

제2형 당뇨병환자에서 인슐린저항성과 뇌혈관 박동성 지수와의 연관성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실¹

박종숙 · 김철식 · 김혜진 · 남지선 · 노태웅 · 안철우 · 이경열¹ · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

Relation between Cerebral Arterial Pulsatility and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients

Jong Suk Park, Chul Sik Kim, Hai Jin Kim, Ji Sun Nam, Tae Woong Noh, Chul Woo Ahn, Kyung Yul Lee¹, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Department of Neurology¹, Yonsei University College of Medicine¹

- Abstract -

Background: Diabetic patients have a 3-fold risk for cerebrovascular disease compared with nondiabetic controls. The aim of the present study was to investigate the association of insulin resistance with pulsatility index (PI) of cerebral arteries in type 2 diabetic patients.

Methods: We compared a group of 90 patients with stroke free, type 2 diabetes and an age- and sex- matched control group of 45 healthy subjects without diabetes. Diabetic patients were divided into 3 groups according to the ISI (insulin sensitivity index). We evaluated PI of the middle cerebral artery (MCA) by transcranial Doppler ultrasonography (TCD) and insulin resistance determined by short insulin tolerance test.

Results: The PI was significantly higher in diabetic patients than that in healthy controls ($P < 0.05$), and also higher in patients with insulin resistance than that in insulin sensitive diabetic patients ($P < 0.05$). The PI of the MCA was significantly correlated with age ($r = 0.465$, $P < 0.01$), duration of diabetes ($r = 0.264$, $P = 0.025$), hypertension ($r = 0.285$, $P = 0.015$) and inversely correlated with insulin resistance ($r = -0.359$, $P = 0.030$). Multiple regression analysis was performed with PI as a dependent variable and insulin resistance as an independent variable along with known clinical risk factors. Age ($\beta = 0.393$, $P < 0.01$) and duration of diabetes ($\beta = 0.274$, $P = 0.043$) exhibited a significant independent contribution to PI.

Conclusions: PI might be useful markers of the detection of diabetic cerebrovascular changes and insulin resistance, measured with short insulin tolerance test, showed correlations with PI, but age and duration of diabetes contributed independently to the variability in the PI. (J Kor Diabetes Assoc 30:347~354, 2006)

Key Words: Insulin resistance, Pulsatility index, Type 2 diabetes

서 론

당뇨병은 뇌혈관 질환 중에서 허혈성 뇌졸중의 중요한 위험인자이다¹⁻³). Amos 등⁴)에 의하면 정상인에 비하여 당뇨병을 동반한 남자에서 2.5배, 여자에서는 3.6배의 허혈성 뇌졸중의 발생률을 보인다. 그러나 허혈성 뇌졸중이 당뇨병에 의한 주요한 합병증임에도 불구하고 뇌혈관 합병증의 적

당한 선별검사가 없어 조기 진단이 어려운 실정이다. 당뇨병과 연관된 뇌혈관 및 혈류의 변화를 진단하기 위해 single-photon emission computed tomography (SPECT)^{5,6}), Xe-computed tomography^{7,8}), positron emission tomography (PET)⁹) 등을 시도하였으나 일관된 결과를 보이지 않았고 Magnetic resonance angiography (MRA)는 검사 비용이 비싸 선별검사로 적합하지 않다¹⁰). 이에 반해 경두개 초음파

혈류 검사 (Transcranial Doppler Ultrasonography, TCD)는 비침습적이고 경제적이며 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있어서 임상적으로 많이 사용되는 검사이나 당뇨병환자에게 경두개 초음파 혈류 검사를 하여 진행한 연구는 거의 보고된 바가 없다¹⁰⁾. 경두개 초음파 혈류 검사를 시행하여 혈류의 속도를 얻을 수 있고, 박동성 지수 (Pulsatility Index)를 구할 수 있다. 박동성 지수는 검사를 시행한 뇌혈관말단 부위의 혈관 저항성을 반영하는 것으로 박동성 지수를 측정하여 경색에 의한 허혈성 뇌혈관 질환을 예측할 수 있고 이를 이용한 여러 연구 결과가 보고된 바 있으며¹⁰⁻¹²⁾ 특히 당뇨병 환자의 경우 정상인에 비하여 박동성 지수가 증가되는 것으로 알려져 있다^{10,13,14)}.

특히 인슐린저항성과 뇌혈관 질환과의 상호 관련성은 거의 보고된 바가 없으나 당뇨병이 없는 허혈성 뇌졸중 환자에서 인슐린 저항성을 가진 비율이 높고^{15,16)} 이러한 환자에서 인슐린 감작제를 투여할 때 인슐린저항성이 감소된다는 사실은 허혈성 뇌졸중의 발병에 있어서 인슐린저항성이 일부의 역할을 할 가능성이 있다¹⁷⁾. 또한 Zunker 등¹⁸⁾은 증상이 있는 뇌혈관 질환자들을 대상으로 한 연구에서 고인슐린 혈증이 뇌혈관 합병증의 발생에 영향을 주었다고 보고하였다. 이러한 점들을 고려할 때 인슐린저항성과 뇌혈관 합병증과의 상호 관련성을 추정할 수 있으며 이러한 관계를 증명하는데 경두개 초음파 혈류검사가 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 뇌혈관 질환의 지표인 박동성 지수의 증가에 영향을 미치는 인자를 찾고 인슐린저항성과의 연관성을 규명하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 1월부터 2005년 9월까지 내분비대사내과에 내원하거나 입원한 제2형 당뇨병환자 90명 (남 43명, 여 47명) 및 건강검진을 목적으로 내원한 성인 자원자 45명 (남 24명, 여 21명)을 대상으로 하였다. 신기능 장애 (creatinine \geq 2.0 mg/dL), 만성 간질환, 알코올 중독, 치료되지 않은 악성 종양, 울혈성 심부전, 만성 폐쇄성 폐질환 및 급성 심근경색이 있는 경우는 제외하였다. 당뇨병환자군은 뇌혈관 질환 및 뇌졸중의 병력이 없고 경두개 초음파 혈류검사상 경동맥 및 두개 내 큰 혈관에 협착이나 폐색을 의심할만한 소견이 없는 환자를 대상으로 이전에 thiazolidinedione을 투여받은 적이 없는 환자 및 3개월간 약제 변경이 없는 환자를 선택하였다. 당뇨병성 망막병증 (안과 의사에 의해 비증식성 또는 증식성 망막병증 진단 받은 경우), 신증 (24시간 소변 검사상 알부민 배설이 30 mg/day 이상인 경우), 신경병증 (신경전도 검사상 감각신경장애를 진단 받은 경우)에 해당하는

경우를 당뇨병성 미세혈관 합병증이 있는 환자로 분류하였다. 건강한 성인 자원자의 경우 현재 앓고 있는 질병이나 복용하고 있는 약제가 없는 사람들을 최종 연구대상으로 정하였고 본 연구는 의학윤리 심의위원회 (IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받아 진행하였다.

2. 연구방법

1) 인체계측 및 임상적 특징 조사

신장 및 체중을 측정하였고 체질량 지수는 체중 (kg)/신장 (m^2)으로 산출하였다. 흡연력, 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였고 제2형 당뇨병환자의 경우 당뇨병의 유병기간, 동반된 질환 및 복용하고 있는 약제에 대하여 조사하였다.

2) 생화학적 특징 조사

12시간 금식을 유지한 후 아침 공복 시에 혈액을 채취하였다. 혈당은 포도당 산화효소법 (747 automatic analyzer, Hitachi, Tokyo, Japan)으로, C-peptide와 인슐린은 방사면역법 (RIA kit, Daiichi, Japan)으로 각각 측정하였고 당화혈색소는 high performance liquid chromatography (Variant II, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하였다. 총콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 (Daiichi, Hitachi 747, Japan)를 측정하였고 LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다¹⁹⁾.

3) 인슐린저항성

인슐린저항성의 측정은 단시간 인슐린저항성 검사 (short insulin tolerance test)를 이용하여 검사하였다. 이 검사방법은 12시간 금식 후 antecubital vein에 18-22G needle를 잡고 3 way를 연결한 후 다른 한 팔에도 line을 확보하였다. 확보한 line을 통해 RI 0.1 u/kg를 투여하고 0분 (투여 전), 3분, 6분, 9분, 12분, 15분에 3-way를 통해 채혈하여 EDTA tube에 담고 검사 후 20% DW 100 cc 투여하였다. 다음 공식을 통해 Kitt값을 구하였다²⁰⁾.

$$\begin{aligned} \text{Kitt (rate constant for plasma glucose disappearance)} \\ = 0.693/t_{1/2} \times 100 (\%/min) \end{aligned}$$

4) 경두개 초음파 혈류 검사

경두개 초음파 검사는 Companion Micro (EME, Germany)를 사용하였으며 한명의 신경과 의사에 의해 시행되었고 대상자가 검사침대에 누운 안정된 상태에서 2 MHz의 탐식자를 이용하여 환자의 두개의 측두창, 안와창, 하악하창, 후두하창을 통하여 두개내동맥 (중뇌동맥, 전뇌동맥, 후뇌동맥, 기저동맥, 내경동맥) 및 두개외동맥 (내경동맥, 안동맥, 추골동맥)을 대상으로 검사를 시행하였다. 모든 혈관에서 검출 거리를 바꾸어서 적어도 한 개의 혈관에 두 부위 이상의 깊이에서 검사를 시행하였다. 각각의 혈관에서의 박

동성 지수 (PI)는 검사된 혈류의 파형의 형태에 따라 차이를 보일 수 있으므로 각 환자마다 혈류검사의 파형을 연구자가 직접 확인한 후 오류가 없을 경우에는 기계에서 자동적으로 구하여진 수치를 이용하며, 일부에서 신호강도가 약해서 기계적으로 구하기 어려운 경우에는 직접 계산하여서 수치를 구하였다¹⁰⁾. 검사를 시행한 여러 혈관들 중에서 두개내동맥이며 비교적 일관성 있게 검사가 가능하였던 중뇌동맥을 분석 대상 혈관으로 선택하였고 좌우 양측 혈관이 존재하므로 각각 좌우에서 구해진 값의 평균치를 계산하여 사용하였다.

박동성 지수 (Pulsatility Index)

= (수축기 혈류속도 - 이완기 혈류속도) / 평균혈류속도

3. 통계 및 분석

모든 결과의 값은 평균 \pm 표준편차로 표기하였다. 각 군 간의 임상적, 생화학적 특징을 비교하기 위해 ANOVA test 및 Chi-square test를 사용하였고, 박동성 지수와 이에 영향을 미치는 인자들 간의 상관성은 피어슨 상관분석과 다중회

귀분석 방법을 이용하였다. 통계분석은 SPSS for windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상자들의 임상 및 생화학적 특징

제2형 당뇨병환자의 인슐린저항성은 단시간 인슐린저항성 검사를 통해 얻은 Kitt값을 이용하여 각 30명씩 3군으로 분류하여 인슐린저항성이 있는 30명을 인슐린저항성 그룹으로 인슐린감수성이 있는 30명을 인슐린감수성 그룹으로 분류하였고 대조군과 비교 분석하였다. 인슐린저항성 그룹이 감수성 그룹에 비해 나이가 많고, 체질량 지수가 높았으며 공복혈당, 당화혈색소, 중성지방 및 수축기 혈압이 높았고 HDL 콜레스테롤 농도는 낮았다. 인슐린저항성 그룹과 감수성 그룹 간에는 성별, 적혈구 용적률, 이완기 혈압, 흡

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

| | Diabetes | | Controls |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| | Insulin resistant group | Insulin sensitive group | |
| No of subjects | 30 | 30 | 45 |
| Age (Yrs) | 60.08 \pm 8.65** | 53.38 \pm 9.07 | 55 \pm 8.88 |
| Gender (M/F) | 17/13 | 14/16 | 24/21 |
| Duration of DM | 10.29 \pm 7.29 | 8.04 \pm 5.47 | |
| BMI (kg/m ²) | 26.16 \pm 2.85** | 24.20 \pm 2.82 | 23.20 \pm 3.29 |
| Hct (%) | 39.54 \pm 4.63 | 40.37 \pm 3.52 | 40.03 \pm 4.12 |
| FBG (mmol/L) | 8.90 \pm 2.46** | 7.14 \pm 1.97* | 4.83 \pm 0.59 |
| HbA1c (%) | 8.99 \pm 1.40** | 7.41 \pm 1.37* | 5.70 \pm 0.52 |
| Total cholesterol (mmol/L) | 5.48 \pm 1.33* | 5.17 \pm 0.96* | 4.58 \pm 0.99 |
| TG (mmol/L) | 2.57 \pm 1.77** | 1.86 \pm 1.13 | 1.65 \pm 1.11 |
| LDL-C (mmol/L) | 3.15 \pm 1.27* | 3.04 \pm 0.98* | 2.52 \pm 0.79 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.16 \pm 0.33** | 1.30 \pm 0.22 | 1.38 \pm 0.36 |
| Smoking (%) | 28.3 | 30.2 | 29.7 |
| SBP (mmHg) | 144 \pm 21** | 130 \pm 12* | 117 \pm 16 |
| DBP (mmHg) | 84 \pm 9 | 83 \pm 15 | 81 \pm 10 |
| Kitt (%/min) | 1.54 \pm 0.28** | 3.35 \pm 0.51* | 3.75 \pm 0.81 |
| Mean MCA PI (cm/s) | 1.01 \pm 0.14** | 0.81 \pm 0.12* | 0.71 \pm 0.81 |
| Mean ICA PI (cm/s) | 0.97 \pm 0.21** | 0.79 \pm 0.11* | 0.70 \pm 0.11 |
| BA PI (cm/s) | 0.90 \pm 0.19** | 0.81 \pm 0.26* | 0.68 \pm 0.10 |

Values are mean \pm SD.

BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MCA, middle cerebral artery; ICA, internal carotid artery; BA, basilar artery; PI, pulsatility index.

* $P < 0.05$ vs. controls.

† $P < 0.05$ vs. insulin sensitive group.

연력에는 차이를 보이지 않았다. 또한 인슐린저항성 및 죽상경화증에 영향을 줄 수 있는 약제인 ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)제제, ARB (Angiotensin receptor antagonist)제제, 항혈전제 및 스타틴제 사용 빈도도 두 군 간에 차이가 없었고 당뇨병성 미세혈관 합병증, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 과거력도 차이가 없었다. 뇌혈관의

박동성 지수는 인슐린저항성 그룹, 인슐린감수성 그룹, 정상 그룹 순이었다 (Table 1).

2. 당뇨병성 합병증에 따른 박동성 지수의 차이

당뇨병환자군에서 당뇨병성 미세혈관 합병증에 따른 박동성 지수와의 연관성을 살펴본 결과 망막병증, 신경병증,

Table 2. Mean MCA PI according to Diabetic Microvascular Complications

| | Neuropathy | Retinopathy | Nephropathy |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Complication (-) | 0.881 ± 0.161 | 0.884 ± 0.127 | 0.895 ± 0.161 |
| Complication (+) | 0.906 ± 0.131 | 0.901 ± 0.174 | 0.903 ± 0.131 |

Values are mean ± SD.

MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index.

Table 3. Correlation Coefficients Determined by Simple Correlation between Mean MCA PI and Other Clinical Factors Possibly Affecting PI in Type 2 Diabetic Subjects.

| Variables | Correlation coefficient | P value |
|-------------------|-------------------------|---------|
| Age | 0.465 | < 0.01 |
| Gender | 0.040 | 0.976 |
| Duration of DM | 0.264 | 0.025 |
| BMI | 0.037 | 0.778 |
| Hct | 0.239 | 0.064 |
| FBG | 0.189 | 0.110 |
| HbA1c | 0.112 | 0.335 |
| Total cholesterol | 0.159 | 0.127 |
| TG | 0.151 | 0.202 |
| LDL-C | 0.175 | 0.139 |
| HDL-C | 0.088 | 0.460 |
| Smoking | 0.051 | 0.693 |
| Hypertension | 0.285 | 0.015 |
| Kitt | -0.359 | < 0.01 |
| Mean ICA PI | 0.748 | < 0.01 |
| BA PI | 0.593 | < 0.01 |

BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; MCA, middle cerebral artery; ICA, internal carotid artery; BA, basilar artery PI, pulsatility index.

Table 4. Multiple Regression Analysis of Clinical Factors Possibly Affecting Mean MCA PI in Type 2 Diabetic Subjects

| Variables | | P value |
|----------------|--------|---------|
| Age | 0.393 | < 0.01 |
| Duration of DM | 0.274 | 0.043 |
| Hypertension | 0.174 | 0.205 |
| Kitt | -0.189 | 0.156 |

R² = 0.416

MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index.

신증의 유무와 박동성 지수와의 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

3. 박동성 지수에 영향을 미치는 위험인자

중뇌동맥의 박동성 지수와 위험인자로 알려진 여러 변수들간의 상관 관계를 상관분석을 통해 살펴본 결과 환자의 연령, 당뇨병의 이환기간, 고혈압 유무에 따라 증가하였고 Kitt와 유의한 역상관 관계를 보였다 (Table 3).

중뇌동맥의 박동성 지수에 영향을 미치는 인자에 대한 다중회귀분석 결과 연령, 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다 (Table 4).

고 찰

박동성 지수는 혈관의 저항성을 측정하기 위해 고안된 지표이며²¹⁾ 건강한 성인의 상완 동맥에서 박동성 지수와 혈관 저항성과의 연관성이 증명된 바 있다²²⁾. 또한 경두개 초음파 혈류 검사를 시행하여 얻은 박동성 지수는 뇌혈관 말단 부위의 혈관 저항성을 반영하는 것으로 보고되었고 박동성 지수를 측정하여 경색에 의한 허혈성 뇌혈관 질환을 예측할 수 있고 이를 이용한 여러 연구 결과가 보고된 바 있으며¹⁰⁻¹²⁾ 이외에도 두개내압이 증가할 경우에는 이완기말 혈류속도를 감소시켜서 박동성 지수가 증가하는 것으로 알려져 있다²³⁾. Kidwell 등¹¹⁾이 열공성 뇌경색을 포함한 뇌백질의 병변이 있는 환자군을 대상으로 한 연구에서 연령, 남자, 고혈압이 있는 경우 중뇌동맥의 박동성 지수가 증가하였고 박동성 지수는 뇌백질 병변을 예측할 수 있는 독립적인 인자였다. 그러나 이 연구에서는 대상군 총 55명 중에서 5%인 3명만이 당뇨병을 가지고 있었기에 당뇨병이 박동성 지수에 영향을 미치지 않는다는 결론을 내리기는 어려우며 또 다른 연구에서는 뇌경색 및 일과성 허혈증이 발생한 후 3개월이 지난 환자를 대상으로 경두개 초음파 혈류 검사를 시행하여서 당뇨병을 동반한 경우와 연령 증가에 따라 두개내 동맥의 박동성 지수가 증가한다는 결과를 보고하였다²⁴⁾. 따라서 연령, 당뇨병, 고혈압 등이 박동성 지수에 영향을 미치는 주요한 인자로 생각할 수 있다.

당뇨병환자와 정상인을 대상으로 경두개 초음파를 시행했던 다른 연구에서도 당뇨병환자에서의 중뇌동맥 박동성 지수가 증가되어 있는 것을 확인할 수 있었고^{10,13,14)} 본 연구에서도 일치하는 결과를 보였으며 검사를 시행했던 모든 두개내동맥의 박동성 지수가 증가되어 있음을 확인하였다.

인슐린저항성과 뇌혈관 질환과의 상호 연관성은 거의 보고된 바가 없으나 허혈성 뇌졸중의 발병에 있어서 인슐린저항성이 관여한다는 결과와 고인슐린혈증이 뇌혈관 합병증의 발생에 영향을 미친다는 결과를 고려할 때¹⁵⁻¹⁸⁾ 인슐린저항성과 뇌혈관 질환과의 상호 관련성을 추정할 수 있으며 이

러한 관계를 알아보기로 단시간 인슐린저항성 검사를 시행하였고 중뇌동맥, 내경동맥, 기저동맥의 박동성 지수가 인슐린저항성 그룹, 감수성 그룹, 정상인의 순으로 유의한 차이를 보였다. 그 외에 인슐린저항성 그룹이 감수성 그룹에 비해 연령, 체질량 지수, 공복혈당, 당화혈색소, 중성지방, 수축기 혈압이 높았고 HDL 콜레스테롤 농도는 낮았으며 이는 다른 연구와 유사한 결과였다^{25,26)}.

이전의 연구에 따르면 당뇨병성 합병증이 있는 환자의 박동성 지수가 더 증가되어 있다고 보고된 바 있다. Lippera 등²⁷⁾은 당뇨병성 망막병증을 가진 환자의 박동성 지수가 더 크다는 사실을 발표하였고 Lee 등¹⁰⁾은 당뇨병성 미세혈관 합병증이 있는 환자의 경우 합병증이 없는 환자와 비교 시 박동성 지수의 유의한 차이가 있음을 발표한 바 있다. 본 연구에서는 신경병증, 망막병증, 신증의 합병증 여부를 90명의 당뇨병환자를 대상으로 조사하였고 각각 21.6%, 22.5%, 25.3%가 합병증을 동반하였고 각 합병증에 따른 박동성 지수의 차이는 관찰되지 않았다. 하나 이상의 합병증을 가진 경우를 미세혈관 합병증이 있다고 하고 합병증의 유무에 따른 박동성 지수와의 차이를 살펴보았으나 유의한 차이는 없었다. 이전의 연구 결과도 각 군의 대상자가 30명이 넘지 않았고 본 연구에서도 합병증이 있는 군으로 분류된 환자가 총 28명으로 대상자의 수가 적어 합병증 유무에 따른 박동성 지수의 차이를 알아보기 위해서는 추후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 당뇨병환자를 대상으로 중뇌동맥의 박동성 지수에 영향을 미치는 인자를 알아보기로 상관분석을 시행한 결과 연령, 당뇨병의 이환기간, 고혈압 여부, Kitt 수치와 상관 관계가 있음을 확인하였고 다중회귀분석을 시행한 결과 연령, 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다. 연령, 고혈압이 박동성 지수와 상관 관계가 있다는 사실은 다른 연구에서도 보고된 바 있고^{11,24,28)} 당뇨병의 이환기간과도 연관성이 있음이 보고된 연구 결과도 있다¹⁰⁾. 이번 연구를 통해서 연령, 당뇨병 이환기간, 고혈압이 박동성 지수와 상관관계가 있음을 다시 확인할 수 있었고 인슐린저항성과도 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었다. 그러나 박동성 지수와 관련된 인자들에 대한 다중회귀분석에 의하면 연령, 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적인 위험인자이며 인슐린저항성은 독립적인 위험인자가 아님을 알 수 있었다. 인슐린저항성의 측정 은 정상혈당 고인슐린 클램프법 (euglycemic hyperinsulinemic clamp method)이 표준방법으로 알려져 있지만²⁹⁾ 침습적이고 비용이 많이 들어 최근 임상에서의 사용은 극히 제한되어 있어 저자들은 비교적 간단하고 상기 표준 방법과 일치도가 높아 유용한 검사방법으로 여겨지고 있는 단시간 인슐린저항성 검사인 Kitt를 이용해서 인슐린저항성을 측정하였다³⁰⁾. 결과 인슐린저항성은 박동성 지수와 상관관계는 있으

나 다중회귀분석에 의하면 박동성 지수를 결정하는 독립인자는 아닌 것으로 보이며 이는 한국인에 있어서 제2형 당뇨병의 경우 서구인과 달리 인슐린저항성뿐만 아니라 인슐린 분비능 장애도 중요한 병인이라는 연구 결과들을 고려해야 할 것이다³¹⁻³⁴).

본 연구를 통해 중뇌동맥과 내경동맥, 기저동맥의 박동성 지수가 밀접한 상관관계를 보였으며 이는 박동성 지수에 영향을 미치는 말단 부위의 혈관의 변화가 경동맥계와 추골기저동맥계에 전체에 걸쳐서 발생한다는 것을 의미하기 때문에 임상적으로는 측정이 가능한 중뇌동맥만의 검사를 통하여서 전체 두개내동맥의 상태를 추정할 수 있다는 가능성을 제시하였다.

본 연구는 당뇨병환자에서 박동성 지수의 증가가 뇌혈관의 비정상적인 변화 소견을 의미할 뿐 뇌혈관 질환의 위험도를 반영하는지에 대해 직접적인 증거가 안 된다는 사실이 제한점이라고 할 수 있다. 또한 혈액의 점성도 또한 박동성 지수에 영향을 미치는 인자로 알려져 있으나³⁵⁻³⁷ 본 연구에서는 적혈구 용적률은 통계적으로 의미있는 연관성이 없는 것으로 결과가 나왔고 인슐린저항성에 영향을 주는 metformin 복용 환자가 포함된 점, 섬유소원의 측정이 없었던 점 또한 제한점이라 할 수 있다.

결론적으로 이번 연구를 통해서 연령, 당뇨병 이환기간, 고혈압, 인슐린저항성이 박동성 지수와 상관 관계가 있음을 확인할 수 있었고 연령, 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적인 위험인자임을 확인하였다.

요 약

연구배경: 이번 연구를 통하여 제2형 당뇨병환자를 대상으로 뇌혈관 질환의 지표인 박동성 지수의 증가에 영향을 미치는 인자를 찾고 특히 인슐린저항성과의 연관성을 규명하고자 한다.

방법: 뇌경색의 과거 병력이 없는 제2형 당뇨병환자 90명 (남 43명, 여 47명) 및 정상 대조군 45명 (남 24명, 여 21명)을 대상으로 임상적, 생화학적 특성을 조사하였고 단 시간 인슐린저항성 검사를 시행하여 인슐린저항성 측정 및 경두개 초음파를 시행하여 박동성 지수를 측정하였다.

결과: 제2형 당뇨병환자의 박동성 지수가 정상 대조군에 비해 컸고 당뇨병환자군에서도 인슐린저항성 그룹이 인슐린 감수성 그룹에 비해 박동성 지수가 컸다. 중뇌 동맥의 박동성 지수는 나이, 당뇨병 이환기간, 고혈압의 유무 및 인슐린 저항성과 상관관계가 있었다. 다중회귀분석 결과 나이 및 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적 위험인자였다.

결론: 박동성 지수는 당뇨병에 의한 뇌혈관의 변화를 진단하는 지표로 사용할 수 있으며 인슐린저항성은 박동성지

수와 음의 상관관계를 보이고 나이 및 당뇨병 이환기간이 박동성 지수를 결정하는 독립적 위험인자였다.

참 고 문 헌

1. Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J: Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 10:228-42, 1996
2. Grunett ML: Cerebrovascular disease; diabetes and cerebral atherosclerosis. *Neurology* 13:486-91, 1963
3. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PW: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25:1845-50, 2002
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14:S7-85, 1997
5. Wakisaka M, Nagamachi S, Inoue K, Morotomi Y, Nunoi K, Fujishima M: Reduced regional cerebral blood flow in aged noninsulin-dependent diabetic patients with no history of cerebrovascular disease: evaluation by N-isopropyl-123I-p-iodoamphetamine with single photon emission computed tomography. *J Diabetes Complications* 4:170-4, 1990
6. Jimenez-Bonilla JF, Carril JM, Quirce R, Gomez-Barquin R, Amado JA, Gutierrez-Mendiguchia C: Assessment of cerebral blood flow in diabetic patients with no clinical history of neurological disease. *Nucl Med Commun* 17:790-4, 1996
7. Rodriguez G, Nobili F, Celestino MA, Francione S, Gulli G, Hassan K, Marengo S, Rosadini G, Cordera R: Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes Care* 16:462-83, 1993
8. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K: Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* 83:904-11, 1990
9. Grill V, Gutniak M, Bjorkman O, Lindqvist M, Stone-Elander S, Seitz RJ, Blomqvist G, Reichard P, Widen L: Cerebral blood flow and substrate utilization in insulin-treated diabetic subjects. *Am J Physiol* 258:E813-20, 1990
10. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS: Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 31:1111-15, 2000
11. Kidwell CS, El-Saden S, Livshits Z, Martin NA,

- Glenn TC, Saver JL: *Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. J Neuroimaging* 11:229-35, 2001
12. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L: *Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). Surg Neurol* 62:45-51, 2004
13. Shen J, Xue Y, Wang Q: *The application of transcranial Doppler in detecting diabetic cerebral macroangiopathy and microangiopathy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 41:172-4, 2002
14. Dikanovic M, Hozo I, Kokic S, Titlic M, Jandric M, Balen I, Kadojic D: *Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in patients with type 2 diabetic mellitus. Ann Saudi Med* 25:486-8, 2005
15. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI: *Insulin resistance and risk for stroke. Neurology* 59:809-15, 2002
16. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC, Horwitz RI: *Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. Neurology* 60:1447-51, 2003
17. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC, Horwitz RI: *Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. Stroke* 34:1431-36, 2003
18. Zunker P, Schick A, Buschmann HC, Georgiadis D, Nabavi DG, Edelmann M, Ringelstein EB: *Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. Stroke* 27:219-23, 1996
19. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18:499-502, 1972
20. Matsumoto K, Yano M, Miyake S, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S: *Effects of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non insulin treated NIDDM patients. Diabetes Care* 21:256-60, 1998
21. Gosling RG, King DH: *Arterial assessment by Dopplershift ultrasound. Proc R Soc Med* 67:447-9, 1974
22. Legarath J, Nolsoe C: *Doppler blood velocity waveforms and the relation to peripheral resistance in the brachial artery. J Ultrasound Med* 9:449-53, 1990
23. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J: *Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. J Neurosurg* 68:745-51, 1988
24. Tkac I, Troscek M, Javorsky M, Petrik R, Tomcova M: *Increased intracranial arterial resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr* 113:870-3, 2001
25. JS Park, CS Kim, JY Nam, DM Kim, MH Cho, J Park, CW Ahn, BS Cha, SK Kim, KR Kim, HC Lee, KB Huh: *Characteristics of type 2 diabetes in terms of insulin resistance in Korea. Yonsei Med J* 46:484-90, 2005
26. G. Neil T, Athena H, Brian T, Chris L, Jullian C, John S, Jean W, Edith L: *Increasing insulin resistance contributes to worsening glycaemic and lipid profiles in older chinese subjects. Diabetes Res Clin Pract* 64:123-8, 2004
27. Lippera S, Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G, Provinciali L: *Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. Eur J Ophthalmol* 7:156-62, 1997
28. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS: *Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. J Neurol Sci* 150:77-80, 1997
29. Bergman RN, Finegood DT, Ader M: *Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endocr Rev* 6:45-86, 1984
30. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V: *Estimates of in vivo insulin action in man; comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. J Clin Endocrinol Metab* 68:374-8, 1989
31. 박석원, 윤용석, 송영득, 이현철, 허갑범: 한국인 제2형 당뇨병의 병인론적 이형성. *당뇨병* 23:62-9, 1999
32. 허갑범, 김현만, 임승길, 이은직, 김도영, 김경래, 이현철, 김덕희: 한국인에서의 비전형적인 당뇨병. *대한내과학회지* 33:762-70, 1987
33. 이기업, 류진숙, 김용태, 송영기, 김기수, 이문호: 혈청 C peptide치와 비만도에 의한 한국인 당뇨병의 병형 분류. *대한내과학회지* 42:315-21, 1992
34. 민한기: 한국인 당뇨병의 임상적 특성. *당뇨병* 16:163-74, 1992
35. Kee DB, Wood JH: *Influence of blood rheology on*

- cerebral circulation. In Wood JH, editors. Cerebral Blood Flow: Physiologic and clinical aspects. p 173-85, New York, McGraw-Hill Book Co, 1988*
36. Brass L, Pavlakis S, De Vivo D, Piomelli S, Mohr JP: *Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. Stroke 19:1466-9, 1988*
37. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M: *Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. Stroke 21:1579-83, 1990*