

## 당뇨병환자에서 자율신경기능검사

진흥용<sup>1,2</sup>, 박태선<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>전북대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과, <sup>2</sup>전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원

### Autonomic Nerve Function Tests in Patients with Diabetes

Heung Yong Jin<sup>1,2</sup>, Tae Sun Park<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School,

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

#### Abstract

The autonomic nervous system (ANS) regulates the internal functions of the body organs, such as heart rate, digestion, respiratory rate, pupil response, urination, and sexual arousal. The ANS is divided into two parts: the sympathetic and parasympathetic nervous systems. However, the ANS can be damaged or degenerated by metabolic problems including hyperglycemia, leading to diabetic autonomic neuropathy (DAN), which is a prevalent complication among diabetic patients. Cardiac autonomic neuropathy is an important form of DAN that results from an imbalance between the sympathetic and parasympathetic nerve responses. This imbalance can lead to symptoms such as resting tachycardia, postural hypotension, and orthostatic tachycardia along with other types of autonomic neuropathy. Special tests can be performed to evaluate and diagnose this condition, including cardiovascular autonomic function tests. The aim of this review is to discuss the various tests used to diagnose and monitor autonomic neuropathy in diabetic patients and how to use and interpret them effectively.

**Keywords:** Autonomic nervous system; Diabetic neuropathies; Diagnosis

Corresponding author: Heung Yong Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea, E-mail: mdjinhy@jbnu.ac.kr

Received: Apr. 12, 2023; Accepted: Apr. 28, 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Diabetes Association

## 서론

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계라는 두 개의 신체적, 기능적 구분으로 나뉘어서 신체 내부장기들의 활동을 자극하거나 억제하여 조직기능을 정밀하게 제어하고 있다. 자율신경은 비교적 두꺼운 수초(myelin)로 절연되어 있지 않으며 특히 심박수, 혈압, 호흡, 소화 및 성기능과 같은 기능에 관여하기 때문에, 손상을 입으면 주로 이러한 기능과 관련된 장애가 발생할 수 있다[1,2]. 자율신경병증은 신체의 여러 내부 장기의 기능을 조절하는 소신경들의 손상으로 발생하는 다양한 증상들을 의미한다. 말초자율신경병증은 유전적 장애, 대사 불균형, 독소나 약물에 대한 노출, 자가면역질환이나 염증성 질환들을 포함해 다양한 요인에 의해 유발될 수 있고 중요한 원인들 중 하나가 당뇨병이다[1,3,4]. 당뇨병신경병증은 주로 말초신경병증을 의미하는데 주로 대칭적으로 하지에 발생하는 감각신경병증으로 나타나며, 이와 함께 자율신경병증 또한 중요한 당뇨병신경병증에 해당된다[5,6]. 당뇨병환자에서 자율신경병증의 증상으로 심혈관계는 맥박수의 이상, 체위저혈압, 심장탈신경증후군(cardiac denervation syndrome), 위장관계는 식도운동장애, 위마비, 당뇨병설사, 당뇨병무력증이 나타날 수 있다. 그 외 성기능장애, 방광기능장애, 체온조절장애, 저혈당무감지증, 동공기능장애 등이 나타날 수 있고, 각각의 기능에 따라 정상적인 반응 여부를 확인해보는 적절한 자율신경기능검사들을 통해 당뇨병자율신경병증을 진단한다. 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서는 2형당뇨병은 진단 시점부터, 1형당뇨병은 진단 후 5년이 지난 후부터 1년에 1회 이상 자율신경병증의 증상 및 징후를 평가하는 것을 권고하고 있다[5,6]. 신장질환 및 감각신경병증과 같은 다른 미세혈관 합병증의 증거가 있는 당뇨병환자들에서 자율신경병증을 선별하는 것이 특히 중요하다. 자율신경병증에 대한 선별검사에는 기립현기증, 실신 또는 사지의 건조하고 갈라진 피부와 같은 증상에 대해 질문하는 것이 포함될 수 있고, 자율신경병증의 징후로는 기립저혈압, 안정빈맥 또는 말초건조증 또는 피부 갈라짐의 증거가 포함될 수 있다[5,7]. 자율신경기능검사는 자율신경병

증의 발병과 심각도, 분포, 진행 및 치료에 대한 반응을 진단하는 데 사용된다. 이 중 기립저혈압은 기립경사검사(head-up tilt test)를 사용하여 식별할 수 있으며 POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome)는 기립경사검사 동안 심박수 반응을 기반으로 진단할 수 있다[8]. 본론에서는 당뇨병환자에서 자율신경계 이상증상을 호소하는 경우 교감 및 부교감신경의 손상 정도를 판단하고 자율신경병증을 진단해 볼 수 있는 검사들에 대해 살펴보고자 한다. 특히 심장자율신경병증(cardiac autonomic neuropathy, CAN)을 진단하는 데 사용되고 있는 자율신경기능검사들에 대해 좀 더 자세하게 다루어 보고자 한다.

## 본론

### 1. 심혈관계 자율신경기능검사

심장의 자율신경망은 복잡하고 혈압 변동은 부교감신경과 함께 보다 광범위한 교감신경의 손상이 있는 경우에만 비정상적일 수도 있다. ADA에서는 심혈관 자율신경기능을 평가하기 위해 5가지 표준심혈관반사검사를 권고한다. 여기에는 발살바법(Valsalva maneuver), 심호흡 중 심박수 변화, 심장 부교감신경 활동을 평가하기 위한 기립, 교감신경 평가를 위한 기립 및 지속적인 핸드 그립에 대한 혈압 반응이 포함된다[5,6]. 5가지 검사 모두 교감신경과 부교감신경분포를 포함하며 교감신경과 부교감신경으로 구분하는 것은 임상적으로 유용하지만 관련된 기본 생리적 과정을 정확하게 반영하지는 않는다. 발살바법은 15초간 입을 다물고 40 mm Hg의 압력으로 마우스피스에 바람을 불어넣는 심혈관 자율신경기능검사이다. 이로 인해 심박수가 증가하고 반동성 서맥이 발생한다. 발살바 비율은 발살바법 수행 중 가장 짧은 R-R 간격과 발살바 직후 가장 긴 R-R 간격으로 계산되며, 일반적으로 세 번의 발살바 동작의 평균으로 표현된다. 심호흡에 대한 심박수 반응은 조용히 앉아 분당 6회 호흡의 속도로 깊고 고르게 호흡하도록 하여 측정되며, 각 호흡주기 동안 최대 및 최저 심박수를 측정하고 3주기에 걸쳐 평균을 낸다. 일어서면 심박

**Table 1.** Ewing's diagnostic indicators and interpretation for cardiovascular autonomic tests in diabetic autonomic neuropathy

Method	Parameter	Normal	Borderline	Abnormal
Deep breathing	HR difference	≥ 15	11~14	≤ 10
Valsalva maneuver	RR length ratio	≥ 1.21	1.11~1.20	≤ 1.10
HR response on standing	RR ratio (30:15 beat)	≥ 1.04	1.01~1.03	≤ 1.00
BP response on standing	Systolic BP drop	≤ 10	11~29	≥ 30
Hand grip	Diastolic BP rise	≥ 16	11~15	≤ 10

HR, heart rate; RR, RR interval, the time elapsed between two successive R-waves of the QRS signal on the electrocardiogram; BP, blood pressure.

**Table 2.** Parameters required for heart rate variability evaluation and interpretation

Parameter	Meaning
SDNN (or SDRR)	SD (standard deviation) of NN or RR intervals
RMS-SD	Square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN or RR intervals
VLF (very low frequency)	0.0033~0.04 Hz Sympathetic nerve
LF (low frequency)	0.04~0.15 Hz Blood pressure control, sympathetic and parasympathetic nerve
HF (high frequency)	0.15~0.4 Hz Respiration, parasympathetic nerve
LF/HF ratio	Balance between sympathetic and parasympathetic nerve

Time domain: mean HR, SDNN, RMS-SD.

Frequency domain: VLF, LF, HF, LF/HF.

HR, heart rate; NN, normal to normal.

수가 상승하는데, 심박수가 순간적으로 상승하여 15번째 리듬 부근에서 정점에 도달하고 30번째 리듬에 상대적인 서맥이 발생한다. 30:15 비율은 30번째 리듬 주변의 긴 R-R 간격과 15번째 리듬 주변의 가장 짧은 R-R 간격을 비교한다. 지속적인 핸드 그립은 혈압을 상승시키며, 핸드 그립 해제 직전과 개시 직전의 이완기혈압 차이의 반응성을 판단하는 데 사용한다. 마지막으로, 기립은 혈압 상승을 유발하며 수축기혈압의 차이는 자세 혈압 변화를 계산하는 데 사용된다[6,9,10]. 심혈관계 자율신경기능검사 종류들의 주요 지표 및 해석은

**Table 3.** Assessment methods for autonomic nerve function in heart

Parasympathetic nerve	Sympathetic nerve
Beat to beat variation with deep breathing (E/I ratio)	Resting heart rate
Resting heart rate	Orthostatic BP
30:15 heart rate ration with standing	Hand grip BP
Valsalva ratio	HRV: low frequency power (< 0.14 Hz)
HRV: high frequency power (0.15~0.4 Hz)	

E/I ratio, expiratory-to-inspiratory ratio; BP, blood pressure; HRV, heart rate variability.

Table 1에서와 같이 정리해볼 수 있다. 심박수변이(heart rate variability, HRV)의 평가도 당뇨병의 진행을 추적하고 심장자율기능의 변화를 감지하는 데 유용한 검사일 수 있다. 다만 HRV의 평가와 해석은 18세기 Hales와 Haller가 혈압과 심박동의 주기적인 변화를 언급한 이후 심박 간격 변화의 개념이 이해되면서 발전하게 되었다. 이는 심박수의 시간에 따른 변화를 의미하는 것이 아니라 순간적인 심박동 및 R-R 간격의 변동, 즉 하나의 심장 주기로부터 다음 심장 주기 사이의 미세한 변화를 의미한다. 교감 및 부교감신경의 문제가 있는지 여부를 평가하기 위해서는 HRV 해석에 사용되는 항목들에 대한 이해가 필요하며, 간략하게 정리하면 Table 2와 같고 교감신경과 부교감신경 각각에 해당하는 검사들도 Table 3과 같이 정리해 볼 수 있다[7,8,11]. 그 외 교감신경 콜린성 기능검사(quantitative sudomotor axon reflex testing [QSART], thermoregulatory sweat testing [TST], sympathetic skin response [SSR])나 신티그래픽 이미지에 의한 심

장 자율신경 손상 여부의 직접 평가(iodine-123 metaiodo-benzylguanidine [MIBG] scan,  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine scintigraphy of the heart) 검사들도 간접적으로 CAN의 진단 및 경미한 손상의 CAN을 감지해보는 데 활용해 볼 수 있다 [9,12-14].

## 2. 위장관계 자율신경기능검사

당뇨병환자에서 위장관자율신경병증은 주로 식도운동장애, 위마비, 변비, 설사 및 변실금을 포함한 증상과 함께 위장관의 모든 부분에 영향을 미칠 수 있다. 다른 기질적 원인이 없으면서 혈당조절이 양호하지 않고 당뇨병이 오래된 환자라면 상부 위장관 증상이 지속될 때 위마비를 포함한 위장관자율신경병증을 의심해야 한다. 위마비의 경우에는 진단을 위해 약물이나 위출구 폐쇄 또는 소화성 궤양질환과 같은 다른 가역적 원인을 식도-위-십이지장 내시경검사 또는 위의 바륨 검사 등을 시행하여 배제해야 한다. 이후 음식 섭취 후 4시간 동안 15분 간격으로 소화 가능한 고형물의 신티그라피를 이용한 위 배출 측정(gastric emptying scintigraphy)을 통해 위마비 여부를 확인할 수 있고 그 외  $^{13}\text{C}$ 옥탄산 호흡검사(isotope-based breath test)나 증상에 따라 장운동검사(intestinal motility test) 및 항문직장내압검사(anorectal manometry for evaluating sphincter tone)도 도움이 될 수 있다[3,5,9]. 하지만 당뇨병자율신경병증에 의한 설사를 포함한 다양한 평가를 위한 특수 검사들은 일반적으로 위장관 전문의에게 진료를 의뢰하는 것이 권고된다[7].

## 3. 비뇨기계 자율신경기능검사

당뇨병자율신경병증은 성기능 및 방광기능장애를 포함한 비뇨생식기능의 장애를 유발할 수 있고, 이로 인해 남성의 경우 발기부전 또는 역행사정을 유발할 수 있다[6]. 여성의 성기능장애 또한 성욕 감소로 나타날 수 있다. 하부 요로 증상은 야뇨증이나 빈뇨, 절박뇨를 포함한 요실금 및 방광기능장애로 나타나기도 한다. 재발성 요로감염, 신우신염 및 방광기

능에 이상이 있는 당뇨병환자는 기질적 질환의 배제와 함께 당뇨병자율신경병증이 비뇨생식기에 동반되었는지 여부를 진단해보아야 한다[5,6]. 방광기능은 요로역동학검사(urodynamic study), 배뇨 후 초음파검사, 배뇨 후 경정맥 신우조영술, 방광조영술 등으로 평가한다. 성기능을 평가하는 검사로는 음부 체감각 유발 전위(pudendal somatosensory evoked potentials), 야간음경팽창(nocturnal penile tumescence), 도플러를 이용한 음경-상완압력지수 계산(penile and brachial blood pressure with doppler probes and calculation of the penile-brachial pressure index:  $< 0.7$  suggests penile vascular disease) 및 괄약근 근전도검사(sphincter electromyogram) 등이 있다[5,9].

## 4. 땀샘 자율신경기능검사

땀샘 분비검사에는 교감신경 축삭반사(sympathetic axon reflex)를 이용한 정량적 발한성 축삭반사검사(QSART)와 신체 심부 온도를 상승시켜 자연적 발한을 측정하는 온도조절성 발한검사(thermoregulatory sweat test)가 있다[8,9]. 하지만 발한검사는 장비 비용과 측정 시간을 고려했을 때 실제 진료실에서 시행하기는 어렵고, 체온 상승에 따라 색이 변하는 물질을 사용함으로써 발한기능을 관찰할 수도 있다. 교감신경 피부반응검사(sympathetic skin response)는 전기자극을 포함한 여러 가지 자극에 따른 땀샘기능 변화 및 피부저항의 변화를 평가하는 방법이다. 최근에는 SudoScan을 이용해 좀 더 간편하게 검사가 가능해졌고, 이를 이용해 CAN의 간접적인 표지자로 평가해보려는 노력들도 있다[7-9,15].

## 5. 기타 자율신경기능검사

동공주기측정검사(pupil cycle time)를 통한 동공기능과 교감 및 부교감성 약물을 점안하여 관찰하는 탈신경성 초과민반응(denervation super sensitivity) 및 누선 분비검사들도 당뇨병환자에서 안구의 자율신경기능장애 여부를 평가해보는 데 사용해 볼 수 있다[8,9].



## 결론

자율신경기능검사들은 당뇨병환자에서 자율신경병증의 동반 여부와 심한 정도를 평가해보는 데 다양한 방법으로 활용될 수 있다. 다만, 심혈관계 자율신경에 대한 반사, 발한 운동이나 체온조절, 위 배출 지연, 방광기능이 반영된 요역학 등 자율신경과 관련된 검사들은 정확한 측정과 결과 해석 방법을 잘 이해해야 진료실에서 활용할 수 있다. 물론, 당뇨병환자에서 다양한 자율신경계의 이상증상이 동반된다 하더라도 우선적으로는 당뇨병자율신경병증이 아닌 다른 기질적인 질환들에 대한 의심과 배제가 선행되어야 한다. 또한, 자율신경기능검사는 한두 가지 검사에 이상이 있는 것만으로 자율신경계 이상 유무를 판정하는 것이 아니고 통합적으로 여러 가지 검사를 병용하여 분석해야 한다. 향후 자율신경기능검사의 발전을 위해서는 검사자의 숙련도나 측정 조건에 따라 측정치가 많이 달라질 수 있기 때문에 자율신경기능검사의 표준화와 좀 더 편리하고 쉽게 적용 가능한 진단기준들의 확립을 위한 노력과 연구가 지속되어야 하겠다.

## REFERENCES

- Lamotte G, Sandroni P. Updates on the diagnosis and treatment of peripheral autonomic neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022;22:823-37.
- Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol* 2019;160:407-18.
- Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:63-79.
- Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9:423-31.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S203-15.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
- Rukadikar C, Rukadikar A, Kishore S. A review on autonomic functional assessment in diabetic patients. *Cureus* 2023;15:e34598.
- Sharma JK, Rohatgi A, Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. *J R Coll Physicians Edinb* 2020;50:269-73.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 2020;63:891-7.
- Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J* 2019;43:3-30.
- Gargiulo P, Acampa W, Asile G, Abbate V, Nardi E, Marzano F, et al. <sup>123</sup>I-MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:813-24.
- Oh TJ, Song Y, Jang HC, Choi SH. SUDOSCAN in combination with the Michigan Neuropathy Screening Instrument is an effective tool for screening diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J* 2022;46:319-26.