

치매를 나타내지 않는 인슐린 비의존성 당뇨병에서 인지유발전위

윤영철 · 하삼열 · 신동선 · 한승호
권오상

중앙대학교 의과대학 신경과학교실

Event-Related Evoked Potentials in Non-Demented Patients with Non-Insulin Dependant Diabetes Mellitus

Young Chul Youn, M.D., Sam Yeol Ha, M.D., Dong Sun Shin, M.D.,
Seung Ho Han, M.D., Oh Sang Kwon, M.D.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Cognitive impairment has been recognized as a possible complication of diabetes mellitus (DM). It is well known that event-related potentials (ERPs) and Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) are clinical tools in the evaluation of the patients who suffer from disorders of cognition. The present study was designed to investigate the effect of diabetes mellitus and its complications on the ERPs and HVLT. **Methods :** A cross sectional comparative study of the 51 normal controls and the 40 non-demented NIDDM patients who had no neurologic deficits was performed. The study consisted of a neurologic examination, Short form-Samsung Dementia Questionnaire, brain CT, ERPs, HVLT, nerve conduction study, fundus examination and biochemical study. **Results :** The P300 latencies of the DM patients and the normal control groups were well correlated with age. Compared with controls, the P300 latencies of the patients were significantly prolonged. In NIDDM patients, prolonged P300 latencies were not associated with neuropathy but with retinopathy ($p < 0.05$). P300 latencies of NIDDM were correlated with immediate free recall of HVLT. There were no significant differences in scores of HVLT components between NIDDM and normal control group. **Conclusions :** NIDDM patients without overt dementia or other CNS disorders may have a subtle cerebral malfunction, which can be detected by ERPs but not by verbal learning test. Therefore ERPs might be a useful tool to evaluate subtle cognitive dysfunction. It is suggested that the factors responsible for genesis of this cerebral malfunction are not influenced by short-term metabolic dysfunction and may be different from those responsible for the DM neuropathy.

Key Words: Non-insulin dependant diabetes mellitus, Event related evoked potentials, P300, Hopkins verbal learning test

Address for correspondence

Young Chul Youn, M.D.
Department of Neurology, Chung-Ang
University, Pil-dong 2 ga, Chung-gu, Seoul
100-272, Korea
Tel: +82-2-2260-2394
Fax: +82-2-2260-2171
E-mail: neudoc@msn.com

서 론

1922년 Miles 등이 당뇨병환자에서 인지기능의 감소가 있다는 보고 이후[1], 뇌가 당뇨병 합병증의 또 다른 표적으로 많은 연구들이 있어왔다[2-6]. 당뇨병 환자에서 인지기능의 장애는 심한 저혈당의 반복과 만성적인 고혈당이 주된 원인인자로 보고 되고 있으며, 그 외에 혈관성 뇌질환을 고려할 수 있다[4-6]. 그러나 아직 정확한 기전은 밝혀진 바가 없다. 또한, 당뇨 환자에서 알츠하이머병의 발병률이 대조군에 비해 높다고 보고 되고 있어, 혈관성 뇌질환에 의한 치매 이외에 알츠하이머병의 조절 가능한 위험인자로서 당뇨병이 관심의 대상이 되고 있다[7, 8].

인지유발전위(event related evoked potentials: ERPs)는 시각 청각 체성 감각을 직접 자극하여 나타나는 단기 잠복기인

감각유발전위와는 달리 상대적으로 긴 잠복기를 갖는다. 이는 자극에 대한 반응으로 나타나는 것이 아니라 자극을 받아들여 인식하고 분석하는 과정이 필요하기 때문이다. 이러한 ERPs는 이미 집중력과 단기기억과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[9].

저자들은 뇌전산화단층촬영을 통해 혈관성 뇌질환이 배제된 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 임상적으로 치매 등의 인지능력장애 없이 인지유발전위검사로 인지기능의 저하를 확인할 수 있는지 알아보고자 하였다. 그렇게 함으로서, 인지기능장애의 원인으로서는 혈관성 뇌질환 이외에 당뇨가 조절 가능한 위험인자를 확인하고, 조기에 저렴한 비용으로 시행할 수 있는 선별검사의 수단으로 인지유발전위의 가능성을 제시하고자 하였다. 또한 조기에 인지기능저하를 확인할 수 있는 한국형 Hopkins verbal learning test (HVLT)와 비교해 보았다. 그리고, 당뇨

병의 여러 인자들이 인식유발전위검사 결과에 미치는 상관관계
를 규명하고자 하였다.

방 법

본 연구는 내과에서 인슐린 비의존성 당뇨병으로 진단되어 근
전도실에 당뇨병성 신경병증 여부를 확인하기 위해 2001년 2월
부터 8월까지 의뢰되어 온 환자를 대상으로 하였다. 단축형 Sam-
sung Dementia Questionnaire (S-SDQ)에서 8점 이상이거나
[10], Clinical Dementia Rating이 0.5 이상, 혹은 Global Dete-
rioration Scale이 2 이상인 경우와 같이 인지기능의 장애를 보이
는 경우, 의식을 잃는 심한 저혈당의 경험이 있거나, 뇌혈관질환,
기타 뇌 손상 등 두개내 질환의 병력이 있는 경우, 또는 뇌전산
화단층촬영상에 뇌졸중의 소견을 보인 환자도 연구대상에서 제
외하여 최종 40명(평균연령: 59.1 ± 10.75 세, 범위: 32-84세)을
대상군으로 하였다. 정상대조군은 본원 건강진단센터를 내원하
여 검사결과상에 당뇨 및 특이 질환이 없음이 확인된 51명(평균
연령: 57.6 ± 10.82 세, 범위: 30-77세)을 대상으로 하였다.

당뇨환자군에서 c-peptide와 insulin level, pancreatic islet
세포 항체, HbA1c, 24시간 소변검사, 공복과 식후 2시간 혈당,
뇌전산화단층촬영, 신경전도검사를 시행하였고, 당뇨병성 망막
증 검사는 안과에 의뢰하여 진단을 받았다. 검사는 오전 10시를
전후로 시행되었으며, 모든 대상군에서 이학적 검사 및 신경학
적검사, S-SDQ, Hopkins verbal learning test-Korean ver-
sion (HVLТ), ERPs 검사를 시행하였다. HVLТ의 즉각자유
회상점수는 즉각자유회상 검사를 3차례 반복 시행하여 점수를
합산한 것으로 하였다. 즉, 12개의 단어를 똑 같은 어조로 2초에
하나씩 불러준 후, 즉시 환자에게 순서에 상관없이 생각나는 대
로 언급하게 하고, 같은 방법으로 2차례 더 시행하여 점수를 합
산하였다. 우측 상지와 양측하지에서 신경전도검사를 시행하고
ERPs 검사를 시행하였다. 기기는 Cadwel Excel 기종을 이용
하였고 환자를 안락의자에 앉히고 검사 전에 표적자극과 비표적
자극을 인식 시킨 후 검사를 시작하였다. 피검자로 하여금 표적
자극의 총횟수를 세도록 하고 눈을 감고 안구를 움직이지 않도
록 주의를 주었다. 자극은 odd-ball paradigm을 이용하여 1,000
Hz의 비표적자극과 2,000 Hz의 표적자극으로 양쪽 귀에 70 dB
로 자극하였고 표적자극은 무작위로 발생시켜 비표적자극의
20%가 되도록 하였다. 자극률은 0.97/sec이고 총 자극 수 200
회를 평균화 하였다. 전극은 국제 10-20계에 따른 Fz를 활동전
극, 양쪽 유양돌기를 연결한 A₁+2를 기준전극, FPz를 접지전극
으로 정하고 저항값은 5 Kohm 이하로 부착하였다. Sweep
speed는 50 ms/div, high filter는 70 Hz, low filter는 1 Hz로
하였다. P300 전위는 표적자극에 대한 반응 중 250-800 ms에
서 가장 큰 양전위 정점으로 하였다[14]. 20분이 경과된 시점
에서 HVLТ의 지연자유회상검사를 시행하고 재인검사를 통하여

Discrimination Index (D.I.)를 구하였다.

통계방법처리는 SPSS 9.0을 이용하였다. 당뇨병자와 대조군
간에 학력은 T-test를 시행하여 비교하였다. 두 군의 P300 잠
복기, 즉각자유회상, 지연자유회상, 재인의 D.I. 차이 및 당뇨환
자 중 당뇨병증 유무에 따른 P300 잠복기의 차이는 나이 또
는 학력의 영향을 보정하기 위하여 General Linear Model
(GLM)을 적용하여 비교하였다. 각 대상군의 P300 잠복기와
HVLТ의 각 요소의 상관관계여부는 연령과 학력의 영향을 보
정하기 위하여 편상관계로 확인하였다.

결 과

정상대조군(8.9 ± 4.44 세)과 당뇨병자(9.6 ± 4.60 세)에서 학력
은 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 당뇨병자군과 정상
대조군 모두가 연령이 증가함에 따라 P300 잠복기가 증가하는
경향을 보여주었으며(Fig. 1), 대조군과 환자군 그리고 전체 대
상군에서 학력과 P300과는 연관성이 없었다. 당뇨가 없는 군의
P300 잠복기 평균은 298.9 ± 32.11 ms이고 당뇨가 있는 군은
 326.2 ± 41.65 ms로, 연령을 보정하였을 때 두 군간의 P300 잠
복기는 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$) (Table 1).

당뇨환자 중 40예 모두에서 말초신경병증의 유무가 신경전도
검사로 확인되었고, 망막증(retinopathy)과 신병증(nephropa-
thy) 유무는 안과와 내과에 의뢰하여 37예에서 확인할 수 있었
다. DM 환자 중 망막증이 있는 10명의 환자(평균 $347.10 \pm$
 11.00 ms)와 그렇지 않은 27명의 환자(평균 319.4 ± 6.68 ms)
간의 P300 잠복기의 차이는 유의하였다($p < 0.05$). 신병증이 있

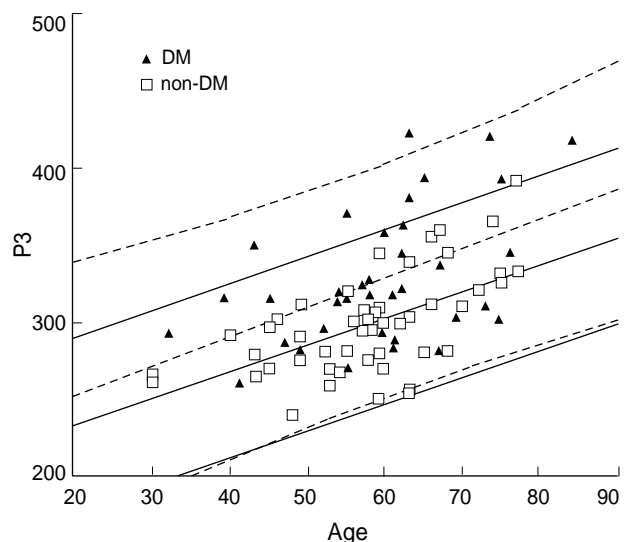


Fig. 1. P300 latencies of NIDDM patients and non-DM subjects. Lines are indicating a regression line and a 95% confidential interval range predicted for age of DM and non-DM subjects. Non-DM P300 latency= $1.763 \times \text{age} + 197.33$, $r^2=0.353$, $p < 0.01$. DM P300 latency= $1.904 \times \text{age} + 213.68$, $r^2=0.242$, $p < 0.01$.

Table 1. Age and educational duration, P300 latencies, HVLТ in NIDDM patients and control subjects. The difference of the P300 latencies controlled with age between the NIDDM patients and Non-DM groups was statistically significant ($p<0.01$). However, there is no significant difference of age and education duration between NIDDM and Non-DM groups

N		Age*	Edu. duration*	P300 latency [†]	HVLТ [†]		
		Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Immediate recall	HVLТ Delayed recall	D.I.
					Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Non-DM	51	57.61 \pm 10.82	8.92 \pm 4.44	298.91 \pm 32.11	20.94 \pm 5.82	7.71 \pm 2.56	9.33 \pm 1.83
NIDDM	40	59.08 \pm 10.75	9.62 \pm 4.60	326.18 \pm 41.65	20.64 \pm 6.00	7.95 \pm 2.66	9.15 \pm 2.89
Total	91	58.25 \pm 10.75	9.22 \pm 4.49	310.89 \pm 38.86	20.81 \pm 5.86	7.81 \pm 2.59	9.26 \pm 2.33

N, number of subject; Edu. Duration, education duration; HVLТ, Hopkins verbal learning test-Korean version; D.I., discrimination index; DM, Diabetes Mellitus. *Statistical significance test was done by t-test. [†] $p<0.01$, Statistical significance test was done by GLM procedure. Evaluated at covariates appeared in the model: Age=58.25. [‡]Statistical significance test was done by GLM procedure. Evaluated at covariates appeared in the model: Age=58.25, EDU=9.22.

Table 2. P300 latencies in complicated and non-complicated diabetic patients. In NIDDM patients, prolonged P300 latencies were not associated with neuropathy or nephropathy but with retinopathy ($p<0.05$)

		Subject Number	P300 latency	p -value*
Retinopathy	Negative	27	319.44 \pm 6.68	0.039
	Positive	10	347.10 \pm 11.00	
Nephropathy	Negative	33	324.53 \pm 6.33	0.271
	Positive	4	346.59 \pm 18.56	
Neuropathy	Negative	19	319.17 \pm 8.41	0.258
	Positive	21	332.51 \pm 8.00	

*Statistical significance test was done by General Linear Model (GLM) procedure. Evaluated at covariates appeared in the model: Age=59.08. Data are presented as mean \pm SD.

는 4명의 당뇨병환자군과 그렇지 않은 33명의 당뇨병환자군, 말초신경병증이 있는 21명의 당뇨병환자군과 말초신경병증이 없는 19명의 당뇨병환자군간의 비교에서 신병증이나 말초신경병증이 있는 군에서 P300 잠복기가 연장되는 경향은 보였으나 연령을 보정할 때 통계적 의미는 없었다(Table 2). 또한, 연령 보정시에 HbA1c는 P300 잠복기와 선형관계를 갖지 못하였다.

당뇨환자와 정상군에서 각각 즉각자유회상, 지연자유회상, 재인의 D.I.는 연령과 학력을 보정한 상태에서 두 군간에 차이는 없었다. 하지만, 대조군에서는 즉각자유회상, 지연자유회상, 재인의 D.I.가 모두 학력의 영향을 받았으나($p<0.05$) 당뇨병환자군에서는 어느 요소도 학력의 영향이 없는 것으로 나타났다.

연령과 학력을 보정하였을 때, 정상대조군에서 즉각자유회상과 지연자유회상, 재인의 D.I.와 P300 잠복기 간에는 통계학적으로 의미있는 상관관계를 보여주지 못하였으며, 당뇨병환자의 즉각회상($r=-0.370$)만이 뚜렷한 음적 선형관계를 보여주었다($p<0.05$)(Table 3).

고 찰

Event related evoked potentials (ERPs)인 P300 전위는

Table 3. Partial correlation coefficient between P300 latencies and HVLТ in DM and Non-DM subjects. P300 latencies of NIDDM were correlated with immediate free recall of HVLТ ($p<0.05$)

		HVLТ		
		Immediate recall	Delayed recall	Discrimination index
P300 latency	DM	-0.370*	-0.131	-0.307
	Non-DM	-0.270	-0.168	0.196

HVLТ, Hopkins verbal learning test-Korean version; DM, Diabetes Mellitus. Controlling for age (58.25 years) and education duration (9.22 years). * $p<0.05$. [†] $p<0.01$.

정보처리를 수행하는 뉴런의 처리속도를 반영하므로, 이의 소실 및 지연을 관찰하여 인지장애의 전기생리학적 평가에 사용할 수 있다. 인지기능장애를 동반하는 다수의 질환에서 장애의 정도를 정량화 하는 도구로 사용되며, 특히, 주의력과 단기 기억과 관련이 높은 것으로 알려져 있다. 인지유발전위는 표적 자극과 비표적 자극을 구분하는 사건이 있는 후 약 300 msec에 두피에 나타나는 후기 양성 전위이다[3, 12]. P300의 발생기는 확실하지 않지만 해마, 편도, 시상, 기저핵 등의 구조가 관여하는 것으로 추정된다[13]. 이 잠복기의 측정으로 고위 중추신경계의 변화를 신경행동학적, 신경생리학적 측면에서 추정할 수 있어 대사성질환, 독성물질로 인한 질환, 간질, 치매의 진단과 감별 등 인지 기능 평가에 이용된다[12, 14]. 특히, 1990년 Goodin 등은 HIV 감염환자에서 ERPs로 HIV 뇌병증을 조기에 찾아내어 예후가 불량한 환자를 예측할 수 있다고 했다[15].

알츠하이머병(AD)환자는 진단되기 수 년 전부터 이미 학습과 기억에 변화가 있음이 확인되었고[16], 가족력을 갖거나, ApoE ϵ 4 유전형을 갖는 치매가 없는 노인군에서 정상대조군에 비해, 학습과 기억력 저하를 보여 preclinical phase의 AD로 추정된다는 보고가 있었다[17, 18]. California Verbal Learning Test (CVLT)를 이용한 기억력 측정이 언어기능, 집행기능, 주의집중력, 시공간능력 또는 psychomotor speed 등 다른 신경심리검사보다 preclinical phase AD구별하는 데 효과적이었고,

특히 CVLT의 전체자유회상(total recall)이 3년 후 AD발병에 독립적인 예측인자가 될 수 있다고 하였다[18]. 그래서 저자들은 기억의 등록 및 저장, 인출에 관한 신경심리검사의 하나인 한국형 Hopkins Verbal Learning Test을 임상적으로 치매나 다른 인지장애가 없고 혈관성 뇌질환이 없는 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 시행하였고, 인지장애에 비교적 예민한 전기생리학적 검사인 ERPs와 비교하였다[2-4].

본 연구는 1997년 유 등이 연구 보고와는 달리[11], 인슐린 비의존성 당뇨병 환자 중 임상적으로 인지기능 장애를 보이지 않고, 뇌전산화단층 촬영상에 이상소견을 보이지 않는 환자를 대상으로 하여 혈관성 뇌질환이 없는 인슐린 비의존성 당뇨병을 갖는 환자에서 인식유발전위검사서 이상이 있음을 확인하였다. 또한 신경심리검사 중 비교적 초기에 인지기능장애를 확인할 수 있는 verbal learning test를 이용하였고, 이를 인식유발전위와 비교하였다. 기존 연구에서는 정상대조군과 당뇨병 합병증이 있는 군에서 P300 잠복기의 비교인데 반해, 본 연구에서는 합병증이 있는 당뇨병자군과 없는 환자군을 비교하였다.

말초신경병증에 비해 당뇨병에서 중추신경계 침범의 유형들과 기전에 관한 연구는 많지 않다. 보고마다 대상환자와 방법의 차이가 있으나, 대부분의 당뇨병환자의 인지기능에 관한 보고에 의하면 인슐린 의존형이거나 비의존성인 당뇨병환자에서 경한 정도의 인지기능장애가 관찰되고, 임상적으로 불분명하다 하더라도 신경심리검사상 인지기능의 저하를 보고하고 있다[2-6].

인슐린 의존성 당뇨병환자에서 인지기능의 저하의 병태생리학적 기전은 불분명하다. 그러나, 인지기능장애에 관련된 인자들로는 심한 저혈당의 경험횟수, 다발성신경병증 등으로 보고자마다 차이가 있다[4-6]. 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서는 저혈당을 경험할 수 있으나 인슐린 의존성 당뇨병환자와 달리 의식저하를 보이거나 심한 자율신경계 이상을 동반하는 저혈당의 빈도는 적기 때문에 인지기능 저하의 기전에는 차이가 있을 것이라고 생각된다. 실제로 본 연구대상의 당뇨병환자들은 인슐린 비의존성 당뇨병환자였고 더욱이 처음 진단받은 경우가 대부분이어서 심한 저혈당을 경험한 환자는 없었다. 그래서 본 연구의 당뇨병환자군에서 인지능력장애에 저혈당이 미치는 영향은 크지 않았을 것으로 생각된다.

또한, 혈중 인슐린의 증가가 인지기능의 장애와 관련이 있고, 이는 이상 혈당 농도 자체나 심혈관질환에 의한 인지기능의 저하보다는 직접적으로 대뇌에 작용함으로써 나타나는 효과라는 주장도 있다[19, 20]. 인슐린내성증후군과 고인슐린 혈증이 알츠하이머병과 관련이 있다는 보고도 있었으며[21], 알츠하이머환자에서 고인슐린혈증을 유발시켜 기억력의 호전을 보였다는 보고[22], 당뇨병환자에서 알츠하이머형 치매의 발생빈도가 증가되어 있다는 보고와 조직학적 손상에 공통된 기전을 갖는다는 보고도 있어[23], 당뇨병과 알츠하이머 병이 관련이 있는 것으로 생각된다. 혈관성 뇌질환의 가능성을 완전히 배제하였다고 할 수는 없으나, 저자들은 대상군 선정 시에 검사실에 내원한 모든

인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 뇌전산화단층촬영을 시행하고 뇌졸중의 소견이 없는 인슐린 비의존성 당뇨병환자를 대상으로 하여 ERPs 검사를 시행함으로써 전기생리학적 인지기능장애를 확인하려 하였다.

당뇨병에서 대뇌는 비효소적 당화에 취약하지 않아, 중추신경계 장애는 말초신경계와는 다른 기전이 작용할 것으로 생각된다[24]. 기존의 정상대조군과 당뇨병합병증환자와의 비교에서 말초신경병증과 신병증, 망막증 모두가 P300의 연장과 관련이 있다는 보고가 있으나[11], 본 연구에서는 각각의 합병증이 있는 당뇨병환자군과 합병증이 없는 당뇨병환자군을 비교하여 각각의 합병증이 전기생리학적 인지장애, 신경심리검사의 기억장애와 연관성이 있는지를 확인해 보았다. 이에 P300 잠복기의 연장은 당뇨병의 합병증 중 망막증 만이 관련이 있었고, 말초신경병증과는 관련이 없는 것으로 나타나 Kurita 등의 보고에서처럼 말초신경병증의 기전과는 다르다는 주장에 부합하는 소견이었다[3].

Dey 등은 55세 미만의 비교적 젊은 인슐린 비의존성 당뇨병환자에서 건강대조군에 비해 신경심리평가 상에서 많은 인지장애가 관찰되며[2], P300 잠복기도 유의하게 지연되었다고 보고하였으나, Pozzessere 등과 Uberall 등은 신경심리검사 상에 인지기능장애가 없는 환자에서도 P300의 이상소견을 발견한 경우가 있어 P300의 중요성을 주장하였다[25, 26]. 이렇게 결과들이 상이하게 나타나는 것은 대상군의 차이와 신경심리검사 방법의 다양성 등의 문제가 있기 때문으로 생각된다. Table 1의 HVLТ와 P300의 두 대상군에서 비교를 보면 당뇨병환자에서 P300 잠복기는 정상대조군에 비해 의미 있게 연장되었으나, HVLТ 점수차이는 나타나지 않았다. 이는 ERPs가 HVLТ보다 더 예민한 검사이거나 HVLТ에서 확인되지 않는 다른 기전이 작용할 가능성도 있다. 또한, 연령을 보정하였을 때 HVLТ의 각 요소에 대한 학력의 영향을 보면 정상대조군에서는 학력이 증가가 HVLТ의 점수에 영향을 주는 것으로 나타났으나, 당뇨병환자에서는 학력의 증가가 HVLТ의 성적에 영향을 주지 못하는 것으로 나타났다. 이는 당뇨병환자와 대조군 사이에 HVLТ의 성적의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으나, 당뇨를 포함한 다른 요인이 HVLТ성적에 영향을 다소 주었을 것으로 생각된다.

이번 연구에서 HVLТ가 정상대조군과 당뇨대상군 간에 점수차이는 없었으나, 정상대조군에서와는 달리 당뇨대상군에서 P300 잠복기가 HVLТ의 즉각회상과 뚜렷한 음적 선형관계를 보여주어 P300 잠복기의 연장이 기억의 저장과정의 장애와 관련이 있음을 보여주었다.

HbA1c에 따른 P300 잠복기와의 연관성을 조사해 보았으나 P300 잠복기와의 상관관계를 갖지 못하여서, 이러한 단기간의 대사장애가 인지능력과 중추신경계 기능에 미치는 영향이 적음을 나타내었다. Kurita 등의 보고에 의하면 당화혈색소, 당뇨병 유병기간 및 당뇨병성 미세혈관합병증 등과 상관관계는 없었다고 한다[3].

최근 알츠하이머병의 진행을 막거나 늦추기 위한 약물의 개발

에 관심을 갖게 됨으로 점차 알츠하이머병의 초기 혹은 preclinical phase에 발견하기 위한 신경심리검사가 점차 중요시 되고 있다. 혈관성 치매뿐 아니라 초기의 알츠하이머병을 찾아내는 데 이러한 학습과 기억력검사 수단이 사용될 수 있고, 가족력과 같은 위험인자나 ApoE ϵ 4 유전자형과 함께 ERPs와 같은 전기생리학적 평가를 적용할 수 있다면 초기에 치매환자를 선별해 내는 데 효과적이 될 수 있다. 그렇게 함으로써 저렴한 비용의 인식이발전위를 시행하여 이상이 나오면 보다 적극적인 검사를 시행하고 예방책을 강구할 수 있을 것으로 생각된다. 특히, 혈관성 치매 혹은 알츠하이머병의 위험인자로서 당뇨를 고려할 수 있어 당뇨를 갖는 환자에서 인지기능장애를 조기에 발견 함으로써 적극적인 당뇨의 조절과 생활양식을 바꿈으로 임상적으로 나타나는 인지장애의 위험성을 감소시킬 수 있다고 생각한다.

임상적으로나 일반적인 신경심리검사에서 특이한 이상소견을 보이지 않은 당뇨병환자에서 전기생리학적 평가상에 이상을 보인 것으로 보아, 당뇨병 환자의 중추신경장애가 일반적으로 알려진 것보다 더 많이 발생할 것으로 생각된다. 그리고 당뇨병환자에서 혈관성 치매 뿐 아니라 알츠하이머병을 포함한 치매의 발병률이 높다는 보고를 고려할 때, 실제로 이러한 전기생리학적 이상소견이 향후 임상적으로 혹은 신경심리학적 이상소견을 보이게 되는지 알아보기 위해서 좀더 광범위한 대상군에서 추적관찰이 필요하다.

결론적으로 이번 연구에서 임상적으로 치매나 뇌졸중을 포함한 뇌신경계 장애가 없는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 정상대조군에 비해 P300의 잠복기는 의미 있게 연장되어 인지 기능 저하를 확인하였으나, 향후 임상적으로 확인되는 인지장애를 조기에 예측할 수 있는 지의 여부는 좀 더 연구되어야 할 과제로 생각된다. HbA1c의 이상 같은 단기간의 대사장애는 P300 잠복기에는 영향이 없고, 당뇨병환자 중에서 당뇨병의 합병증 중 망막증 만이 P300 잠복기의 연장과 관련이 있어 당뇨병환자에서 인지장애가 말초신경병증의 발생기전과는 다를 것으로 추정된다. 일반적인 신경심리검사와는 달리 P300 잠복기는 학력의 정도와 연관이 없었으며, 기억의 등록에 관련된 측각자유회상과 상관관계가 있었다.

참고문헌

- Miles WR, Root HF. Psychologic test applied to diabetic patients. *Arch Intern Med* 1922; 30: 767-77.
- Dey J, Misra A, Desai NG, Mahapatra AK, Padma MV. Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 32-5.
- Kurita A, Katayama K, Mochio S. Neurophysiological evidence for altered higher brain functions in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 360-4.
- Mooradian AD, Perryman K, Fitten J, Kavonian GD, Morley JE. Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. *Behavioral and electrophysiologic studies. Arch Intern Med* 1988; 148: 2369-72.
- Lincoln NB, Faleiro RM, Kelly C, Kirk BA. Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes care* 1996; 19: 656-8.
- Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, Frier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 337-44.
- Hoyer S. Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1363-72.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-42.
- Rugg MD, Doyle MC. Event-related potentials and recognition memory for low-frequency and high-frequency words. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1992; 4: 697-9.
- Choi SH, Na DL, Oh KM, Park BJ. Short form of Samsung Dementia Questionnaire (S-SDQ): development and cross-validation. *J Korean Neurol Asso* 1999; 17: 253-8.
- Yoo BG, Yoon SJ, Kim KS, Yoo KM, Choi YS, Park YH. Cognitive function in Non-insulin dependent diabetic patients: P300 event-related potentials and neuropsychological tests. *J Korean Neurol Asso* 1997; 15: 803-15.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Evaluation of dementia by event-related potentials. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 521-5.
- Kropotov JD, Ponomarev VA. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 40-9.
- Lee KW. Studies on Clinical Application of Cognitive Evoked Potentials. *Korean-J-Neurology* 1988; 6: 1-8.
- Goodin DS, Aminoff MJ, Chernoff DN, Hollander H. Long latency event-related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 1990; 27: 414-9.
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44: 1427-32.
- Hom J, Turner MB, Risser R, Bonte FJ, Tintner R. Cognitive deficits in asymptomatic first-degree relatives of Alzheimer's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 568-76.
- Bondi MW, Salmon DP, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Klauber MR, et al. Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology* 1995; 45: 2203-6.
- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997; 315: 1045-9.
- Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. *The Rotterdam Study*.

- dam Study. Diabetes Care* 1997; 20: 792-5.
21. Razay G, Wilcock GK. *Hyperinsulinaemia and Alzheimer's disease. Age Aging* 1994; 23: 396-9.
 22. Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al. *Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging* 1996; 17: 123-30.
 23. Holden RJ, Mooney PA. *Interleukin-1 beta: a common cause of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. Med Hypotheses* 1995; 45: 559-71.
 24. Ryle C, Leow CK, Donaghy M. *Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. Muscle Nerve* 1997; 20: 577-84.
 25. Pozzessere G, Valle E, de Crignis S, Cordischi VM, Fattapposta F, Rizzo PA, et al. *Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Comparison with short-latency evoked potentials and psychometric tests. Diabetes* 1991; 40: 952-8.
 26. Uberall MA, Renner C, Edl S, Parzinger E, Wenzel D. *VEP and ERP abnormalities in children and adolescents with prepubertal onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Neuropediatrics* 1996; 27: 88-93.