

지역사회 거주하는 노인에서 동맥경직도와 인슐린저항성이 인지기능에 미치는 영향

이지원¹, 임지애², 박기덕³, 이해리⁴, 심재용⁴, 이덕철⁵

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상시험센터, ²미즈메디병원 진단검사의학과, ³연세대학교 의과대학 세브란스병원 재활의학교실, ⁴연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학교실, ⁵연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학교실

Impact of Arterial Stiffness and Insulin Resistance on Cognitive Function in Community-Dwelling Elderly People

Ji Won Lee, M.D.¹, Jee Aee Im, Ph.D.², Ki Deok Park, M.D.³, Hye Ree Lee, M.D. Ph.D.⁴, Jae Yong Shim, M.D. Ph.D.⁴, Duk Chul Lee, M.D. Ph.D.⁵

¹Department of Clinical Trial Center, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ²Department of Laboratory Medicine, MizMedi Hospital, ³Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, ⁴Department of Family Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, ⁵Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The present study was undertaken to evaluate the impact of arterial stiffness and insulin resistance on cognitive function in community-dwelling elderly people.

Methods and Results: Cognitive function and arterial stiffness were assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) and measurement of the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), respectively. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated for each subject. The cross-sectional association of the MMSE score, baPWV and HOMA-IR was studied in 172 subjects (87 men, 85 women). The baPWV was significantly increased in the impaired MMSE group (MMSE score <26, n=97) than in the normal MMSE group (MMSE score ≥26, n=75) (1843.97 ± 456.55 vs 1727.48 ± 363.96 cm/s, P < 0.05). In multiple regression analysis, HOMA-IR and baPWV level were independently and significantly associated with the MMSE score.

Conclusion: In elderly people, arterial stiffness and insulin resistance are strong predictor of cognitive function independent of age, sex, amount of education and traditional cardiovascular risk factors. Our findings suggest that measures of insulin resistance and arterial stiffness, such as baPWV, may be used as a clinical marker for predicting cognitive decline in older individuals.

Key Words: Arterial stiffness, Pulse wave velocity, Insulin resistance, Cognitive function, Elderly

교신저자: 이덕철, 서울시 서대문구 성산로 250, ☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학과

Tel: 02-2228-2331, Fax: 02-362-2473, E-mail: faith@yuhs.ac

본 연구는 2007년도 대한임상노인의학회 연구비 지원에 의해 이루어짐.

서 론

인지기능 저하는 노인에게 일어나는 주요한 신경학적 증상으로 기억력, 판단력의 저하와 다양한 행동, 정신증상을 동반하여 일상생활의 장애를 일으키며, 개인 삶의 질의 저하와 가족 및 사회적 부담이 커져 사회의 중요한 현안이 되고 있다.¹⁾

국내 인구는 급속한 속도로 노령화가 진행되어 이미 2000년을 기점으로 고령화 사회에 진입하였고 2019년에는 고령사회, 2026년에는 초고령 사회로 진입할 것을 전망하고 있다. 이와 맞물려 현재 10%가 넘는 유병률을 가진 치매는 향후에도 지속적으로 증가하여 치매로 인한 질병부담은 계속 늘어날 전망이다.²⁾ 이를 해결하기 위해서는 인지기능 장애의 조기발견 및 조기 치료를 위한 의학적 원인규명이 매우 시급한 과제이지만 아직 기억력 및 인지기능 저하를 예견할 수 있는 조절 가능한 위험인자에 대해서는 명확히 잘 알려져 있지 않다.

최근 심혈관 위험인자는 인지기능 저하와 치매의 병인에 관여한다고 알려지면서, 치매는 고전적인 심혈관 위험인자인 고혈압, 흡연, 고지혈증, 당뇨병 등이 복합적으로 동반된 혈관질환으로 여겨지고 있다.³⁾ 동맥경화가 발생한 부위는 뇌혈류의 감소로 알츠하이머 치매 뿐 아니라 혈관성 치매가 쉽게 발생하며, 여러 역학연구는 동맥경화의 다양한 지표들과 치매가 관련 있다고 보고하고 있다.⁴⁾ 하지만, 심혈관 질환이 있을 경우 초기에 이미 인지기능 장애가 있다는 일부 보고가 있기는 하나^{4,6)} 현재까지 치매가 아닌 일반 인구집단에서 동맥경화와 뇌기능의 연관성을 밝힌 연구는 거의 없는 실정이다.

동맥맥파속도(pulse wave velocity, PWV)는 동맥의 경직도(arterial stiffness)를 나타낼 뿐 아니라 혈관 손상의 심각도를 반영하는 지표라고 알려져 있는데⁷⁾, 연령 및 다른 보편적인 동맥경화의 위험인자와는 독립적으로 심혈관 질환의 강력한 예측인자이며⁸⁾, 사망률을 예측할 수 있을 것^{9,13)}으로 보고되고 있다. 동맥맥파속도의 증가는 동맥 경직도를 증가시키고 이는 심실에 부담을 주어 심박출량을 감소 및 심근의 산소 요구량을 증가시키고 동맥벽에 스트레스를 가하여 동맥경화를 촉진시킨다.^{14,15)} 또한 동맥맥파속도는 연령 증가와 함께 증가하며, 고혈압, 내당능장애 등과 연관이 있다.^{16,17)}

일반적으로 경동맥-대퇴 동맥맥파속도(carotid-femoral PWV)가 동맥경직도 측정을 위해 많이 쓰이는 방법이지만 정확하게 동맥 위에 트랜스듀서를 위치해야 하는 어려움과 침습적인 방법 때문에¹⁸⁾ 최근에는 이를 대체하여 간편하면서도 재현성이 뛰어나고 대동맥 동맥맥파속도와 상관성이 좋은 상완발목맥파속도(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)를 일반 인구집단 대상으로 심혈관 질환의 스크리닝 목적으로 널리 사용하고 있다.^{19,20)} 증가된 baPWV는 조기의 동맥경화를 반영할 뿐 아니라 이완기 심부전을 나타낸다고 알려져 있다.²¹⁾

또 하나의 인지기능과 관련한 최근의 관심은 인슐린 저항성이다. 여러 역학 연구는 인슐린 저항과 관련 있는 공복혈당장애, 당뇨병 등이 있으면 인지기능이 저하되어 알츠하이머 질병을 비롯한 치매에 걸리기 쉽다고 보고하고 있으며²²⁾, 인슐린 저항성을 특징으로 하는 대사증후군이 있는 사람들은 건강한 사람과 비교하여 치매에 더 잘 걸린다고 알려져 있다.²³⁾ 과거 대뇌는 인슐린에 둔감한 장기로 여겨졌지만, 최근에는 인슐린이 대뇌작용 조절에 여러 영향을 미친다는 동물 실험 결과와 더불어²⁴⁾ 인지기능에 중요한 대뇌 영역인 해마(hippocampus)를 비롯하여 시상하부(hypothalamus), 편도(amygdale), 전두엽(frontal cortex)에 상당량의 인슐린과 인슐린 수용체가 존재함이 밝혀졌다.²⁵⁾ 정상적인 생리상태에서 적정량의 인슐린은 두뇌의 혈당이용과 기억력을 증진시키는 것으로 알려져 있지만²⁶⁾, 연령이 증가하면서 생기는 인슐린 저항성 증가와 혈당

이용 저하로 인한 에너지 대사 이상은 인지기능 저하를 일으키고, 특히 초기 인지기능 저하와 관련된 전전 두엽 부위와 관련 있는 것으로 알려져 있다.²⁷⁾ 더불어 동물실험에서 인슐린 민감도를 높이는 Peroxisome-proliferator-activated receptors gamma의 사용은 인지기능에 긍정적인 영향을 미쳤다.²⁸⁾ 이는 정확한 메커니즘은 잘 알 수 없으나 고인슐린혈증이나 인슐린 저항이 인지기능 저하의 핵심적인 요인일 가능성을 의미한다.^{29,30)}

하지만 인지기능과 인슐린 저항에 대한 연구는 치매환자를 대상으로 한 제한된 연구 결과만이 있고 지역사회에 거주하는 치매가 아닌 노인들의 연구결과는 없으며, 특히 동맥경직도와 인슐린 저항성을 함께 본 연구는 없었다.

따라서 본 연구에서는 지역사회에 거주하는 노인을 대상으로 인지기능 저하와 관련된 요인 중 최근 관심이 대상이 되고 있는 인슐린저항성과 동맥경직도의 관련성에 대해 알아보고, 이를 통해 노인의 인지기능 장애의 조기발견을 위한 원인 규명의 기초자료를 제공하고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

2007년 4월부터 8월까지 서울과 수도권 내에 위치한 노인 복지관을 방문하여 거동이 가능하고 본 연구에 동의하는 60세 이상의 남녀 172명을 대상으로 하였다. 임상적으로 치매가 있거나 의심되는 경우(DSM-IV 기준), 일상생활 수행에 있어서 어떠한 문제점이라도 있는 경우, 문진자와 의사소통이 안 되는 경우, 인지기능 저하에 영향을 줄 수 있는 뇌혈관 질환, 부정맥, 우울증, 갑상선 기능 저하, 암의 병력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외시켰다.

2. 문진

연령, 흡연 유무, 음주력, 교육 정도, 과거 질병력, 현재 복용하고 있는 약물을 확인하였다. 흡연은 현재 시점에서 흡연을 하는 사람으로, 습관적인 음주자는 일주일에 세 번 이상 음주를 하는 군으로 정의하였으며, 교육수준은 정규 교육 수학 연수를 조사하였다. 우울은 한국어판 단축형 노인우울척도(GDSSF-K) 설문은 인터뷰를 하면서 작성하게 하였다. 일상생활 기능은 일상생활활동(activity of daily living, ADL) 설문을 시행하였다.

3. 인지기능 평가

인지기능 평가 도구는 1975년 미국의 Folstein 등³¹⁾이 개발하여 현재까지 개발된 검사도구 중 방법이 간편하고 민감도와 특이도가 높다고 알려진 간이 정신상태 검사(Mini Mental State Examination, MMSE)를 우리나라에서 번역하여 신뢰도와 타당도가 만족스럽다는 것이 입증된 KMMSE를 사용하였다. MMSE는 다른 검사들과의 상관관계가 높을 뿐만 아니라 뇌전산화 단층 촬영상의 병변 정도와 상관관계가 높다고 알려져 있다.³²⁾ 인지기능 평가는 12문항에 총 30점 만점으로 구성되어 있으며 지남력(orientation), 기억 등록(registration), 기억회상(recall), 주의 집중 및 계산(attention and calculation), 언어 기능(language), 이해 및 판단(reasoning and judgement) 등 6개 항목으로 구성되어 있으며, 1명의 의사가 직접 모든 대상자들에게 실시하였다.

4. 신체 계측 및 체성분 분석

신체계측은 가벼운 옷차림을 한 상태에서 신을 벗고, 체중과 키를 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한 자리까지 측정하였으며, 체질량지수(body mass index)는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다. 허리둘레는 직립자세에서 늑골의 가장 아래 부위와 골반장골능 사이의 가장 가는 부위를 측정하였으며 엉덩이 둘레는 엉덩이의 가장 굵은 부위를 측정하였다. 체지방량의 측정은 생체전기저항법(Bioimpedanceanalysis, In body 3.0, Biospace)을 이용하였다. 측정편이를 줄이기 위해 연구 대상 전체를 한 사람이 측정하였다.

5. 상완-발목 맥파 속도(baPWV)

상완-발목 맥파 속도는 용적-체적 변동 기록방식으로(form/ABI, Colin, Co. Ltd., Komaki, Japan) 측정하였다. 대상자가 앙와위 자세로 있는 동안 측정되었으며 측정 띠를 양쪽 상완과 발목에 감았다. 맥파 용적파형이 반도체 센서를 이용하여 상완과 발목에서 기록되었으며 적어도 5분 이상 휴식을 취한 후 측정하였다. 사지의 혈압은 oscillometric 방법을 사용하여 측정하였으며 이를 통해 ankle-brachial pressure index (ABI)가 자동으로 계산되었다. 우측 상완-발목 맥파속도(rt.baPWV), 좌측 상완-발목 맥파 속도(lt.baPWV)가 측정되었다. 우측 상완-발목 맥파 속도와 좌측 상완-발목 맥파 속도는 의미 있는 양의 상관관계에 있기에($r=0.91$, $P<0.0001$)³³⁾ 우리는 분석에서 평균 rt/lt baPWV를 이용하였다. 이 방법의 타당도는 이미 검증되었고³⁴⁾, 측정자에 따른 변동계수(coefficient variation, CV), 측정자 간 변동계수는 8.4%, 10.0%였다.

6. 혈액 검사

8시간 이상 금식한 후 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤, 공복 혈당은 비색법(colorimetry)을 이용한 ADVIA 1650 전자동 임상화학분석기(Bayer, terrytown, NY, USA)를 사용하였고, 저밀도 지단백(LDL)은 [총 콜레스테롤-(고밀도 지단백 콜레스테롤+중성지방/5)]로 계산하였다. C 반응단백은 COBAS INTEGRA 700을 이용한 particle enhanced immunoturbidometric method (Roche Diagnostic system, Basel, Switzerland)를 사용하여 측정하였다. 공복 인슐린은 화학발광면역분석(chemiluminescence immunoassay)을 이용한 Elecsys 2010 (Roche, Indianapolis, IN, USA) 장비로 분석하였다. 인슐린 저항은 homeostasis modelassessment of insulin resistance (HOMA-IR) 지표(공복 인슐린[U/ml]×공복혈당[mmol/L]/22.5)로 계산하였다.

7. 통계분석

KMMSE의 중위수에 따라 정상인지기능군과 인지기능저하군으로 나누고 신체 계측치, 체성분 구성, 혈액 검사, 병력, 흡연, 음주력, 교육 기간의 차이가 있는지 알아보기 위해 T 검정, 카이제곱 검정, 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank sum test)을 시행하였다.

인지기능과 상완발목맥파속도(baPWV), 인슐린저항성 및 심혈관 위험인자와의 연관성을 분석하기 위하여 피어슨 상관분석을 실시하였다. 성별, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 흡연력, 음주력, 교육정도를 통제하였을 때 인지기능에 독립적인 영향을 미치는 요인을 알아보기 위해 다중회귀분석을 이용하였다. 모든 분석은 SAS 9.1통계 패키지(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)를 이용하였고 P값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 인지기능 점수에 따른 인구사회학적 특징 및 혈액학적 검사의 비교

거동이 가능하고 본 연구에 동의하는 60세 이상의 남자 중 우울증이 의심되는 경우(단축형 노인우울척도 ≥ 6), 일상생활활동에 장애가 있는 경우(ADL 6점 미만), 과거에 뇌혈관 질환 부정맥, 갑상선 기능 저하, 암의 병력이 있거나 고혈압 당뇨병, 고지혈증의 약물이나 비타민 및 건강보조 식품을 복용하는 경우를 제외하고 남자 87명, 여자 85명을 대상으로 하였다.

대상자의 평균 나이는 71.70 ± 4.84 세였고, MMSE 값의 중위수에 따라 정상인지기능군(MMSE score ≥ 26 , n=75)과 인지기능저하군(MMSE score < 26 , n=97)으로 나누었을 때 인지기능저하군에서 baPWV 값이 유의하게 높았다(1843.97 ± 456.55 vs 1727.48 ± 363.96 cm/s, $P < 0.05$). 인슐린 저항성을 나타내는 HOMA-IR 값이나

Table 1. Clinical & metabolic characteristics of subjects

	All subjects (n=172)	Normal MMSE group (n=75)	Impaired MMSE group (n=97)
MMSE	25.84±2.51	27.96±1.02	24.21±2.05
Age (years)	71.70±4.84	71.40±5.60	71.95±5.73
Sex (M/F)	87/85	42/33	45/52
BMI (kg/m ²)	24.47±2.68	24.76±2.76	24.25±2.62
Waist circumference (cm)	80.29±7.63	80.95±7.84	79.78±7.46
Waist-hip ratio	0.87±0.06	0.87±0.06	0.87±0.06
Fat (%)	29.36±8.58	29.50±7.53	29.25±9.38
Systolic BP (mmHg)	135.00±14.90	135.51±14.77	134.61±15.08
Diastolic BP (mmHg)	77.90±9.14	77.63±9.45	78.10±8.95
Heart rate	69.88±11.29	69.33±10.57	70.30±11.85
Glucose (mg/dl)	96.15±27.75	94.03±18.80	97.79±33.07
Insulin (μ IU/m)	4.94 (2.99~7.42)	4.79 (3.18~7.47)	5.17 (2.97~7.18)
HOMA-IR	1.09 (0.66~1.76)	0.98 (0.64~1.74)	1.16 (0.70~1.79)
Total cholesterol (mg/dl)	190.01±33.17	191.73±33.71	188.88±33.22
Triglyceride (mg/dl)	106.0 (82.0~152.5)	100.0 (79.0~138.0)	118.0 (83.0~168.0)
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.84±10.8	51.33±12.48	48.69±9.20
LDL-cholesterol (mg/dl)	118.39±24.39	117.25±26.15	113.07±30.02
C-reactive protein (mg/L)	0.42 (0.1~1.6)	0.37 (0.11~0.90)	0.50 (0.13~2.03)
Mean pulse wave velocity (cm/s)	1,781.95±431.01	1,727.48±363.96	1,843.97±486.55*
Hypertension (%)	80 (46.51)	38 (50.67)	42 (43.30)
Lipidemia (%)	26 (15.12)	11 (14.67)	15 (15.46)
Current smoking (%)	8 (4.79)	6 (8.00)	2 (2.06)
Habitual alcohol intake (%)	16 (9.47)	5 (6.67)	11 (11.34)
Education ≥ 12 years (%)	144 (83.7)	60 (80.0)	84 (86.6)

MMSE: Mini-Mental State Examination, BMI: body mass index, BP: blood pressure, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein. Data shown as mean \pm SD or median with IQR (25th~75th percentile). P values are calculated by the t-test, Wilcoxon's rank sum test (continuous variables) or χ^2 -test (categorical variables). * $P < 0.05$ vs Normal MMSE group.

중성이방의 경우 통계적으로 의미는 없었지만 인지기능저하군에서 더 높은 경향을 나타내었다(Table 1).

2. 인지기능과 심혈관 위험인자와의 관련성

인지기능과 여러 심혈관 위험인자와의 관련성을 알아보기 위해 단순분석인 피어슨 상관분석을 시행하였을 때 KMMSE 값과 공복혈당, HOMA-IR, 중성이방, baPWV는 음의상관관계가 있었고, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 양의 상관성을 나타내었다(Table 2).

성별, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 흡연력, 음주력, 교육정도를 통제하였을 때 인지기능에 독립적인 영향을 미치는 심혈관 요인을 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였을 때 인슐린저항성을 나타내는 HOMA-IR과 baPWV만이 독립적인 연관성이 있는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 2. Correlations between MMSE score and metabolic risk factors

	MMSE score	
	R	P
Age	-0.08	0.29
BMI (kg/m ²)	-0.02	0.75
Waist circumference (cm)	-0.01	0.94
Fat %	0.34	0.63
Systolic BP (mmHg)	-0.01	0.96
Diastolic BP (mmHg)	-0.03	0.73
Heart rate (beats/min)	-0.03	0.75
Fasting glucose (mg/dl)	-0.05	0.49
Fasting insulin (μIU/ml)	-0.17	0.03
HOMA-IR	-0.17	0.03
Total cholesterol (mg/dl)	-0.01	0.95
LDL- cholesterol (mg/dl)	0.01	0.90
HDL cholesterol (mg/dl)	0.17	0.03
Triglyceride (mg/dl)	-0.17	0.03
C-reactive protein (mg/dl)	0.01	0.97
Mean pulse wave velocity (cm/s)	-0.19	0.02

MMSE: Mini- Mental State Examination, BMI: body mass index, BP: blood pressure, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein. Coefficients (r) and P values are calculated by the Pearson correlation model.

Table 3. Step-wise multiple linear regression analysis to identify clinical variables associated with MMSE score as a dependant variable.

Variables	Parameter estimate	SE	F-value	P value
HOMA	-0.26	0.10	6.79	0.01
baPWV	-0.01	0.01	4.33	0.04

All variables left in the model are significant at the 0.15 level. No other variable met the 0.15 significance level for entry into the model. R²=0.13. Variables included in the step-wise model: age, sex, BMI, waist circumference, systolic BP, diastolic BP, fasting glucose, HOMA-IR, HDL-cholesterol, TG, LDL-cholesterol, C-reactive protein, Mean pulse wave velocity, smoking, alcohol habit, and amount of education.

토 의

노인 인구의 증가와 함께 인지기능 장애의 조기발견 및 치료를 위한 관심은 증대하고 있으나 아직 기억력 및 인지기능 저하를 예견할 수 있는 조절 가능한 위험인자에 대해서는 명확히 잘 알려져 있지 않다. 이에 본 연구에서는 거동이 가능하며 치매가 없는 지역사회에 거주하는 노인을 대상으로 연령이 증가함에 따라 함께 동반되는 동맥경직도의 증가, 인슐린저항성의 증가 및 인지기능 저하의 관련성을 함께 살펴보고자 하였다.

본 연구의 주요 내용은 첫째, 여러 혼란변수를 보정한 후 baPWV로 측정된 동맥경직도와 인지기능 사이에 독립적인 연관성이 있다는 것이다. 이제까지 노인에게 일어나는 인지기능 저하는 크게 뇌졸중과 동반된 혈관성 치매와 퇴행성 신경질환인 알츠하이머 병으로 대변되는 두 가지 병인 때문이라고 알려졌으나, 최근에는 두 병인이 혈관 손상이라는 공통된 병리소견을 가지고 있고 비슷한 신경학적 증상을 나타내어 구분이 어렵다고 알려져 있다.³⁵⁾ 증가된 동맥맥파속도는 혈관의 구조적, 기능적 변화를 일으켜 동맥경직도의 증가를 반영하는데³⁶⁾ 본 연구의 결과는 혈관질환과 치매의 관련성에 대한 기존의 연구를 뒷받침하며^{37,38)} 뚜렷한 인지기능 저하가 없는 노인을 대상으로 하였을 때에도 동맥경화가 조기의 인지기능저하의 병인에 관여할 가능성을 의미한다. 동맥경화와 인지기능을 연결하는 가능한 메커니즘으로는 미세혈관의 동맥경화나 lipohyalinosis는 lacunae, 백색질의 지속적인 저혈류를 일으켜 임상적으로 발현되지 않는 인지기능 저하로부터 치매로 발전될 수 있으며³⁹⁾ 대뇌 미세혈관의 amyloid angiopathy, 내피세포층과 평활근의 변형, basal lamina 층이 좁아지거나 섬유화가 일어나는 모든 변화는 혈액 뇌장벽의 기능에 변화를 주어 단백질질의 혈관 밖 유출을 증가시켜 뇌실질에 β -amyloid 축적을 가져오고 인지기능 저하를 가져올 수 있다.^{40,41)} 또한 최근에는 내피세포의 NO가 동맥맥파속도의 조절에 관여하며 산화적인 스트레스가 혈관성 치매나 알츠하이머 질병에 관련된다고 밝혀졌다.⁴²⁾

본 연구의 또 하나의 주된 내용은 인슐린 저항성과 인지기능이 독립적인 연관성이 있다는 것이다. 인슐린 저항성과 인지기능 관련에 대한 메커니즘은 아직까지 분명하게 밝혀지진 않았지만 고인슐린혈증이 있으면 neuron의 에너지 대사에 손상이 온고, 말초의 인슐린 저항성으로 인해 이차적으로 생기는 glucose 이용 저하와 에너지 대사저하는 다른 어떤 조직보다도 대뇌의 피질에서 크다고 보고된다.^{43,44)} 인슐린 신호전달 체계의 이상이 생기면 알츠하이머 치매에 핵심적인 역할을 하는 amyloid β -peptide 대사에 이상이 생기고, amyloid가 침착되며, tau 단백질의 인산화가 증가하는데, 이는 amyloid β -peptide를 분해하는 insulysin이 고인슐린혈증이나 인슐린저항성이 있을 때 amyloid β -peptide보다 인슐린에 더 잘 결합하기 때문이라고 알려져 있다.^{45,46)} 고인슐린혈증은 대뇌의 염증반응을 증가시키고 신경세포와 신경아교세포에서 F2 IsoProstane 생성하는데 이는 amyloid β -peptide의 증가와 관련이 있다.⁴⁷⁾

본 연구는 단면연구이므로 원인과 결과를 밝힐 수 없는 단점이 있고, 뇌 이미지 검사를 시행하지 못하였기에 실제적인 미세혈관 손상의 범위를 알 수 없고 동맥경직도가 아닌 다른 이차적인 원인에 의한 미세혈관 손상과 인지기능 저하의 관련성을 배제 할 수 없는 단점이 있다. 하지만 뇌혈관은 동맥경직도 증가에 의한 미세혈관 손상을 가장 쉽게 받을 수 있는 혈관의 하나이고, 단면연구의 단점을 보완하기 위해 혼란 변수로 영향을 줄 수 있는 약물복용이나 생활습관을 보정하였고, 한 사람의 숙련된 의사가 인지기능 검사를 시행하고 동맥경직도 측정도 한 사람이 담당하였다. 또한 MMSE 검사는 교육 수준의 영향으로 정확한 인지기능을 반영하지 못할 가능성과 24~26점을 cut off point로 하였을 때 치매를 선별한 가능성이 낮기는 하지만⁴⁸⁾,

MMSE 검사는 이러한 단점에도 불구하고 인지기능을 선별하는 가장 보편화된 방법이며⁴⁹⁾ 본 연구에서는 교육수준의 영향을 보정하였다.

결론적으로 지역사회에 거주하는 거동이 가능한 노인에서 비침습적으로 측정된 동맥경직도 및 인슐린 저항의 지표와 인지기능 저하는 관련이 있고, 동맥구조의 기능적인 변화와 인슐린 저항은 조기의 인지기능의 병인에 관여, 인지기능 저하를 예측할 수 있는 유용한 임상적 지표가 될 것으로 기대한다. 특히 baPWV와 HOMA-IR로 측정된 인슐린 저항성은 비 침습적인 방법, 특별한 기술이 필요 없는 높은 재현성, 시간소요가 적은 장점이 있어 심혈관 질환이나 당뇨병의 예방과 함께 인지기능 저하를 예방 할 수 있는 선별검사에 더 유용할 것으로 기대된다. 앞으로 동맥경직도를 향상시키는 중재요법이나 인슐린저항성을 개선할 수 있는 생활 양식의 변화가 인지기능저하를 막을 수 있는 효과적인 전략이 될 수 있는지에 대한 후속 연구가 필요하다.

참고문헌

1. 박종한. 치매의 조기진단. 가정의학회지 2004;25:653-60.
2. 통계청. 장애인구추계 결과. 2001.
3. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. Stroke 2002;33:1152-62.
4. van Oijen M, de Jong EJ, Witteman JC, et al. Atherosclerosis and risk for dementia. Ann Neurol 2007;61:403-10.
5. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. Neurobiol Aging 2007;28:477-83.
6. Paul RH, Gunstad J, Poppas A, et al. Neuroimaging and cardiac correlates of cognitive function among patients with cardiac disease. Cerebrovasc Dis 2005;20:129-33.
7. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML. Association between arterial stiffness and arteriosclerosis: The rotterdam study. Stroke 2001;32:454-60.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-41.
9. J Blacher, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999;33:1111-7.
10. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434-9.
11. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001;103:987-92.
12. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:2046-50.
13. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. Hypertension 2002;39:10-5.
14. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. Kidney Int 1996;50:600-8.
15. London GM, Yaginuma T. Wave reflections: clinical therapeutic aspects. In: Safar ME, O'Rourke MF, editors. The arterial system in hypertension. 1st ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1993. p221-37.
16. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population based study. J Hypertens 2001;19:381-7.
17. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Lancet 1997;350(Suppl 1):S114-9.
18. Sun K, Diamon M, Watanabe S, Komuro I, Masuda Y. The relation of pulse wave velocities measured by oscillometric and tonometric methods and clinical application studies. Japanese Journal of Applied Physiology 2002;32:81-6.
19. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance

- of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertension Research* 2002;25:359-64.
20. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement: A survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003;166:303-9.
 21. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertension Research* 2004;27:625-31.
 22. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 2002;441:1-14.
 23. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen 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.
 24. Gerozissis K. Brain insulin: Regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23:1-25.
 25. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005;64:335-7.
 26. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:298-301.
 27. De Santis S, de Leon MJ, Convit A, et al. Age-related changes in brain. II. Positron emission tomography of frontal and temporal lob glucose metabolism in normal subjects. *Psychiatr Q* 1995;4:357-70.
 28. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17:27-45.
 29. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, et al. Essential hypertension and cognitive function: The role of hyperinsulinemia. *Hypertension* 1993;22:771-9.
 30. Stolk R, Breteler M, Ott A, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The rotterdam study. *Diabetes Care* 1997;20:792-5.
 31. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-Mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
 32. Dick JP, Guiloff RJ, Stewart A, Blackstock J, Bielawska C, Paul EA, et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurosurg Psychiatry* 1984;47:496-9.
 33. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: The Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2003;26:437-40.
 34. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359-64.
 35. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-62.
 36. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999;17:1-4.
 37. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-4.
 38. Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: A communitybased, longitudinal study. *Stroke* 2003;34:594-9.
 39. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: The ARIC Study. *Neuroepidemiology* 1997;16:149-62.
 40. Perlmutter LS, Barron E, Saperia D, Chui HC. Association between vascular basement membrane components and the lesions of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 1991;30:673-81.
 41. Hardy JA, Mann DM, Wester P, Winblad B. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1986;7:489-502.
 42. Tagawa H, Tomoike H, Nakamura M. Putative mechanisms of the impairment of endothelium-dependent relaxation of the aorta with atheromatous plaque in heritable hyperlipidemic rabbits. *Circ Res* 1991;68:330-7.
 43. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, et al. The effects of normal aging on patterns of cerebral glucose utilization. *Ann Neurol* 1984;15:S133-7.
 44. Ratcliff G, Dodge H, Birzescu M, et al. Tracking cognitive functioning over time: Ten-year longitudinal data from a community-based study. *Appl Neuropsychol* 2003;2:76-88.
 45. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer's disease: An update. *J Neural Transm* 2002;109:341-60.
 46. Craft S, Dagogo-Jack SE, Wiethop BV, et al. Effects of hyperglycemia on memory and hormone levels in dementia of the

- Alzheimer type: A longitudinal study. Behav Neurosci 1993;107:926-40.
47. Farris W, Manourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:4162-7.
48. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. J Am Geriatr Soc 1992;40:922-35.
49. 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. Diabetes Care 1997;20:792-5.

= 국문요약 =

연구배경: 지역사회에 거주하는 노인들에서 인지기능과 동맥경직도 및 인슐린 저항성의 관련성에 대해 알아보려고 하였다.

방법: 스스로 거동이 가능하고 연구에 동의하는 65세 이상의 남녀 172명(남자: 87명, 여자: 85명)를 대상으로 고전적인 심혈관 위험인자와 생활습관, 간이 정신상태 검사(MMSE), 상완발목맥파속도(baPWV)를 측정하였다. 인슐린저항성은 HOMA-IR를 이용하여 계산하였다.

결과: MMSE의 중위수에 따라 정상인지기능군(MMSE score \geq 26, n=75)과 인지기능저하군(MMSE score $<$ 26, n=97)으로 나누었을 때 인지기능저하군에서 baPWV 값이 유의하게 높았다(1843.97 \pm 456.55 vs 1727.48 \pm 363.96 cm/s, P<0.05). 성별, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 흡연력, 음주력, 교육정도를 통제하고 인지기능에 독립적인 영향을 미치는 심혈관 요인을 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였을 때, 인슐린저항성을 나타내는 HOMA-IR과 baPWV만이 독립적인 연관성이 있는 것으로 나타났다.

결론: 지역사회에 거주하는 노인에서 동맥경직도와 인슐린 저항성은 인지기능과 독립적인 관련성이 있었으며, 이는 동맥경직도와 인슐린 저항성이 조기의 인지기능 저하를 예측할 수 있는 유용한 임상적인 지표로 사용되어질 가능성을 의미한다.

중심 단어: 동맥경직도, 맥파속도, 인슐린 저항성, 인지기능, 노인