

당뇨에 이환된 알코올 의존 환자의 신경인지기능 이상

가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹
가톨릭대학교 서울성모병원 정신건강의학과 중독클리닉,²
인천참사랑병원 정신건강의학과,³ 가톨릭대학교 심리학과,⁴ 을지대학교 중독재활복지학과⁵
황혜림¹ · 민정아¹ · 권 민² · 천영훈³ · 박재우⁴ · 채숙희⁵ · 김대진^{1,2}

Neurocognitive Function Impairment in Alcohol Dependent Patients with Diabetes Mellitus

Hye-Rim Hwang, MD¹, Jung-Ah Min, MD¹, Min Kwon, MS², Young-Hoon Cheon, MD³,
Jae-Woo Park, MA⁴, Sook-Hee Chai, PhD⁵ and Dai-Jin Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

²Addiction Clinic, Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Incheon Chamsarang Hospital, Incheon, Korea

⁴Department of Psychology, The Catholic University of Korea College of Social Science, Bucheon, Korea

⁵Department of Addiction Rehabilitation with Social Welfare, Eulji University of Korea, Seongnam, Korea

Objectives Diabetes and alcohol dependence are considered as independent risk factors for cognitive impairment. This research was to investigate whether cognitive functions in diabetic alcohol dependent patients were more impaired than non-diabetic alcohol dependent patients.

Methods A cross-sectional study was conducted in alcohol dependence patients (n=138). Patients with alcohol dependence diagnosed by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, Text Revision underwent a 75 g oral glucose tolerance test, to classify to diabetics group and non-diabetics group. In addition to demographic and clinical characteristics, cognitive functions assessed using the Korean-Mini Mental Status Examination (K-MMSE), word list memory test, and word fluency test, word list recall test from Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, and block design test, digit span test, and digit symbol test from Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale were compared between the two groups.

Results There was no significant difference in demographic and other clinical characteristics between the non-diabetic and diabetic alcoholic patients. Compared to non-diabetic alcoholic patients, diabetic alcoholic patients were more impaired on language of K-MMSE (p=0.028) and digit symbol test (p=0.044).

Conclusion These findings suggest the more severe impairment of selective cognitive functions in diabetic alcoholic patients than non-diabetic alcoholic patients. Future replication of these findings in a large population is necessary.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:285-290

KEY WORDS Alcohol dependence · Diabetes · Comorbidity · Cognition.

Received June 18, 2012
Revised July 2, 2012
Accepted July 18, 2012

Address for correspondence

Dai-Jin Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry
The Catholic University of Korea
College of Medicine,
222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 137-701, Korea
Tel +82-2-2258-6086
Fax +82-2-594-3870
E-mail kdj922@catholic.ac.kr

서 론

알코올의 만성적인 섭취는 신체의 여러 부위에 다양한 손상을 입히지만 그 중에서도 중추신경계에 가장 심각한 손상을 미친다.^{1,2)} 알코올 의존 환자들은 기억력 및 실행능력, 문제해결 능력 등의 전반적인 신경인지기능의 장애를 보였다.^{3,4)} 또한 이러한 인지기능저하가 오랜 기간 지속되어 알코올성 치매와 같이 불가역적이고 심각한 이상을 초래하였다.⁵⁾ 알코올 섭취

로 인한 인지기능의 장애는 직업 및 대인관계에 있어 대처 능력을 떨어뜨려 알코올 의존을 더욱 심화되게 하고 삶의 질을 크게 떨어뜨리는 요인이 된다.^{6,7)}

인지기능저하 이외에도 알코올 의존 환자에서는 흔히 간기능, 내분비기능 등, 여러 가지 내과적인 문제가 동반되는데, 그 중에서 알코올 의존 환자가 일반 인구에 비하여 당뇨병의 위험도가 높은가에 대한 문제는 아직 논란 중이다.^{8,9)} 하지만 최근의 연구 결과에 의하면, 만성적으로 과량의 알코올을 섭취

하면, 내당능이 떨어져 당뇨의 발생 위험도가 높아진다고 한다.¹⁰⁻¹²⁾

최근까지 당뇨병이 인지기능에 어떠한 영향을 주는가에 대하여 지속적인 연구가 이루어져왔으며 그 결과 현재 제2형 당뇨병은 단독으로 인지기능 저하의 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다.^{13,14)} 당뇨 진단을 받은 군은 정상군에 비해서 2.5년에서 5년 정도 인지기능의 저하가 빠르게 진행되었으며,¹⁵⁾ 주로 주의집중력, 언어 및 시각적 기억력, 언어 유창성, 추론 능력 등에서 저하를 보였다.^{16,17)}

따라서 알코올 의존환자에서 당뇨병이 동반될 경우에는 인지기능의 장애가 더욱 심각할 것으로 예측할 수 있다. 그러나 현재까지 알코올 의존 환자에서 당뇨병의 동반이 인지기능에 어떠한 영향을 주는가에 대한 연구가 없으므로 이에 대한 연구가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 당뇨병을 합병하지 않은 알코올 의존 환자와, 당뇨병을 합병한 알코올 의존 환자들의 인지기능을 평가하여 두 군 간의 차이를 밝히고자 한다.

방 법

대 상

본 연구는 인천 시내 소재 알코올 중독 치료 전문 병원에서 2009년 4월부터 2009년 11월까지 알코올 의존으로 진단받고 입원 치료 중인 환자들을 대상으로 진행하였고 모두 남성이었다. 알코올 의존에 대한 진단은 2명의 정신과 전문의에 의하여 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, Text Revision의 알코올 의존 진단 기준에 따라 이루어졌다. 모든 혈액학적 검사 및 신경인지기능검사는 마지막으로 술을 마신 날짜에서 최소 7일 이상 경과한 뒤에 시행되었다. 알코올 외의 다른 물질 관련 질환, 조현병이나 정신지체를 포함한 주요 정신과적 질환의 과거력이 있는 경우, 간경화나 신부전, 주요 심장 질환과 같은 내과적 질환의 과거력이 있는 환자들은 피험자 선정에서 제외하였다.

참가자에게 연구 목적과 방법 및 제반 사항에 대한 설명을 한 뒤 참가자 본인의 동의서를 받아서 진행하였으며 연구 기간 동안 가톨릭 중앙의료원 임상연구 관리 규정과 헬싱키선언을 준수하였다. 연구 참여 의사를 밝힌 환자들 중 총 138명이 최종 등록되었다.

방 법

경구 당부하 검사(Oral glucose tolerance test)

모든 참가자들은 정확한 당뇨 진단을 위해 경구 당부하 검

사를 시행하여 당뇨군과 정상군, 두 그룹으로 나누었다. 검사는 3일 전부터 식사 및 운동을 정상적으로 한 뒤 검사 전일 저녁부터 10~16시간의 공복 상태를 유지한 후 검사시에는 75 g 경구 당부하 검사용 글루코즈액을 마시고 마신 뒤 30분, 60분, 90분, 120분 뒤에 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 2003년 American Diabetes Association의 진단 기준에 따라 공복 혈당이 100 mg/dL이고 식후 2시간 혈당이 140 mg/dL 미만일 때 정상군으로 분류하였다. 또한 공복혈당이 126 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상일 때 당뇨군으로 분류하였다. 이 두 군 사이에 해당하는 경우는 당뇨 전단계로 볼 수 있는데 이 군은 분석에서 제외하였다.

인지기능의 평가

당뇨군과 정상군에서 신경인지기능의 검사는 주로 한국형 간이정신상태검사(Korean-Mini Mental Status Examination, 이하 K-MMSE),¹⁸⁾ 한국형 세라드(Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, 이하 CERAD-K)¹⁹⁾와 한국형 웨슬러성인인지검사(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, 이하 K-WAIS)²⁰⁾의 소검사들로 구성하였다. CERAD-K의 검사 항목들 중에서 단어목록기억검사(word list memory test), 단어목록회상검사(word list recall test), 언어유창성검사(word fluency test)를 이용하였고 K-WAIS 항목 중에서 토막짜기검사(block design test), 숫자따라하기검사(digit span test), 바뀐쓰기검사(digit symbol test)를 시행하였다. 평가한 영역은 주의집중력, 기억력, 실행기능, 문제해결능력 등이었다. 모든 검사는 숙련된 임상 심리사 1명이 시행하였으며 평균 2시간 정도 소요되었으며 시행한 신경심리검사를 소개하면 다음과 같다.

간이정신상태검사(K-MMSE)

이 검사의 총점은 전반적인 인지기능의 정도를 나타내며 다양한 영역의 인지기능을 세분화해서 볼 수 있다. 시간과 장소에 대한 지남력, 기억등록능력, 주의집중력 및 계산능력, 기억회상능력, 언어능력 등을 측정할 수 있다.

단어목록기억검사(Word list memory test)

단어목록기억검사는 새로 배운 정보를 기억하는 능력을 평가하기 위해서, 흔히 사용되는 10개의 명사 단어를 일정한 속도로 제시한 후 피검자로 하여금 가능한 많은 수의 단어를 단어를 회상하도록 하는 것이다. 총 3번 시도하며 각 시도마다 제시되는 단어의 순서는 모두 다르다. 3회 시도 동안 암기한 총 단어수가 합계이며 총점이 30점이다.

단어목록회상검사(Word list recall test)

단어목록기억검사는 지시되었던 10개의 단어를 피검자가 얼마나 잘 회상할 수 있는지 알아보는 언어적 지연 검사이며 삽화기억을 측정할 수 있다. 피검자에게 90초의 시간을 주고 응답지에 각 단어 별로 회상하는 순서대로 번호를 매기고 바르게 회상한 단어의 개수를 기록하며, 바르게 회상한 단어의 개수가 최종점수로, 총점이 10점이다.

언어유창성검사(Word fluency test)

언어유창성검사는 1분간 동물 범주에 속하는 예를 말하게 하며, 최종 점수는 1분간 피검자가 스스로 말한 동물 이름의 개수이다. 이 검사에서는 언어산출능력과 어의적 기억이나 언어 능력 자체에 대해서 측정한다.

토막짜기검사(Block design test)

토막짜기검사는 9개의 문항으로 구성되며 모형이 그려진 9장의 카드와 9개의 나무토막을 도구로 사용한다. 이 검사는 지각적 조직화 능력, 문제해결능력, 시각운동협응력 등을 측정하는 검사이다.

숫자따라하기검사(Digit span test)

숫자따라하기검사는 바로 따라외우기(7문항)와 거꾸로 따라외우기(7문항)으로 구성되어 있다. 즉각적인 숫자 회상 능력의 폭을 측정하는 검사로, 주의집중력과 작업기억(working memory)을 측정하는 검사이다.

바꿔쓰기검사(Digit symbol test)

바꿔쓰기검사는 7개의 연습문제와 93개의 본 문항으로 구성되어 있으며 시각운동협응능력, 주의집중력, 정신운동속도, 시각기억, 작업기억 등을 포함하는 관리기능(executive function)

을 평가한다.

정신과적 증상 평가를 위한 임상 척도

알코올 의존과 동반되어 나타날 수 있는 심리적인 특성들이며 인지기능에 영향을 줄 수 있는 정신과적 증상에 대한 평가도 시행하였다. 알코올 의존의 정도는 Alcohol Dependence Scale²¹⁾를 사용하여 평가하였으며 현재의 음주 갈망을 0에서 10점 사이의 Visual Analogue Scale(이하 VAS)로 측정하였다. 우울, 불안 및 지각된 스트레스 수준은 Beck Depression Inventory(이하 BDI)²²⁾ 및 Beck Anxiety Inventory²³⁾ 및 전반적 스트레스에 대한 VAS로 각각 평가하였다.

통계 분석

모든 데이터는 평균값±표준편차로 요약하였다. 당뇨 및 비당뇨 알코올 의존군간의 인구학적 변인, 임상적 특징 및 신경인지 검사 결과는 독립변수 t검정을 이용하여 비교, 분석하였다. 본 연구의 자료들에 대한 통계 분석은 SAS version 9.1(SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)을 사용하여 분석하였으며 통계적 유의수준은 5% 미만으로 하였다.

결 과

경구 당부하 검사 결과에 따라 당뇨에 이환되지 않은 환자 96명 및 당뇨에 이환된 환자 46명이 연구에 참여하였다. 사회인구학적 특성, 비만도, 알코올 의존의 심각도 및 우울, 불안 및 스트레스에 있어서, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(표 1). 비당뇨군과 당뇨군 간의 신경인지기능을 비교한 결과 K-MMSE의 언어 영역($p=0.028$)과 K-WAIS의 바꿔쓰기검사($p=0.044$) 항목에서 당뇨군이 비당뇨군에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였다(표 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of nondiabetic- and diabetic-alcoholic patients

	Nondiabetic-alcoholics (n=92)	Diabetic-alcoholics (n=46)	p-value
Age	47.8±9.6	50.4±10.9	0.053
Education (years)	10.0±4.0	10.5±5.0	0.623
Height (cm)	169.1±11.7	165.9±4.5	0.608
Weight (kg)	67.3±13.5	63.1±9.7	0.853
BMI (kg/m ²)	22.9±2.8	22.9±3.1	0.697
Severity of Alcohol dependence (ADS)	39.6±11.1	42.1±10.5	0.293
Current alcohol craving (VAS)	2.5±3.08	2.3±2.8	0.848
Depression (BDI)	17.0±13.2	19.1±8.8	0.358
Anxiety (BAI)	14.4±14.34	14.8±9.2	0.880
Perceived stress (VAS)	3.7±3.8	5.1±3.7	0.134

Data are mean±SD. BMI : Body index mass, ADS : Alcohol Dependence Scale, VAS : Visual Analogue Scale, BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory, SD : Standard deviation

Table 2. Comparison of neuropsychological test results between diabetic alcohol dependent patients and non-diabetic alcohol dependent patients

	Nondiabetic-alcoholics (n=92)	Diabetic-alcoholics (n=46)	p-value
K-MMSE			
Time orientation	4.4±0.8	4.2±1.1	0.223
Place orientation	4.8±0.4	4.6±0.9	0.122
Memory registration	3.0±0.2	2.9±0.4	0.098
Attention and calculation	3.7±1.3	3.8±1.3	0.500
Memory recall	2.0±0.9	2.1±0.8	0.395
Language	7.4±0.8	7.0±1.3	0.028
Drawing	0.9±0.3	0.8±0.4	0.105
Total scores	26.2±3.0	25.3±4.6	0.206
CERAD-K			
Word list memory	17.1±4.6	16.76±5.0	0.696
Word fluency	14.2±5.0	12.92±4.2	0.202
Word list recall	6.0±3.7	5.16±2.7	0.251
K-WAIS			
Block design	8.0±1.9	7.78±1.7	0.654
Digit span	8.6±2.5	8.28±2.4	0.573
Digit symbol	7.5±1.7	6.42±2.9	0.044

K-MMSE : Korean-Mini Mental Status Examination, CERAD-K : Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, K-WAIS : Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale

고 찰

본 연구에서 당뇨병을 동반한 알코올 의존 환자는 당뇨병을 동반하지 않은 알코올 의존 환자보다 K-MMSE의 언어 영역 및 K-WAIS의 바퀴쓰기검사의 2가지 소항목에서 유의미한 기능의 저하가 관찰되었다. 또한 통계적으로 유의하지는 않았으나 대부분의 제반 소검사 항목의 평균치가 당뇨를 동반한 알코올 의존 환자가 당뇨를 합병하지 않은 알코올 의존 환자 군보다 전반적으로 낮은 결과를 보였다. 추후 건강대조군 및 더 많은 참여자를 포함한 연구를 통해 확인되어야 하겠으나, 이는 알코올 의존 환자에서 당뇨병이 합병된 경우에 인지기능의 저하가 더욱 심해진다는 것을 지지한다.

이전 관련 연구를 살펴보면, 2007년에 Hudetz와 Warltier¹⁷⁾가 발표한 단면연구(cross sectional study)에서 당뇨를 합병한 알코올 남용군이 알코올 남용, 당뇨를 각각 단독으로 가진 군에서 보다 인지기능의 저하가 현저하였다. 이 연구에서는 특히, 당뇨를 합병한 알코올 남용군에서 더 심각한 언어기억 및 시공간 기억 관련 인지기능의 저하를 보고하였다. 본 연구에서는 당뇨 알코올 의존군에서 언어 영역 및 바퀴쓰기검사 결과가 비당뇨 알코올 의존군에 비해서 유의하게 낮았는데, 이는 언어 능력과 단기 기억, 작업 기억 등의 실행기능이 특징적으로 손상되어있음을 시사한다. 이 결과는 Hudetz와 Warltier¹⁷⁾ 등의 연구 결과와 부분적으로 일치한다. 당뇨 환자는 건강 대조군에 비하여 기억능력, 주의집중력, 정보처리능력, 실행기능의

영역에서 인지능저하를 보인다는 이전의 연구 결과와도 본 연구의 결과는 일치하였다.^{24,25)} 그러나, 알코올 의존 환자들에서도 역시 단기 기억의 저하, 실행기능의 저하가 보고되고 있으며,²⁶⁾ 알코올성 치매의 경우 추리력, 판단력 장애와 같은 전두엽 관련 기능, 언어유창성의 저하 등이 보고되었다. 즉, 두 질환에서 공통적으로 손상되는 인지기능영역 부분이 두 질환을 모두 가진, 즉 당뇨에 이환된 알코올 의존 환자에서 더 심하게 저하되었을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다.²⁷⁾

알코올 의존 및 당뇨에 의한 인지기능의 저하를 뒷받침하는 뇌영상 연구들의 결과를 살펴보면, 알코올을 만성적으로 복용하였을 때 전반적으로 대뇌와 소뇌의 위축이 발생하고 특히 전두엽과 측두엽의 위축이 두드러진다.²⁸⁾ 이와 유사하게 제 2형 당뇨병 환자들에서도 전두엽 부분과 해마를 포함한 측두엽 부위의 위축이 발생하고, 피질 및 피질하 구역에 인지기능에 영향을 주는 소혈관 경색이나 소혈관 출혈과 같은 소혈관 병변이 관찰된다.^{16,29)} 그러므로 알코올 의존 환자들과 당뇨환자에서 공통적으로 전두엽, 측두엽을 포함한 전반적인 뇌의 위축이 가속화되고 다시 소혈관 병변들이 더해져 인지기능의 저하는 더욱 심해질 것으로 추측된다.

인지기능 손상의 기전을 규명하기 위한 노력의 일환으로 위에서 살펴본 신경해부학적인 연구 이외에도, 두 질환에서 공통적으로 발견되는 신경영양물질(neurotrophic factor) 및 장기강화작용(long-term potentiation) 대한 연구가 이루어지고 있다. 해마와 전두엽의 신경조직발생(neurogenesis)에 관여하

는 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)에 대한 연구가 대표적인데, 만성적인 알코올 섭취를 한 환자군 및 동물 모델에서 대조군에 비해 BDNF가 현저히 낮아진 것이 관찰되었다.^{30,31)} 또한, 만성적인 알코올 섭취를 한 동물 모델에서 해마의 기억 저장기능과 관련된 장기강화작용이 대조군에 비해서 손상되어있다는 연구가 있었다.³²⁾ 즉, 낮아진 BDNF는 해마(hippocampus)의 장기강화작용을 저해함으로써 인지기능의 저하를 초래할 것으로 추측해볼 수 있으나, 당뇨 및 알코올 의존, 그리고 두 질병의 공존이 인지기능을 저하시키는 기전에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하겠다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 정상 대조군이 없어서 각 인지기능에 대한 상대적 심각도의 차이를 확인할 수 없었다. 둘째, 단주 기간이 비교적 짧아서 인지기능의 회복이 완전히 이루어지지 않았을 가능성을 고려해야 한다. 셋째, 남성 환자들만 대상으로 하였으므로 여성 환자까지 일반화하기 어려움이 있다. 그러므로 향후에는 정상 대조군과의 비교를 통하여 알코올 의존 및 당뇨병에서 인지기능의 심각도를 파악하고, 성별 및 나이가 인지기능에 영향을 줄 수 있는 변인이므로 이를 고려하여 설계된 연구가 필요할 것이다.

결 론

알코올 의존 환자와 당뇨병 환자 각각에서 신경인지기능의 장애를 보인다는 보고는 많이 있어왔다. 본 연구에서는 알코올 의존 환자에서 당뇨병이 합병되었을 때 알코올 관련 질환만 가지고 있는 환자들에 비해서 더 현저한 인지기능의 저하를 보였으며, 언어영역 및 작업기억과 관련된 부분에서 유의하였다. 이 결과는 임상에서 알코올 의존 환자에서 당뇨에 대한 평가 및 치료를 하는 것이 환자의 인지기능 저하를 예방하는데 중요함을 시사한다.

중심 단어 : 알코올 의존증 · 당뇨 · 공존질환 · 인지기능.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:73-88.
- 2) Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:73-78.
- 3) Tivis R, Beatty WW, Nixon SJ, Parsons OA. Patterns of cognitive impairment among alcoholics: are there subtypes? *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:496-500.
- 4) Parsons OA. Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:954-961.
- 5) Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005;

- 365:519-530.
- 6) Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:375-385.
- 7) Perry JL, Joseph JE, Jiang Y, Zimmerman RS, Kelly TH, Darna M, et al. Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: translation to prevention and treatment interventions. *Brain Res Rev* 2011;65:124-149.
- 8) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-2132.
- 9) Greenhouse L, Lardinois CK. Alcohol-associated diabetes mellitus. A review of the impact of alcohol consumption on carbohydrate metabolism. *Arch Fam Med* 1996;5:229-233.
- 10) Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, Alberti KG. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:542-548.
- 11) Ju A, Cheon YH, Lee KS, Lee SS, Lee WY, Won WY, et al. The change of plasma ghrelin and leptin levels by the development of type 2 diabetes mellitus in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:905-911.
- 12) Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:366-375.
- 13) Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:507-519.
- 14) Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:108-114.
- 15) Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005; 65:1597-1603.
- 16) Qiu WQ, Price LL, Hibberd P, Buell J, Collins L, Leins D, et al. Executive dysfunction in homebound older people with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:496-501.
- 17) Hudetz JA, Wartier DC. Cognitive function in older diabetic subjects with a history of alcohol abuse. *Psychol Rep* 2007;101(3 Pt 2):1125-1132.
- 18) Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:300-308.
- 19) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jho JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-P53.
- 20) Yeom TH, Park YS, Oh KJ, Kim JG, Lee YH. K-WAIS Manual. Seoul: Korea Guidance;1992.
- 21) Lee DK, Shin JK, Yun SM, Byun WT. A reliability and validity study of the Korean version of the alcohol dependence scale in alcoholics. *J Korean Acad Addict Psychiatry* 2000;4:30-37.
- 22) Hahn HM, Yum TH, Shin YW, Kim KH, Yoon DJ, Chung KJ. A standardization study of Beck Depression Inventory in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1986;25:487-500.
- 23) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897.
- 24) Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2011;26:1383-1391.
- 25) Pereda Muñoz M, Ayuso Mateos JL. [Applications of neuropsychology in the medical field: diabetes mellitus as a model of research]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996;24:322-330.
- 26) Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*

- 2000;24:611-621.
- 27) Park JE, Suh GH, Lee TY, Yuen HJ, Lee JN. Comparison between Alcohol Dependence and Alzheimer Disease in the Elderly Patients using the Cognitive Assessment Reference Diagnoses System. *J Korean Geriatr Soc* 2007;11:9-16.
- 28) Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 2010;20:1492-1501.
- 29) den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003;46:1604-1610.
- 30) Joe KH, Kim YK, Kim TS, Roh SW, Choi SW, Kim YB, et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1833-1838.
- 31) Jung KI, Ju A, Lee HM, Lee SS, Song CH, Won WY, et al. Chronic ethanol ingestion, type 2 diabetes mellitus, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rats. *Neurosci Lett* 2011;487:149-152.
- 32) Min JA, Lee HR, Kim JI, Ju A, Kim DJ, Kaang BK. Impairment of long-term potentiation in the hippocampus of alcohol-treated OLETF rats. *Neurosci Lett* 2011;500:52-56.