 증가하고 있으며 그 발병과 진행에는 유전적인 요인과 환경적인 요인 등이 복합적으로 관여한다. 문제는 우리나라 당뇨병 환자의 당화혈색소 목표 조절율은 6.5% 미만인데 이에 도달하는 비율이 28.3%에 불과하다는 점이다. 기존의 경구혈당강하제와 인슐린 만으로는 혈당 조절이 잘 안 되기에 새로운 대안이 절실하다[3]. 최근 연구들은 장내미생물의 불균형이 당뇨병의 주요 원인 중 하나로 작용할 수 있음을 제시하고 있다[4,5]. 여기서 말하는 장내미생물은 소장과 대장 내의 미생물을 말하는데 소장 내의 미생물은 채취하기가 어려워 주로 장내미생물 연구는 분변으로 이루어지는 경우가 많아 대장 속의 미생물을 관찰하는 것으로 여겨진다[6]. 실제 당뇨병이 없는 정상인과 당뇨병 환자 간의 장내미생물에는 유의미한 차이가 있는데 정상인의 장내미생물은 다양성이 풍부하고, 유익균의 비율이 유해균의 비율보다 큰 반면 당뇨병 환자의 경우는 그렇지 않다.

실제 중국의 한 연구에서 44명의 당뇨병 환자와 건강한 대조군 47명의 데이터, 생화학적 지표 및 대변 샘플의 16S rRNA 시퀀싱 결과를 수집한 결과, 당뇨병 그룹에서는 *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Roseburia* 속의 풍부도가 더 높았고, *Shigella*와 *Bifidobacterium* 속의 풍부도는 더 낮았다. 장내미생물과 임상지표 간의 상관관계 분석에서, *Veillonella*와 *unclassified_Enterobacteriaceae* 속은 혈당과 음의 상관관계를 보였으며, *Phascolarctobacterium*, *unidentified_Bacteroidales*, *Prevotella* 속은 공복 혈당과 유의미한 양의 상관관계를 보였다[7].

이처럼 장내미생물은 숙주의 대사 과정, 면역 조절, 염증반응 등에 중요한 역할을 하며, 당뇨병 환자의 장내미생물은 일반인과 비교하여 다양성이 감소하고 유해균의 비율이 증가하는 경향이 있다[8, 9]. 그러므로 장내미생물 불균형은 인슐린 저항성과 밀접한 관련이 있으며, 당뇨병의 발병과 악화를 촉진할 수 있음을 의미한다[10,11]. 다른 한편으로는 장내미생물 구성을 다양하게 개선해주는 방법들을 통해 당뇨병이 개선될 수 있음을 보여준다[12,13]. 실제 프로바이오틱스, 약리미생물학 활용 등을 활용하여 당뇨병 치료법 개발을 탐색한 연구가 있으며[14,15], 1형 당뇨병 환자에게 프로바이오틱스 보충제를 투여해 당뇨 증상 완화에 도움이 됐음을 밝혔을 뿐만 아니라[16, 17], 분변이식(Fecal microbiota transplantation)을 통해 2형 당뇨병 환자의 인슐린 저항성, 체질량 지수 및 장내미생물을 유의미하게 개선됐다는 연구 결과도 있다[18].

한의학에서는 오랜 기간 동안 다양한 한약재가 장내 환경을 개선하고 질병을 예방하는 데 효과적일 수 있다고 주장해 왔다[19,20]. 실제 한의학에서는 대장이 체내의 노폐물을 배출하고 수분을 흡수하는 중요한 장기라고 여기며, 이를 위해 장내 환경을 조절하여 체내의 불균형을 개선하고 건강을 회복시키는 데 여러 한약재 또는 한약 처방들을 사용해 왔다. 예를 들어, 황련해독탕(黃連解毒湯)과 같은 처방은 대장에 쌓인 열과 독소를 제거하고, 장내 염증을 억제하여 대장의 건강을 증진시키는 데에 처방되어 왔다[21].

최근에는 이러한 한약재의 효능을 장내미생물 관점에서 과학적으로 검증하고 연구하는 사례가 증가하면서[16,22] 한약이 장내미생물을 변형시키고 한약을 표적으로 삼아 질병을 치료하는 것이 중요한 영역으로 자리 잡았다[23]. 당뇨병에 있어서도 한약이 장내미생물의 불균형을 회복시키고, 이를 통해 당뇨병 치료에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 가능성이 제시되고 있는 것이다[24]. 전통적으로 한의학에서 당뇨병 치료에 사용되어 왔던 황련, 맥문동, 갈근, 과루근 등의 약재 또는 백호가인삼탕, 조위승기탕, 육미지황탕 등의 처방이 가지고 있는 효능을 장내미생물의 관점으로 접근하고 치료에 활용한다면 당뇨병 치료에 대한 한의학의 외연이 넓어질 수 있다고 본다. 이에 한약을 통한 장내미생물 개선이 당뇨병 치료에 어떤 영향을 미칠 수 있는지를 체계적으로 검토할 필요성이 제기되고 있다[25].

본 리뷰 논문은 최근 5년 이내에 발표된 연구들을 종합적으로 분석함으로써, 한약재를 통한 장내미생물 개선이 당뇨병 치료에 미치는 과학적 근거를 제시하고, 향후 연구 방향을 제안하고자 한다[26].

Ⅱ. 자료 및 방법

PubMed 등의 학술데이터베이스에 “Microbiome, Diabetes mellitus, Traditional Herbal Medicine”으로 검색하여 2024년 7월 22일까지 출판된 논문을 전수 조사하였다. 전체 검색된 약 297건의 논문 중 해당 키워드 및 내용이 관련된 논문을 집중적으로 논하고자 하였다.

Ⅲ. 본 론

1. 장내미생물 불균형이 당뇨병에 미치는 영향

장내미생물 불균형, 일명 "Dysbiosis"는 다음과 같은 Lipopolysaccharides(LPS)의 증가, 짧은 사슬 지방산(Short Chain Fatty Acid, SCFA) 생성 감소, 장내미생물의 다양성 감소, 담즙산 대사 장애 등 주요 기전을 통해 당뇨병 발병에 영향을 준다(Figure 1)[27].

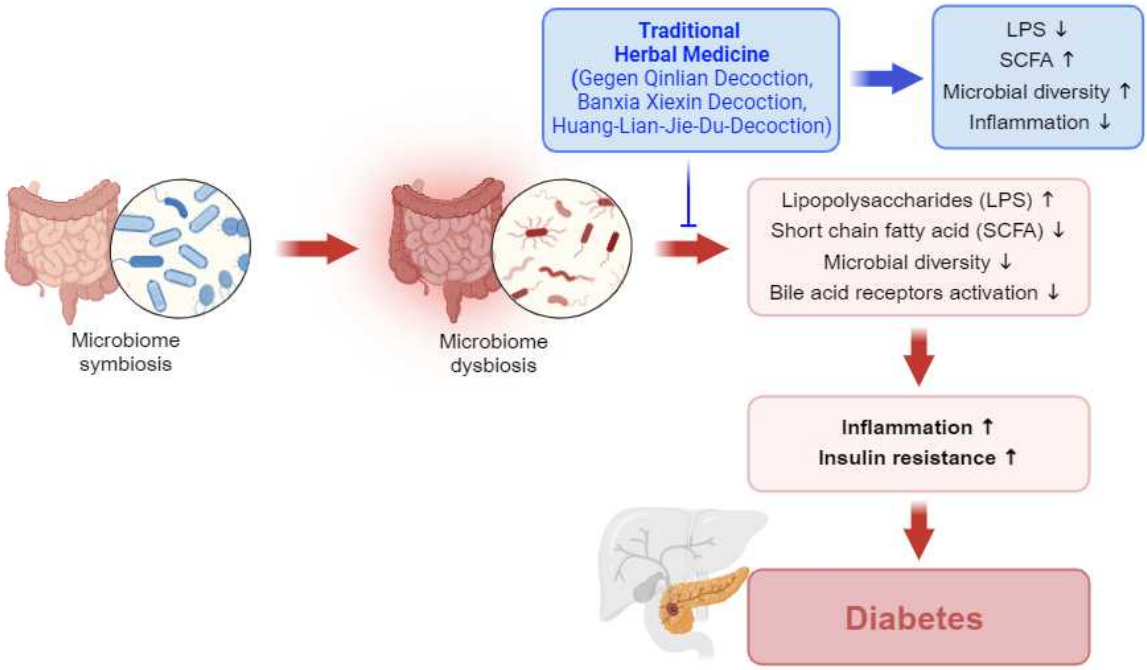

Figure 1. The relationship between diabetes and microbiome. Microbiome dysbiosis increases LPS levels and decreases SCFAs, microbiota diversity and bile acid receptors activation which accelerates inflammation and insulin resistance thus causes to diabetes.

1) Lipopolysaccharides(LPS)의 증가

Lipopolysaccharides(LPS)는 그람음성균의 세포벽에서 주로 발견되며 내독소로 잘 알려져 있는 지질 다당류이다[28]. 이러한 LPS는 면역체계의 균형을 깨뜨려 만성 만성적이고 아급성의 염증 과정을 유발하는데 이는 Toll-like receptor 4 TLR4)의 활성화를 통해 인슐린 저항성과 당뇨병을 초래할 수 있다. 장내미생물에 의해 생성되는 이러한 LPS가 장벽을 통과해 혈액으로 침투할 때 면역 반응을 유도하여 염증을 일으키고 결과적으로 당뇨병이 발병할 수 있기에 결과적으로 장내미생물의 불균형이 당뇨병 발병에 기여할 수 있다 (Figure 2).

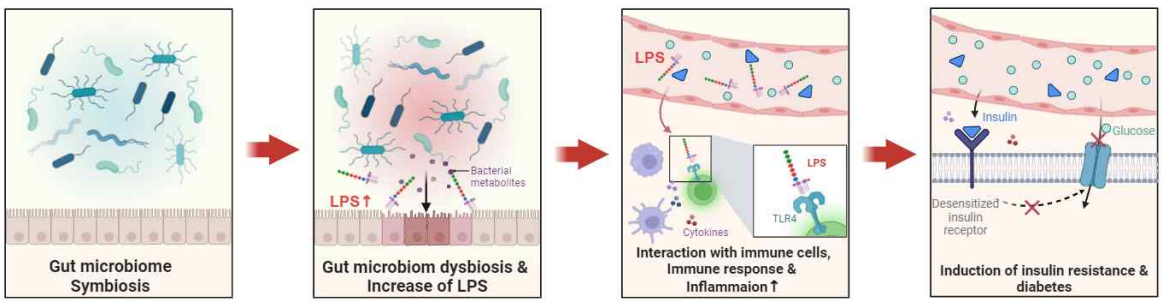

Figure 2. The effects of LPS on diabetes by microbiome imbalances. Gut microbiome dysbiosis induces LPS which passes the gut barrier and penetrates into blood stream then causes inflammation and eventually leads to the development of diabetes.

이를 밝히기 위해 수행된 한 연구에서는 고지방 식이를 한 쥐에서 LPS의 역할을 조사했다. 이들은 고지방 식이가 장내 장벽의 변화를 일으켜 장내미생물에서 유래한 LPS가 혈액으로 이동하게 만들고, 이로 인해 면역 시스템이 자극되어 염증이 발생한다고 가정했다. 연구 결과, 고지방 식이를 한 쥐는 혈중 LPS 농도가 증가했고, 이는 metabolic endotoxemia(대사성 내독소혈증)를 일으켰다. LPS가 혈액으로 이동하면 TLR4라는 면역 수용체에 결합하여 염증 반응을 촉발하는데 이 염증 반응은 결국 인슐린 저항성과 같은 대사 질환으로 이어진다. 이를 통해 LPS가 장내미생물과 장벽의 변화를 통해 염증과 인슐린 저항성을 유도하는 중요한 인자임을 알 수 있다[29].

또 다른 연구에서도 연구진은 12주 된 수컷 C57bl6/J 마우스와 CD14 돌연변이 마우스를 사용하여 고지방 식이와 정상 식이를 2주 또는 4주 동안 제공한 후, LPS를 지속적으로 주입했다. LPS 주입을 위해 마우스에 osmotic minipump라는 장치를 삽입하여 4주 동안 일정량의 LPS를 체내에 주입했다. 이후, 포도당 부하 시험을 통해 혈당과 인슐린 반응을 측정하고, 장내 미생물 조성 변화와 염증 반응을 확인하기 위해 간, 근육, 지방 조직에서 염증 관련 유전자들의 발현을 분석했다. 고지방 식이를 한 마우스에서는 혈중 LPS 농도가 증가하면서 metabolic

endotoxemia(대사성 내독소혈증)가 발생하였고, LPS 주입은 고지방 식이와 유사하게 염증 반응을 유도하고 간과 지방 조직에서 인슐린 저항성을 증가시켰다. 한편, CD14 돌연변이 마우스는 LPS에 대한 면역 반응이 감소되어 염증 반응, 체중 증가, 인슐린 저항성이 억제되는 결과를 보였다. 이는 CD14가 LPS와 상호작용하여 염증과 대사 질환을 유발하는 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다. 이 연구는 LPS가 고지방 식이로 유도되는 대사 질환의 초기 촉발 요인 중 하나일 수 있으며, LPS/D14 시스템이 인슐린 감수성과 대사 질환 발병의 중요한 조절자임을 나타낸다[30].

Cipolletta C 연구팀은 염증 반응과 관련이 있는 세포인 CD14 단핵세포를 중심으로 연구를 진행했다. CD14는 주로 단핵세포나 대식세포 같은 면역 세포 표면에 존재하는 단백질로, LPS가 체내로 들어왔을 때 이와 결합해 면역 반응을 시작하는 신호를 보내는 역할을 한다. 우선 당뇨병 환자들로부터 채혈한 혈액에서 이러한 CD14 단핵세포를 분리하고, 이 세포들의 표면에 있는 CD36 수용체의 발현 수준을 측정했다. 이 CD36 수용체는 염증 반응을 촉발시키는 중요한 단백질로, 특히 산화된 LDL(저밀도 지단백)을 흡수하는 역할을 한다. 그 결과, 당뇨병 환자, 특히 혈당 조절이 잘 되지 않는 환자들의 CD14 단핵세포에서 CD36 수용체의 발현이 크게 증가했음을 확인했다. 이들은 또한 산화된 LDL을 더 많이 흡수했고, 이는 염증 반응을 더욱 촉진시킬 수 있다. 결론적으로, LPS가 장내 미생물에 의해 생성되어 혈액으로 침투할 때, CD14+ 단핵세포를 활성화시켜 염증을 유발하고, 이는 궁극적으로 인슐린 저항성과 같은 대사 질환의 발달에 기여할 수 있음을 보여준다[31].

Fernandez-Real JM 연구팀에서도 CD14라는 단백질이 LPS와 상호작용하여 면역 반응을 촉발하는 중요한 역할을 한다는 점에 주목하고 실험을 했다. 연구진은 먼저, CD14+ 단핵세포를 혈액에서 분리하고 이 세포들이 LPS와 결합할 때 어떤 반응이 일어나는지를 실험한 결과, LPS가 CD14+ 단핵세포와 결합하면, 세포 내부에서 여러 염증 관련 유전자가 활성화되어 염증 반응을 유도한다는 것이 밝혀졌다. 이는 체내에서 LPS가 염증을 유발하는 중요한 경로임을 보여준다. 특히, 해당 연구는 CD14+ 단핵세포가 혈중 LPS 농도와 밀접한 관련이 있다는 것을 보여주었다. LPS가 혈액으로 침투할 때 CD14+ 단핵세포가 이를 감지하고, 그 결과 염증성 사이토카인이라는 신호물질들이 대량으로 생성되어 염증을 촉발하게 된다. 이러한 과정은 인슐린 저항성 같은 대사 질환과도 밀접하게 연결되어 있으며, 염증이 심화될수록 인슐린 저항성도 증가한다. 결론적으로, LPS가 장내 미생물에서 유래해 혈액으로 이동할 때, CD14+ 단핵세포를 매개로 염증 반응을 유도하여 인슐린 저항성과 같은 대사 질환을 유발할 수 있다는 중요한 증거를 제시했다. 이는 염증과 대사 질환 간의 관계를 이해하는 데 중요한 단서를 제공하며, LPS와 CD14+ 단핵세포를 타겟으로 하는 새로운 치료 전략의 가능성을 보여준다[32].

실제 사람을 대상으로 한 다른 연구에서는 비만과 제2형 당뇨병 환자들의 지방 조직(Adipose Tissue)에서 LPS가 면역 반응을 어떻게 유발하는지를 실험했다. 우선 사람의 복부 피하 지방 세포를 분리하여 LPS로 처리한 후, 면역 반응을 유도하는 Toll-like receptor(TLR)의 발현을 측정했다. 이 실험에서, LPS는 TLR-2 단백질 발현을 두 배로 증가시켰고, TNF-α와 IL-6와 같은 염증성 사이토카인의 분비도 유의미하게 증가시켰다. 또한, NF-κB라는 염증 반응을 조절하는 핵심 단백질의 활성이 증가했음을 확인했다. 이와 함께, 당뇨병 환자들의 혈액에서 순환하는 LPS 수치를 측정한 결과, 건강한 사람들에 비해 LPS 수치가 76% 더 높았으며, 이는 인슐린 저항성과도 밀접한 관련이 있음을 발견했다. 또한, 인슐린 감작제인 로시글리타존을 투여한 환자들에게서 LPS 수치와 염증성 사이토카인 수치가 감소한 것도 확인했다. 결론적으로, 이 연구는 LPS가 장내 미생물에서 유래해 혈액으로 이동할 때, 지방 조직에서 면역 반응을 유도하여 염증을 일으키고, 이는 비만과 T2DM과 같은 대사 질환의 발병에 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다[33].

이와 같은 연구들을 통해 LPS가 장내 미생물에서 생성되어 장벽을 통해 혈액으로 침투할 때 면역 반응을 유도하고 염증을 유발하여 인슐린 저항성이 증가하고, 결과적으로 당뇨병이 유발될 수 있음을 알 수 있다.

2) 짧은 사슬 지방산(Short Chain Fatty Acid, SCFA) 생성 감소

SCFA는 지방산 중 탄소 수가 6개 이하의 것으로, 아세트산(acetate), 프로피오네이트(propionate), 부티르산(butyrate) 등이 포함된다. 대장에서 생산되며 대부분은 대장점막에서 흡수되어 에너지원이 된다. 이러한 SCFA 생성이 감소하면, 장내 염증 반응이 증가하고 인슐린 저항성이 높아져 당뇨병이 발병될 수 있는데 이를 증명한 동물 실험 연구에서는 C57BL/6J 생쥐 모델을 사용하여, 고지방 식이에 부티르산을 5% 함유한 식이를 제공하며 연구를 진행했다. 우선 생쥐들에게 16주 동안 고지방 식이를 섭취하게 하여 비만과 인슐린 저항성을 유도했다. 이후, 부티르산을 추가한 식이를 통해 부티르산이 비만과 인슐린 저항성에 미치는 영향을 관찰했다. 인슐린 감수성은 인슐린 저항성시험과 HOMA-IR 모델을 통해 측정되었고, 에너지 대사는 metabolic chamber를 사용하여 모니터링 되었다. 또한, 갈색 지방 세포와 골격근의 미토콘드리아 기능을 분석하기 위해 다양한 생화학적 분석과 조직 검사를 수행한 결과, 부티르산을 섭취한 생쥐들은 고지방 식이에도 불구하고 인슐린 저항성이 예방되고, 체지방 증가가 억제되었다. Fasting Glucose와 Fasting Insulin 수치가 부티르산을 섭취한 생쥐에서는 유지되었으며, 인슐린 저항성이 크게 개선되었다. 부티르산이 추가된 식이를 섭취한 생쥐는 체지방 비율이 10%로 유지되었고, 미토콘드리아 기능이 향상되어 Adaptive Thermogenesis와 Fatty Acid Oxidation이 증가한 것으로 나타났다. 특히, 골격근과 갈색 지방에서 미토콘드리아의 PGC-1α 발현이 증가하여 에너지 소비가 촉진되었다. 이 연구는 부티르산이 에너지 소비를 증가시키고, 미토콘드리아 기능을 촉진하여 인슐린 감수성을 개선하는 메커니즘을 제안했다. 이러한 결과는 부티르산과 같은 SCFA가 비만과 당뇨병과 같은 대사 질환의 예방 및 치료에 중요한 역할을 할 수 있음을 보여준다[34]. 그런데 SCFA는 장내미생물에서 생성되기 때문에 장내미생물에 불균형이 있으면 결과적으로 SCFA 생성이 감소되어 당뇨병이 유발될 수 있다.

SCFA와 장내미생물 간의 관계를 밝힌 한 연구에서 연구진

은 먼저 당뇨병 환자들과 건강한 대조군의 장내미생물 구성을 비교했다. 이 과정에서 SCFA를 생성하는 주요 장내미생물이 당뇨병 환자에서 감소했음을 확인했다. 다음으로, SCFA의 주요 구성 요소인 아세트산, 프로피오네이트, 부티르산의 농도를 측정하여, 당뇨병 환자들에서 이들 SCFA의 농도가 유의미하게 낮아졌음을 발견했다. 이러한 SCFA 농도의 감소는 장내 세포 간의 밀착연합(Tight Junctions) 약화와 연관이 있었으며, 이는 장벽 투과성을 증가시켜 염증을 촉진시켰다. 이로 인해 염증성 사이토카인의 분비가 증가하였고, 이는 인슐린 저항성을 유발하여 당뇨병 발병에 기여할 수 있음을 보여주었다. 특히, 부티르산과 같은 SCFA는 장내 염증을 억제하는 데 중요한 역할을 하지만, 당뇨병 환자에서는 이러한 보호 메커니즘이 약화된다는 결론을 내렸다[35].

또한, 당뇨병 환자와 건강한 대조군의 장내미생물 구성 비교를 통해 당뇨병 환자에서 SCFA를 생성하는 주요 장내미생물이 크게 감소했으며, 특히 부티르산을 생성하는 장내미생물의 경우 40% 감소하였다. 이를 확인하기 위해 당뇨병 환자와 대조군의 대변에서 SCFA 농도를 측정한 결과, 당뇨병 환자에서 아세트산, 프로피오네이트, 부티르산과 같은 주요 SCFA의 농도가 유의미하게 낮았다. 이를 통해 SCFA를 포함한 식이섬유 보충이 염증 반응을 억제하고 인슐린 감수성을 개선할 수 있음을 밝혔다[36].

Reichardt N 연구팀은 프로피오네이트를 생성하는 세 가지 주요 경로(수크시네이트 경로, 아크릴레이트 경로, 프로파노일-CoA 경로)에 대한 장내미생물의 분포를 분석했다. 우선 연구진은 당뇨병 환자와 건강한 대조군으로부터 대변 샘플을 수집하여 장내미생물의 DNA를 추출한 후, 이를 기반으로 메타게놈 분석을 수행했다. 이 과정에서 프로피오네이트 생성에 관여하는 유전자들을 조사하여, 이 유전자들이 어떤 미생물에 의해 수행되는지를 밝혀내고, 당뇨병 환자와 대조군 사이의 차이를 비교했다. 연구 결과, 당뇨병 환자에서는 Propionate 생성 경로를 담당하는 미생물의 다양성이 건강한 대조군에 비해 현저히 감소한 것이 확인되었다. 특히, 프로파노일-CoA 경로를 수행하는 미생물들이 크게 줄어든 것이 두드러졌다. 이와 같은 미생물 다양성의 감소는 SCFA 생성의 전반적인 저하로 이어졌다. 프로피오네이트 뿐만 아니라 다른 주요 SCFA인 부티르산과 아세트산의 생성이 당뇨병 환자에서 유의미하게 감소한 것이 밝혀졌다. SCFA는 장내 염증을 억제하고 장벽의 투과성을 조절하는 데 중요한 역할을 하기에 SCFA 생성이 감소하면 장내 세포 간의 밀착연접(Tight Junctions)의 기능이 약화되어 장내 유해 물질인 LPS와 같은 염증 유발 물질들이 더 쉽게 혈액으로 침투하게 된다. 이로 인해 체내 염증 반응이 증가하고, 이는 인슐린 저항성을 촉진하여 당뇨병 발병에 영향을 준다[37].

SCFA가 인슐린 저항성과 체중 증가에 어떻게 기여하는지를 밝히기 위해 여러 실험이 진행되었는데 우선 당뇨병 환자와 건강한 대조군으로부터 대변 샘플을 수집하여 장내미생물의 구성을 분석했다. 대변 샘플에서 DNA를 추출한 후, 특정 유전자를 타겟으로 한 qPCR(정량적 실시간 PCR)과 메타게놈 분석을 통해 SCFA를 생성하는 장내미생물의 종류와 양을 평가했다. 이 과정에서 특히 Butyrate와 Propionate를 생성하는 미생물에 초점을 맞췄다. 또한, 참가자들의 혈액 및 대변 샘플에서 SCFA 농도를 측정하여 당뇨병 환자와 건강한 대조군 사이의 차이를 비교했다. 이를 통해 SCFA 농도와 참가자들의 인슐린 감수성, 체중, 염증 마커 간의 상관관계를 분석하여 SCFA가 대사 질환에 어떻게 영향을 미치는지를 조사했다. 연구 결과, 당뇨병 환자에서 Butyrate와 Propionate를 생성하는 장내미생물의 수가 건강한 대조군에 비해 현저히 감소한 것으로 나타났다. 특히, *Faecalibacterium prausnitzii*와 *Roseburia* 같은 Butyrate 생성 미생물들이 당뇨병 환자에서 크게 감소했다. 이로 인해 당뇨병 환자에서 SCFA의 혈중 및 대변 내 농도가 유의미하게 낮아졌으며, 이는 장내미생물의 변화가 SCFA 생성에 직접적인 영향을 미쳤음을 보여준다. 더 나아가 연구진은 SCFA 농도가 낮은 환자에서 인슐린 저항성이 증가하고 염증 마커인 CRP(C-reactive protein) 수치가 상승한 것을 확인했다. 이는 SCFA의 부족이 장내 염증 반응을 촉진하고, 결국 인슐린 저항성을 유도하여 당뇨병 발병에 기여할 수 있음을 나타낸다[38].

중국인 환자들 345명을 대상으로 metagenome-wide association study (MGWAS)를 수행한 다른 연구에서는 SCFA 생성 감소가 장내 염증과 인슐린 저항성에 미치는 영향을 평가하기 위해 functional annotation을 통해 대사 경로를 분석했다. 그 결과 당뇨병 환자들의 장내에서 Butyrate를 생성하는 박테리아인 *Faecalibacterium prausnitzii*와 *Roseburia inulinivorans*의 수가 크게 감소한 것으로 나타났다. 이와 함께, Bacteroides와 Clostridium 같은 염증을 촉진하는 기회주의적 병원체의 수가 증가했다. 특히, Butyrate 생성 박테리아의 감소는 장내 염증 반응을 촉진하고, 이는 인슐린 저항성 증가와 관련이 있음을 보여준다. 이러한 결과는 SCFA 생성을 줄이는 장내미생물의 변화가 당뇨병의 발병과 진행에 중요한 역할을 할 수 있음을 보여준다[39].

결론적으로, 이와 같은 연구 결과들을 통해 SCFA를 생성하는 미생물의 감소가 장내 염증과 인슐린 저항성 증가를 통해 당뇨병 발병에 기여할 수 있음을 확인할 수 있으며, 장내미생물과 SCFA 간의 상호작용이 대사 질환 관리에 중요한 타겟이 될 수 있음을 알 수 있다.

3) 장내미생물의 다양성 감소

장내미생물의 다양성 감소는 장내 환경의 균형을 깨뜨리고, 대사 건강에 부정적인 영향을 미치며, 당뇨병 발병에도 영향을 준다.

중국 광둥성에서 7,009명의 참가자를 대상으로 장내미생물을 분석한 연구 결과에 따르면, 당뇨병 환자에서 *Faecalibacterium prausnitzii*와 같은 유익한 박테리아의 수가 크게 감소한 반면, 염증을 유발할 수 있는 Proteobacteria 비율이 증가한 것을 확인했다. 장내미생물의 다양성은 건강한 사람들에 비해 당뇨병 환자에서 현저하게 낮았으며, 이러한 다양성의 감소는 장내 염증을 증가시키고, 대사 건강을 악화시킨다는 결과를 얻었다. 예를 들어, 장내미생물 다양성 지표 중 하나인 Shannon index는 당뇨병 환자에서 평균 2.3으로, 건강한 대조군의 3.5에 비해 낮게 나타났다[40].

Fan G 연구팀에서는 당뇨병과 그 합병증인 당뇨병성 신증에서 장내미생물의 변화를 metagenomic sequencing(메타

유전체 시퀀싱)을 통해 분석했다. 당뇨병 환자, 특히 당뇨병 신증을 가진 환자들은 viral richness(바이러스 풍부도)와 diversity(다양성)이 대조군에 비해 현저히 낮았다. 당뇨병 환자들에게서 81종의 바이러스가 유의미하게 변화한 것으로 확인되었는데, 여기에는 *Flavobacterium* phage와 *Cellulophaga* phage와 같은 일부 phages(파지)의 감소가 포함된다. 당뇨병 신증 환자들은 *Bacteroides* phage, *Anoxybacillus* virus, *Brevibacillus* phage를 포함한 12종의 바이러스가 감소하고, *Shigella* phage와 *Xylella* phage의 두 가지 파지가 증가한 것으로 나타났다.

또한, 당뇨병과 당뇨병 신증에서는 특히 숙주 박테리아를 lyse(용해)하는 파지의 기능이 현저히 감소했다. 건강한 대조군에서 강하게 나타났던 바이러스-박테리아 간 상호작용이 당뇨병과 당뇨병 신증 환자에서는 붕괴된 것이 관찰되었다. 더불어, 장내 바이러스와 박테리아 markers(표지자)를 결합하여 사용했을 때, 당뇨병과 당뇨병 신증을 진단하는 데 있어 각각 99.03%와 98.19%의 AUC(곡선 아래 면적)를 보이는 강력한 진단 성능을 보였다. 이 연구 결과는 당뇨병과 당뇨병 신증이 장내 바이러스 다양성의 현저한 감소, 특정 바이러스 종의 변화, 다수의 바이러스 기능 상실, 그리고 바이러스-박테리아 간의 상호작용 붕괴와 특징지어진다는 것을 보여준다[41].

또 다른 연구에서도 당뇨병 환자와 건강한 대조군의 장내 미생물 구성을 비교 분석하여 당뇨병 환자들의 장내미생물에서 *Firmicutes*와 *Actinobacteria* 비율이 증가하고, *Bacteroidetes* 비율이 감소한 것으로 나타났다. 특히, 당뇨병 환자에서 장내 미생물 다양성 지표가 평균적으로 건강한 대조군에 비해 현저히 낮았으며, 이는 장내 염증성 사이토카인의 증가와 직접적인 상관관계를 보였는데 특히 당뇨병 환자의 장내미생물 다양성 지표인 Shannon index가 건강한 대조군에 비해 약 25% 감소한 것으로 나타났다. 이러한 다양성 감소는 장내 투과성을 높여 LPS와 같은 염증 유발 물질이 혈류로 더 많이 유입되게 하며, 결과적으로 인슐린 신호 전달을 방해하고 대사 기능을 악화시키는 것으로 밝혀졌다[42].

결론적으로 이와 같은 연구들을 통해 장내미생물의 다양성이 대사 건강과 관련이 깊으며, 특히 당뇨병 환자에서 이러한 다양성 감소가 염증 증가와 인슐린 저항성 악화로 이어질 수 있음을 확인할 수 있다.

4) 담즙산 대사 장애

담즙산은 오랫동안 영양소 흡수에 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있었지만, 담즙산은 또한 신호 전달 분자로서도 작용한다. 담즙산은 핵 호르몬 수용체인 파네소이드 X 수용체(FXR)와 막 수용체인 G-단백질 결합 담즙산 수용체 5(TGR5)와 상호작용하여 인크레틴 호르몬과 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19)의 분비, 콜레스테롤 대사, 전신 에너지 소비를 조절할 수 있다. 담즙산의 수준과 분포는 2형 당뇨병에서 변화하며, 체중 감소와 인슐린 감수성 및 혈당 조절의 개선과 함께 비만 수술 후에 증가한다[43].

이러한 담즙산은 간에서 콜레스테롤로부터 합성되며, 장내 미생물에 의해 2차 담즙산으로 추가된다. 담즙산 합성은 회장과 간에서 파네소이드 X 수용체(FXR)의 활성화를 통해 음성 피드백 조절을 받는다. 이에 장내미생물의 불균형으로 인해 FXR 같은 담즙산 수용체의 활성화가 감소하면 포도당 대사의 조절이 저하되어 인슐린 저항성 및 당뇨병 발생으로 이어질 수 있다.

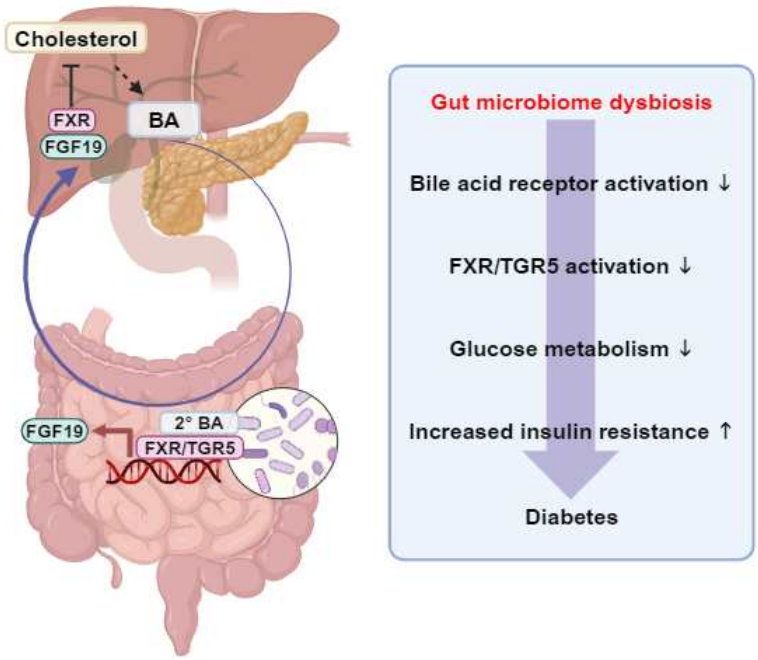

Figure 3. The effects of bile acids metabolism on diabetes through microbiome dysbiosis. Gut microbiome imbalances cause to deficient bile acid receptor activation which reduces FXR/TGR5 activation, thereby decrease glucose metabolism and increase insulin resistance, thus induce and promote diabetes.

이를 증명한 한 연구에서는 Germ-Free (GF) 마우스와 Conventionally Raised (CONV-R) 마우스를 비교하여 장내미생물이 담즙산 대사에 미치는 영향을 분석했다[44]. 연구 결과, GF 마우스에서 담즙산 풀 크기가 CONV-R 마우스보다 71% 감소했으며, 특히 Muricholic Acid (MCA)의 수준이 크게 낮아졌다. 반면, Cholic Acid (CA)의 수준은 큰 변화가 없었다.

특히 연구진은 Tauro-beta-muricholic acid (TbMCA)가 FXR의 길항제로 작용한다는 사실을 밝혀냈다. GF 마우스에서는 TbMCA의 높은 수준이 FXR의 억제 활동을 줄여, CYP7A1의 발현이 증가하게 되며, 이는 담즙산 합성을 촉진시킨다. 그러나 CONV-R 마우스에서는 장내미생물에 의해 TbMCA의 수준이 낮아져 FXR이 더 활성화되고, 이로 인해 FGF15의 발현이 증가하여 CYP7A1의 발현이 억제되었다. 이 과정이 결과적으로 포도당 대사의 조절을 저하시켜 인슐린 저항성을 유발할 수 있는데 이를 통해 장내미생물의 불균형이 FXR(Farnesoid X Receptor) 같은 담즙산 수용체의 활성화를 감소시켜 포도당 대사의 조절이 저하되고, 그 결과 인슐린 저항성과 당뇨병 발생으로 이어질 수 있다는 사실을 밝혔다[44].

Gonzalez FJ 연구팀은 고지방 식이를 한 마우스 모델에서 Tempol이라는 항산화제를 사용하여 장내미생물을 변화시켰다. Tempol 처리 후, 장내미생물에서 Lactobacillus와 같은 특정 박테리아의 비율이 감소했으며, 이로 인해 Tauro-beta-muricholic acid (T-β-MCA)라는 FXR 길항제의 농도가 증가했다. T-β-MCA는 FXR을 억제하는 역할을 하는데, FXR이 억제되면 포도당 대사의 조절이 저하되고 인슐린 저항성이 증가한다. 실험 결과, Tempol 처리를 받은 마우스들은 FXR 신호가 억제되어 고지방 식이로 인한 비만과 인슐린 저항성, 그리고 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로부터 보호받았다. 이와 유사하게, FXR 길항제인 Gly-MCA를 투여한 마우스에서도 비만, 인슐린 저항성, 그리고 지방간의 감소가 관찰되었다. 이를 통해 장내미생물의 불균형이 FXR 활성화에 영향을 미치고, 이는 대사 질환, 특히 인슐린 저항성과 당뇨병의 발병에 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다[45].

Li T 연구팀의 경우는 FXR이 포도당 대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 FXR 결핍 마우스와 정상 마우스를 비교 실험했다. FXR 결핍 마우스는 인슐린 저항성 증가와 혈당 조절 능력의 저하를 보였으며, 이는 당뇨병과 유사한 증상을 유발했다. 또한, FXR 활성화제가 투여된 정상 마우스에서는 혈당이 안정적으로 유지되고 인슐린 감수성이 향상되는 결과가 나타났다. 특히, FXR이 활성화될 때 PEPCK와 G6Pase와 같은 포도당 생성 유전자들의 발현이 억제되었고, 이는 간에서의 포도당 생성이 감소되는 결과로 이어졌다. 반면, FXR 결핍 마우스에서는 이러한 억제 효과가 나타나지 않아 간에서의 포도당 생성이 과도하게 이루어졌다. 이러한 결과는 FXR이 포도당 대사 조절에 중요한 역할을 하며, 장내미생물 불균형으로 인해 FXR 활성화가 감소하면 인슐린 저항성 및 당뇨병 발생으로 이어질 수 있음을 보여준다[46]. 이러한 결과들을 토대로 FXR 활성화의 저하가 포도당 대사 조절 능력을 손상시키는데, 장내미생물의 불균형이 이러한 FXR 활성화 저하에 영향을 주어 결과적으로 당뇨병 발병에 기여함을 알 수 있다.

2. 한의소재가 장내미생물에 미치는 영향에 대한 메커니즘 개요

장내미생물의 불균형은 당뇨병의 주요 원인 중 하나인데 한약재는 장내미생물의 다양성을 증대시키고, 균형을 회복시켜 건강한 장내 생태계를 유지하는 데 도움을 준다[47,48]. 그 결과 한약재는 장내미생물의 구성을 변화시켜 metabolic endotoxemia (대사 내독소혈증)을 감소시키고, SCFA의 생성을 촉진하고, trimethylamine-N-oxide (TMAO)를 감소시키며, 담즙산 대사를 조절하는 방식 등으로 당뇨병 관리에 중요한 역할을 한다(Figure 1, Table 1-2)[49,50].

1) 장내미생물의 다양성 개선

우선 한약재는 장내미생물의 불균형을 개선하고, 동시에 다양성을 증대시킬 수 있는데 이를 밝힌 한 연구에서는 *Ganoderma lucidum*(영지버섯)에서 추출한 다당류가 당뇨병 쥐 모델에서 장내 유익균인 *Blautia*와 *Bacteroides*의 비율을 증가시키고, 유해균인 *Ruminococcus*와 *Corynebacterium*의 비율을 감소시켰고, 이로 인해 장내미생물의 불균형이 개선되고, 대사 기능이 정상화되었음을 밝혔다. 이를 통해 한약재가 장내미생물의 구성을 변화시켜 당뇨병 관리에 중요한 역할을 할 수 있음을 입증하였다[51].

Nie Q와 연구팀은 *Rhizoma coptidis*(황련)에서 추출한 Berberine을 당뇨병 쥐 모델에 투여한 결과, *Blautia*(SCFA 생산 박테리아)와 같은 유익균의 비율이 2.3배 증가했으며, 동시에 *Alistipes*와 같은 염증 유발균의 비율은 34% 감소했다. 이 변화는 쥐의 인슐린 감수성 개선과 혈당 수치의 안정화로 이어졌다. 또한, *Astragalus membranaceus*(황기)와 같은 한약재는 *Akkermansia muciniphila*와 같은 유익균의 성장을 촉진하여 장내 염증을 억제하고, 인슐린 저항성을 감소시키는 데 기여했다. *Faecalibacterium prausnitzii*와 같은 중요한 유익균의 비율도 증가하여, 당뇨병의 진행을 억제하는 데 도움을 주었다[52].

또 다른 연구팀인 Zhang B와 연구자들은 *Folium Mori*(뽕나무 잎)을 당뇨병 쥐에게 8주간 투여한 결과, 장내미생물 중 *Bacteroidetes*의 비율이 13.5%에서 27.2%로 증가했으며, 이로 인해 혈당 수치가 안정화되고 인슐린 감수성이 향상되었다. 이와 함께 황련에서 추출된 성분인 Berberine을 투여한 쥐 모델에서는 유익균인 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*의 비율이 각각 8.6배와 7.8배 증가했으며, 유해균인 *Escherichia* coli와 *Enterococcus*의 비율은 50% 이상 감소했다. 이러한 변화는 염증 반응을 억제하고 장벽의 손상을 회복시켜, 혈당 수치가 유의미하게 감소하는 결과를 가져왔다[53].

2) 짧은 사슬 지방산(SCFA)의 생산 촉진

한약이 SCFA 생산 촉진에 기여함을 밝힌 한 연구에서는 *Astragalus membranaceus*(황기)에서 추출한 다당류가 SCFA를 생성하는 박테리아인 *Akkermansia*와 *Faecalibaculum*의 비율을 증가시켜, GLP-1이라는 호르몬의 분비를 촉진하고 인슐린 감수성을 향상시켰다. 또한, *Scutellariae Radix*(황금)의 플라보노이드 성분인 Baicalein은 당뇨병 쥐

에서 장내 SCFA 생성균의 비율을 증가시켜 혈당 수치를 낮추고, 염증 반응을 억제하는 데 기여했다. 이를 통해 한약이 당뇨병 치료에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 제시했다[51].

Zhang B와 연구팀은 Berberine은 장내미생물 구성에도 변화를 줄 뿐만 아니라, SCFA를 생성하는 박테리아인 *Butyricimonas*와 *Ruminococcus*의 비율을 증가시켜, 혈당 조절을 돕는 GLP-1 호르몬의 분비를 촉진했다. 결과적으로, BBR을 투여 받은 쥐에서는 혈당 수치가 낮아지고, 인슐린 감수성이 향상되는 등 당뇨병 증상이 개선되었다[54].

Berberine을 이용한 또 다른 연구에서는 고지방 식이(HFD)로 비만과 인슐린 저항성이 유도된 쥐를 대상으로 베르베린의 효과를 분석했다. 연구 결과, 고지방 식이를 받은 쥐들(HFD 그룹)에서 체중이 크게 증가했으나, Berberine을 함께 투여한 그룹(HFD+BBR)에서는 이러한 체중 증가가 거의 발생하지 않았다. 또한, Berberine을 투여한 쥐들은 인슐린 저항성 지수(HOMA-IR)와 공복 혈당 수치(FBG)가 유의미하게 낮아졌다. 장내미생물 분석 결과에서는 Berberine을 투여한 쥐들은 장내 미생물의 다양성이 크게 감소했으며, 특히 일부 유해한 미생물이 억제되었다. 반면, 짧은 SCFA을 생성하는 *Allobaculum*과 *Blautia* 같은 유익한 마이크로바이옴의 비율은 약 10배 증가했다. SCFA는 장내 염증을 줄이고 장벽 기능을 보호하는 데 중요한 역할을 하는데 Berberine을 투여한 쥐들의 대변에서 SCFA 특히 아세트산과 프로피온산의 농도가 유의미하게 증가했다[55].

3) LPS(Lipopolysaccharides) 감소

당뇨병이 유도된 쥐 모델에 황련에서 추출된 성분인 Berberine을 투여하고, 그 결과를 분석한 결과, BBR을 투여 받은 쥐에서는 장내 유익균인 *Bacteroidetes*와 *Lactobacillales*의 비율이 유의미하게 증가했으며, 유해균인 *Rikenellaceae*와 *Lachnospiraceae*의 비율은 감소했다. 특히 Berberine을 투여한 쥐에서는 장내 염증을 유발하는 LPS (Lipopolysaccharides) 수준이 감소했으며, 그 결과 장내 염증 반응이 억제되어 인슐린 감수성이 개선됐다. Berberine을 투여한 쥐의 혈당 수치는 대조군에 비해 평균적으로 20% 이상 감소했으며, 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR이 48% 감소했다. 이러한 장내미생물의 변화는 장내 염증을 억제하고 장벽의 구조를 회복시켜, 혈당 수치가 개선되는 결과를 가져왔다[54].

Table 1 Diabetes improvements by treatment of traditional herbal medicine through regulation of gut microbiome

기전	연구방법	연구결과	참고문헌
장내 미생물 다양성 증대	당뇨병 쥐 모델에서 *Ganoderma lucidum* (영지버섯) 추출물 투여	*Blautia*와 *Bacteroides* 비율 증가, *Ruminococcus*와 *Corynebacterium* 비율 감소, 장내미생물 균형 개선 및 대사 기능 정상화	51)
	Rhizoma coptidis(황련)에서 추출한 Berberine 투여	*Blautia* 비율 2.3배 증가, *Alistipes* 비율 34% 감소, 인슐린 감수성 개선 및 혈당 안정화	52)
	Folium Mori(뽕나무 잎) 투여	*Bacteroidetes* 비율 13.5%에서 27.2%로 증가, *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus* 비율 각각 8.6배, 7.8배 증가	53)
짧은 사슬 지방산(SCFA)의 생산 촉진	*Astragalus membranaceus*(황기) 추출물 투여	*Akkermansia*와 Faecalibaculum 비율 증가, GLP-1 호르몬 분비 촉진 및 인슐린 감수성 향상	51)
	Scutellariae Radix(황금) 성분 Baicalein 투여	SCFA 생성균 비율 증가, 혈당 수치 감소 및 염증 반응 억제	51)
	Berberine 투여	*Allobaculum*과 *Blautia* 비율 약 10배 증가, SCFA 농도 유의미하게 증	54)
LPS(Lipopolysaccharides) 감소	황련 추출 Berberine 투여	*Bacteroidetes*와 *Lactobacillales* 비율 증가, *Rikenellaceae*와 *Lachnospiraceae* 비율 감소, LPS 수준 감소 및 인슐린 감수성 개선	54)

3. 한의처방이 당뇨병 환자의 장내미생물 개선에 미친 영향과 그 효과

1) 갈근금련탕(葛根金漣湯)

갈근금련탕은 *Puerariae Radix*(갈근) 15g, *Scutellariae Radix*(황금) 9g, *Coptidis Rhizoma*(황련) 6g, *Glycyrrhizae Radix* (*Rhizoma Praeparata cum Melle*, 감초) 6g 네 가지 주요 한약재로 구성된 전통 한약 처방이다. 당뇨병 환자에 갈근금련탕을 처방하고 분석한 결과, *Faecalibacterium*과 같은 항염증성 박테리아의 비율을 2.5배 증가시켰으며, 이로 인해 혈청 내 염증 관련 인자인 TNF-α 수치가 50% 이상 감소하고, IL-6 수치는 40% 감소했다. 이러한 연구 결과는 한약재가 장내미생물의 구성을 조절하여 당뇨병의 진행을 억제할 수 있음을 보여주며, 이는 당뇨병 관리에 있어 한약재의 잠재적 활용 가능성을 보여준다[53].

또 다른 연구에서는 무작위 통제 실험(RCT)을 진행했는데 이때 갈근금련탕 한약 처방을 12주 동안 복용한 환자들은 장내 유익균인 *Faecalibacterium*과 *Bifidobacterium*의 비율이 유의미하게 증가했으며, 동시에 유해균인 *Alistipes*와 *Parabacteroides*의 비율은 감소했다. 또한, 이 처방을 사용한 환자들의 HbA1c(당화혈색소)가 0.88% 감소했으며, FPG(공복혈당)와 2hPG(식후 2시간 혈당) 또한 각각 1.46 mmol/L와

0.83 mmol/L 감소한 것으로 나타났다[21].

또 다른 연구에서는 우선 16S rRNA 유전자 시퀀싱을 통해 갈근금련탕 치료가 장내미생물의 구성과 풍부성에 어떤 변화를 일으키는지 확인했다. 연구 결과, 갈근금련탕을 투여한 쥐에서는 장내미생물의 구조가 크게 변화했으며, 특히 *Faecalibacterium*, *Roseburia*와 같은 뷰티레이트(butyrate) 생성 미생물이 증가했다. 이는 장내 염증을 감소시키고 혈당을 낮추는 데 기여한 것으로 나타났다. 또한, 장내에서 생산된 SCFA인 아세트산, 프로피온산, 뷰티르산의 농도가 유의미하게 증가했다. 특히, 뷰티르산의 농도는 다른 그룹보다 갈근금련탕 투여그룹에서 가장 높게 나타났다.

이후 연구진은 혈청에서 염증 관련 사이토카인(TNF-α, IL-6, IL-17 등)의 수치를 측정하여 갈근금련탕이 전신 염증을 얼마나 완화했는지 확인했는데 갈근금련탕을 투여한 그룹에서는 이러한 염증성 사이토카인의 수치가 50% 이상 감소했다. 이를 통해 갈근금련탕 처방이 장내미생물을 조절하여 염증을 줄이고, 이를 통해 당뇨병 증상을 개선할 수 있음을 보여준다[56].

2) 반하사심탕(半夏瀉心湯)

한 연구에서 또 다른 한약 처방인 반하사심탕은 장내 유해균인 *Enterococcus*와 *Escherichia* coli의 비율을 줄이는 동시에 유익균인 *Bifidobacterium*과 Lactobacillus의 비율을 증가시켰다. 이 처방을 사용한 쥐 모델에서는 염증 관련 인자들의 수치가 30% 이상 감소했으며, 장내 장벽의 투과성 또한 크게 개선된 것으로 나타났다. 이로 인해 장내 염증이 억제되고, 전신 염증 반응이 줄어들었다. 이를 통해 한약이 장내미생물의 구성을 조절하여 항염증 효과를 발휘할 수 있으며, 이를 통해 당뇨병의 증상을 개선하는 데 기여할 수 있음을 밝혔다[53]. 해당 연구에서 처방한 반하사심탕은 *Pinelliae Rhizoma*(Banxia, 반하) 12g, *Scutellariae Radix*(Huangqin, 황금) 9g, *Coptidis Rhizoma*(Huanglian, 황련) 3g, *Zingiberis Rhizoma Recens* (Shengjiang, 생강) 9g, *Glycyrrhizae Radix* (*Rhizoma Praeparata cum Melle*, *Zhigancao*, 감초) 9g, *Rhei Radix* (Rhizoma, Dahuang, 대황) 9g, *Jujubae Fructus* (Dazao, 대조) 4가지로 구성된 전통 한약 처방이다.

또 다른 연구에서는 반하사심탕을 사용한 그룹에서 *Bacteroides*와 *Lactobacillus*와 같은 유익균의 비율이 증가했고, *Enterococcus*와 같은 유해균의 비율은 크게 감소했다. 특히, 이 처방을 복용한 환자들은 인슐린 저항성 지수(HOMA-IR)가 0.99 감소했으며, 이는 통계적으로 유의미한 결과였다. 이를 통해 반하사심탕 처방이 장내 염증을 줄이고, 대사 기능을 개선하는 데 기여할 수 있음을 밝혔다[21].

3) 황련해독탕(黃連解毒湯)

황련해독탕의 효과를 밝히기 위해 고지방 식이(HFD)와 스트렙토조토신(STZ) 주사를 통해 2형 당뇨병 모델 쥐를 구축하고, 이를 황련해독탕으로 치료한 후 그 효과를 분석했다. 그 결과, DMG(당뇨병 모델 그룹) 쥐와 비교하여 황련해독탕을 투여한 그룹에서는 FBG와 HOMA-IR 수치가 각각 약 30%와 25% 감소했다. 장내미생물 분석 결과에서는 DMG 쥐의 경우 SCFA 생성 미생물인 *Blautia*, *Parabacteroides* 등의 비율이 감소하고, 조건부 병원성 미생물인 *Corynebacterium*, *Staphylococcus* 등의 비율은 증가했다. 반면, 황련해독탕을 투여한 그룹에서는 SCFA 생성 미생물의 비율이 유의미하게 증가하고 조건부 병원성 미생물의 비율이 감소했다. 특히, *Blautia*와 *Parabacteroides*의 비율은 각각 약 40%와 35% 증가했으며, *Corynebacterium*과 *Staphylococcus*는 각각 약 50% 감소했다. 결론적으로, 황련해독탕이 장내미생물의 구성을 조절하여 염증을 줄이고, 당뇨병 상태를 개선하는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 밝혔다[57]. 해당 연구에서 처방한 황련해독탕은 전통 한약 처방으로 황련(*Coptidis Rhizoma*) 6g, 황금(*Scutellariae Radix*) 6g, 황백(*Phellodendri Cortex*) 6g, 치자(*Gardeniae Fructus*) 9g으로 구성되었다. 실험에서 4가지 한약재를 비율에 맞게 혼합한 후, 물로 추출했는데 추출과정에서는 한약재와 물의 비율을 1:10(w/v)로 하여 처음 2시간 동안 추출한 뒤, 남은 잔여물은 다시 물과 1:10 비율로 1.5시간 동안 재추출 했다. 이 두 추출액을 결합하여 농축하고, 이후 진공 농축을 통해 건조 분말을 얻다. 이 건조된 HLJDD 추출물은 실험에 사용하기 위해 0.5% 카복시메틸셀룰로오스(CMC-Na) 용액에 현탁되어 사용되었다.

Table 2. Diabetes improvements by treatment of traditional herbal medicine formulation through gut microbiome regulation

한의처방	기전	연구 결과	참고문헌
갈근금련탕	장내 미생물 다양성 증대	*Faecalibacterium* 비율 2.5배 증가, TNF-α 50% 감소, IL-6 40% 감소 염증성 사이토카인 수치 감소, 당뇨병 진행 억제	53)
	장내 미생물 다양성 증대	*Faecalibacterium*과 *Bifidobacterium* 증가, *Alistipes*와 *Parabacteroides* 감소, HbA1c 0.88%감소, FPG 1.46 mmol/L감소, 2hPG 0.83 mmol/L 감소	21)
	장내 미생물 다양성 증대 및 짧은 사슬 지방산(SCFA)의 생산 촉진	*Faecalibacterium*, *Roseburia* 증가, SCFA 농도 증가	56)
반하사심탕	장내 미생물 다양성 증대	*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* 증가, *Enterococcus*, *Escherichia* coli 감소, 염증 관련 인자 30% 감소	53)
	장내 미생물 다양성 증대	*Bacteroides*, *Lactobacillus* 증가, *Enterococcus* 감소, HOMA-IR 0.99감소	21)
황련해독탕	장내 미생물 다양성 증대 및 짧은 사슬 지방산(SCFA)의 생산 촉진	FBG 30% 감소, HOMA-IR 25% 감소, SCFA 생성 미생물 증가, 조건부 병원성 미생물 감소	57)

Ⅳ. 결론 및 고찰

본 연구에서는 장내미생물 불균형이 당뇨병 중에서도 특히 2형 당뇨병 발병에 미치는 다양한 영향을 심층적으로 분석하였다. 첫째, 장내미생물 불균형은 그람음성균의 세포벽 성분인 Lipopolysaccharides(LPS)의 증가를 초래하며, 이는 장벽을 통과해 혈류로 유입되어 Toll-like receptor 4(TLR4)를 통해 면역 반응과 만성 염증을 유발한다. 이러한 염증 반응은 인슐린 저항성을 증가시키고, 결국 당뇨병 발병에 기여한다. 특히, LPS와 CD14 단핵세포 간의 상호작용이 염증 반응을 촉진하고 대사 질환을 유도하는 핵심 기전임을 다수의 연구에서 확인하였다.

둘째, 장내미생물 불균형으로 인한 짧은 사슬 지방산(Short Chain Fatty Acids, SCFA) 생성 감소는 장내 염증 반응을 증가시키고, 장벽 투과성을 높여 인슐린 저항성을 악화시키는 요인으로 작용한다. 연구 결과, SCFA를 생성하는 유익균의 감소는 장내 염증성과 인슐린 저항성의 증가와 밀접하게 연관되어 있으며, 특히 Butyrate와 같은 SCFA의 농도가 감소하면 당뇨병 발병 위험이 높아진다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 결과는 SCFA 생성균의 보호적 역할과 그 중요성을 강조하며, 장내미생물의 균형 회복이 대사 질환 예방에 중요한 역할을 할 수 있음을 보여준다.

셋째, 담즙산 대사에 관여하는 장내미생물의 변화는 FXR (Farnesoid X Receptor) 및 TGR5(G-protein-coupled bile acid receptor 5)와 같은 담즙산 수용체의 활성화에 영향을 미쳐 포도당 대사와 에너지 소비를 조절하는 중요한 역할을 한다. 장내미생물 불균형으로 인해 FXR 활성화가 저하되면, 포도당 대사 조절 능력이 손상되어 인슐린 저항성 및 당뇨병 발병으로 이어질 수 있다. 연구 결과, FXR 활성화의 저하는 고지방 식이로 인한 비만과 인슐린 저항성을 악화시키며, 장내미생물이 FXR 및 TGR5 경로에 미치는 영향이 대사 질환 관리의 중요한 요소임을 확인하였다.

즉, 장내미생물의 불균형은 당뇨병의 발병과 진행에 중요한 역할을 하며[58], 이는 내독소(LPS) 증가, 짧은 사슬 지방산(SCFA) 생성 감소, 미생물군 다양성 감소, 그리고 담즙산 대사 장애와 같은 여러 병리적 기전을 통해 인슐린 저항성과 만성 염증을 유발할 수 있기 때문에 이러한 불균형을 개선하는 것은 당뇨병 관리에 있어 중요한 전략이 될 수 있다[59].

본 연구에서는 더 나아가 당뇨병 환자의 장내미생물 개선에 한약재가 미치는 영향을 체계적으로 분석하였고[60], 다수의 연구를 통해 한약이 이러한 장내미생물의 다양성을 증대시키고 균형을 회복시켜 당뇨병 관리에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다. 한약은 장내 유익균의 비율을 증가시키고, 염증 유발균의 비율을 감소시켜 장내 염증을 억제하며, SCFA 생산을 촉진하여 인슐린 감수성을 개선하는 데 기여한다. 특히, 갈근금련탕, 반하사심탕, 황련해독탕 등의 전통 한약 처방이 장내미생물의 구성을 변화시켜 염증을 줄이고 혈당 조절을 개선함으로써 당뇨병 관리에 효과적임을 입증하였다.

종합적으로, 본 연구는 장내미생물 불균형이 LPS 증가, SCFA 생성 감소, 담즙산 대사 장애 등을 통해 2형 당뇨병의 발병과 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 밝히며, 장내미생물의 균형 회복이 당뇨병 예방 및 치료의 새로운 전략이 될 수 있음을 제안한다. 더불어, 한약재가 장내미생물의 다양성 증대, 유익한 미생물의 증식 촉진, 병원성 미생물 억제, SCFA 생산 촉진 등을 통해 장내 환경을 개선하고, 이를 통해 당뇨병 관리에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었다[61].

이와 같은 결과들은 한약재가 장내미생물을 조절하여 T2DM의 발병과 진행을 효과적으로 관리할 수 있는 잠재력을 지니고 있음을 보여준다. 그러나 이러한 연구들에도 불구하고, 한약재의 장기적인 효과와 안전성을 평가하기 위해 더 많은 무작위 대조 임상 시험과 잘 설계된 장기 연구가 필요하다. 또한 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 식습관, 생활 방식, 유전적 요인 등과 같은 잠재적 영향인자에 대한 논의가 충분하지 않은 한계가 있어 향후 이러한 영향인자들에 대한 체계적으로 고려한 연구 설계 및 분석이 요구된다. 더불어 각 한약재의 작용 메커니즘을 보다 명확히 이해하기 위해, 장내미생물과의 상호작용을 포함한 더 정교한 메커니즘 연구가 수행되어야 할 것이다[62].

따라서, 향후 연구에서는 한약재가 장내미생물에 미치는 영향을 심층적으로 분석하여, 보다 효과적인 당뇨병 관리 및 치료 전략을 개발할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 연구는 전통 의학과 현대 의학의 융합을 통해 당뇨병 관리의 새로운 패러다임을 제시할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 논문은 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원 (No. 2022R1A5A2029546)과 연구개발특구진흥재단의 지원을 받아 수행됐습니다(No.2021-DD-UP-0380).

References

1. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1): S139-s47. https://doi.org/10.2337/dc19-S012
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S19-s40. https://doi.org/10.2337/dc23-S002
3. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2020
4. Zhang S, Cai Y, Meng C, Ding X, Huang J, Luo X, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2021;172:108645. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108645
5. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M,

Clement K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. Gastroenterology. 2021;160(2):573-99. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057
6. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends Microbiol. 2018;26(7):563-74. https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002
7. Yang HT, Liu JK, Xiu WJ, Tian TT, Yang Y, Hou XG, et al. Gut Microbiome-Based Diagnostic Model to Predict Diabetes Mellitus. Bioengineered. 2021;12(2):12521-34. https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2009752
8. Brar PC, Kohn B. Use of the microbiome in the management of children with type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Pediatr. 2019;31(4):524-30. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000781
9. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. Biomed Pharmacother. 2019;117:109138. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138
10. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020;51:102590. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051
11. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? J Nutr Biochem. 2019;63:101-8. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.003
12. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:834485. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485
13. Candela M, Biagi E, Soverini M, Consolandi C, Quercia S, Severgnini M, et al. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. Br J Nutr. 2016;116(1):80-93. https://doi.org/10.1017/S0007114516001045
14. Salgaco MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. Appl Microbiol Biotechnol. 2019;103(23-24):9229-38. https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y
15. Jia L, Huang S, Sun B, Shang Y, Zhu C. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1149256. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256
16. Zhang R, Gao X, Bai H, Ning K. Traditional Chinese Medicine and Gut Microbiome: Their Respective and Concert Effects on Healthcare. Front Pharmacol. 2020;11:538. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00538
17. Wang CH, Yen HR, Lu WL, Ho HH, Lin WY, Kuo YW, et al. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:754401. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.754401
18. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1089991. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991
19. Sang TT, Guo CJ, Guo DD, Wang XY. [Effect of traditional Chinese medicine in inhibiting obesity and inflammatory diseases by regulating gut microbiota]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2018;43(16):3235-42.
20. Lin L, Luo L, Zhong M, Xie T, Liu Y, Li H, et al. Gut microbiota: a new angle for traditional herbal medicine research. RSC Adv. 2019;9(30):17457-72. https://doi.org/10.1039/C9RA01838G
21. Zheng Y, Ding Q, Wei Y, Gou X, Tian J, Li M, et al. Effect of traditional Chinese medicine on gut microbiota in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2021;88:153455. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153455
22. Yang S, Hao S, Wang Q, Lou Y, Jia L, Chen D. The interactions between traditional Chinese medicine and gut microbiota: Global research status and trends. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:1005730. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1005730
23. Li X, Wu D, Niu J, Sun Y, Wang Q, Yang B, et al. Intestinal Flora: A Pivotal Role in Investigation of Traditional Chinese Medicine. Am J Chin Med. 2021;49(2):237-68. https://doi.org/10.1142/S0192415X21500130
24. Yang L, Yu S, Yang Y, Wu H, Zhang X, Lei Y, et al. Berberine improves liver injury induced glucose and lipid metabolic disorders via alleviating ER stress of hepatocytes and modulating gut microbiota in mice. Bioorg Med Chem. 2022;55:116598. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116598
25. Zhang HY, Tian JX, Lian FM, Li M, Liu WK, Zhen Z, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via

the gut microbiota. Biomed Pharmacother. 2021;133:110857. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110857
26. Chu N, Chan JCN, Chow E. Pharmacomicrobiomics in Western Medicine and Traditional Chinese Medicine in Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:857090. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.857090
27. Wang L, Zhang K, Zeng Y, Luo Y, Peng J, Zhang J, et al. Gut mycobiome and metabolic diseases: The known, the unknown, and the future. Pharmacol Res. 2023;193:106807. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106807
28. Serrato RV. Lipopolysaccharides in diazotrophic bacteria. Front Cell Infect Microbiol. 2014;4:119. https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00119
29. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology (Bethesda). 2016;31(4):283–93. https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015
30. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761–72. https://doi.org/10.2337/db06–1491
31. Cipolletta C, Ryan KE, Hanna EV, Trimble ER. Activation of peripheral blood CD14+ monocytes occurs in diabetes. Diabetes. 2005;54(9):2779–86. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2779
32. Fernandez–Real JM, Broch M, Richart C, Vendrell J, Lopez–Bermejo A, Ricart W. CD14 monocyte receptor, involved in the inflammatory cascade, and insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1780–4. https://doi.org/10.1210/jc.2002–020173
33. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher f M, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292(3):E740–7. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006
34. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes. 2009;58(7):1509–17. https://doi.org/10.2337/db08–1637
35. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short–chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res. 2013;54(9):2325–40. https://doi.org/10.1194/jlr.R036012
36. Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short–chain fatty acids in control of energy metabolism. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;58(8):1243–9. https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245650
37. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, et al. Erratum: Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. The ISME Journal. 2014;8(6):1323–25. https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14
38. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short–chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(10):577–91. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128
39. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome–wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55–60. https://doi.org/10.1038/nature11450
40. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. Nat Med. 2018;24(10):1532–5. https://doi.org/10.1038/s41591–018–0164–x
41. Fan G, Cao F, Kuang T, Yi H, Zhao C, Wang L, et al. Alterations in the gut virome are associated with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. Gut Microbes. 2023;15(1):2226925. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2226925
42. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. Nutrients. 2013;5(3):829–51. https://doi.org/10.3390/nu5030829
43. Ma H, Patti ME. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(4):573–83. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.004
44. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, Jantti S, Marschall HU, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro–beta–muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. Cell Metab. 2013;17(2):225–35. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.003
45. Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota–Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. Gastroenterology. 2016;151(5):845–59. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.057
46. Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. Pharmacol Rev. 2014;66(4):948–83. https://doi.org/10.1124/pr.113.008201
47. Su M, Hu R, Tang T, Tang W, Huang C. Review of the correlation between Chinese medicine and intestinal microbiota on the efficacy of diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1085092.

https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1085092
48. He L, Yang FQ, Tang P, Gao TH, Yang CX, Tan L, et al. Regulation of the intestinal flora: A potential mechanism of natural medicines in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Biomed Pharmacother. 2022;151:113091. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113091
49. Chen Y, Wang M. New Insights of Anti-Hyperglycemic Agents and Traditional Chinese Medicine on Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. Drug Des Devel Ther. 2021;15:4849-63. https://doi.org/10.2147/DDDT.S334325
50. Chen S, Jiao Y, Han Y, Zhang J, Deng Y, Yu Z, et al. Edible traditional Chinese medicines improve type 2 diabetes by modulating gut microbiotal metabolites. Acta Diabetol. 2024;61(4):393-411. https://doi.org/10.1007/s00592-023-02217-6
51. Jiang P, Di Z, Huang W, Xie L. Modulating the Gut Microbiota and Metabolites with Traditional Chinese Medicines: An Emerging Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. Molecules. 2024;29(12):2747. https://doi.org/10.3390/molecules29122747
52. Nie Q, Chen H, Hu J, Fan S, Nie S. Dietary compounds and traditional Chinese medicine ameliorate type 2 diabetes by modulating gut microbiota. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(6):848-63. https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1536646
53. Zhang B, Yue R, Chen Y, Yang M, Huang X, Shui J, et al. Gut Microbiota, a Potential New Target for Chinese Herbal Medicines in Treating Diabetes Mellitus. Evid Based Complement Alternat Med. 2019;2019:2634898. https://doi.org/10.1155/2019/2634898
54. Xu X, Yi H, Wu J, Kuang T, Zhang J, Li Q, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. Biomed Pharmacother. 2021;133:110984. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110984
55. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. PLoS One. 2012;7(8):e42529. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042529
56. Xu X, Gao Z, Yang F, Yang Y, Chen L, Han L, et al. Antidiabetic Effects of Gegen Qinlian Decoction via the Gut Microbiota Are Attributable to Its Key Ingredient Berberine. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2020;18(6):721-36. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.09.007
57. Chen M, Liao Z, Lu B, Wang M, Lin L, Zhang S, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Decoction Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Resistant in Association With Gut Microbiota Modulation. Front Microbiol. 2018;9:2380. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02380
58. Li SX, Guo Y. Gut microbiome: New perspectives for type 2 diabetes prevention and treatment. World J Clin Cases. 2023;11(31):7508-20. https://doi.org/ 10.12998/wjcc.v11.i31.7508
59. Zhang B, Zhang X, Luo Z, Ren J, Yu X, Zhao H, et al. Microbiome and metabolome dysbiosis analysis in impaired glucose tolerance for the prediction of progression to diabetes mellitus. J Genet Genomics. 2024;51(1):75-86. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2023.08.005
60. Wu L, Gao Y, Su Y, Li J, Ren WC, Wang QH, et al. Probiotics with anti-type 2 diabetes mellitus properties: targets of polysaccharides from traditional Chinese medicine. Chin J Nat Med. 2022;20(9):641-55. https://doi.org/10.1016/S1875-5364(22)60210-3
61. Bao Y, Han X, Liu D, Tan Z, Deng Y. Gut microbiota: The key to the treatment of metabolic syndrome in traditional Chinese medicine - a case study of diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Front Immunol. 2022;13:1072376. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1072376
62. Cao H, Li C, Lei L, Wang X, Liu S, Liu Q, et al. Stachyose Improves the Effects of Berberine on Glucose Metabolism by Regulating Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Spontaneous Type 2 Diabetic KKAy Mice. Front Pharmacol. 2020;11:578943. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578943