

## 중증 외상성 뇌손상 환자에서 고혈당이 예후에 미치는 영향

충북대학교 의과대학 신경외과학교실

이건호 · 임병철 · 민경수 · 이무섭 · 김영규 · 김동호

### The Impact of Hyperglycemia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

Geon Ho Lee, MD, Byeong Cheol Rim, MD, PhD, Kyung Soo Min, MD, PhD,  
Mou Seop Lee, MD, PhD, Young Gyu Kim, MD, PhD and Dong Ho Kim, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

**Objective:** According to a recent study, strict control of serum glucose level in patients result in decreased morbidity and mortality. But the clinical relationship of hyperglycemia in patients with severe traumatic brain injury (TBI) are controversial. So the purpose of this study was to evaluate the impact of hyperglycemia in patients with severe TBI. **Methods:** The authors performed a retrospective 68 chart reviews of severe TBI [Glasgow Coma Scale (GCS), score  $\leq 8$ ] who were admitted to the department of neurosurgery from January 2007 to December 2009. The age, sex, GCS score, injury severity score (ISS), initial serum blood glucose level, abbreviated injury score (AIS) head, length of stay in intensive care unit (ICU), body mass index (BMI) infection morbidity and mortality were measured. The patients were divided into two groups by their serum glucose level ( $<200$  mg/dL,  $\geq 200$  mg/dL). Patients with diabetes mellitus or below age of 18 was excluded from the study. **Results:** Patients' age was from 19 to 84 years with a mean age of  $53.7 \pm 19.17$  years. There were 44 males (64.7%) and 24 females (35.3%). The average of GCS score was  $5.3 \pm 1.8$ , ISS was  $37.2 \pm 8.3$ , AIS was  $5.3 \pm 0.7$ . Length of stay in ICU was  $14.6 \pm 16.8$  days, BMI was  $22.3 \pm 2.9$  and the average of serum blood glucose level was  $197.4 \pm 72.9$  mg/dL. Infection rate was 25% and death rate was 48.5%. Hyperglycemic group ( $\geq 200$  mg/dL) had higher infection morbidity (13.2 vs. 11.7%,  $p < 0.01$ ) and mortality (28.0 vs. 20.1%,  $p < 0.01$ ) compared to nonhyperglycemic group. Univariate analysis showed that GCS score, length of ICU stays and hyperglycemia ( $\geq 200$  mg/dL) was associated with infection morbidity and mortality ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** Initial hyperglycemia ( $\geq 200$  mg/dL) is associated higher infection morbidity and mortality in patients with severe TBI. Strict control of early blood glucose level may be an important factor to improve outcomes of severe traumatic brain injury patients. (J Kor Neurotraumatol Soc 2010;6:23-26)

**KEY WORDS:** Hyperglycemia · Traumatic brain injury · Prognosis.

## 서 론

심한 신경학적 손상을 야기하는 심각한 외상성 뇌손상

Received: May 10, 2010 / Revised: May 10, 2010

Accepted: May 18, 2010

Address for correspondence: Dong Ho Kim, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Chungbuk National University College of Medicine, 410 Seongbong-ro, Gaesin-dong, Heungdeok-gu, Cheongju 361-711, Korea

Tel: +82-43-269-6087, Fax: +82-43-273-1614

E-mail: dhkim@chungbuk.ac.kr

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2008.

환자에서 당뇨병이 없음에도 불구하고 초기 고혈당 소견을 보이는 경우가 종종 있다.<sup>1,6)</sup> 이는 외상에 대한 이차적인 반응으로 인해 인슐린에 길항작용을 하는 노르에피네프린, 에피네프린 그리고 도파민 등의 카테콜아민의 분비가 증가하기 때문으로 알려져 있다.<sup>1,3)</sup> 몇몇 저자의 연구에서는 고혈당 소견을 보이는 환자에서 더 낮은 GCS 점수(Glasgow Coma Scale score)와 더 낮은 신경학적 예후를 보인다고 알려져 있다.<sup>4,8,14,17)</sup> 이는 고혈당이 신경학적 손상을 악화시키는 원인으로서 지속적인 혐기성 대사를 통해 세포 내의 산성화와 젖산 분비의 축적을 야기하고 일시적인 국소적인 허혈 상태를 유발하기 때문이라고

알려져 있다.<sup>7,9)</sup> 또 심한 두부 외상을 받은 환자에서 철저한 혈당 조절이 낮은 이환율과 사망률을 초래한다고 보고되고 있다.<sup>5,11-13,21)</sup> 하지만 심한 두부 외상 후에 발생한 고혈당 소견과 그에 따른 신경학적 예후에 대한 상관관계는 아직도 논란의 여지가 있다. 따라서 저자들은 심한 두부 외상 환자에서 발생한 고혈당 소견과 그에 따른 신경학적 예후를 알아보고 또 고혈당 소견으로 인한 이환율과 사망률과의 상관관계에 대해 조사함으로써 심각한 외상성 뇌손상 환자에서 고혈당이 미치는 영향에 대해 알아보고자 이 연구를 진행하였다.

## 대상 및 방법

2007년 1월부터 2009년 12월 까지 3년 동안 중환자실에 입원한 외상성 뇌손상 환자 중 GCS 점수가 8점 이하인 환자 97명 중 당뇨병의 과거력이 있는 환자와 18세 미만의 환자를 제외한 내원 초기에 혈당 검사를 시행한 환자 68명을 대상으로 하였다. 후향적 연구 방법을 통해 의무 기록을 분석 하였으며 대상 환자들의 나이, 성별, GCS 점수, 손상중증점수(injury severity score: ISS), 두부 약식 상해 등급(abbreviated injury scale head: AIS head), 중환자실 입원기간, 비만도(body mass index: BMI), 입원 중 감염, 사망 등에 대해 조사하였다. 혈당은 입원 후 3시간 이내에 정맥혈로 채취한 혈당을 조사하였으며

**TABLE 1.** General characteristics of patients (n=68)

Factor	Mean±standard deviation
Age (years)	53.7±19.17
ISS	37.2± 8.3
AIS head	5.3± 0.7
GCS score	5.3± 1.8
ICU length of stay (day)	14.6±16.8
Serum glucose level (mg/dL)	197.4±72.9
BMI	22.3± 2.9

ISS: injury severity score, AIS: abbreviated injury scale, GCS: Glasgow Coma Scale, ICU: intensive care unit, BMI: body mass index

**TABLE 2.** Comparison of patients according to serum glucose level

Characteristics	Serum glucose level (mg/dL)		
	<200 (Mean±SD) (n=39)	200≥ (Mean±SD) (n=29)	p-value
Age (years)	51.3±20.1	56.9±17.8	0.24
ISS	35.7± 8.3	39.3± 8.0	<0.01
AIS head	5.3± 0.7	5.3± 0.8	<0.01
GCS score	6.2± 1.8	5.0± 1.8	<0.01
ICU length of stay (day)	13.6±16.9	15.9±17.3	<0.01
BMI	22.3± 3.0	22.4± 2.7	0.92

ISS: injury severity score, AIS: abbreviated injury scale, GCS: Glasgow Coma Scale, ICU: intensive care unit, BMI: body mass index

대한당뇨병학회에서 제시하는 당뇨병의 기준 중 무작위 혈당이 200 mg/dL을 기준으로 나누어 조사하였다.<sup>10)</sup> 손상중증점수(ISS)는 신체를 6부위로 구분하여 각 부위의 중증도를 1에서 5까지 나타낸 약식상해등급을 구한 다음 6부위의 AIS 중 상위 3부위 점수를 각각 제곱한 값의 합으로 하였으며 외상 환자의 예후를 예측하는 가장 보편적인 손상 지표로 알려져 있다.<sup>18)</sup> 감염은 폐렴, 요로감염, 수술 부위 감염, 혈관염, 패혈증 등을 모두 포괄하였다. 분석 결과에 대한 통계학적 검정은 혈당의 비교에 대해서는 t-test와 Chi-square test를 이용하여 비교하였으며, 감염에 대한 이환율과 사망률에 대한 영향에 대한 요인에 대해서는 로짓 회귀 분석법(logistic regression analysis)를 이용하였으며 통계학적 처리는 SPSS 12.0 K for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. p 값이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의한 것을 판정하였다.

## 결 과

환자의 연령 분포는 19세에서 84세까지로 평균 나이는 53.7±19.17세였으며, 남자가 44명 (64.7%), 여자가 24명 (35.3%)이었다. GCS점수의 평균은 5.3±1.8점, 손상중증점수는 평균 37.2±8.3점, 두부(head) 약식상해등급의 평균은 5.3±0.7점, 중환자실 재원 기간의 평균은 14.6±16.8일, 비만도의 평균은 22.3±2.9, 혈당의 평균은 197.4±72.9 mg/dL이었으며 감염률은 25%, 사망률은 48.5%를 보였다 (Table 1). 고혈당은 대한당뇨병학회에서 제시하는 당뇨병의 기준 중 무작위 혈당이 200 mg/dL을 기준으로 설정했으며 각각의 그룹의 나이, GCS점수, 손상중증점수, 두부약식상해등급, 중환자실 재원기간, 비만도 등을 비교하였다. 혈당이 200 mg/dL 미만인 그룹은 39명, 200 mg/dL 이상인 그룹은 29명이었다. 두 그룹 간의 비교에서 혈당이 보다 높은 그룹에서 GCS점수가 더 낮았으며, 손상중증점수가 더 높았고, 중환자실 재

**TABLE 3.** Infection morbidity and mortality of patients according to serum glucose level

Characteristics	Serum glucose level (mg/dL)		p-value
	<200 (%) (n=39)	200 ≥ (%) (n=29)	
Infection morbidity	11.7	13.2	<0.01
Mortality	20.1	28	<0.01

**TABLE 4.** Correlation between variables and infection morbidity and mortality on univariate logistic regression

Characteristics	Infection morbidity		Mortality	
	Odd ratio (95% confidence interval)	p-value	Odd ratio (95% confidence interval)	p-value
Age (years)	1.04 (1.01, 1.08)	<0.01	1.01 (0.97, 1.02)	0.82
ISS	1.47 (1.49, 4.51)	0.48	1.05 (0.99, 1.06)	0.88
ISS head	0.40 (0.12, 1.30)	0.12	0.71 (0.70, 0.89)	0.12
GCS score	2.06 (1.66, 6.43)	<0.01	1.07 (1.02, 1.22)	<0.01
ICU length of stay (day)	1.07 (1.02, 1.12)	<0.01	1.93 (1.88, 1.98)	<0.01
BMI	1.37 (0.46, 4.12)	0.58	1.80 (0.69, 4.71)	0.23
Serum glucose level (≥200 mg/dL)	1.74 (0.58, 5.27)	<0.01	1.98 (1.38, 2.58)	<0.01

ISS: injury severity score, AIS: abbreviated injury scale, GCS: Glasgow Coma Scale, ICU: intensive care unit, BMI: body mass index

원 기간이 더 높았으며 통계학적으로 모두 유효하였다 ( $p<0.01$ ). 그러나 평균 나이와 두부약식상해등급 및 비만도에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 고혈당과 감염에 대한 이환율 및 사망률의 관계에서는 혈당이 200 mg/dL로 높은 그룹에서 감염에 대한 이환율이 모두 높았다 (Table 3). 고혈당과 감염에 대한 이환율과의 관계에 대해서는 여러 변수에 대한 영향을 보정하기 위해 로짓 회귀 분석을 사용하였으며 나이, GCS점수 및 중환자실 재원기간, 혈당이 200 mg/dL 이상 등의 변수에서 감염에 대한 이환율에 유의한 관련성을 보였다 (Table 4). 고혈당과 사망률의 관계에서는 혈당이 200 mg/dL로 높은 그룹에서 사망률이 높았다 (Table 3). 고혈당과 사망률에 대한 관계에 대해 시행한 로짓 회귀 분석에서는 GCS 점수 및 중환자실 재원기간, 혈당이 200 mg/dL 이상인 변수에 대해서 사망에 대한 유의한 관련성을 보였다 (Table 4).

## 고 찰

이번 연구를 통해서 저자들은 특히 GCS점수 8점 이하의 심한 외상성 뇌손상 환자에서 고혈당 소견, 즉 혈당이 200 mg/dL 이상일수록 감염에 대한 이환율이 높아지고 사망률이 증가함을 관찰했다. 고혈당과 심한 두부 외상과의 연관성은 이전의 많은 연구에서 밝힌 바 있다. 하지만 중요한 점은 고혈당 소견이 심한 두부 외상 환자에서 신경학적 예후를 더 악화시킨다는 사실과 그로 인해 고혈당에 대한 치료적 의미가 매우 중요하다는 것이다.

여러 동물 및 임상 연구를 통해 심한 외상 모델에서 고혈당 소견을 보일수록 더 나쁜 신경학적 예후를 보이는 연구는 종종 있다. 먼저 Rosner 등<sup>20)</sup>의 연구에서 실험용 고양이 모델을 이용해 두부 외상 모델을 만든 그룹에서 혈당이 상승한 결과를 볼 수 있으며 고혈당 소견이 증가된 카테콜아민과 연관성이 있다고 밝힌 바 있다. 또 D'Alecy 등<sup>6)</sup>의 연구에서 실험용 개 모델을 이용해 5% 포도당 수액을 주사한 그룹과 그렇지 않은 그룹을 비교했을 때 심정지 유발 24시간 후 5% 포도당 수액을 주사한 그룹에서 더 안 좋은 신경학적 결과를 초래했다는 보고가 있다. Longstreth와 Inui<sup>14)</sup>의 연구에서는 430명의 심정지 환자에서 처음 입원 평균 혈당이 높은 그룹에서 더 안 좋은 신경학적 예후를 보였다고 한다. Pulsinelli 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 허혈성 뇌졸중으로 입원한 환자군 중 초기 입원 혈당이 120 mg/dL 이상인 그룹에서 의미 있게 신경학적 예후가 더 좋지 않음을 보고한 예가 있다. Merguerian 등<sup>17)</sup>의 연구에서는 두부 외상 환자에서 혈당이 270 mg/dL 이상인 그룹에서 더 높은 사망률을 보였다는 보고가 있다.

비록 이러한 고혈당 소견이 신경학적 예후에 미치는 영향에 대해서는 확실히 밝혀진 이론은 없지만 대부분의 연구의 공통점은 고혈당으로 인해 락테이트(lactate)의 축적과 수소 이온의 증가로 이어지는 혐기성 대사 작용으로 인해 세포내 산성화가 일어나고 세포 내 칼슘 축적의 활성화 및 지방 분해, 세포 독성 지방산과 글루탐산의 방출 등이 일어나 결론적으로 신경세포들의 파괴를 유발한다는 것이다.<sup>9)</sup>

또 심한 외상 후에 종종 발생하는 고혈당 소견은 이차

적인 스트레스에 의한 반응으로 알려져 있으며 이는 극심한 교감 신경계의 활성화에 의해 발생한 증가된 카테콜아민과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.<sup>2,15)</sup> 카테콜아민은 외상과 스트레스 후에 인슐린의 분비를 억제하고 글루카곤의 분비를 증가시킨다.<sup>1,3)</sup> 정상적인 호기성 대사 과정에서는 포도당은 피루브산(pyruvate)으로 변환되고 크렙(Kreb) 고리를 통해 에너지 즉 아데노신삼인산(adenosin triphosphate: ATP)을 얻는다. 그러나 산소가 부족한 상황에서는 피루브산이 락테이트로 변환되고 락테이트의 증가로 인해 뇌 세포의 산도가 낮아짐으로써 세포 손상을 입는다.<sup>9)</sup>

본 연구는 후향적 연구이기 때문에 여러 편향(bias)에 대한 한계점이 있다. 먼저 환자군의 그룹에 대해서 먼저 GCS점수 8점 이하를 기준으로 삼았기 때문에 GCS점수 8점 이상의 모든 외상성 뇌손상 환자군의 집단에 대해 표본을 축소화한 한계가 있다. 또 처음 입원하였을 때의 환자군의 다양한 수액 주사에 대한 적절한 통제가 이루어지지 않은 면이 있다. 즉, 5% 포도당 용액 또는 0.9% 생리 식염수 용액 또는 총비경구영양공급제 등에 대한 통제가 이루어지지 않았다. 또 중환자실 재원 기간을 기준으로 삼았기 때문에 환자의 총 입원 기간 동안의 신경학적 예후에 대한 추적 관찰이 충분히 이루어지지 않은 면이 있다. 이러한 한계점으로 인해 본 연구가 고혈당 소견과 신경학적 예후와의 인과관계를 명확하게 증명할 수는 없다 하더라도 고혈당과 두부 외상에 관련된 여러 연구의 이론을 뒷받침하는 자료로써 의의가 있다.

## 결 론

본 후향적 연구에서는 GCS점수가 낮은 심한 외상성 뇌손상 환자에서 초기 고혈당 소견을 보일수록 손상중증점수가 높았고, 중환자실 재원일수가 길었으며 감염에 대한 이환율이나 사망률이 높았다. 따라서 심한 외상성 뇌손상 환자에서 초기 혈당 소견을 통해 환자의 예후를 판단하는 하나의 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 생각되며 적극적인 혈당 조절을 통해 환자의 신경학적 예후의 호전 또한 기대할 수 있을 것이다. 마지막으로 환자들의 외상성 뇌손상 환자들의 혈당과 환자의 예후에 대한 관련성에 대해 지속적인 추적관찰 및 전향적 연구가 앞으로 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어:** 고혈당 · 외상성 뇌손상 · 예후.

## REFERENCES

- 1) Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 200;264-281, 1984
- 2) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426-2432, 2001
- 3) Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG. Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 8:10-14, 1981
- 4) Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma* 55: 1035-1038, 2003
- 5) Combs DJ, Reuland DS, Martin DB, Zelenock GB, D'Alecy LG. Glycolytic inhibition by 2-deoxyglucose reduces hyperglycemia-associated mortality and morbidity in the ischemic rat. *Stroke* 17: 989-994, 1986
- 6) D'Alecy LG, Lundy EF, Barton KJ, Zelenock GB. Dextrose containing intravenous fluid impairs outcome and increases death after eight minutes of cardiac arrest and resuscitation in dogs. *Surgery* 100:505-511, 1986
- 7) Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 21:438-443, 1987
- 8) Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 58:47-50, 2005
- 9) Kalimo H, Rehncrona S, Söderfeldt B, Olsson Y, Siesjö BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 2. Histopathology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1:313-327, 1981
- 10) Kim HM, Kim DJ, Jung IH, Park C, Park J. Prevalence of the metabolic syndrome among Korean adults using the new International Diabetes Federation definition and the new abdominal obesity criteria for the Korean people. *Diabetes Res Clin Pract* 77:99-106, 2007
- 11) Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 56:1058-1062, 2004
- 12) Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 75:545-551, 1991
- 13) Lannoo E, Van Rietvelde F, Colardyn F, Lemmerling M, Vandeckerckhove T, Jannes C, et al. Early predictors of mortality and morbidity after severe closed head injury. *J Neurotrauma* 17:403-414, 2000
- 14) Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 15:59-63, 1984
- 15) McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17:107-124, 2001
- 16) McNamara JJ, Molot M, Stremple JF, Sleeman HK. Hyperglycemic response to trauma in combat casualties. *J Trauma* 11:337-339, 1971
- 17) Merguerian PA, Perel A, Wald U, Feinsod M, Cotev S. Persistent nonketotic hyperglycemia as a grave prognostic sign in head-injured patients. *Crit Care Med* 9:838-840, 1981
- 18) Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma* 29:1664-1666, 1989
- 19) Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74:540-544, 1983
- 20) Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 61:76-86, 1984
- 21) Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 55:33-38, 2003