creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

제2형 당뇨병 환자의 대뇌피질 두께 분석

-6개월 종적 추적 연구-

2014년 2월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

김 지 현

Analysis of Cerebral Cortical Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

-A 6-Month Longitudinal Follow-up Study-

February 2014

The Department of Medicine,

Seoul National University

College of Medicine

Ji Hyun Kim

제2형 당뇨병 환자의 대뇌피질 두께 분석

-6개월 종적 추적 연구-

지도 교수 함 봉 진

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2013년 10월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

김 지 현

김지현의 의학박사 학위논문을 인준함

2014년 1월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

Analysis of Cerebral Cortical Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

-A 6-Month Longitudinal Follow-up Study-

by

Ji Hyun Kim

A thesis submitted to the Department of Medicine in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Medical Science (Psychiatry) at Seoul National University College of Medicine

January 2014

Approved by Thesis Committee:

Professor _____Chairman

Professor _____Vice chairman

Professor _____

Professor _____

Professor _____

초 록

서론: 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus: T2DM)은 신경인지기능 장애 및 우울증 발병의 주요 위험 요인으로, 전전두엽 및 내측 측두엽의 구조적 이상이 그 병적 기전과 관련된 것으로 추정된다. 그러나, 지금까지 초기 단계의 T2DM에서 뇌의 구조적 변화를 보고한 종적 추적 연구는 거의 없었다. 이 연구는 진단받은 지 반 년 이내의 T2DM 환자들을 대상으로 한 6개월 종적 추적 대뇌피질 두께 분석을 통해, 전전두엽과 내측 측두엽 대뇌피질의 구조적 이상 및 그 임상적 의미를 평가하고자 하였다.

방법: 기저 시점에서 당뇨병성 합병증이 없는 T2DM 환자군 20명(남 12명, 여 8명, 46.8±8.4세)과 정상 대조군 24명(남 14명, 여10명, 44.9±7.4세)을 모집하였다. 기저 시점과 6개월 종적 추적 시점에서 고해상도 T1-강조 뇌 자기공명영상을 촬영하였으며, 이와 함께 당화혈색소(glycated hemoglobin A_{1C}: HbA_{1C})를 포함한 실험실 검사, 신경인지기능 검사와 해밀턴 우울 척도(Hamilton depression rating scale: HDRS) 및 불안 척도(Hamilton anxiety rating scale: HARS)를 평가하였다. 기저 및 6개월 종적 추적 시점에 T2DM 환자군과 정상 대조군 사이의 임상평가 및 피질두께 자료를 비교하였으며, 종적 추적 기간 동안의 변화를 분석하였다. HbA_{1C}로 평가한 당대사 이상의 영향도 살펴보았다.

결과: 기저 시점에서 정상 대조군에 비하여 T2DM 환자군의 좌측 전전두엽 상전두이랑(left superior frontal gyrus: LSFG) 브로드만 10 영역(Brodmann area 10)에서 피질 두께의 감소가 관찰되었다(corrected

P<0.05). 기저 시점의 T2DM 환자군을 혈당이 잘 조절되지 않는 군(HbA_{1C}≥7.0%, n=10)과 잘 조절되는 군(HbA_{1C}<7.0%, n=10)으로 나누어 하위집단 분석을 시행한 결과, 혈당이 잘 조절되지 않는 군은 정상 대조군과 비교시 상기 LSFG 군집에서 더 얇은 피질두께(corrected *P*<0.05)를 보인 반면 혈당이 잘 조절되는 군은 정상 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다(corrected *P*>0.05). 이 영역에서 기저 시점의 피질두께는 혈당이 잘 조절되지 않는 군에서 가장 얇고, 혈당이 잘 조절되는 환자군, 정상 대조군 순서로 두꺼워지는 선형 추세를 유의하게 보였다(*P*<0.001 for linear trend). 6개월의 종적 추적 기간 동안 T2DM 환자군과 정상 대조군 사이에서 LSFG 영역의 두께 변화 정도는 유의한 차이를 보이지 않았다(P *for interaction* $_{[diagnosis\ by\ time]}$=0.084). 그러나, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 T2DM 환자군은 종적 추적 기간 동안 당화혈색소의 유의한 감소(from 9.25 to 6.56%, *P*<0.001)와 함께 LSFG 영역 피질 두께의 유의한 증가를 보였다(P *for interaction* $_{[group\ by\ time]}$=0.02). 기저 시점에서 T2DM 환자군은 정상 대조군에 비해 정신운동 속도 영역의 기능 저하를 보였으며(*P*=0.005) HDRS 점수도 높았다(*P*=0.047). 심한 당대사 이상(HbA_{1C}≥7.0%)은 기억력(*P*=0.023)과 정신운동 속도(*P*=0.008) 영역의 기능저하 및 HDRS(*P*=0.011)와 HARS(*P*=0.024) 점수를 악화시키는 것으로 나타났다. 모든 정신의학적 평가 지표는 기저 및 6개월 추적 시점에서 정상 범위였다.

결론: 이 연구는 비교적 젊은 초기 단계 T2DM 환자를 대상으로 시행한 최초의 종적 추적 대뇌피질 두께 분석 연구이다. 이 연구

결과는 T2DM으로 진단된 지 6개월 이내에 이미 전전두엽 피질의 구조적 이상이 유발될 수 있음을 시사한다. T2DM 환자에서 LSFG 두께의 감소는 혈당조절능의 저하와 관련되어 있으며, 치료에 따라 혈당조절능이 호전되면 LSFG 두께의 감소 역시 회복되는 것으로 나타났다. 이 연구에 따르면 T2DM은 일종의 뇌장애로도 볼 수 있을 것이다.

주요어: 제2형 당뇨병, 당뇨병성 뇌손상, 대뇌 피질두께 분석, 뇌 자기공명영상, 종적 추적 연구

학 번: 2006-30491

목 차

초록.....i

목차.....iv

List of Tables.....v

List of Figures.....vi

List of Abbreviations.....vii

서론.....1

연구 대상 및 방법.....22

결과.....35

고찰.....57

참고문헌.....71

Abstract (English).....94

List of Tables

Table 1. Previous neuroimaging studies reporting structural brain changes in type 2 diabetic patients.....12

Table 2. Previous neuroimaging studies reporting structural and/or functional brain changes with neurocognitive declines in type 2 diabetic patients.....14

Table 3. Demographic and clinical characteristics of study subjects.....36

Table 4. Detailed information of the left superior frontal cluster where type 2 diabetic patients had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline.....39

Table 5. Detailed information of the left superior frontal cluster where type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline.....42

Table 6. Changes in the glucose control and thickness of the left superior frontal cortex for the 6-month follow-up period.....46

Table 7. Baseline group differences and longitudinal changes in cognitive function domains among type 2 diabetic patients.....49

Table 8. Group differences and longitudinal changes of cognitive function domains among glycemic control groups of type 2 diabetic patients and healthy controls.....51

Table 9. Baseline group differences and longitudinal changes of HDRS and HARS scores among type 2 diabetic patients.....54

Table 10. Group differences and longitudinal changes of HDRS and HARS scores among glycemic control groups of type 2 diabetic patients and healthy controls.....55

List of Figures

Figure 1. Brain mask for ROI analysis of prefrontal and medial temporal cortices.....32

Figure 2. Results of cortical thickness analysis at baseline.....38

Figure 3. A cluster in the left superior frontal gyrus where the type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline.....41

Figure 4. Thickness of the left superior frontal cortex by glycemic control...43

List of Abbreviations

Aβ	β-amyloid
AGE	Advanced glycation end-product
ANCOVA	Analysis of covariance
BA	Brodmann area
CTA	Cortical thickness analysis
CVLT	California verbal learning test
GLM	General linear model
GLUT-3	Glucose transporter-3
HARS	Hamilton anxiety rating scale
HbA_{1C}	Glycated hemoglobin A_{1C}
HDRS	Hamilton depression rating scale
IFG	Impaired fasting glucose
IGF	Insulin-like growth factor
IGT	Impaired glucose tolerance
IL-6	Interleukin-6
IRβ	Insulin receptor β-subunit
IRS	Insulin receptor substrate
K-WAIS	Korean Wechsler adult intelligence scale
LMM	Linear mixed-effects model
LTP	Long term potentiation
MRI	Magnetic resonance imaging
MRS	Magnetic resonance spectroscopy
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NOS	Nitric oxide synthase
PGC-1α	Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α
PPAR-γ	phosphorylated peroxisome proliferator-activated receptor-γ
RCFT	Rey-Osterrieth complex figure test
RFT	Random field theory
ROI	Region of interest
ROS	Reactive oxygen species
SD	Standard deviation
SE	Standard error
TNF-α	Tumor necrosis factor-α
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
VBM	Voxel-based morphometry
WCST	Wisconsin card sorting test

서 론

1. 제2형 당뇨병의 임상적 중요성

당뇨병의 유병률은 전세계적으로 꾸준히 증가하고 있다. 국제당뇨병연맹(international diabetes federation: IDF)에 따르면, 2012년 현재 전세계 20세에서 79세 사이의 성인 인구 중 당뇨병 환자는 약 3억 7100만 명(유병률 8.3%)에 이르며, 2030년에는 약 5억 5200만 명(유병률 9.9%)에 달할 것으로 예상되고 있다(1). 보건복지부가 주관하는 국민건강영양조사 결과에 따르면, 우리나라에서도 30세 이상 성인에서 2001년 8.9%였던 당뇨병 유병률이 2005년에는 9.1%, 2007-2009년에 9.9%로 꾸준히 증가하는 추세에 있다(2). 1971년 전라북도 옥구군에서 국내 처음으로 측정된 유병률이 1.5%였음을 감안하면, 전체 인구 중 당뇨병 환자의 비율은 지난 40년간 6배 이상으로 증가한 것이다(3). 건강보험심사평가원의 상병 코드를 분석한 결과에서도 국내의 당뇨병 환자 규모는 2003년 286만명에서 2010년 351만 명으로, 2020년과 2030년에는 각각 455만 명, 545만 명으로 급격한 증가세가 지속될 것으로 예상하고 있다(3).

이러한 당뇨병의 유행은 우리나라를 포함하여 20세기 후반 이후 급격한 경제성장과 생활양식 변화를 겪고 있는 아시아 지역에서 두드러지고 있으며, 주로 제2형 당뇨병 환자의 증가 때문인 것으로 보고되고 있다(4). 임상적으로 서구의 당뇨병이 주로 비만 및 대사증후군과 동반되는 것에 비하여, 우리나라를 비롯한 아시아 국가에서는 상대적으로 젊고 체질량 지수(body mass index: BMI)가 낮은 환자가 많은 것으로 알려져 있다(4, 5). 통계청이 발표한 자료에 따르면 2011년 우리나라 전체 사망 원인 중 당뇨병은 인구 10만 명당 21.5명의 사망률을 보였으며(6), 이는

1983년의 당뇨병으로 인한 사망률 10만 명당 5.3명과 비교해 4배 가량 증가한 수치이다(7). 또한 10만 명당 113.5명의 사망률을 보이는 것으로 알려진 뇌혈관 질환, 허혈성 심질환, 고혈압 합병증 등의 순환기계통 질환들이 대사증후군의 측면에서 당뇨병과 관련되어 있다는 점을 고려하면 당뇨병이 실제 사망률에 미치는 영향은 매우 크다고 할 수 있다(3). 사망률에 대한 영향 외에도, 당뇨병이 망막병증 등의 안구질환, 말초혈액순환 이상으로 인한 족부절단, 당뇨병성 신증후군에 의한 신부전, 뇌졸중 등, 다양한 합병증을 동반한다는 것은 잘 알려져 있다(3).

지금까지 살펴본 바를 종합하면 당뇨병으로 인한 사회적 비용이 매우 높을 것으로 추정할 수 있다. 2007년 대한당뇨병학회가 조사한 바에 따르면 20세에서 79세 사이의 성인 당뇨병 환자에 대한 건강보험 진료비가 2003년 현재 3조 1,853억원으로 전체 건강보험 진료비의 19.2%를 차지한다고 보고되었다(3). IDF의 Diabetes Atlas 5판에 따르면 2012년 현재 당뇨병으로 인한 1인당 진료비 부담액을 한국의 경우 약 1,617달러, 전세계적으로는 약 1,270달러로 추정하고 있는데, 이는 총 4,710억 달러에 달하는 액수이다(1). 요컨대, 현재의 당뇨병 유병률 증가 추세가 이어진다면 향후 환자 개인의 건강에 대한 위해 요인이 될 뿐 아니라 생산성과 의료비용 등 사회경제적 측면에서도 인류 전체에 큰 부담이 될 것이다.

2. 제2형 당뇨병에 의한 뇌손상의 기전 및 중요성

제2형 당뇨병이 치매 및 우울증 등 주요 정신질환의 발병과 밀접하게 관련되어 있는 것으로 알려지면서(8-11), 그 신경생물학적

원인이 되는 당뇨병성 뇌손상의 기전에 대해 여러 연구가 이루어졌다. 선행 연구 결과들을 살펴 보면 제2형 당뇨병에 의한 뇌손상에는 다양한 기전이 상호 작용하는 것으로 보인다. 만성적인 고혈당이 지속되면 세포 내 에너지 대사의 변화와 더불어 활성산소(reactive oxygen species: ROS) 증가로 인한 산화 손상(oxidative injury)이 조장되고 미토콘드리아의 기능이 저하된다. 과도한 당화(glycation) 과정을 통해 세포 내 최종 당화산물(advanced glycation end-product: AGE)가 생성되면 관련 대사성 반응으로 인해 혈관 내피세포(endothelial cell)가 파괴되어 혈관성 병변이 발생하게 된다(12, 13). AGE는 알츠하이머형 치매의 특징적 소견인 노인반(senile plaque)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)에서도 관찰되며, 베타아밀로이드 단백질(β-amyloid: Aβ)의 반감기를 늘려 신경세포 내 축적에 기여하는 것으로 알려져 있다(14, 15). 이 외에도 당대사(glucose metabolism) 이상으로 인한 신경세포(neuron) 손상 과정에는 만성 고혈당에 의한 신경가소성(neuroplasticity) 저하가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 그 기전으로서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 기능 이상, 세포 내 칼슘 농도 이상, ROS 생성, 포도당 운반체-3(glucose transporter-3: GLUT-3)의 과발현, 일산화질소 합성효소(nitric oxide synthase: NOS)의 감소 등이 보고되어 있다. 이와 같은 다양한 반응의 복합적 결과로 해마의 신경세포 자멸사(apoptosis)가 야기되어, 기억의 장기강화(long term potentiation: LTP)가 저해되고 우울 증상이 악화될 수 있다고 알려져 있다(13). 전당뇨병기(prediabetes) 및 제2형 당뇨병의 초기에 두드러지는 인슐린 저항성(insulin resistance)과 이에 따른 보상성 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)는 염증 반응 및 세로토닌(serotonin)의

활성 감소 등을 매개하여 우울 증상 및 신경인지기능 저하 모두에 관여할 것으로 추정되고 있다(16, 17). 또한 해마와 대뇌피질에서 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor: IGF) 신호전달체계 및 인슐린수용체기질(insulin receptor substrate: IRS)의 이상(18, 19), 인슐린 수용체 베타소단위(insulin receptor β-subunit: IRβ)의 감소 및 전전두엽(prefrontal cortex)에서 phosphorylated peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ)의 증가(20), Aβ 생성의 가속화(21)와 같은 다양한 병적 기전이 밝혀지고 있다. 이와 같은 일차적인 영향과 더불어, 당뇨병성 뇌손상은 신경세포의 유전자 발현(gene expression) 및 분자생물학적 가소성(molecular plasticity)에도 영향을 미쳐 만성적인 기능 이상을 야기함으로써, 당뇨병성 신병증 등 다른 표적장기 손상을 악화시킬 수 있다는 가설도 제시되고 있다(13).

요컨대, 제2형 당뇨병에 의한 뇌손상의 병태생리를 규명할 수 있다면 당뇨병에 의한 정신행동 장애뿐 아니라 장기합병증의 예방 및 치료에도 도움이 될 수 있을 것이다.

3. 당뇨병과 관련된 신경인지기능 장애 및 우울증

당뇨병 유병률이 지속적으로 증가함에 따라, 관련된 정신행동 장애의 문제도 점차 그 임상적 중요성이 커지고 있으며, 특히 치매 등 신경인지기능 장애와 우울증은 대표적인 정신의학적 합병증으로 잘 알려져 있다.

3.1 신경인지기능 장애

당뇨병은 치매의 독립 위험 인자로서(22-25), 알츠하이머형 치매의 위험을 1.5~2배, 혈관성 치매의 위험을 2~3배 가량

증가시킨다(8-10). 알츠하이머형 치매와 제2형 당뇨병은 비슷한 기전을 통해 뇌의 인슐린 저항성 상태(insulin-resistant brain state)를 야기하는 것으로 알려져 있으며(26), 치매를 동반하지 않은 당뇨병 환자군을 대상으로 한 연구에서도 뇌조직 위축 및 신경인지기능 저하가 대조군에 비해 가속화되어 나타나는 현상이 관찰되었다(27). 당뇨병의 당대사 이상 지표 중 최근 수 개월의 혈당조절능을 나타내는 당화혈색소(glycated hemoglobin A_{1C}: HbA_{1C})가 정신운동 속도(psychomotor speed), 실행기능(executive function), 기억력(memory) 등 여러 영역의 신경인지기능 수행 정도를 예측하는 인자로 보고되었다(10). 제2형 당뇨병의 정신운동 속도와 집중력의 기능저하 정도는 제1형 당뇨병과 대체로 유사하지만, 제2형 당뇨병 환자에서 기억력 및 학습능력의 저하는 제1형 당뇨병 환자에 비해 심한 것으로 알려져 있다(28-30). 즉, 제1형에 비해 제2형 당뇨병 환자들이 임상적인 신경인지기능 저하에 더 취약하다. 이에 대하여 두 아형의 발병 기전 차이가 원인일 가능성이 제기되어 왔다. 췌장 베타세포(pancreatic β-cell)의 인슐린 분비 장애가 주원인일 경우에 진단하는 제1형 당뇨병과 달리, 제2형 당뇨병에서는 말초기관의 인슐린 저항성이 주된 발병 기전이다(31). 제2형 당뇨병 환자에서 신경세포의 인슐린 저항성 및 보상성 고인슐린혈증(compensatory hyperinsulinemia)은 세포 내 인슐린 신호전달 체계의 이상뿐 아니라 Aβ 및 과인산화된 타우 단백질(hyperphosphorylated tau protein)의 축적과 관련되어 있다(17, 32, 33). 이러한 병태생리적 변화는 특히 전두엽과 해마에서 보고되고 있는데(33, 34), 이는 인슐린 수용체가 전두엽을 비롯한 대뇌피질, 피질하 핵, 변연계에 높은 밀도로 분포하여 신경세포의 포도당 대사에 관여한다는 연구결과(32, 35)와

일맥상통한다. 또한 인슐린은 해마에서 NMDA 수용체를 통해 기억의 장기강화에 관여하며(36, 37), 아세틸콜린(acetylcholine), 노르에피네프린(norepinephrine) 등 다양한 신경전달물질의 농도조절 기전에 개입하여 신경인지기능에 영향을 미친다(32). 한 동물실험 연구에서 인슐린은 전전두엽 피질의 무스카린성 아세틸콜린 수용체(muscarinic acetylcholine receptor) 활성화를 통해 학습 및 기억 과정에 관여하는 것으로 밝혀지기도 하였다(38). 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 뇌졸중 등 혈관성 장애의 위험도 높이는 것으로 알려져 있다(39, 40). 선행 연구 결과들을 종합하면, 대뇌는 인슐린 기능저하 및 그에 따른 당대사 이상에 예민한 기관으로, 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성과 고인슐린혈증은 치매의 원인이 되는 알츠하이머병 및 뇌혈관 질환의 발병 기전과 유사한 병태생리적 변화를 유발하며, 이로 인한 구조적 변화가 전전두엽 피질 및 내측 측두엽 등 신경인지기능에 중요한 뇌 부위에서 나타날 수 있다.

3.2 우울증

당뇨병에 걸릴 경우 우울증의 동반 이환율이 증가한다는 것은 여러 연구 결과를 통해 밝혀져 있다. Anderson 등은 총 21,351명의 성인 피험자를 포함한 42건의 기존 연구 결과에 대한 메타분석을 통하여 당뇨병 환자군이 대조군에 비해 우울증을 겪을 위험이 두 배 가량 큼(odds ratio=2.0)을 보고하였다(11). 이 연구에 포함된 환자-대조군 연구만을 살펴 보면(18건), 비당뇨병 대조군에서 우울증 환자의 비율이 11.4%인 반면 당뇨병 환자군에서는 20.5%였다($P<0.001$). 평생유병률(lifetime prevalence)을 계산한 8건의 연구에서는 차이가 더욱 벌어져, 당뇨병 환자군에서는 17.5%,

대조군에서는 6.8%였다(P<0.0001). 1980년에서 2005년 사이에 출판된 논문들을 대상으로 하여 성인 제2형 당뇨병 환자 51,331명의 피험자가 포함된 Ali 등의 메타분석 연구에서도 환자군과 대조군에서의 우울증 유병률이 각각 17.6%와 9.8%(odds ratio=1.6)로 평가되었다(41). 제2형 당뇨병과 우울증의 관련성에 대한 최근 연구 결과들을 살펴 보면 두 질환 간에 양방향적인 상호관계가 있을 가능성이 제시되고 있으며(42-45), 이러한 관계는 역학적으로도 증명되고 있다(46). 즉, 제2형 당뇨병과 우울증이 상호간의 발병 위험성을 높인다는 것으로, 이러한 현상의 기전은 아직 명확하지 않다. 다만, 두 질환이 동반될 경우에는 HbA_{1C}로 평가되는 당대사 기능이 저하되고(47), 당대사 기능의 저하는 다시 우울 증상을 악화시키는 것으로 보인다(48). 이러한 악순환으로 인하여 우울증을 동반한 당뇨병 환자군에서 우울증을 동반하지 않은 군에 비하여, 실명, 신부전 등의 소혈관 합병증과 심근경색, 뇌졸중 등 심혈관계 대혈관 합병증이 유의하게 증가하는 것으로 추정된다(49, 50). 실제로, 심혈관계 질환을 비롯한 모든 원인에 의한 사망 위험이, 우울증만 있거나(hazard ratio=1.20), 당뇨병만 있는 경우(hazard ratio=1.88)보다 두 질환이 공존하는 경우(hazard ratio=2.50)에 훨씬 높은 것으로 평가되었다(51). 우울증이 당뇨병과 독립적으로 치매 발병 위험을 두 배 가량 높이는 위험 요인임을 고려하면(52, 53), 제2형 당뇨병과 우울증이 동반될 경우 신경인지기능에 미치는 악영향 역시 훨씬 증가할 것을 추정할 수 있다. 최근 보고된 두 건의 전향적 추적관찰 연구 결과에 따르면 제2형 당뇨병과 우울증이 동반된 환자군에서 우울증이 동반되지 않은 환자군에 비해 치매 발병률이 2배 정도 증가하는 것으로 나타났으며(54, 55), 제2형 당뇨병 환자군을

우울증군과 비우울증군으로 나누어 40주동안의 각 인지영역의 변화를 관찰한 환자-대조군 연구에서는 우울증군이 정신운동 속도, 언어적 기억력, 실행기능에서 비우울증군에 비해 더 빠른 신경인지기능 감퇴를 보였다(56). 요컨대 제2형 당뇨병은 우울증을 매개하거나 악화시키는 요인이며, 더 나아가 이 두 질환이 동반될 경우에는 신경인지기능 장애의 위험 역시 큰 폭으로 증가한다. 즉, 제2형 당뇨병에 동반되는 우울증과 신경인지기능 장애는 신경생물학적 기전을 어느 정도 공유하는 것으로 추정할 수 있다.

4. 제2형 당뇨병에 대한 기존 구조적 뇌영상 연구의 결과 및 한계

앞에서 살펴본 대로 제2형 당뇨병이 신경인지기능 장애 및 우울증의 주요 위험 요인임은 잘 알려져 있으며, 그 신경생물학적 기전으로서 당뇨병성 뇌손상에 대해 다양한 연구 결과들이 보고되어 왔다. 여기에서는 그 중 구조적 뇌영상 연구 결과들을 중심으로 살펴 보고자 한다.

제2형 당뇨병의 구조적 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging: brain MRI) 연구 결과들을 살펴 보면, 대뇌 전체 또는 피질의 전반적 위축(atrophy) 및 혈관성 손상으로 인한 백질 고신호(white matter hyperintensity)와 뇌졸중의 증가를 보고한 연구가 많았다(8, 27, 57-68). Brands 등은 제1형 당뇨병과 비교하여 제2형에서 상대적으로 짧은 유병기간에도 불구하고 이러한 뇌영상학적 변화가 더 두드러짐을 보고하였는데(69), 앞서 살펴본 두 아형 사이의 발병 기전 차이가 어떤 방식으로든 연관되어 있을 수 있다.

해마를 포함한 내측 측두엽 구조의 이상 소견도 자주

보고되었다(58, 66, 70-73). 이는 고혈당증과 활성산소에 의한 산화 손상, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis: HPA axis)의 과활성화에 의한 부신피질호르몬 분비 증가 등으로 인해 해마가 손상될 가능성이 높다는 가설에 부합하는 결과이다(29, 74). 해마를 포함한 내측 측두엽은 학습 및 기억 기능에서 중추적 역할을 담당하는 부위로(75), 제2형 당뇨병에서 이러한 인지 영역의 기능저하가 두드러진다는 연구 결과(28-30)와 연관되어 시사하는 바가 크다. 하지만, 학습 및 기억력 저하와 내측 측두엽의 구조적 이상의 관련성을 단정짓기에는 아직 연구 결과의 일관성이 부족하다(27, 71, 72, 76, 77).

제2형 당뇨병 환자군에서 기억력의 저하 외에도 실행기능, 정신운동 속도 등 전전두엽과 관련된 신경인지기능이 저하되는 것으로 알려져 있다(29, 30). 이와 관련하여, 전두극(frontal pole) 및 전전두엽 피질의 부피 감소(72, 78, 79), 전두엽 백질 부피의 감소 및 신경섬유 연결성의 이상(67), 가쪽뇌실의 전두각(frontal horn of the lateral ventricle) 확장(80) 등 최근 들어 제2형 당뇨병에 의한 뇌손상에 전전두엽 영역이 취약할 수 있음을 시사하는 연구 결과들이 보고되어 왔다. 이러한 구조적 이상의 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 뇌졸중 등 뇌혈관 장애(78) 및 HbA_{1C}의 이상(72)이 당뇨병에 의한 전전두엽의 구조적 이상과 유의한 상관관계를 가진다는 보고가 있었다.

최근 Moran 등은 제2형 당뇨병 환자 350명, 정상 대조군 363명을 대상으로 한 연구를 통하여, 제2형 당뇨병에 의한 대뇌의 구조적 위축이 분포하는 양상을 조사해 보고하였다(81). 이 연구 결과에 따르면 제2형 당뇨병은 피질과 백질 전체 및 해마의 부피

감소를 야기하는 것으로 나타났으며, 특히 피질의 부피 감소 영역은 해마가 위치한 내측 측두엽 및 전두엽 부위에 산재하는 것으로 나타났다. 같은 연구에서 제2형 당뇨병 환자군은 정상 대조군에 비해 신경인지기능의 전 영역에 걸쳐 기능저하 소견을 보였고, 신경인지기능 저하는 피질 및 해마의 부피 감소와 연관되어 있었다. 이 연구에서 확인된 제2형 당뇨병 환자의 대뇌피질 부피 감소의 양상은 초기 알츠하이머형 치매에서 관찰되는 양상과 유사한 것으로(82, 83), 이 두 질병이 비슷한 대뇌 병태생리를 공유하고 있음(20, 84)을 입증하는 예라 할 수 있다.

선행 뇌영상 연구 결과들을 요약하면 대뇌가 제2형 당뇨병성 합병증의 주요 표적 장기임을 시사한다. 방법론적인 측면에서 육안 평가 척도(visual rating scale), 수기구획(manual tracing), 화적소기반 형태측정(voxel-based morphometry: VBM) 등 여러 기법에 따라 다양한 결과들이 보고되었다(30, 85). 그러나, 대부분의 연구는 진단된 지 10년 이상이 지난 중장년기 이후의 환자들을 대상으로 하여 노화 및 대사증후군 등의 교란 인자를 완전히 배제하지 못하였다. 그 결과, 대뇌에서 당뇨병의 초기 인슐린 저항성과 이에 따른 당대사 기능 저하에 특이적인 구조적 이상에 대한 정보는 부족한 실정이다. 이에 대한 선행 연구를 살펴 보면, Convit 등은 전당뇨병기에 이미 기억력 및 학습능력의 저하가 나타나고, 이것이 인슐린 저항성 및 해마의 부피 감소와 관련되어 있다는 연구 결과를 보고하였다(86). 당뇨병 증상을 보이지 않는 중장년을 대상으로 4년 간 장기 추적한 Willette 등의 연구 결과에서도, 제2형 당뇨병의 원인으로 알려진 인슐린 저항성과 4년 뒤 전전두엽 및 내측 측두엽 피질의 위축 사이에 유의한 상관관계가 있는 것으로

나타났다(79), 그러나, 이들 연구 모두 사례-대조 연구가 아닌 단일 집단을 대상으로 한 전향적 추적 연구로서 정상 대조군과의 비교가 되어 있지 않고, 실제로 전당뇨병기가 당뇨병으로 이행하는 비율이 20~30% 정도에 그친다는 점(87)을 고려하면, 합병증을 배제한 당뇨병 초기의 당대사 이상에 특이적인 뇌의 구조적 이상 소견을 확인하기에는 다소 아쉬운 결과라고 할 수 있다. 지금까지 간략하게 살펴본 연구를 포함한 주요 선행 뇌영상 연구 결과들을 표 1과 2에 요약 정리하였다.

Table 1. Previous neuroimaging studies reporting structural brain changes in type 2 diabetic patients

Authors	Subjects	Method	Result
den Heijer et al., 2003	T2DM 41 Control 465	MRI Manual Tracing	Decreased hippocampal and amygdalar volume in T2DM group. Amygdalar atrophy was associated with higher insulin resistance.
Schmidt et al., 2004	T2DM: 114 Control: 1,138	MRI Visual Rating Scale	Cortical atrophy in diabetic patients.
Biessels et al., 2006	AD+T2DM: 29 AD: 58	MRI Visual Rating Scale	AD+T2DM group showed increased cortical atrophy and more common infarcts than AD-only group.
Korf et al., 2006	T2DM: 202 IGT: 137 Control: 204	MRI Visual Rating Scale + Manual Tracing	T2DM patients showed higher risk of lacunes/infarcts and hippocampal atrophy.
Novak et al., 2006	T2DM: 28 Control: 22	MRI Visual Rating Scale	The diabetic group demonstrated greater WMH grade.
Brands et al., 2007	T1DM: 37 T2DM: 36 Control: 36	MRI Visual Rating Scale	T2DM patients showed significantly more deep WMHs and cortical atrophy than T1DM patients on MRI.
Jongen et al., 2007	T2DM: 99 Control: 46	MRI VBM	Smaller volume of gray matter and larger lateral ventricle/WMH in diabetes patients.
van Harten et al., 2007	T2DM: 90 control: 44	MRI Visual Rating Scale	T2DM is an independent risk factor for deep WMH in the independently living elderly patients.
Kumar et al., 2008	T2DM: 52 Control: 25	MRI VBM	T2DM group showed smaller prefrontal(OFC and ACC) gray matter volume.

Brundel et al., 2010	T2DM: 56 Control: 30	MRI CTA	Smaller cortical thickness in the hippocampal region and the middle temporal gyrus.
de Bresser et al., 2010	T2DM: 55 Control: 28	MRI VBM	Total brain volume at baseline: T2DM<control. Lateral ventricle volume increase over time: T2DM>control. No significant association between T2DM and WMH.
Kamiyama et al., 2010	T2DM: 28 Control: 28	MRI VBM	T2DM patients without dementia showed hippocampal and whole brain atrophy.
Chen et al., 2012	T2DM: 16 Control: 16	MRI VBM	Gray and white matter atrophy in right temporal lobe.
Hsu et al., 2012	T2DM: 40 Control: 97	MRI DTI	Decreased FA in the bilateral frontal white matter.
Lee et al., 2013	T2DM: 23 Control: 23	MRI Shape Analysis	Early T2DM patients showed prominent expansion in the bilateral frontal horns.

Abbreviations: ACC, Anterior Cingulate Cortex; AD, Alzheimer's Disease; CSF, Cerebrospinal Fluid; CTA, Cortical Thickness Analysis, DTI, Diffusion Tensor Imaging; FA, Fractional Anisotropy; IGT, Impaired Glucose Tolerance; MRI, Magnetic Resonance Imaging; OFC, Orbitofrontal Cortex; T1DM, Type 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Type 2 Diabetes Mellitus; VBM, Voxel-Based Morphometry; WMH, White Matter Hyperintensity

Table 2. Previous neuroimaging studies reporting structural and/or functional brain changes with neurocognitive declines in type 2 diabetic patients

Authors	Subjects	Method	Result
Convit et al., 2003	Nondiabetic group: 30	MRI Manual Tracing	Decreased peripheral glucose regulation was associated with decreased cognitive performance, memory impairments, and atrophy of the hippocampus.
Manschot et al., 2006	T2DM: 113 Control: 51	MRI Visual Rating Scale	Deep WMHs, cortical and subcortical atrophy, infarcts, and impaired cognitive performance(attention and executive function, information processing speed, and memory).
Gold et al., 2007	T2DM: 23 Control: 23	MRI Visual Rating Scale +Manual Tracing +VBM	Lower scores on recent(declarative) memory. Relative hippocampal volume reduction in T2DM group: negatively associated with glycemic control. Not significant positive correlations of hippocampal volumes and memory tests.
van Harten et al., 2007	T2DM: 92 Control: 44	MRI Visual Rating Scale	Worse global cognitive performance scores for each cognitive domain. Only periventricular hyperintensities were independently assoc. with motor speed.
Kumar et al., 2008	T2DM: 39 Control: 428	MRI VBM	Greater total brain atrophy and poorer fine motor skill.
Bruehl et al., 2009	T2DM: 41 Control: 47	MRI Visual Rating Scale +Manual Tracing	Reduced hippocampal volume: negatively associated with obesity. Reduced prefrontal volume: influenced by worse glycemic control. Verbal declarative memory deficits: associated with diminished cortisol suppression after dexamethasone and dyslipidemia.

Yau et al., 2009	T2DM: 24 Control: 17	MRI/DTI	Impairment in declarative memory in diabetic patients. Decreased FA value in frontal and temporal regions. Decreased immediate recall was associated with decreased left temporal FA.
Tiehuis et al., 2010	T2DM: 72 Control: 40	Proton MRS	Worse performance in global cognitive functioning: memory and information processing speed. No differences in NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho ratios in cerebral white matter.
van Elderen et al., 2010	DM: 89 Control: 438	MRI/ Automatic Quantification	No difference in progression of WMH volume or infarction. Patients with DM showed: - Increased progression of total brain atrophy. - Increased decline in selective attention and memory - Changes in memory was assoc. with baseline brain atrophy
Yau et al., 2010	Obese adolescents T2DM: 18 Control: 16	MRI VBM+DTI	Reduced whole brain and frontal white matter volumes and enlarged CSF space on VBM. Reduced gray and white matter integrity in several frontotemporal regions. Impaired cognitive function in adolescents with T2DM: Estimated IQ, verbal memory and psychomotor efficiency.
Baker et al., 2011	PD/T2DM: 23 Control: 6	FDG-PET	Greater insulin resistance was associated with reduced cerebral glucose metabolic rate in frontal, parietotemporal, and cingulate regions in adults with PD/T2DM. Memory encoding task: Alzheimer-like pattern in PD/T2D group. PD/T2DM group showed more diffuse activation in bilateral medial and inferior frontal regions.

Reijmer et al., 2011	T2DM: 68 Control: 38	MRI VBM Longitudinal Study	Accelerated cognitive decline in information processing speed, executive functioning and memory. Greater increase in WMH and ventricular volume, and decrease in total brain volume were associated with cognitive decline.
Willette et al., 2012	T2DM: 7 PD: 95 Control: 270	MRI VBM Longitudinal Study	Higher insulin resistance predicted less gray matter in the medial temporal and prefrontal cortices, and the precuneus. Higher insulin resistance was related to medial temporal atrophy. Temporal atrophy mediated worse RAVLT encoding performance.
Moran et al., 2013	T2DM: 350 control: 363	MRI VBM	T2DM-associated gray matter loss was distributed mainly in the medial temporal, anterior cingulate, and frontal regions. T2DM was related with poorer visuospatial constuction, planning, visual memory, and speed. The strength of these associations was weakened by about 40 to 70% when adjusted for hippocampal and total gray matter volumes.

Abbreviations: AD, Alzheimer's Disease; Cho, Choline; Cr, Creatine; CSF, Cerebrospinal Fluid; CTA, Cortical Thickness Analysis; DM, Diabetes Mellitus; DTI, Diffusion Tensor Imaging; FA, Fractional Anisotropy; FDG-PET, [^{18}F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography; MRI, Magnetic Resonance Imaging; MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy; NAA, N-Acetyl-Aspartate; PD, Prediabetes; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; T2DM, Type 2 Diabetes Mellitus; VBM, Voxel-Based Morphometry; WMH, White Matter Hyperintensity

5. 연구의 필요성

5.1 뇌영상 방법론적 측면에서 이 연구의 필요성

현재까지 보고된 제2형 당뇨병의 구조적 뇌영상 연구들을 살펴 보면, 육안에 의한 평가 척도, 수기구획법을 이용한 관심 영역(region of interest: ROI) 측정법, 또는 VBM을 사용한 것이 대부분이었다. 이들 중 수기구획법의 경우 특정 영역의 경계를 사람이 직접 따라 그리는 데에 시간이 많이 소요되고 검사자에 따른 변이가 크다는 문제가 있다(92, 93). VBM을 활용하면 수기구획법에 비해 일관된 결과를 얻을 수 있으나, 대뇌피질 주름에 대한 정합(registration)의 정확도가 떨어지기 때문에 정상적인 해부학적 변이를 질환과 관련된 구조적 이상으로 보고할 수 있다는 한계가 지적되어 왔다(94). 또한 VBM 분석의 뇌영상 처리 과정 중 신호 강도를 기반으로 하는 뇌영역 분할 기법(intensity-based segmentation techniques), 최적 편평화(optimal smoothing), 공간 정규화(spatial normalization)에서 피질 부피 정보가 왜곡될 가능성이 있고, 이때문에 그 결과를 해석함에 있어 상당한 주의가 요구된다(95).

앞서 살펴본 기존 구조적 뇌영상 분석법의 단점을 극복하기 위하여 Fischl 등이 개발한 FreeSurfer 소프트웨어(Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, MA, USA)(96, 97)는 3차원으로 재구성된 뇌 자기공명영상을 이용, 대뇌피질의 약 32만 개 지점에서 직접 그 두께를 측정하여 군간 비교를 할 수 있다(98). 이러한 피질 두께 분석법(cortical thickness analysis: CTA)은 대뇌피질 주름의 이랑(gyrus)과 고랑(sulcus)의 패턴에 따른 정합(registration)이 가능하여 그 정확성을 높였을 뿐 아니라, 대뇌피질의 두께를

밀리미터 이하 수준으로 정밀하게 측정할 수 있다는 장점이 있다. 이 방법의 정확성은 다음에 소개하는 여러 연구에서 증명되었다. Rosas 등은 2002년에 11명의 헌팅턴병 환자군과 13명의 정상군을 대상으로 FreeSurfer 프로그램을 이용해 고해상도 뇌 자기공명영상의 피질 두께를 측정, 비교하여 헌팅턴병의 초기부터 대뇌피질 두께의 감소가 진행됨을 밝혔다. 같은 연구에서 사후 대뇌피질 두께에 대한 병리학적 직접 측정과 FreeSurfer에 의한 측정 결과를 비교한 결과, 두 방법 사이의 차이는 0.25mm 이내로 유의한 차이가 없었다(99). Kuperberg 등은 33명의 조현병 환자와 32명의 정상 대조군을 대상으로 측두엽 및 전전두엽 영역의 대뇌피질 두께를 비교 분석하여 환자군에서 유의하게 감소되어 있음을 확인하였으며, FreeSurfer를 이용해 자동으로 측정된 피질 두께와 숙달된 연구자가 뇌 자기공명영상 자료에서 직접 수기측정한 피질 두께 사이에 유의한 차이가 없음을 보여 주었다(100). Han 등은 2006년에 발표한 논문에서 MRI 스캐너의 종류 및 제작사, 자기장의 세기, 촬영 프로토콜, 촬영 시기 등 각기 다른 상황에서 얻어진 데이터 간에 피질 두께 측정치의 차이가 있는 지에 대한 연구 결과를 보고하였다. 이에 따르면 MRI 스캐너와 촬영 프로토콜, 영상처리 과정을 잘 통제할 경우, 피질 두께 측정치의 변이성(variability)을 0.03mm 미만으로 억제 가능한 것으로 나타났다(101). Dickerson 등에 따르면, MRI 촬영 프로토콜을 최대한 동일하게 유지할 경우 MRI 스캐너의 제작사나 자기장의 세기가 달라도 신경인지기능 검사 결과와 대뇌피질 두께 사이의 상관관계 분석의 결과는 일관되게 나타났다(102). 지금까지 살펴본 결과들을 종합하면, 뇌 자기공명영상을 이용한 대뇌피질 두께 분석 방법은 그 정확성과

신뢰도가 매우 높다고 할 수 있다. 그러나, 현재까지 제2형 당뇨병에 대하여 대뇌피질 두께 분석법을 적용한 연구 결과는 정상군에 비해 환자군에서 대뇌의 평균 및 양측 해마 영역의 피질 두께 감소를 확인한 Brundel 등의 보고가 유일한 것으로 파악되고 있다(73).

5.2 초기 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구의 필요성

제2형 당뇨병은 전체 당뇨병 인구의 85-90%를 차지하는 것으로 알려져 있다(1). 인슐린 분비 장애를 원인으로 하는 제1형 당뇨병과 달리, 제2형 당뇨병은 발병에 앞서 수 년간 인슐린 저항성에 의한 공복혈당장애(impaired fasting glucose: IFG) 또는 내당능장애(impaired glucose tolerance: IGT)와 같은 전당뇨병기를 거친다는 것이 알려져 있으며, 그 기간은 남자의 경우 평균 7.8년, 여자의 경우 평균 9.8년으로 추산되었다(103). 전당뇨병기 및 제2형 당뇨병 이환 초기에 보이는 특징적인 인슐린 저항성과 이에 수반되는 고인슐린혈증이 신경인지기능 저하 및 우울 증상과 관련되어 있음이 알려져 있지만(16, 17), 기존의 뇌영상 연구들은 대부분 진단된 지 10년 전후의 환자들을 대상으로 하였기 때문에 발병 초기 당대사 이상에 특이적인 중추신경계 이상의 기질적 소견을 확인하기에는 부족하였다. 따라서, 최근에 진단된 환자들을 대상으로 임상적인 신경인지기능 장애 및 우울 증상이 발현되기 전 대뇌의 구조적 이상 부위를 확인하고 이러한 이상이 당대사 이상의 지표와 어떤 관계가 있는 지 규명한다면, 당뇨병성 중추신경계 합병증의 초기 병태생리를 밝히는 데에 이바지할 수 있을 것이다. 이 연구에서는 신경인지기능 평가의 수행 정도(10), 우울증(47),

대뇌의 구조적 이상(72)과 연관성이 높은 HbA_{1C}를 당대사 이상의 지표로 사용하였다.

5.3 교란인자 배제를 통한 동질성 높은 대상군(homogeneous sample) 선택의 필요성

제2형 당뇨병과 흔히 동반된다고 알려진 고혈압, 고지혈증 등의 질환은 그 자체로 심혈관계 위험인자이면서 동시에 뇌혈관 손상 및 신경인지기능 장애의 위험요인으로 작용한다(104, 105). 따라서, 이러한 동반 질환이 없는 초기 당뇨병군을 대상으로 하면 기타 교란 변수를 최소화한 상태에서 당대사 이상에 특이적인 뇌의 구조적 이상을 밝혀낼 수 있을 것이다. 또한, 앞서 살펴본 바와 같이 인슐린 신호전달 체계가 신경세포 기능과 관련성이 높은 점을 고려하여 인슐린 투여 환자를 대상에서 제외함으로써 대상군의 동질성을 높일 수 있다.

5.4 초기 종적 추적 연구의 필요성

기존의 제2형 당뇨병 대상 뇌영상 연구는 대부분 횡단면 연구라는 점을 고려하여, 이 연구에서는 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군에 대해 6개월의 전향적 추적 분석을 시도하였다. 이를 통하여 진단 초기부터 뇌의 미세 변화를 추적 관찰할 수 있다는 장점이 있으며, 향후 장기간의 종적 추적 연구 결과와 연계하여 제2형 당뇨병과 관련된 대뇌피질의 구조적 변화 과정을 상세히 파악할 수 있을 것이다. 또한, 6개월 간의 HbA_{1C} 변화 정도와 대뇌피질의 구조적 변화 사이의 관련성을 살펴 봄으로써, 치료에 따른 당대사 이상의 호전이 갖는 효과를 평가할 수 있다.

6. 연구의 목적 및 가설

6.1 연구 목적

이 연구에서는 진단받은 지 6개월 이내의 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 하여, 전전두엽 및 내측 측두엽의 대뇌피질 두께를 분석하였다. 이를 통해 당뇨병성 뇌손상에 가장 취약한 뇌영역을 규명하고자 하였으며, 당대사 이상 지표(HbA_{1C})의 변화에 따른 당뇨병성 뇌손상의 가역성을 평가하고자 하였다.

6.2 주가설

(1) 기저 시점에서 초기 제2형 당뇨병 환자군은 정상군에 비하여 전전두엽 및 내측 측두엽의 피질 두께 감소를 보일 것이며, 이러한 구조적 이상은 당대사 지표의 이상과 관련이 있을 것이다.

(2) 6개월 추적 시점에서 제2형 당뇨병의 치료 효과에 따른 당대사 지표의 호전과 대뇌피질 두께의 회복 정도 사이에 관련이 있을 것이다.

6.3 부가설

제2형 당뇨병 환자군에서 인지영역별 기능 및 우울과 불안 증상 지표는와 대뇌피질 두께 사이에는 통계적 관련성이 있을 것이다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1.1. 피험자 모집

피험자 선정은 인터넷 광고 및 병원 게시판의 광고 홍보를 통하여 자발적으로 연구 참여 의사를 표시한 자원자 중, 다음의 선정 및 배제 기준을 만족하는 사람을 대상으로 하였다. 자원자는 모두 모두 연구의 목적과 진행과정에 대해 자세한 설명을 들었으며, 이에 따라 서면으로 동의하였을 경우에만 연구에 참여하였다.

이 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리 심의위원회의 승인을 받았다.

1.2 환자군 모집 기준

제2형 당뇨병 환자군은 다음 기준에 따라 모집하였다.

1.2.1 선정 기준

① 만 20세에서 65세 사이의 성인 남녀.

② 연구 참여 시점에서 6개월 이내에 제2형 당뇨병으로 진단받은 사람.

③ 현재 식이요법 및 혈당강하제 투여로만 치료 받고 있는 사람.

1.2.2 배제 기준

① 임산부 및 수유중인 여성.

② 병력청취, 신체검진 및 신경학적 검진, 실험실 검사에서 발견된 고혈압, 고지혈증 등 당뇨병 외의 주요 신체질환과 신경과적 질환

③ 말기 신병증(end-stage renal disease), 당뇨병성 신경병증(diabetic

neuropathy), 증식성 망막병증(proliferative retinopathy) 등의 중증 당뇨병성 합병증

④ 정신장애 진단 및 통계 편람 제4판(diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision: DSM-IV-TR)(106)에 기반한 구조화된 임상 면담(structured clinical interview for the DSM-IV: SCID)(107)에서 드러난 1축 정신 장애의 증거.

⑤ 첫 내원일 당시 지난 12개월 동안 최소 1회 이상의 주요우울 삽화.

⑥ 성격장애 설문(personality diagnostic questionnaire for the DSM-IV: PDQ-IV)(108)에서 드러난 2축 정신 장애의 증거.

⑦ SCID 및 약물검사에서 드러난 약물 및 알코올 남용 혹은 의존의 병력.

⑧ 의식 소실 혹은 경련을 동반한 두부 외상의 병력.

⑨ 경련성 질환을 비롯한 중추신경계 질환의 병력.

⑩ 한국어판 웩슬러 지능검사(Korean Wechsler adult intelligence scale: K-WAIS)(109, 110)에서 지능지수 90 이하.

⑪ 뇌 자기공명영상 검사를 시행할 수 없는 경우(예: 폐소공포증, 체내에 삽입된 금속성 치료기기 등).

⑫ 향정신성약물을 연구 참여 시점 직전 3개월 중 어느 때라도 복용한 적이 있는 사람.

⑬ 피임약을 복용중인 여성.

1.3 정상 대조군 모집 기준

정상 대조군은 다음 기준에 따라 모집하였다.

1.3.1 선정 기준

① 만 20세에서 65세 사이의 성인 남녀.

② 연구 참여 시점에 당뇨병, 공복혈당장애, 내당능장애의 진단기준을 만족하지 않으며, 과거력도 없는 경우.

1.3.2 배제 기준

① 임산부 및 수유중인 여성.

② 병력청취, 신체검진 및 신경학적 검진, 실험실 검사에서 발견된 주요 신체질환 및 신경과적 질환.

③ 진단된 지 6개월 이상이 된 고혈압 및 고지혈증

④ DSM-IV-TR에 기반한 SCID에서 드러난 1축 정신장애의 증거.

⑤ 첫 내원일 당시 지난 12개월 동안 최소 1회 이상의 주요우울삽화.

⑥ PDQ-IV에서 드러난 2축 정신장애의 증거.

⑦ SCID 및 약물검사에서 드러난 약물 및 알코올 남용 혹은 의존의 병력.

⑧ 의식 소실 혹은 경련을 동반한 두부 외상의 병력.

⑨ 경련성 질환을 비롯한 중추신경계 질환의 병력.

⑩ K-WAIS에서 지능지수 90 이하.

⑪ 뇌 자기공명영상 검사를 시행할 수 없는 경우(예: 폐소공포증, 체내에 삽입된 금속성 치료기기 등).

⑫ 향정신성약물을 연구 참여 시점부터 3개월 이전 동안 어느 때라도 복용한 적이 있는 사람.

⑬ 피임약을 복용중인 여성.

2. 연구방법

2.1 사회인구학적 정보 및 임상정보 수집

기저 시점 평가에는 20명의 제2형 당뇨병 환자군과 24명의 정상 대조군이 참여하였으며, 6개월 추적 시점에는 이들 중에서 환자군 18명, 정상 대조군 22명이 참여하였다. 모든 연구 대상자로부터 연령, 성별, 교육 연한, 사회경제적 상태, 결혼 상태, 우세손 정보 등의 사회인구학적 정보를 수집하였다. 또한 기저 시점에서 기본적인 신체검진을 통해 키와 몸무게, 활력 징후를 측정하였으며, 심전도를 시행하였다. 또한, 혈액을 채취하여 혈액학적 정보 및 간기능 검사, 전해질, 혈중 콜레스테롤, 공복혈당, 식후 2시간 혈당, HbA_{1C}를 평가하였다. 6개월 추적 시점에는 당뇨병 환자군에서 혈액 검사를 재시행하여 HbA_{1C} 등 당대사 관련 지표를 재평가하였다.

2.2 신경인지기능 평가

기저 시점 및 6개월 추적 시점에 다음과 같이 신경인지기능 검사를 시행하였다. 선행 연구들을 참조하여 아래와 같은 4가지 영역으로 나누었으며(63, 111-117), 각 검사 결과의 원점수는 기저 시점 정상 대조군의 평균과 표준 편차를 이용하여 표준화된 *Z*-점수로 변환한 뒤, 각 영역 내의 *Z*-점수를 평균하여 영역별 복합 *Z*-점수를 산출하였다(111). 필요한 경우에는 제2형 당뇨병 환자군에서 기능저하 소견일 경우 *Z*-점수가 음수가 되도록 점수를 반전시켰다.

2.2.1 집중력과 작업기억(Attention and Working Memory)

숫자 바로 외우기와 거꾸로 외우기(digit span, forward and

backward)(109, 118, 119), 시공간 바로 외우기와 거꾸로 외우기(spatial span, forward and backward)(119, 120), 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin card sorting test: WCST)(121)를 시행하였다.

2.2.2 실행 기능(Executive Function)

스트룹 검사(stroop test)(122), 선로 잇기 검사 B(trail making test B: TMT-B)(123)를 시행하였다.

2.2.3 기억력(Memory)

레이-오스트리스 복합도형 검사(Rey-Osterrieth complex figure test: RCFT)(124)와 캘리포니아 언어학습검사(California verbal learning test: CVLT)(125)를 시행하였다.

2.2.4 정신운동 속도(Psychomotor Speed)

그루브 막대 검사(grooved pegboard)(126), 숫자 상징 검사(digit symbol)(109)를 시행하였다.

2.3 우울 및 불안(Depression and Anxiety) 증상 평가

피험자의 우울과 불안 증상 평가를 위하여 기저 시점 및 6개월 추적 시점에 자기보고식 해밀턴 우울척도(Hamilton depression rating scale: HDRS)(127), 해밀턴 불안척도(Hamilton anxiety rating scale: HARS)(128)를 각각 평가하였으며, 통계 분석에는 신경인지기능 검사 결과와 같은 방식으로 표준화한 *Z*-점수를 사용하였다.

2.4 뇌 자기공명영상

뇌의 구조적 자기공명영상 자료를 얻기 위해 1.5 Tesla GE MR scanner(General Electric Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 T1-강조 영상을 촬영하였다. 3D spoiled gradient echo pulse sequence(3D-SPGR)를 이용하여 160개의 시상면 영상(sagittal images)을 얻었으며(echo time: TE=5ms; repetition time: TR=24ms; inversion time: TI=0ms; matrix=256x192; field of view: FOV=192 X 240 X 240mm; flip angle: FA=45°; number of excitation: NEX=2; slice thickness 1.2mm, no skip), 뇌의 구조적인 이상 소견 유무를 확인하기 위하여 T2-강조 영상(axil, TE=126ms; TR=2,817ms; TI=0ms; matrix=256x192; FOV=155 X 220 X 220mm; FA=90°; NEX=1; slice thickness=5mm, no skip)과 Fluid Attenuated Inversion Recovery(FLAIR) 영상(axial, TE=88ms; TR=8,802ms; TI=2,200ms; matrix=256x192; FOV=155 X 220 X 220mm; FA=90°; NEX=1; slice thickness=5mm, no skip)을 얻어 숙련된 영상의학과 전문의에게 의뢰하여 이상 유무를 확인하였다.

2.5 대뇌피질 재구성

뇌영상분석의 전처리 과정인 대뇌피질 재구성(cerebral cortex reconstruction)은 리눅스 운영체제(Fedora Linux 13)가 설치된 인텔 i5 쿼드코어 프로세서(intel, Santa Clara, CA, USA) 기반 워크스테이션에서 FreeSurfer 4.5.0(Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, MA, USA)를 통해 수행하였다(96, 97). 구체적인 방법은 다음과 같다.

연구 대상자에게서 획득한 T1-강조 영상의 원자료(raw data)인 160개의 다이컴(dicom) 파일에서는 고주파(radiofrequency: RF) 코일의 비일률성, 와상전류(gradient-driven eddy current)의 발생 및

피험자의 뇌구조에 따른 차이 등으로 인해 발생하는 신호강도의 비일률성이 필연적으로 생기며, 이후 과정에서 표준뇌에 따른 부위별 분할(segmentation) 과정에 교란 요인이 될 수 있다. 이 연구에서는 Sled 등이 제시한 방법에 따라 비모수적 비균일 강도 표준화(non-parametric non-uniform intensity normalization) 기법을 적용하여 신호강도의 비일률성을 교정하였다(129).

다음 단계에서는 개별 T1-강조 영상의 피질 정보를 정규화된 표준 Talairach 공간(Talairach template)(130)에 재배열한 뒤, FreeSurfer의 watershed 기능을 이용해 두개골을 분리(skull stripping)하였고, 소뇌(cerebellum) 등 구조물의 일부가 잘못 포함되는 경우가 있는 지를 확인하였다.

두개골 분리가 완료되면, FreeSurfer를 이용해 피질하 구조(subcortical structure)를 Talairach 공간에 맞추어 분할(subcortical segmentation)하고, 피질하 구조물의 신호 강도를 표준화한 뒤, 회질과 백질의 경계를 구분하기 위해 백질의 화적소(voxel)를 구획하였다. 이 과정에서 회질과 백질의 경계부위는 삼각 모자이크화(triangular tessellation)하여 위상결함을 자동교정하였다(97). 그리고, 대뇌의 뇌량(corpus callosum)과 그 주변의 중뇌(midbrain) 구조를 제거하고 대뇌피질의 이랑(sulcus)과 고랑(gyrus)은 2차원 공간에 펼쳐 팽창시킨 뒤, 표준 구형(spherical shape) 표면에 비강직성 고차원 구형 평균화 기법(nonrigid high-dimensional spherical averaging method)을 통해 정합(registration)시켰다. 이 과정을 통하여 대뇌피질을 삼각 버텍스(triangular vertex) 단위로 재구성하고, 최적의 피질 주름 형태를 찾아 정렬시킨다. 재구성된 각 개인의 뇌영상 이미지는 해부학적으로 동일한 피질 부위끼리 서로 맞춰져 오차를

최소화 할 수 있다.

재구성된 뇌영상 자료를 Talairach 공간에 따라 재배열하여, Desikan 등이 제시한 방법에 따라 기능적 부위별로 구획하였다(131). 이는 40명의 피험자를 대상으로 뇌 자기공명영상을 촬영하여 수기 구획을 통해 만든 대뇌피질 지도를 기반으로 하여 Talairach 공간에 투사한 확률맵 아틀라스(probability map atlas) 인 Desikan-Killiany atlas에 따라 계산하는 방식이다. 이 연구에 사용된 개별 이미지 데이터의 대뇌피질 전체에서 곡률(curvature)과 신호강도(intensity), 주변 영역과의 연관성 (neighborhood relationship)을 바탕으로 뇌의 각 영역별 라벨(label) 간 경계를 확정해 각 부위별로 최적화된 라벨을 부여한다. 이 결과 상전두이랑(superior frontal gyrus), 전두극(frontal pole), 해마곁이랑(parahippocampal gyrus) 등 34개의 대뇌피질 분할 라벨이 산출된다. 이렇게 표준화된 대뇌 피질 자료에 대해 연질막 표면(pial surface), 회질과 백질의 경계 표면이 재구성되어, 회질-백질 경계 표면 약 32만 개의 버텍스로부터 측정한 두 표면 간의 최단 유클리드 거리(Euclidean distance)를 대뇌피질 두께로 정의하였다.

지금까지 설명한 대뇌피질 재구성 과정은 전체 피험자의 뇌영상 자료에 대해 FreeSurfer에서 자동 수행되었으며, 수동 교정이 필요 없는 수준으로 고른 결과가 산출되었음을 전수 확인하였다.

2.6 통계 분석 및 뇌영상 분석

2.6.1. 인구사회학적 지표

기저 시점에서 인구사회학적 지표 및 임상 지표의 경우, 연속변수에 대해 두 군간 비교시 독립 *t*-검정(independent *t*-test)을, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(χ^2 test) 또는 필요한 경우

피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 각각 시행하였다.

2.6.2 대뇌피질 두께 분석

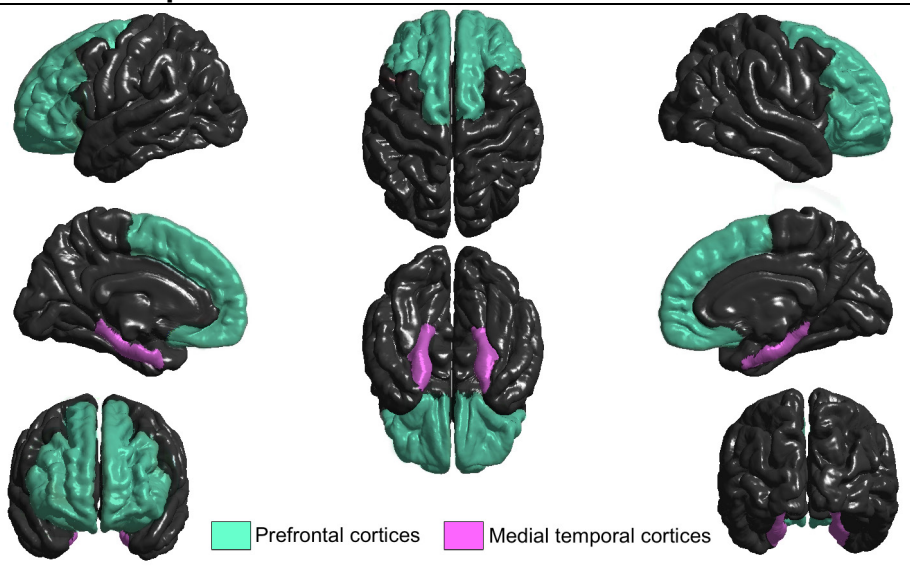
앞에서 전처리된 피험자 뇌영상 자료 중 기저 시점의 정상 대조군을 이용해 이 연구에 특화된 표준뇌(template brain)를 생성하였다. 이 표준뇌를 기반으로 모든 피험자의 개인별 대뇌피질 두께 정보를 집약(assemble)하였는데, 이는 각 피험자의 피질 두께 데이터를 재추출하여 앞에서 생성한 표준뇌 공간에 재정렬하고, 모든 피험자의 모든 버텍스에서 측정되는 정보를 모아 하나의 파일로 생성하는 과정이다. 이렇게 기저 및 6개월 추적 시점에서 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군의 모든 정보를 집약한 파일을 생성하여 10mm 반치폭(full width at half maximum: FWHM)의 가우시안 커널(Gaussian kernel)을 적용해 편평화(smoothing)하였다. 편평화한 자료는 Matlab R2013a(MathWorks, Natick, MA, USA)에서 SurfStat 도구상자(132)를 이용해 다음과 같이 분석하였다.

이 연구는 비교적 젊은 진단 초기 6개월 이내의 환자군을 대상으로 하며, 기저 시점에서 당뇨병성 합병증을 배제하는 등 제2형 당뇨병에 대한 기존 뇌영상 연구와 차별되는 점이 있다. 이는 질병 경과에 있어서 비교적 초기에 나타나는 미세 변화 양상 및 치료에 대한 반응을 확인하기 위한 것으로, 분석 과정에서 정확도와 예민도를 동시에 높일 필요가 있다. 이와 관련하여 최근 Chu 등이 보고한 바에 따르면, 샘플 크기가 작은 구조적 뇌 자기공명영상 연구의 경우, 기존 문헌에 근거한 지식을 토대로 분석 대상 부위를 한정함으로써 분석의 정확성을 높일 수 있다고 한다(133). 이에 따라 이 연구에서도 기존 문헌을 토대로 전전두엽과 내측 측두엽에

제2형 당뇨병과 관련한 구조적 이상 부위가 있을 것으로 가설을 세우고, 이들 부위를 관심 영역(ROI)으로 지정하여 피질 두께 분석을 시행하였다. 관심 영역 설정을 위하여, 먼저 앞에서 생성한 표준뇌로부터 Desikan-Killiany atlas에 따른 대뇌피질 라벨 정보를 추출하였다. 이들 중 전전두엽과 내측 측두엽에 해당하는 피질 영역에서만 분석이 실행되도록 그림 1과 같은 뇌 마스크(brain mask)를 생성하였으며, 이후 과정에서는 이 뇌 마스크를 적용하여 전전두엽 및 내측 측두엽을 관심 영역으로 설정해 군간 비교분석을 진행하였다.

SurfStat을 이용한 기저 시점 대뇌피질 두께 분석에서는 피험자의 연령, 성별, 두개강내 용적(intracranial volume: ICV)을 교란 변수로 포함시킨 일반 선형 모형(general linear model: GLM)을 적용하였으며, 기저 시점의 횡단면 분석을 통해 제2형 당뇨병성 손상과 관련된 뇌영역을 확인하였다. 이 연구에서는 전전두엽 및 내측 측두엽 피질의 회질-백질 경계를 구성하는 65,718개의 버텍스에서 동시에 대뇌피질 두께를 측정 및 분석하므로, 필연적으로 다중비교(multiple comparisons) 문제가 발생한다. 이를 교정하기 위하여 SurfStat은 임의장 이론(random field theory: RFT)에 따른 보정을 시행한다. RFT 보정은, 편평화(smoothing)된 뇌영상 자료로 비교분석을 시행하는 과정에서 계산된 Euler characteristic(EC)을 토대로, 추정된 역치 이상의 차이를 보이는 인접 버텍스들의 집합인 군집(cluster)을 찾는 방법이다. 이를 통해 위양성 군집이 보고될 가능성을 $P<0.05$로 통제할 수 있는 것으로 알려져 있다(134, 135).

Figure 1. Brain mask for ROI analysis of the prefrontal and medial temporal cortices.



Abbreviations: ROI, Region of Interest

기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군 대 정상 대조군 사이에 유의한 대뇌피질 두께의 차이가 있는 것으로 확인된 군집에 대해서는, 각각의 평균치를 산출하여 코헨의 d효과 크기(Cohen's d effect size)를 계산하였다.

당대사 이상의 정도와 당뇨병성 뇌손상의 관계를 확인하기 위하여 다음과 같은 하위집단 추가 분석을 실시하였다. 기저 시점의 제2형 당뇨병 환자군을 미국당뇨병학회의 당뇨병표준치료지침 2013년판(136)에 따라 분류하여, HbA_{1C}가 7.0% 이상인 경우를 혈당이 잘 조절되지 않는 군(poor glycemic control group, mean HbA_{1C} [SD]=9.25% [2.16], n=10)으로, 7.0% 미만인 경우를 혈당이 잘 조절되는 군(good glycemic control group, mean HbA_{1C} [SD]=6.15% [0.37], n=10)으로 나누었다. 이어서 HbA_{1C}에 따른 하위집단 군과 정상 대조군간 대뇌피질 두께 분석을 실시하여 당대사 이상에 따른 피질 두께의 차이를 살펴보았다. 이 하위집단 추가 분석에서 확인된

대뇌피질 두께의 차이와 당대사 이상의 관련성을 확인하기 위해 연령, 성별, 두개강내 용적을 보정한 선형 추세 분석(linear trend analysis)을 실시하였다.

종적 추적 기간 동안 정상 대조군에 대비하여 제2형 당뇨병 환자군에서 대뇌피질 두께 변화의 차이가 있는지 검증하기 위하여, 기저 시점에서 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이가 확인된 대뇌피질 군집의 평균두께 변화에 대해 진단, 측정 시점, 연령, 성별, 두개강내 용적을 고정 요인(fixed effect)으로, 개체내 변동(subject variability)을 임의 요인(random effect)으로 한 선형 혼합효과 모형(linear mixed-effects model: LMM) 분석을 실시하였다. 여기에 진단군과 시간의 교호 효과 (diagnosis-by-time interaction) 조건을 추가하여, 제2형 당뇨병 유무에 따라 해당 대뇌피질 군집의 두께 변화 정도가 다른지를 검정하였다.

제2형 당뇨병 환자군에서 당대사 지표와 6개월 종적 추적 기간 동안의 대뇌 구조적 변화의 관련성을 알아보기 위해, 다음과 같은 추가분석을 실시하였다. 먼저 기저 시점 환자군을 당대사 지표에 따라 나눈 군(혈당이 잘 잘 조절되는 군 vs. 혈당이 잘 조절되지 않는 군)을 바탕으로 6개월 추적 시점에서 각 군의 HbA_{1C} 변화에 차이가 있는지 연령과 성별을 보정한 LMM 분석을 통해 확인하였다. 이러한 차이와 각 군에서의 대뇌피질 두께 변화 사이의 관계를 알기 위해, 기저 시점 분석에서 당대사 이상과 피질 두께 사이의 관련성이 확인된 대뇌피질 군집을 대상으로 세 하위집단 군(정상 대조군 vs. 혈당이 잘 조절되는 군 vs. 혈당이 잘 조절되지 않는 군)의 6개월 종적 추적 기간 동안 피질 두께의 변화를 LMM 분석을 통해 비교하였다.

2.6.3 임상평가 지표 통계 분석

기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군 간 신경인지기능과 우울/불안 지표의 *Z*-점수 비교를 위해 연령, 성별, 교육 수준을 교란 변수로 포함시킨 GLM 분석을 시행하였다. 하위집단군인 혈당이 잘 조절되지 않는 군과 잘 조절되는 군, 정상 대조군 사이의 임상적 지표의 차이도 GLM 분석을 통해 평가하였다.

환자군과 대조군 사이에 기저 시점과 6개월 추적 시점 간 신경인지기능과 불안/우울 지표의 *Z*-점수 변화 정도의 차이가 있는지를 확인하기 위하여 측정 시점, 연령, 성별, 교육수준, 진단군-시간의 교호 효과를 고정 요인으로, 개체내 변동을 임의 요인으로 한 LMM 분석을 시행하였으며, 기저 시점 당대사 지표에 따른 세 하위집단 군에 대해서도 LMM 분석을 통해 당대사 이상의 호전에 따른 변화 정도의 차이를 비교하였다.

2.6.4 대뇌 피질 두께와 임상적 평가 지표의 상관성

기저 시점에서 대뇌피질 두께와 각 인지영역, 우울 및 불안 증상 점수의 관계는 연령, 성별, 교육 수준을 교란 변수를 보정한 편상관 분석(partial correlation analysis)을 통해 확인하였다.

모든 통계 분석의 유의성 기준은 양측검정 시 $P<0.05$로 하였으며, STATA/SE 12.1(StataCorp, College Station, TX, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 인구사회학적 특징 및 제2형 당뇨병 관련 지표

기저 시점에서 환자군의 평균 연령은 46.8세(표준편차[SD] 8.4), 정상 대조군의 평균 연령은 44.9세(SD 7.4)로 양 군간에 유의한 차이가 없었으며(independent *t*-test, t=-0.78, P=0.442), 6개월 추적 시점에 참여한 환자군 평균 연령은 46.0세(SD 8.5), 대조군 평균 연령은 44.8세(SD 7.2)로 역시 유의한 차이가 없었다(t=-0.47, P=0.64). 기저 시점과 6개월 추적 시점에서 두 군 간에 남녀 성비(기저 시점, χ^2=0.01, P=0.91; 6개월 추적 시점, χ^2=0.17, P=0.68)의 차이는 보이지 않았다. 인구사회학적 특성으로, 정상 대조군과 제2형 당뇨병 환자군의 우세손(Fisher's exact test, P=1.00) 및 교육 연한(χ^2=1.15, P=0.28)의 차이는 없었다(Table 3).

기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군은 비교적 초기에 해당하는 환자들로서, 진단을 받은 지 평균 3.4개월이었다(SD 2.3). 저혈당증(hypoglycemic attack)을 보였던 환자는 없었다. 기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군은 정상 대조군에 비하여 공복 혈당(t=3.94, P<0.001), 식후 2시간 혈당(t=2.58, P=0.014) 및 HbA_{1C}(t=5.01, P<0.014) 수치가 모두 유의하게 상승되어 있었다. 기타 실험실 지표에서 양 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 3. Demographic and clinical characteristics of study subjects

	Baseline	
	Type 2 diabetic patients (n=20)	**Healthy controls (n=24)**
Demographic characteristics		
Age, mean (SD), years	46.75 (8.36)	44.91 (7.37)
Female, n (%)	8 (40)	10 (41.7)
Handedness, right, n (%)	19 (95)	21 (87.5)
Education		
<16 years, n (%)	14 (70.0)	13 (54.2)
≥ 16 years, n (%)	6 (30.0)	11 (45.8)
BMI(SD), kg/m^2	25.6 (3.0)*	23.5 (2.64)
Diabetes-related characteristics		
Time since diagnosis of diabetes, mean (SD), months	3.43 (2.28)	NA
FBS, mean (SD), mg/dL*	147.3 (62.8)	96.6 (5.3)
PP2, mean (SD), mg/dL*	180.5 (110.9)	122.3 (5.5)
Hemoglobin A_{1C}, mean (SD), %*	7.70 (2.19)	5.44 (0.25)
Laboratory findings		
Total cholesterol, mean (SD), mg/dL	183.7 (37.5)	189.4 (32.2)
HDL, mean (SD), mg/dL*	48.9 (10.4)	57.5 (14.0)
LDL, mean (SD), mg/dL	104.7 (34.2)	110.7 (32.6)
BUN, mean (SD), mg/dL	14.9 (3.7)	14.0 (3.2)
Creatinine, mean (SD), mg/dL	0.88 (0.14)	0.90 (0.15)
Sodium, mean (SD), mEq/L	141.5 (2.4)	141.5 (2.1)
Potassium , mean (SD), mEq/L	4.23 (0.26)	4.18 (0.41)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	14.5 (1.63)	14.4 (1.33)
Hematocrit, mean (SD), %	41.2 (4.54)	41.6 (4.19)

* Significant difference between type 2 diabetic patients and healthy controls, independent $P<0.05$

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; BUN, Blood Urea Nitrogen; FBS, Fasting Blood Glucose; HDL, High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL, Low Density Lipoprotein Cholesterol; NA, Not Available; PP2, Postprandial 2 hours Blood Glucose; SD, Standard Deviation

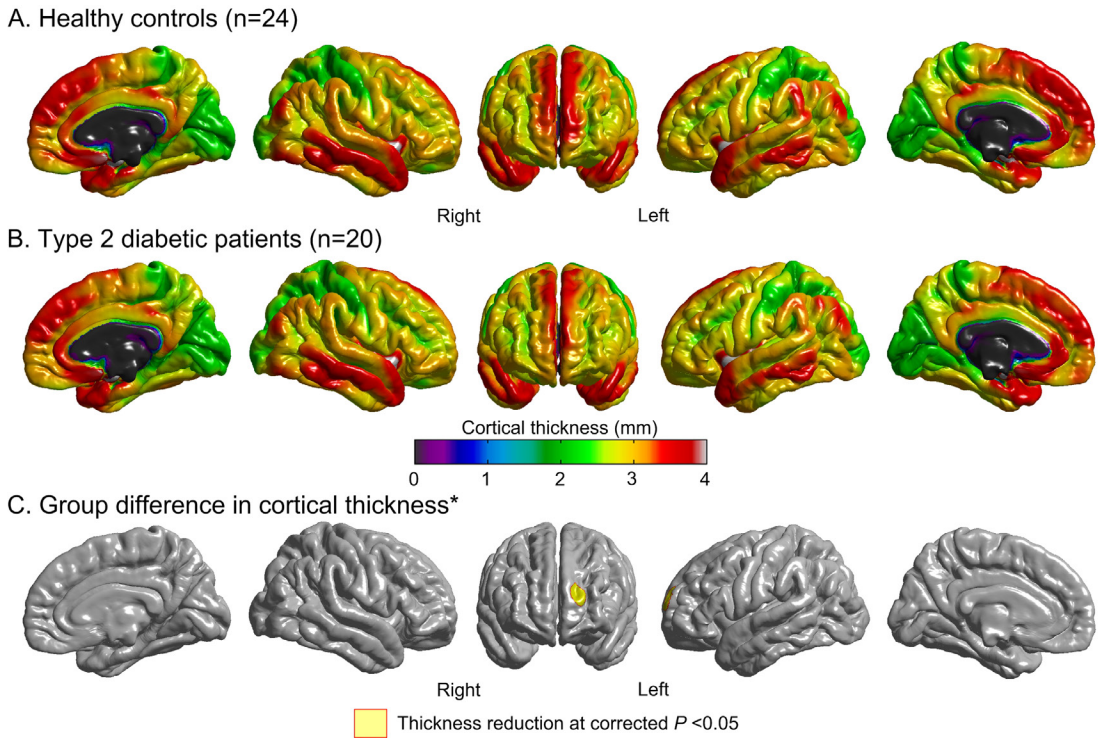
2. 기저 시점에서 군간 대뇌피질 두께의 비교분석

기저 시점에서 연령 및 성별의 효과를 배제한 공분산 분석(analysis of covariance: ANCOVA)을 통해 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군 사이의 회질 용적(F=2.02, P=0.16), 백질 용적(F=1.84, P=0.18), 두개강내 용적(F=1.44, P=0.24)을 비교한 결과, 유의한 차이는 발견되지 않았으며, 두 군간 대뇌피질 전체의 평균 두께도 유의한 차이가 없었다(F=1.46, P=0.23).

2.1 기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군의 대뇌피질 두께 차이

제2형 당뇨병 환자군 전체와 정상 대조군을 대상으로 피험자의 연령, 성별, 두개강내 용적을 교란 변수로 보정한 GLM 분석에서는 환자군이 좌측 전전두엽의 상전두이랑(superior frontal gyrus), 브로드만 10 영역에서 정상 대조군에 비하여 유의하게 피질 두께가 감소된 군집(Figure 2)을 보였으며(corrected P<0.05, number of vertex=270, Cohen's d effect size=1.04)(Table 4), 내측 측두엽 피질 두께의 경우 양 군간에 유의한 차이가 발견되지 않았다.

Figure 2. Results of cortical thickness analysis at baseline



* A cluster in the left superior frontal gyrus where patients with type 2 diabetes mellitus had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline at corrected $P<0.05$

Brain mask for region of interest (ROI) analysis of prefrontal and medial temporal cortices is not shown.

Table 4. Detailed information of the left superior frontal cluster where type 2 diabetic patients showed thinner cortical thickness than healthy controls at baseline

Location of the cluster	Talairach coordinates of the peak vertex			Number of vertices in the cluster	*t* at the peak vertex	Cluster *P* value*
	x	y	z			
Left superior frontal gyrus (BA 10)	-16	63	18	270	-4.59	0.017
Mean cortical thickness (SD), mm	Type 2 diabetes patients			Healthy controls	Cohen's d effect size	1.04
	2.96 (0.24)			3.29 (0.30)		

* Corrected for multiple comparisons using random field theory for non-isotropic images

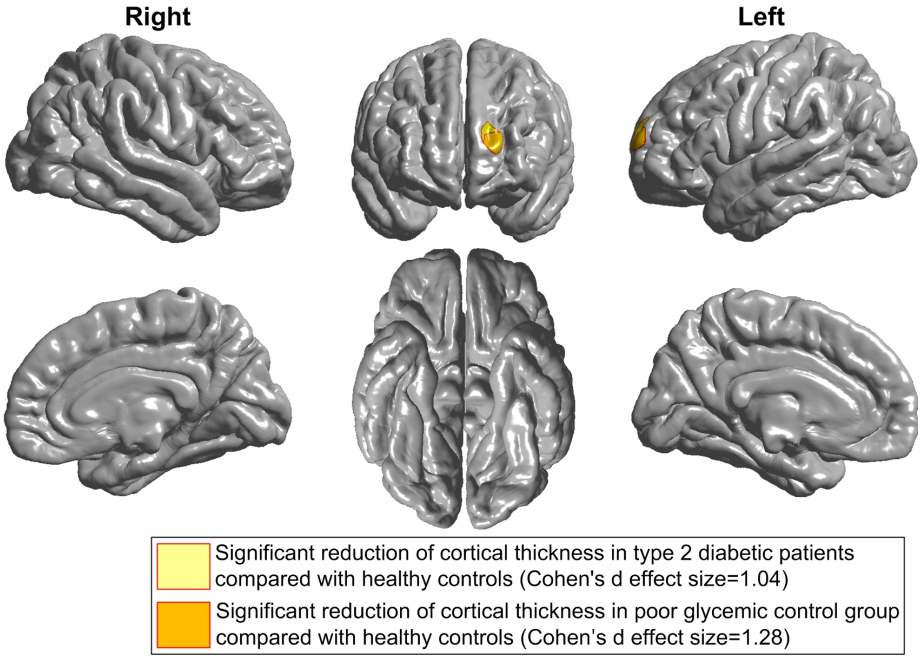
Abbreviations: BA, Brodmann Area; SD, Standard Deviation

2.2 기저 시점의 제2형 당뇨병 환자군에서 당대사 지표와 대뇌피질 두께의 관계

당대사 이상과 당뇨병성 뇌손상의 관계를 확인하기 위하여, 기저 시점 제2형 당뇨병 환자군을 앞에서 제시한 기준(136)에 따라 혈당이 잘 조절되지 않는 군과 혈당이 잘 조절되는 군으로 나누었으며, 각 군의 대뇌피질 두께 자료를 정상 대조군과 비교하기 위해 연령, 성별, 두개강내 용적을 교란 변수로 포함시킨 GLM 분석을 시행하였다.

그 결과를 요약하면, 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군은 그림 2에 제시된 좌측 전전두엽 브로드만 10 영역의 군집에 겹쳐 정상 대조군에 비해 피질 두께가 감소된 영역을 보였으며(Figure 3), 피질 두께 감소의 효과 크기도 증가하는 양상을 보였다(Cohen's d effect size=1.28, corrected $P<0.05$, number of vertex=196)(Table 5). 반면, 혈당이 잘 조절되는 환자군과 정상 대조군 사이의 피질 두께 분석에서는 유의한 차이를 나타내는 군집을 발견하지 못하였다. 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군에서 피질 두께가 더 감소한 것으로 나타난 영역에서 당대사 이상의 영향을 평가하기 위해, 피험자의 연령, 성별, 두개강내 용적을 보정한 선형 추세 분석을 실시하였으며(정상 대조군 vs. 혈당이 잘 조절되는 환자군 vs. 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군), 그 결과 당대사 이상과 각 군의 대뇌피질 두께 감소 사이에는 유의한 선형 추세가 있는 것으로 나타났다($P<0.001$ for trend)(Figure 4).

Figure 3. A cluster in the left superior frontal gyrus where the type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline



A cluster where type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness was overlapped on the cluster in Figure 2.

Brain mask for region of interest(ROI) analysis of prefrontal and medial temporal cortices is not shown.

Table 5. Detailed information of the left superior frontal cluster where type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline

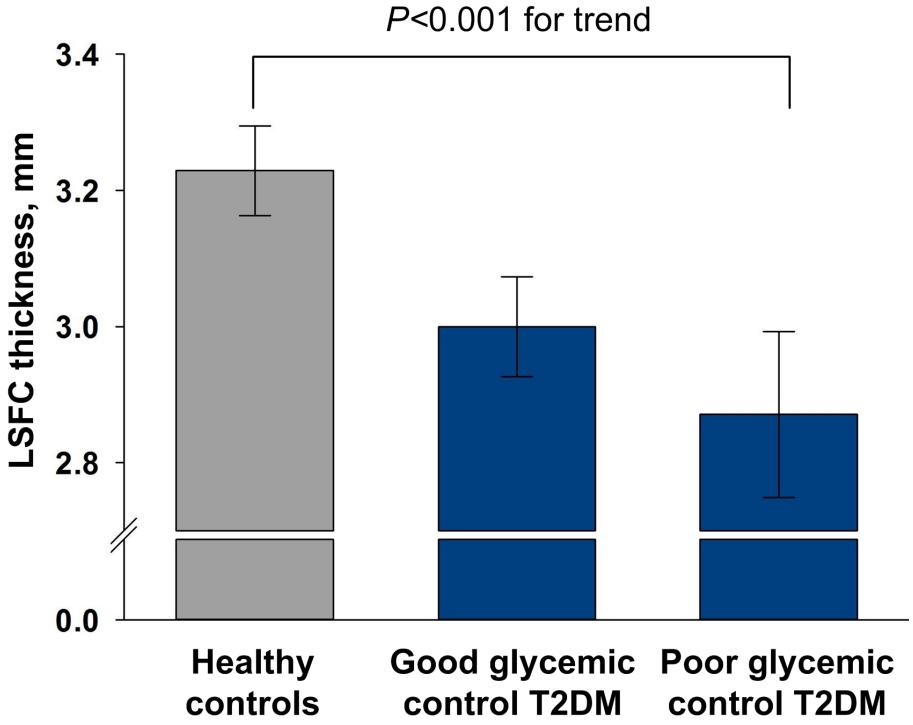
Location of the cluster	Talairach coordinates of the peak vertex			Number of vertices in the cluster	*t* at the peak vertex	Cluster *P* value*
	x	y	z			
Left superior frontal gyrus (BA 10)	-22	66	15	196	-5.04	0.023

Mean cortical thickness (SD), mm	Poor glycemic control group	Healthy controls	Cohen's d effect size
	2.89 (0.23)	3.24 (0.30)	1.28

* Corrected for multiple comparison using random field theory for non-isotropic images

Abbreviations: BA, Brodmann Area; SD, Standard Deviation

Figure 4. Thickness of the left superior frontal cortex by glycemic control



There was a negative linear trend(*P*<0.001 for trend), with type 2 diabetic patients with poor glycemic control having the thinnest LSFC cortical thickness, followed by those with good glycemic control and healthy controls. Error bars represent 95% confidence intervals. Cortical thickness was adjusted for age, sex and intracranial volume. The LSFC region is where type 2 diabetic patients with poor glycemic control had thinner cortical thickness than healthy controls at baseline.

Abbreviations: LSFC, Left Superior Frontal Cortex; T2DM, Type 2 Diabetes Mellitus

3. 대뇌피질 두께의 시간에 따른 변화

3.1 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군의 비교 결과

기저 시점의 제2형 당뇨병 환자군에서 정상 대조군에 비해 피질 두께가 얇은 것으로 나타난 좌측 전전두엽 군집(Figure 2)을 대상으로, 각 군에서 종적 추적에 따른 시간의 효과를 확인하기 위해 LMM 분석을 시행하였다. 그 결과, 제2형 당뇨병 환자군(time

effect, z=1.58, P=0.11)과 정상 대조군(time effect, z=-1.03, P=0.30) 모두 시간에 따라 유의한 변화를 보이지 않았다. 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군을 LMM 분석하여 진단군-시간 교호 효과를 검정한 결과, 대뇌피질 두께의 추적기간 동안 변화 정도는 양 군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(diagnosis-by-time interaction effect, z=1.73, P=0.08).

3.2 당대사 지표와 시간에 따른 대뇌피질 두께 변화의 관계

HbA_{1C}에 대하여 피험자의 기저 시점 진단군(정상 대조군 vs. 혈당이 잘 조절되는 환자군 vs. 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군), 성별, 연령, 측정 시점을 고정요인으로, 개체내 변동을 임의요인으로 한 선형혼합효과 모형 분석을 시행한 결과, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군의 HbA_{1C} 평균 9.25%(SD 2.16, n=10)는 6개월 추적 시점에서 재측정하였을 때 6.56%(SD 0.69, n=10)으로 유의하게 호전되는 양상을 보인 반면(significant time effect, z=-4.22, P<0.001), 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되는 환자군(6.15 [SD 0.37, n=10] to 6.26 [SD 0.59, n=8]%)은 종적 추적 기간 동안 HbA_{1C}의 유의한 변화를 보이지 않았다(time effect, z=0.58, P=0.56). LMM 분석을 통해 군-시간 교호 효과를 확인한 결과, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군이 잘 조절되는 군에 대비하여 유의한 HbA_{1C}의 호전을 보였다(significant group-by-time interaction, z=-3.92, P<0.001). 이에 따라 6개월 추적 시점에서 기저 시점 당대사 지표에 따른 하위집단 간의 HbA_{1C}는 유의한 차이를 보이지 않았다(independent t-test, t=-0.97, P=0.35).

이와 같은 HbA_{1C}의 변화와 시간에 따른 대뇌피질 두께

변화의 관계를 확인하기 위하여, 기저 시점에서 HbA_{1C}의 저하와 피질 두께의 감소 사이에 유의한 선형적 관계를 보인 군집(Figures 3 and 4)을 대상으로 위 세 군 사이의 6개월 종적 추적 기간 동안 대뇌피질 두께의 변화를 LMM 분석으로 비교하였다. 그 결과, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군은 6개월 종적 추적 기간 동안 피질 두께의 유의한 증가를 보인 반면(2.89 [0.23] to 3.06 [0.26]mm; time effect, z=2.91, P=0.004), 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되었던 환자군(2.95 [0.29] to 2.94 [0.13]mm; time effect, z=-0.08, P=0.93) 및 정상 대조군(3.24 [0.30] to 3.19 [0.35]mm; time effect, z=-0.79, P=0.43)은 같은 기간 동안 피질 두께의 유의한 변화를 보이지 않았다. 이들을 LMM 분석하여 군-시간 교호 효과를 검정하였을 때, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않았던 환자군은 6개월 종적 추적 기간 동안 다른 두 군에 비해 유의하게 큰 대뇌피질 두께 증가 소견을 보인 반면, 이미 혈당이 잘 조절되는 군에서는 정상 대조군과 비교하여 피질 두께 변화 정도에 차이가 없었다(poor glycemic control group vs. healthy controls group-by-time interaction effect, z=2.33, P=0.02; good glycemic control vs. healthy controls group-by-time interaction effect, z=-0.24, P=0.81). 각 하위집단 군에서 종적 추적 기간 동안 당대사 지표 및 피질 두께의 변화를 표 6에 요약하였다.

Table 6. Changes in the glucose control and thickness of the left superior frontal cortex for the 6-month follow-up period

	Hemoglobin A_{1C} (%)			Cortical thickness of the cluster (mm)		
Subgroups at baseline	Baseline (SD)	6-months follow-up (SD)	*P* for group-by-time interaction	Baseline (SD)	6-month follow-up (SD)	*P* for group-by-time interaction
Poor glycemic control group	9.25 (2.16)	6.56 (0.69)	<0.001[a]	2.89 (0.23)	3.06 (0.26)[b]	0.02[c]
Good glycemic control group	6.15 (0.37)	6.26 (0.59)	-	2.95 (0.29)	2.94 (0.13)	0.81
Healthy controls	5.44 (0.25)	NA	-	3.24 (0.30)	3.19 (0.35)	-

[a] Significant difference in the changes of glucose control from linear mixed effects model analysis adjusted for age, sex, visit time, and random subject variability.
[b] 4.99% of recovery
[c] Significant difference in the changes of cortical thickness from linear mixed affects model analysis adjusted for age, sex, intracranial volume, visit time, and random subject variability.

Abbreviations: NA, Not Available; SD, Standard Deviation

4. 신경인지기능 및 우울/불안 지표 분석

4.1 신경인지기능 지표 분석

포괄적인 신경인지기능 검사를 통해 평가한 결과, 두 군의 신경인지기능은 정상 범위에 있었다. 이 점을 고려하되 전임상 단계에서의 군간 차이를 확인하기 위하여, 기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군 간의 영역별 신경인지기능의 차이를, 연령, 성별, 교육수준의 효과를 보정한 GLM 분석을 통해 평가하였다. 그 결과 제2형 당뇨병 환자군은 정상 대조군에 비하여, 정신운동 속도 영역(psychomotor speed domain, P=0.005)에서 유의한 기능 저하를 보였다. 주의집중력-작동기억 영역(attention and working memory function domain, P=0.10), 기억 영역(memory function domain, P=0.15)과 실행능력 영역(executive function domain, P=0.49)은 제2형 당뇨병 환자군에서 정상 대조군에 비해 기능 저하를 보였으나, 그 차이는 유의하지 않았다. 6개월 종적 추적 기간 동안 제2형 당뇨병 환자군에서 나타난 인지영역 기능의 변화(diagnosis-by-time interaction effects)는 정상 대조군과 유의하게 다르지 않았다(attention and working memory function, P=0.78; memory function, P=0.32; executive function, P=0.1; psychomotor speed, P=0.98)(Table 7).

기저 시점의 신경인지기능과 당대사 이상의 관계를 살펴보기 위하여 HbA_{1C} 7.0%를 기준으로 나눈 하위집단군간 차이를 살펴보았을 때, 기억 영역(regression coefficient=-068, P=0.02) 및 정신운동속도 영역(regression coefficient=-0.87, P=0.01)의 기능이 HbA_{1C}≥7.0%인 군에서 상대적으로 유의하게 떨어지는 것으로 평가되었다. 이어서 LMM 분석하여 각 인지영역의 변화에 대한 군-시간 교호 효과를 검정한 결과, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지

않는 환자군은, 6개월의 종적 추적 기간 동안 당대사 지표의 유의한 정상화를 보였음에도 불구하고, 신경인지기능의 영역별 *Z*-점수 변화 정도에 있어서 다른 군들에 대비하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 8).

Table 7. Baseline group differences and longitudinal changes in cognitive function domains among type 2 diabetic patients

	Z-scores		Statistical results			
	Baseline (n=20)	**6 month follow-up (n=18)**	**Diagnosis effects at baseline**		**Diagnosis-by-time interaction effects**	
			Coefficient (SE)	*P*	Coefficient (SE)	*P*
Attention and working memory function domain						
Digit span	-0.46 (0.97)	-0.38 (0.85)	-0.22 (0.28)	0.441	0.34 (0.20)	0.092
Spatial span	-0.30 (0.96)	-0.18 (0.93)	-0.07 (0.27)	0.790	-0.07 (0.24)	0.784
WCST	-1.35 (1.82)	-0.79 (1.65)	-1.11 (0.41)	0.007	0.38 (0.35)	0.283
Domain composite scores	**-0.77 (1.17)**	**-0.57 (1.14)**	**-0.49 (0.30)**	**0.102**	**-0.06 (0.23)**	**0.782**
Memory function domain						
RCFT, immediate	-0.63 (1.04)	-0.20 (0.80)	-0.46 (0.33)	0.163	-0.01 (0.27)	0.982
RCFT, delayed	-0.32 (1.02)	-0.10 (0.94)	-0.10 (0.31)	0.756	-0.29 (0.25)	0.240
CVLT, immediate	-0.76 (1.11)	-0.56 (0.94)	-0.46 (0.30)	0.129	-0.15 (0.29)	0.596
CVLT, delayed	-0.43 (1.09)	-0.17 (1.08)	-0.11 (0.28)	0.701	-0.21 (0.21)	0.312
Domain composite scores	**-0.69 (0.82)**	**-0.33 (0.81)**	**-0.36 (0.25)**	**0.147**	**-0.21 (0.21)**	**0.319**

Executive function domain						
Trail Making Test B	-0.26 (0.95)	-0.18 (1.26)	-0.12 (0.30)	0.686	0.40 (0.25)	0.110
Stroop Test, interference	-0.46 (0.81)	-0.06 (0.84)	-0.20 (0.28)	0.468	0.15 (0.25)	0.561
Domain composite scores	**-0.41 (0.90)**	**-0.15 (1.04)**	**-0.20 (0.29)**	**0.494**	**0.33 (0.20)**	**0.098**
Psychomotor speed domain						
Grooved Pegboard, Dominant	-0.27 (0.55)	0.03 (0.46)	-0.21 (0.25)	0.402	-0.14 (0.24)	0.552
Grooved Pegboard, Nondominant	-0.57 (0.74)	-0.45 (0.86)	-0.53 (0.24)	0.030	-0.07 (0.19)	0.721
Digit symbol	-1.07 (1.24)	-0.93 (1.20)	-0.81 (0.33)	0.014	-0.10 (0.32)	0.756
Domain composite scores	**-0.92 (0.84)**	**-0.64 (1.02)**	**-0.76 (0.27)**	**0.005***	**-0.01 (0.23)**	**0.979**

Z-scores were calculated using means and standard deviations of raw scores of healthy controls at baseline, and are shown with their own standard deviations. Negative *Z*-score means functional decline.

* Significant group difference in cognitive domain composite scores at baseline from general linear model analysis adjusting for age, sex and education level($P<0.05$)

Abbreviations: CVLT, California Verbal Learning Test; RCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SE, Standard Error; WCST, Wisconsin Card Sorting Test

Table 8. Group differences and longitudinal changes of cognitive function domains among glycemic control groups of type 2 diabetic patients and healthy controls.

	Z-scores				Statistical results			
	Poor glycemic control at baseline group		Good glycemic control at baseline group		Group effects of poor glycemic control at baseline		Group-by-time effects in poor glycemic control at baseline group	
	Baseline[a]	Follow-up[b]	Baseline[a]	Follow-up[c]	Coefficient (SE)	*P*	Coefficient (SE)	*P*
Attention and working memory function domain								
Digit span	-0.44 (1.10)	-0.34 (0.95)	-0.48 (0.89)	-0.44 (0.77)	-0.23 (0.35)	0.522	-0.37(0.24)	0.118
Spatial span	-0.34 (1.26)	-0.02 (1.22)	-0.25 (0.60)	-0.38 (0.30)	-0.35 (0.33)	0.285	0.13 (0.28)	0.637
WCST	-0.66 (1.46)	-0.43 (1.30)	-1.97 (1.97)	-1.24 (2.00)	-0.75 (0.54)	0.163	0.25 (0.44)	0.566
Domain composite scores	**-0.34 (1.26)**	**-0.33 (1.28)**	**-1.16 (0.99)**	**-0.86 (0.93)**	**-0.33 (0.40)**	**0.405**	**--0.13 (0.28)**	**0.645**
Memory function domain								
RCFT, immediate	-0.82 (1.35)	-0.05 (0.80)	-0.45 (0.65)	-0.40 (0.80)	-0.73 (0.40)	0.069	0.33 (0.31)	0.286
RCFT, delayed	-0.45 (1.12)	-0.06 (0.81)	-0.19 (0.96)	-0.14 (1.13)	-0.40 (0.38)	0.286	-0.15 (0.29)	0.620
CVLT, immediate	-0.80 (1.38)	-0.68 (1.10)	-0.72 (0.83)	-0.40 (0.72)	-0.62 (0.37)	0.092	-0.24 (0.35)	0.489
CVLT, delayed	-0.55 (1.31)	-0.27 (1.23)	-0.31 (0.87)	-0.05 (0.93)	-0.33 (0.35)	0.336	-0.15 (0.25)	0.545
Domain composite scores	**-0.84 (0.97)**	**-0.34 (0.79)**	**-0.54 (0.66)**	**-0.32 (0.88)**	**-0.68 (0.30)**	**0.023[d]**	**-0.06(0.25)**	**0.801**

Executive function domain								
Trail Making Test B	0.15 (0.61)	-0.05 (1.59)	-0.68 (1.08)	-0.31 (0.91)	0.12 (0.38)	0.748	0.20 (0.31)	0.520
Stroop Test, interference	-0.22 (0.98)	-0.07 (0.88)	-0.70 (0.54)	-0.03 (0.83)	-0.01 (0.34)	0.972	-0.10 (0.30)	0.743
Domain composite scores	**-0.04 (0.87)**	**-0.11 (1.26)**	**-0.78 (0.80)**	**-0.20 (0.85)**	**0.02 (0.36)**	**0.963**	**0.04 (0.24)**	**0.852**
Psychomotor speed domain								
Grooved Pegboard, Dominant	-0.36 (0.58)	0.20 (0.41)	-0.19 (0.54)	-0.19 (0.46)	-0.39 (0.30)	0.196	0.14 (0.28)	0.625
Grooved Pegboard, Nondominant	-0.52 (0.72)	-0.47 (0.91)	-0.62 (0.81)	-0.43 (0.85)	-0.67 (0.30)	0.026	0.02 (0.24)	0.578
Digit symbol	-1.17 (1.49)	-1.03 (1.26)	-0.97 (0.97)	-0.80 (1.19)	-0.78 (0.41)	0.055	0.04 (0.38)	0.926
Domain composite scores	**-0.97 (1.10)**	**-0.62 (1.08)**	**-0.87 (0.50)**	**-0.67 (1.01)**	**-0.87 (0.33)**	**0.008[d]**	**0.02 (0.27)**	**0.931**

Z-scores were calculated using means and standard deviations of raw scores of healthy controls at baseline, and are shown with their own standard deviations. Negative *Z*-score means functional decline.

[a] n=10 at baseline

[b] n=10 at 6-month follow-up

[c] n=8 at 6-month follow-up

[d] Significant group effects of poor glycemic control($HbA_{1C} \geq 7.0\%$) on cognitive domain composite scores at baseline from general linear model analysis adjusting for age, sex and education level($P<0.05$)

Abbreviations: CVLT, California Verbal Learning Test; RCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SE, Standard Error; WCST, Wisconsin Card Sorting Test

4.2 우울 및 불안 증상 지표 분석

HDRS 및 HARS 점수는 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군 모두 정상 범위였다. 이 점을 고려하되 전임상 단계에서의 군간 차이를 확인하기 위하여, 기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군간의 연령 성별, 교육수준의 효과를 교정하여 GLM 분석을 시행하였다. 기저 시점에서 제2형 당뇨병 환자군은 정상 대조군에 비해 유의하게 높은 우울 증상 점수를 보였으며(HDRS, P=0.047), 불안 증상 점수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(HARS, P=0.18). 6개월 간의 종적 추적 기간 동안 환자군의 우울 및 불안 점수의 변화(diagnosis-by-time interaction effects)는 정상 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다(HDRS, P=0.71; HARS, P=0.79)(Table 9).

제 2 형 당뇨병 환자군을 기저 시점 HbA_{1C} 에 따라 혈당이 잘 조절되는 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 정상 대조군과 함께 세 군간 차이를 분석하였을 때, HDRS(P=0.01) 및 HARS(P=0.02) 모두 혈당이 잘 조절되지 않는 군에서 유의하게 증상 점수가 높았다. 우울 및 불안 증상 점수에 대한 군-시간 교호 효과를 LMM 분석으로 검정하였을 때, 각 증상 점수의 변화 정도는 세 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 10).

Table 9. Baseline group differences and longitudinal changes of HDRS and HARS scores among type 2 diabetic patients

	Z-scores		Statistical results			
	Baseline (n=20)	6 months follow-up (n=18)	Diagnosis effects at baseline		Diagnosis-by-time interaction effects	
			Coefficient (SE)	*P*	Coefficient (SE)	*P*
HDRS	0.96 (1.79)	0.93 (1.72)	0.93 (0.47)	0.047*	-0.18 (0.47)	0.705
HARS	0.81 (2.39)	0.97 (2.44)	0.79 (0.59)	0.179	0.11 (0.42)	0.793

Z-scores were calculated using mean and standard deviation of raw scores of healthy controls at baseline, and are shown with their own standard deviations. Positive *Z*-score means more depressive or anxiety symptoms.
* Significant group difference in depressive symptoms at baseline from general linear model analysis adjusting for age, sex and education level($P<0.05$)

Abbreviations: HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; SE, Standard Error

Table 10. Group differences and longitudinal changes of HDRS and HARS scores among glycemic control groups of type 2 diabetic patients and healthy controls.

	Z-scores				Statistical results			
	Poor glycemic control at baseline group		Good glycemic control at baseline group		Group effects of poor glycemic control at baseline		Group-by-time effects in poor glycemic control at baseline group	
	Baseline[a]	Follow-up[b]	Baseline[a]	Follow-up[c]	Coefficient(SE)	*P*	Coefficient(SE)	*P*
HDRS	1.40 (2.25)	1.22 (1.73)	0.51 (1.11)	0.57 (1.76)	1.42 (0.56)	0.011[d]	-0.31 (0.56)	0.580
HARS	1.49 (3.14)	1.25 (2.93)	0.13 (1.08)	0.62 (1.77)	1.58 (0.70)	0.024[d]	-0.23 (0.50)	0.642

Z-scores were calculated using mean and standard deviation of raw scores of healthy controls at baseline, and are shown with their own standard deviations. Positive *Z*-score means more depressive or anxiety symptoms.

[a] n=10 at baseline

[b] n=10 at 6-month follow-up

[c] n=8 at 6-month follow-up

[d] Significant group effects of poor glycemic control(HbA1C≥7.0%) on cognitive domain composite scores at baseline from general linear model analysis adjusting for age, sex and education level($P<0.05$)

Abbreviations: HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; SE, Standard Error

5. 대뇌피질 두께와 신경인지기능 영역 및 우울/불안 지표와의 상관성

기저 시점에서 제 2 형 당뇨병 환자군과 정상 대조군간 차이가 확인된 좌측 전전두엽 군집(Figure 2)에서 환자군의 대뇌피질 두께와 각 인지영역의 기능은, 연령, 성별, 교육 수준을 교란 변수로 보정한 편상관 분석(partial correlation analysis)에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(attention and working memory function, r=-0.05, P=0.77; memory function, r=0.09, P=0.58; executive function, r=0.11, P=0.50; psychomotor speed domain, r=-0.03, P=0.84). 이 전전두엽 군집의 피질 두께는 HDRS(r=-0.15, P=0.37) 및 HARS(r=-0.01, P=0.96) 점수와도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

심한 당대사 이상(HbA_{1C}≥7.0%)과 관련된 대뇌피질 두께의 감소가 신경인지기능 및 우울, 불안 증상에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 그림 3에 제시된 전전두엽 군집에 대하여 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군으로 한정해 위와 같은 편상관 분석을 시행하였으나, 유의한 상관관계를 확인하지 못하였다(attention and working memory domain, r=-0.64, P=0.24; memory domain, r=-0.55, P=0.21; executive domain, r=-0.61, P=0.20; psychomotor speed domain, r=-0.49, P=0.27; HDRS r=-0.22, P=0.64; HARS r=-0.003, P=0.996).

고 찰

1. 연구결과 요약

이 연구에서는 진단된 지 6개월 이내의 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군 간의 전전두엽과 내측 측두엽 대뇌피질 두께를 비교하여, 기저 시점의 좌측 전전두엽 상전두이랑 부위에서 환자군의 피질 두께가 대조군에 비해 유의하게 감소된 군집을 확인하였다. 이 위치에서는 당대사 이상이 심해짐에 따라 피질 두께의 감소도 커지는 선형 추세가 확인되어 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군(HbA_{1C}≥7.0%)에서 피질 두께가 가장 얇아진 반면, 혈당이 잘 조절되는 환자군(HbA_{1C}<7.0%)은 정상 대조군에 대해 대뇌피질 두께의 유의한 감소를 보이지 않았다. 해당 위치에서 6개월 추적 시점까지 피질 두께의 변화를 비교한 결과, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군은 HbA_{1C}의 감소 및 정상화와 함께 유의한 증가를 보인 반면, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되는 환자군은 같은 기간 동안 대뇌피질 두께의 유의한 변화를 보이지 않았다.

요컨대, 제2형 당뇨병과 관련한 대뇌 전전두엽 피질 두께의 감소는 혈당이 잘 조절되지 않는 군에서 더 심했으며, 치료에 따라 당대사 이상이 호전되면서 전전두엽 피질 두께의 감소가 동반 회복되는 것으로 나타났다.

이 연구의 참여자들에서 신경인지기능 장애 및 기분장애를 배제하였으나, 제2형 당뇨병 환자군에서 정신운동 속도의 저하 및 우울 점수의 증가가 나타났으며 HbA_{1C}가 7.0% 이상인 환자군에서는 이러한 경향이 좀 더 심해지고, 추가로 기억력 영역과 불안 증상 점수가 악화되었다. 그러나, 제2형 당뇨병 환자군에서 이러한

임상적 지표는 전전두엽 피질 두께의 감소와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

2. 기저 시점의 제2형 당뇨병에서 전전두엽 피질의 구조적 이상 및 그 종적 변화

기저 시점을 기준으로 진단 6개월 이내의 초기 제2형 당뇨병 환자군의 전전두엽에서 정상 대조군에 비해 대뇌피질 두께가 감소한 결과는 기존의 동 질환 환자군을 대상으로 하여 전전두엽 피질 부피의 감소를 보고한 이전 연구 결과들과 일맥상통한다(78, 79). 특히 이 연구와 유사하게 진단 1년 이내의 초기 제2형 당뇨병 환자군을 대상으로 가쪽뇌실의 전두각(frontal horn of the lateral ventricle)이 확장되어 있음을 밝힌 최근의 연구(80)와 전두엽의 백질에서 이상을 보고한 연구 결과(67)도 함께 고려하면, 제2형 당뇨병 발병 초기부터 전두엽 피질 및 백질에서 구조적 이상이 야기될 가능성을 추정할 수 있다. 구체적으로 살펴 보면, 이 연구는 정상 대조군에 대비하여 제2형 당뇨병 환자군의 대뇌에서 상전두이랑(superior frontal gyrus)의 브로드만 9 영역에 접한 10 영역에서(137) 대뇌피질 두께의 감소를 확인하였는데, 이 부위는 최근 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 시행한 연구 결과에서 나타난 피질 두께 감소 위치와 유사하다(138). 다만, 이 선행 연구의 경우 당뇨병의 아형이 다르다는 점 외에도 당뇨병의 유병기간이 20년 정도로 길며, 임상적인 우울증이 동반된 환자들에 대한 세부 분석이 포함되어 있다는 점에서 이 연구와는 차이가 있다. 이러한 결과들을 종합하였을 때, 제2형 당뇨병은 발병 초기부터 대뇌의 전두엽 부위에서 구조적 이상을 초래할 가능성이 있으며, 이러한

변화는 국소적 대뇌피질 두께의 감소와 더불어 백질 부피의 감소(67) 및 전두엽측 가쪽 뇌실의 확장(80)과 같은 다양한 양상으로 나타나는 것으로 추정할 수 있다.

앞서 살펴본 바와 같이, 기저 시점에 제2형 당뇨병 환자군의 전전두엽 피질 두께의 감소 효과는 HbA_{1C}가 7.0% 이상으로 증가한 환자군에서 두드러졌으며, HbA_{1C}가 7.0% 미만으로 잘 조절되는 환자군은 정상 대조군과 대비하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 이후 6개월간의 피질 두께 변화를 살펴 보면, 기저 시점에서 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군은 추적 시점까지 HbA_{1C}가 평균 9.25%에서 6.56%로 호전되면서 전전두엽 피질 두께에서 4.99%의 회복률을 보인 반면, 같은 기간 동안 다른 두 하위집단 군은 피질 두께의 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 제2형 당뇨병 발병 초기부터 적극적으로 혈당을 조절하여 HbA_{1C}를 7.0% 미만으로 낮추는 것이 당뇨병성 뇌손상 예방 및 회복에 중요할 수 있음을 시사하는 소견이다. 이와 관련하여 임상적으로는 다음과 같은 점들을 고려할 수 있을 것이다.

첫째, 이 연구 결과는 합병증이 동반되지 않은 초기의 제2형 당뇨병에서 당대사 이상에 의한 뇌손상에 가장 취약한 부위가 전전두엽일 가능성을 시사한다. 초기 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성은 대뇌피질의 구조적 이상(79) 및 포도당 대사 속도 저하(91)를 매개하는 원인으로서, 인슐린 수용체 이상으로 인한 세포 내 신호전달 체계의 손상 및 Aβ의 축적이 전두엽의 당뇨병성 뇌손상 기전으로 제시되어 왔다(21, 34). Takeda 등은 제2형 당뇨병에 의한 대뇌 신경변성(neurodegeneration) 및 시냅스의 기능 이상이 인슐린 신호전달 체계 이상과 관련된 Aβ 축적뿐 아니라 인터루킨-

6(interleukin: IL-6), 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α: TNF-α) 등 염증매개물질의 증가와도 관련이 있다는 것을 밝혔다(139). 또한 Aβ에 의한 신경독성 및 2차적 염증반응은 제2형 당뇨병에 의한 AGE 생성 등 과도한 당화(glycation)에 의해 악화될 수 있다(14, 15, 140). 이와 더불어 당뇨병성 뇌손상에는 대표적 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate) 신경계의 이상도 관여하는 것으로 알려져 있다. 글루타메이트 농도가 지나치게 높을 경우 대뇌 신경세포가 자멸사할 수 있음은 잘 알려져 있다(141). 동물실험을 통해 당뇨병 동물의 뇌에서 글루타메이트 수용체인 NMDA 수용체의 기능장애가 발생할 수 있음이 밝혀져 있으며(142, 143), 제1형 당뇨병 환자에 대한 뇌 자기공명분광(magnetic resonance spectroscopy: MRS) 연구에서도 당대사 이상에 따라 전전두엽에서 글루타메이트 농도가 증가되어 있음이 보고되었다(116). 신경세포 내 미토콘드리아 기능이상은 글루타메이트 신경독성의 중요한 선행 인자로서(144), 인슐린 저항성의 증가와 미토콘드리아 기능이상의 연관성을 보고한 Petersen 등의 MRS 연구 결과(145)는 제2형 당뇨병성 뇌손상의 중요한 기전을 시사하는 것이다. 제2형 당뇨병에서 미토콘드리아 기능이상에는 신경세포 내 칼슘 대사의 이상, ROS의 증가에 따른 산화 손상 등이 관여하며, 이에 따라 Aβ의 축적 및 세포자멸사가 야기될 수 있다(33, 146, 147). 선행 연구 결과들을 요약하면, 제2형 당뇨병의 인슐린 저항성과 당대사 이상에 의한 뇌손상의 병태생리는 알츠하이머병과 유사한 것으로 추정된다(84). 이 연구의 결과에 따르면, 전전두엽이 이러한 병적 기전에 취약하여 당뇨병의 발병 초기부터 구조적 이상을 보이는 것으로 추정할 수 있다.

둘째, 당대사 이상의 호전과 함께 대뇌피질 두께의 감소가 회복되는 현상은 적극적인 당뇨병 치료에 따라 당뇨병성 뇌손상이 가역적으로 호전될 가능성을 시사한다. 인간에서 대뇌피질 두께 변화의 기전은 아직 명확하지 않으며, 신경연접(synapse)의 생성과 소멸, 신경세포의 수지상 형태(arborization) 변화, 신경교세포(glial cell)의 증감(148-153) 등 다양한 신경가소성 기전이 관련되어 있을 것으로 추정하고 있을 따름이다. 만약 당대사 이상이 신경세포의 이상 및 이에 따른 신경가소성 저하를 유도하여 대뇌피질 두께의 감소를 초래한다면, 당뇨병 치료제는 이러한 병적 과정을 차단하거나 가역적으로 회복시킬 수도 있을 것이다. 예컨대, 경구 당뇨병 치료제인 metformin은 신경세포의 인슐린 감수성(insulin sensitivity)과 당대사를 정상화하는 효과를 지닐 뿐 아니라 당뇨병에 의한 신경독성을 회복시킬 수 있는 것으로 추정된다(154). 그 구체적 기전으로는 미토콘드리아의 산화 손상과 이에 관련된 세포자멸사 억제, Aβ 관련 병리의 회복 및 염증반응의 감소, 타우 인산화(tau phosphorylation)의 감소, 신경세포 증식 (neuronal proliferation)과 신경모세포(neuroblast) 증가(155-160)가 제시되어 왔으며, 최근에 발표된 동물실험 연구 결과에서는 신경발생(neurogenesis) 효과가 보고되기도 하였다(161). 근래에는 rosiglitazone과 pioglitazone 등 thiazolidinedione 계열 당뇨병 치료제의 신경보호 효과에 대한 연구 결과들도 보고되고 있다(154). 이들은 지방, 골격근, 간, 뇌 등에 분포하여 대사 조절에 관여하는 세포핵 수용체인 PPAR-γ에 대한 작용제(agonist)로(162, 163), 제2형 당뇨병 환자 대상 연구 및 동물실험 연구에서 미토콘드리아 기능을 보호하고(164, 165), 혈관 내피세포 기능을 호전시키며(166), 허혈성 뇌손상 위험의 감소(167,

168) 및 뇌졸중 후 신경재생(neuronal regeneration)(169)에 관여하는 것으로 나타났다. 지금까지 살펴본 당뇨병 치료제의 신경보호 효과에는 공통적으로 peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α (PGC-1α)라는 핵내 단백질의 활성화를 통한 미토콘드리아의 산화 손상 억제 기전이 관련되어 있는 것으로 보인다(154). 요컨대, 이른바 "혈당강하제"로 불리는 경구 당뇨병 치료제들은 혈당강하 효과 외에도 다양한 경로를 통하여 당대사 이상에 의해 손상된 대뇌의 신경가소성 기전을 회복시킬 수 있다. 이 연구의 결과는 이러한 효과가 대뇌피질의 구조적 회복으로 발현될 가능성을 시사하는 것으로, 제2형 당뇨병의 초기부터 적극적인 혈당 조절이 필요한 뇌과학적 근거를 제시한다.

제2형 당뇨병 및 전당뇨병기 환자군을 대상으로 한 여러 선행 연구에서 관찰된 내측 측두엽의 구조적 이상(58, 66, 70-73, 79)을 이 연구에서는 확인할 수 없었다. 그 원인으로 먼저 추정할 수 있는 것은 이 연구 대상자들의 연령 및 유병기간이 기존 연구들과 다르다는 점이다. 제2형 당뇨병에서 내측 측두엽, 특히 해마의 구조적 위축을 보고한 기존의 연구들은 평균 유병기간이 10년에서 20년 이상인 60대 이상인 노년층 피험자를 대상으로 한다. 따라서, 30에서 50대로 비교적 젊은 나이에, 진단된 지 6개월 이내인 환자군을 대상으로 삼은 이 연구에는 차별성이 있다. 즉, 기존의 뇌영상 연구에서 보고된 내측 측두엽의 구조적 이상은 노화에 의한 영향과 장기간에 걸친 제2형 당뇨병의 영향이 혼합된 교호 효과에 의한 것일 가능성을 고려할 수 있다. 다음으로 생각해 볼 점은, 내측 측두엽의 구조적 이상이 제2형 당뇨병 외의 대사적 특성과 연관되어 있을 가능성이다. 이와 관련하여 최근 Mueller 등(170)은

내측 측두엽의 주요 구조인 해마의 회질 밀도가 비만과 높은 관련성을 보이는 것으로 보고하였다. 이 선행 연구에서 비만 환자군의 기저 시점 평균 체질량지수는 33.0kg/m^2(25.3-50.7)로, 정상 대조군의 22.5kg/m^2(18.5-24.9)와 큰 차이가 있었던 반면(Cohen's d effect size=2.21), 이 연구에서는 제2형 당뇨병 환자군과 정상 대조군의 체질량지수 평균이 각각 25.6kg/m^2(21.2-33.9: 한 사람을 제외하면 모두 30 미만) 및 23.5kg/m^2(19.0-28.7)로 그 차이가 크지 않았다(Cohen's d effect size=0.74). 해마에는 인슐린, 그렐린(ghrelin), 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 대마양물질(cannabinoid) 수용체가 많이 분포하고 있으며(171, 172), 식이 행동에 의한 보상작용 및 에너지 대사와 체중 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다(173). 이를 토대로 추정컨대, 기존 연구에서 보고되어 온 제2형 당뇨병과 내측 측두엽의 구조적 이상 사이의 연관성은 포괄적인 대사조절 관련 신경학적 기전에 의한 것일 수 있다. 비만을 동반한 대사증후군의 동물 모형 실험에서도 해마의 구조 및 기능적 신경가소성이 저하되는 것으로 확인된 바 있다(174).

요컨대 이 연구에서 해마를 포함한 내측 측두엽의 구조적 이상을 확인하지 못한 것은, 참여한 제2형 당뇨병 환자군의 임상적 특성, 즉 기존 연구에 비해 비교적 젊은 연령대와 짧은 유병기간을 보이고, 과체중 및 비만 정도가 심하지 않으며, 고지혈증 및 고혈압 등 주요 대사 증후군을 배제하였다는 점이 관련되어 있을 것으로 추정된다.

향후에는 당대사 이상과 인슐린 저항성이 복합적으로 뇌의 구조적, 기능적 이상을 야기하는 구체적 기전을 규명할 수 있는 연구가 필요하다. 또한, HbA_{1C} 등 당대사 이상의 지표 변화와

당뇨병성 뇌손상의 관계에 대한 장기 추적관찰을 통하여 그 예후를 확인한다면, 뇌과학적 근거에 기반한 제2형 당뇨병의 치료목표를 제시하고 더 효율적인 치료법을 찾는 데에 이바지할 수 있을 것이다.

3. 제2형 당뇨병성 대뇌피질 두께 감소의 임상적 측면

3.1 신경인지기능 저하

앞서 살펴본 바와 같이, 제2형 당뇨병 환자들은 진단에 앞서 수 년 이상의 전당뇨병기를 거친다는 것이 잘 알려져 있다(103). 초기 제2형 당뇨병 및 전당뇨병기 환자군에서 전전두엽의 구조 및 기능적 변화와 임상전단계(subclinical)의 신경인지기능 저하가 함께 나타날 수 있다는 선행 연구 결과들이 보고된 바 있으며(79, 91, 175), 이 연구의 결과도 그에 상응하는 것이다.

이 연구의 제2형 당뇨병 환자군에서 유의하게 대뇌피질 두께가 감소한 것으로 나타난 상전두이랑 부위는, 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) 영역의 일부로서 띠다발(cingulum bundle)을 통하여 해마 및 해마곁이랑(parahippocampal gyrus)과 연결되어 있을 뿐 아니라(176, 177), 복내측 전전두엽 피질(ventromedial prefrontal cortex)과도 밀접하게 상호작용하여 전반적인 인지 조절을 관장하는 것으로 알려져 있다(137). 따라서, 이 영역의 구조적 이상은 다양한 신경인지기능의 저하와 관련될 가능성이 높으며, 실제로 이 연구에서도 당대사 기능과 관련해 기억력 영역과 정신운동속도 영역에서 유의한 기능 저하가 있을 수 있음을 확인하였다. 그러나, 이 연구에서는 이러한 신경인지기능의 저하와 좌측 전전두엽 군집의 피질 두께 감소 사이에서 유의한

용량 의존적 상관관계(dose-dependent correlation)는 확인할 수 없었다. 이에 대해 다음과 같은 점들을 고려할 수 있겠다. 이 연구에서는 최대한 초기에 가깝고 동질성 높은 제2형 당뇨병 환자군을 엄선하기 위해 당뇨병성 합병증으로 인한 교란요인이 배제된 환자군을 대상으로 한 반면, 제2형 당뇨병에서의 신경인지기능 저하는 중등도 이상의 망막병증 등 소혈관성 합병증 여부와 뚜렷하게 연관되어 있다는 보고가 있었다(178). van den Berg 등이 보고한 4년간의 종적 추적 연구 결과에 따르면, 치매를 배제한 제2형 당뇨병 환자들은 대조군에 비해 저하된 신경인지기능을 보였고, 이러한 차이는 4년 뒤 종적 추적에서도 유지되었으나, 신경인지기능의 평균 저하 속도가 유의하게 더 빠르지는 않은 것으로 나타났다(179). 그러나, 같은 코호트를 대상으로 Reijmer 등이 보고한 바에 따르면, 정상 대조군에 비해 신경인지기능의 저하 속도가 가속화된 제2형 당뇨병 환자군을 분류하여 확인한 결과 4년간의 신경인지기능의 저하와 같은 기간 동안의 뇌의 부피 감소 정도가 유의한 선형 상관관계를 보인 것으로 나타났다(180). 선행 연구 결과들로부터 추정하건대 이 연구에서 관찰된 전전두엽 피질두께의 감소는 제2형 당뇨병의 당대사 이상과 관련된 미세 뇌손상을 의미하는 것일 수 있으나, 그 정도가 심하지 않은 초기에는 영역별 활성화 조절 및 보상성 신경 네트워크 동원(compensatory neural network recruit) 등 다양한 신경가소성 기전(181-184)을 통해 그 효과를 기능적으로 상쇄하는 것으로 보인다. 그러나 유병기간이 10년 이상 지속될 경우에는 혈관성 합병증에 의한 손상이 축적되면서 보상성 신경가소성 기전의 효과가 사라지고, 이에 따라 뇌의 구조적 이상과 신경인지기능

저하의 용량의존적 상관관계를 확인할 수 있게 될 지도 모른다. 이 과정에서 노화에 의한 교호 효과를 배제할 수 없는데, 제2형 당뇨병과 관련된 인지기능 저하의 가속화는 주로 60대 이후에서 동반되는 것으로 보고되어 왔음(185)을 함께 고려하면 기존에 비해 비교적 젊고 합병증이 동반되지 않은 이 연구의 환자군에서 대뇌의 구조적 이상과 전임상단계의 신경인지기능 저하 사이에서 상관관계를 확인하기는 어려울 수 있다.

3.2 우울증

전전두엽의 구조 및 기능적 이상은 우울증 발병과 관련성이 높은 것으로 알려져 있다(186). 특히, 이 연구에서 당대사 기능의 저하와 연관된 피질 두께의 감소가 나타난 브로드만 10 영역 상전두이랑은 기능적으로는 배외측 전전두엽의 일부로서, 이 부위의 회질 부피 감소(187)와 인접한 백질 섬유의 연결성 저하(188, 189), 경도 외상성 손상(mild traumatic injury) 에 의한 미세 구조적 이상(190, 191)이 우울증 발병과 관련되어 있다는 연구 결과가 보고되어 왔다. 또한, 기능적 측면에서도 배외측 전전두엽의 활성 저하와 우울증 사이에 유의한 관련성이 있다는 연구 결과들이 여러 차례 제시되었다(192-194). 우울증 환자의 배외측 전전두엽에서 신경세포 및 신경교세포의 크기와 수, 밀도가 감소되어 있다는 연구 결과들은, 이러한 구조 및 기능적 이상의 기전과 연관되어 있을 것이다(195, 196).

선행 연구 결과들로부터 추정하건대, 이 연구에서 나타난 대뇌 전전두엽 피질 두께 감소는 제2형 당뇨병 환자군에서 향후 임상적 우울증 발병의 위험 인자일 수 있다. 그러나 아직 임상적인

우울증이 발현되지 않은 시점에서 그 상관관계를 단정하기에는 이르다. 다만 기저 시점에서 HbA_{1C}가 7.0% 이상인 환자군이 유의하게 높은 우울 및 불안 증상 점수를 보이고, 6개월 뒤 HbA_{1C}가 호전되어도 그 경향이 지속되고 있음(Table 9)을 살펴 볼 때, 제2형 당뇨병에 의한 뇌의 구조적 이상과 우울증 사이에는 좀 더 복잡한 관계가 있을 것으로 추정된다. 예컨대 대뇌피질의 두께는 경험의존적(experience-dependent) 신경가소성(150, 197-200)에 의하여 학습과 경험에 의해서도 변할 수 있음이 입증되어 있는 바, 이는 서론에서 제시한 제2형 당뇨병과 우울증 사이의 양방향적 상호관계(bidirectional interaction)(42-46)에 기여할 수 있다. 즉, 당대사 이상에 의한 대뇌의 구조적 변화가 우울증 발생의 가능성을 높이고, 우울증이 병발된 당뇨병 환자의 심리-행동 증상이 환자의 스트레스 경험과 치료 순응도에 악영향을 미침으로서 대뇌의 구조적 이상과 당뇨병 상태를 악화시키는 악순환이 발생할 수 있는 것이다. 이와 관련하여 최근 Lyoo 등이 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 대뇌피질 두께 분석을 시행해 보고한 연구 결과(201)를 참고할 수 있다. 이 연구 결과에 따르면, 제1형 당뇨병 환자들에서도 이 연구 결과에서 확인된 부위와 유사한 양측 상전두이랑에서 대조군에 비해 얇아진 대뇌피질 두께를 관찰할 수 있었는데, 특히 HbA_{1C}와 대뇌피질 두께 사이의 음의 상관관계는 임상적 우울증이 동반된 환자군에서만 나타나는 것으로 확인되었다. 다만 이 선행 연구는 제1형 당뇨병으로 진단받은 지 평균 20년 정도인 환자들을 대상으로 하고 있기 때문에, 긴 유병기간과 당뇨병성 혈관 합병증 등 이미 우울증 발병과의 연관성이 잘 알려져 있는 요인들(202)이 반영된 결과일 수 있다. 즉, 대뇌의 구조적 변화, 우울 및 불안 증상

사이의 용량 의존적 상관관계는 신경인지기능 저하의 경우와 마찬가지로 충분한 유병기간이 지나 병태생리적 기전이 축적된 뒤에야 확인 가능할 지도 모른다.

3.3 제2형 당뇨병성 대뇌피질 두께 감소와 정신의학적 임상 증상의 상관성에 대한 가설

지금까지 살펴본 바를 토대로 추정하건대, 제2형 당뇨병에 의한 대뇌피질 두께의 감소와 신경인지기능 저하 및 우울, 불안 증상 등 정신의학적 임상 증상 사이의 용량 의존적 상관관계는 당대사 이상 외에도 당뇨병성 합병증 및 노화 관련 기전의 영향이 축적된 절단점(cut-off point) 이후에 확인될 가능성이 시사된다. 또한 이 연구에서 관찰된 대뇌 전전두엽의 피질 두께 변화 소견은 이러한 장기적 변화의 선행 요인, 또는 위험예측 인자일 수 있다. 이러한 가설을 검증하려면 향후 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 대뇌의 구조 및 기능적 변화를 평가할 수 있는 다양한 방법론을 적용한 장기 종적 추적 연구가 수행되어야 할 것이다.

4. 이 연구의 장점 및 의의

이 연구는 비교적 최근에 진단되었으며 합병증이 병발되지 않은 제2형 당뇨병 환자군에서 전전두엽 대뇌피질 두께의 감소를 확인하였으며, 비교적 단기간인 6개월 동안 종적 추적 관찰을 통하여 당대사 이상의 개선과 대뇌피질 두께의 회복이 유의하게 관련되어 있음을 최초로 밝힌 연구이다. 즉, 전전두엽 대뇌피질은 제2형 당뇨병의 발병 초기부터 당대사 이상에 취약한 부위이자, 적극적인 혈당조절을 통하여 가역적으로 회복할 수 있는 영역일 수

있다. 이에 대한 신경인지기능 및 우울, 불안 증상 등 정신의학적 임상 증상의 관련성은 향후 장기적인 추적관찰 및 기전 연구를 통해 밝혀야 할 것이다.

5. 이 연구의 한계

이 연구에는 다음과 같은 한계가 있다.

첫째, 표본 크기가 비교적 작다는 점이다. 이 연구에서는 작은 표본 크기의 한계를 극복하기 위하여, 기존의 선행 연구 결과들을 참고해 가설을 검증할 뇌의 관심 영역을 전전두엽과 내측 측두엽으로 제한하였으며, 이를 통해 다중비교의 문제를 줄여 통계적 유의성과 결과의 설명력을 높이고자 하였다. 그러나, 종적 추적 과정에서 탈락에 의한 영향, 측정 시점에 따른 변동 요인 등이 완벽히 통제되었다고 보기 어렵다. 향후에는 피험자를 충분히 확보한 장기 종적 추적 연구를 통해, 제2형 당뇨병과 관련한 뇌손상 및 기분장애, 신경인지기능 장애의 병태생리 기전을 명확히 밝힐 수 있는 연구가 수행되어야 한다.

둘째, 이 연구에 참여한 제2형 당뇨병 환자군이 실제로 "발병 초기" 환자들인지 불분명하다. 통상적으로 제2형 당뇨병은 서서히 진행하여 발병하는 것으로 알려져 있으며, 심지어 실제 발병 후 최소한 1년 간은 진단되지 않는다는 보고도 있다(65). 지금도 전체 당뇨병 환자 중 대략 반 정도는 자신이 당뇨병에 걸렸음을 모른다는 것이 국제당뇨병연맹의 추정이다(1). 따라서, 이 연구에 참여한 환자군의 실제 이환 기간을 정확히 측정하기는 어려우며, 선행 연구들 역시 초기 당뇨병을 명확히 정의하기보다는 진단 이후 기간과 합병증 여부 등에 따라 임의의 기준을 제시하고 있다(80,

203-205). 이 연구의 환자군에서도 진단 6개월 이내의 환자군으로 대상을 제한하고, 고혈압과 고지혈증 등 주요 대사 장애 및 당뇨병성 합병증을 배제하여 이러한 한계를 극복하고자 하였다. 향후 전당뇨병기의 피험자를 포함하여 장기 종적 추적 연구를 수행한다면, 제2형 당뇨병의 명백한 초기 단계에서 당대사 이상에 의한 뇌손상 및 병기에 따른 변화를 확인할 수 있을 것이다.

셋째, 이 연구에 사용한 뇌 자기공명 스캐너 및 대뇌피질 두께 분석 방법의 한계를 들 수 있다. 내측 측두엽 피질 두께의 이상을 확인하지 못한 원인 중 하나로 1.5 Tesla 자기공명 스캐너의 해상도 부족을 배제할 수 없으므로, 향후 3 Tesla 이상의 초고해상도 자기공명 스캐너를 활용하면 이러한 한계를 극복하는 데에 도움이 될 것이다. 또한, 이 연구에서 발견한 대뇌피질 두께의 감소가 반드시 질병과의 인과성이나 기능적 이상의 직접적 증거라고 하기는 어렵다. 그러므로 향후에는 구조 및 기능적 뇌영상, 분자생물학, 유전체의학 등 다양한 방법론에 기반한 통합적 연구를 수행하여 제2형 당뇨병의 대뇌 병태생리 기전과 진행 경과, 기능적 이상과의 상관관계를 면밀하게 밝혀야 하겠다.

참고 문헌

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2012.
2. Kim DJ. The epidemiology of diabetes in Korea. Diabetes & metabolism journal. 2011;35(4):303-8.
3. Kim SG, Choi DS. The Present State of Diabetes Mellitus in Korea. J Korean Med Assoc. 2008;51(9):791-8.
4. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. JAMA. 2009;301(20):2129-40.
5. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. Lancet. 2006;368(9548):1681-8.
6. Statistics Korea. Korean Statistical Information Service [Internet]. Seoul: Statistics Korea; [cited 2013 Jul 03]. Available from: http://kosis.kr/index/index.jsp.
7. Choi YJ, Cho YM, Park CK, Jang HC, Park KS, Kim SY, et al. Rapidly increasing diabetes-related mortality with socio-environmental changes in South Korea during the last two decades. Diabetes Res Clin Pract. 2006;74(3):295-300.
8. Biessels GJ, de Leeuw F-E, Lindeboom J, Barkhof F, Scheltens P. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2006;77(3):304-7.
9. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2009;4(1):e4144.
10. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. Diabetes Care. 2009;32(2):221-6.

11. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes care. 2001;24(6):1069-78.
12. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001;414(6865):813-20.
13. Klein JP, Waxman SG. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. Lancet neurology. 2003;2(9):548-54.
14. Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening JM, Stopa E, Vlassara H, Bucala R, et al. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(11):4766-70.
15. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, Kikuchi S, Takeuchi M. Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. Medical hypotheses. 2005;64(6):1205-7.
16. Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2004;59(2):178-83; discussion 84-92.
17. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006;5(1):64-74.
18. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2005;7(1):63-80.
19. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. The Journal of clinical investigation. 2012;122(4):1316-38.

20. Bartl J, Monoranu C-M, Wagner A-K, Kolter J, Riederer P, Grünblatt E. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: Two diseases, one common link? The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2013;14(3):233-40.
21. Yamamoto N, Matsubara T, Sobue K, Tanida M, Kasahara R, Naruse K, et al. Brain insulin resistance accelerates Aβ fibrillogenesis by inducing GM1 ganglioside clustering in the presynaptic membranes. Journal of neurochemistry. 2012;121(4):619-28.
22. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology. 1999;53(9):1937-42.
23. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Study H-AA. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes. 2002;51(4):1256-62.
24. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology. 2004;63(7):1181-6.
25. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Archives of neurology. 2008;65(1):89-93.
26. Shaw K. 'Type 3 diabetes': linking a brain insulin-resistant state with dementia and Alzheimer's disease. Practical Diabetes. 2013.
27. van Elderen SGC, de Roos A, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Blauw GJ, Jukema JW, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. Neurology. 2010;75(11):997-1002.
28. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes care. 2005;28(3):726-35.

29. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Endocrine reviews. 2008;29(4):494-511.
30. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. Lancet. 2012;379(9833):2291-9.
31. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 2003;46(1):3-19.
32. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. Lancet Neurol. 2004;3(3):169-78.
33. Correia SC, Santos RX, Carvalho C, Cardoso S, Candeias E, Santos MS, et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. Brain Res. 2012;1441:64-78.
34. Salkovic-Petrisic M, Tribl F, Schmidt M, Hoyer S, Riederer P. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway. Journal of neurochemistry. 2006;96(4):1005-15.
35. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. Eur J Pharmacol. 2004;490(1-3):115-25.
36. Skeberdis VA, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MV. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(6):3561-6.
37. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. Molecular and cellular endocrinology. 2001;177(1-2):125-34.
38. Ma XH, Zhong P, Gu Z, Feng J, Yan Z. Muscarinic potentiation of GABA(A) receptor currents is gated by insulin signaling in the prefrontal cortex. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2003;23(4):1159-68.

39. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. Neurology. 2002;59(6):809-15.
40. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Arch Neurol. 2010;67(10):1195-200.
41. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2006;23(11):1165-73.
42. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006;49(5):837-45.
43. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2008;299(23):2751-9.
44. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. Diabetes care. 2008;31(12):2383-90.
45. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. Archives of internal medicine. 2010;170(21):1884-91.
46. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. Journal of affective disorders. 2012;142 Suppl:S8-21.
47. Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(6):509-14.
48. Kivimaki M, Tabak AG, Batty GD, Singh-Manoux A, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Hyperglycemia, Type 2 Diabetes, and Depressive

Symptoms: The British Whitehall II study. Diabetes care. 2009;32(10):1867-9.

49. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes care. 2003;26(10):2822-8.
50. Lin EHB, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and Advanced Complications of Diabetes: A prospective cohort study. Diabetes care. 2010;33(2):264-9.
51. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. Diabetes care. 2005;28(6):1339-45.
52. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. Gerontology. 2000;46(4):219-27.
53. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Archives of general psychiatry. 2006;63(5):530-8.
54. Katon WJ, Lin EH, Williams LH, Ciechanowski P, Heckbert SR, Ludman E, et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. Journal of general internal medicine. 2010;25(5):423-9.
55. Katon W, Lyles CR, Parker MM, Karter AJ, Huang ES, Whitmer RA. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Archives of general psychiatry. 2012;69(4):410-7.
56. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, et al. Association of Depression With Accelerated Cognitive Decline Among Patients With Type 2 Diabetes in the ACCORD-MIND Trial. JAMA psychiatry. 2013;70(10):1041-7.
57. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson L-G, Pajak A, Sans S, Berger K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the

Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. Diabetes. 2004;53(3):687-92.

58. Korf ESC, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes care. 2006;29(10):2268-74.

59. Manschot SM, Brands AMA, van der Grond J, Kessels RPC, Algra A, Kappelle LJ, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2006;55(4):1106-13.

60. Novak V, Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Hu K, Lepicovsky L, et al. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. Diabetes care. 2006;29(7):1529-34.

61. Jongen C, van der Grond J, Kappelle LJ, Biessels GJ, Viergever MA, Pluim JPW, et al. Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2007;50(7):1509-16.

62. van Harten B, Oosterman JM, van Loon B-JP, Scheltens P, Weinstein HC. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. European neurology. 2007;57(2):70-4.

63. van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon B-JP, Scheltens P, Weinstein HC. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Age and ageing. 2007;36(2):164-70.

64. Kumar R, Anstey KJ, Cherbuin N, Wen W, Sachdev PS. Association of type 2 diabetes with depression, brain atrophy, and reduced fine motor speed in a 60- to 64-year-old community sample. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2008;16(12):989-98.

65. de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, Reijmer YD, Jongen C, Kappelle LJ, et al. Progression of Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensities in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care. 2010;33(6):1309-14.

66. Kamiyama K, Wada A, Sugihara M, Kurioka S, Hayashi K, Hayashi T, et al. Potential hippocampal region atrophy in diabetes mellitus type 2: a voxel-based morphometry VSRAD study. Japanese Journal of Radiology. 2010;28(4):266-72.
67. Yau PL, Javier DC, Ryan CM, Tsui WH, Ardekani BA, Ten S, et al. Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(11):2298-306.
68. Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, Kessels RPC, Kappelle LJ, Algra A, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. Diabetes/metabolism research and reviews. 2011;27(2):195-202.
69. Brands AMA, Biessels GJ, Kappelle LJ, de Haan EHF, de Valk HW, Algra A, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2007;23(5):343-50.
70. 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(12):1604-10.
71. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. Diabetologia. 2007;50(4):711-9.
72. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. Brain Research. 2009;1280(C):186-94.
73. Brundel M, van den Heuvel M, de Bresser J, Kappelle LJ, Biessels GJ, Group ObotUDES. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. Journal of the Neurological Sciences. 2010;299(1-2):126-30.
74. Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF. The relationship between type 2 diabetes and dementia. British medical bulletin. 2008;88(1):131-46.

75. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. Annual review of neuroscience. 2004;27:279-306.
76. Yau PL, Javier D, Tsui W, Sweat V, Bruehl H, Borod JC, et al. Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes. Psychiatry research. 2009;174(3):223-30.
77. Yau PL, Javier DC, Ryan CM, Tsui WH, Ardekani BA, Ten S, et al. Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(11):2298-306.
78. Kumar A, Haroon E, Darwin C, Pham D, Ajilore O, Rodriguez G, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2008;27(1):14-9.
79. Willette AA, Xu G, Johnson SC, Birdsill AC, Jonaitis EM, Sager MA, et al. Insulin Resistance, Brain Atrophy, and Cognitive Performance in Late Middle–Aged Adults. Diabetes care. 2013;36(2):443-9.
80. Lee JH, Yoon S, Renshaw PF, Kim T-S, Jung JJ, Choi Y, et al. Morphometric Changes in Lateral Ventricles of Patients with Recent-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. PloS one. 2013;8(4):e60515.
81. Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain Atrophy in Type 2 Diabetes: Regional distribution and influence on cognition. Diabetes Care. 2013.
82. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta neuropathologica. 1991;82(4):239-59.
83. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2003;23(3):994-1005.
84. Han W, Li C. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(15):6557-8.
85. Jongen C, Biessels GJ. Structural brain imaging in diabetes: a methodological perspective. Eur J Pharmacol. 2008;585(1):208-18.

86. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003;100(4):2019-22.
87. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes care. 2007;30(3):753-9.
88. Chen Z, Li L, Sun J, Ma L. Mapping the brain in type II diabetes: Voxel-based morphometry using DARTEL. Eur J Radiol. 2012;81(8):1870-6.
89. Hsu J-L, Chen Y-L, Leu J-G, Jaw F-S, Lee C-H, Tsai Y-F, et al. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study. NeuroImage. 2012;59(2):1098-105.
90. Tiehuis A, Meer F, Mali W, Pleizier M, Biessels GJ, Kappelle J, et al. MR spectroscopy of cerebral white matter in type 2 diabetes; no association with clinical variables and cognitive performance. Neuroradiology. 2009;52(2):155-61.
91. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. Archives of neurology. 2011;68(1):51-7.
92. Jovicich J, Czanner S, Han X, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. Neuroimage. 2009;46(1):177-92.
93. Wilke M, de Haan B, Juenger H, Karnath HO. Manual, semi-automated, and automated delineation of chronic brain lesions: a comparison of methods. Neuroimage. 2011;56(4):2038-46.
94. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related grey and white matter

abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. Brain : a journal of neurology. 2007;130(Pt 9):2375-86.

95. Voets NL, Hough MG, Douaud G, Matthews PM, James A, Winmill L, et al. Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. Neuroimage. 2008;43(4):665-75.

96. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. NeuroImage. 1999;9(2):179-94.

97. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. NeuroImage. 1999;9(2):195-207.

98. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(20):11050-5.

99. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. Neurology. 2002;58(5):695-701.

100. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2003;60(9):878-88.

101. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. Neuroimage. 2006;32(1):180-94.

102. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH, Wolk DA, Maguire RP, Desikan R, et al. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. Neuroimage. 2008;39(1):10-8.

103. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. Australian and New Zealand journal of public health. 2010;34(3):311-4.

104. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. BMJ. 1994;308(6944):1604-8.
105. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology. 2001;56(1):42-8.
106. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
107. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
108. Davison S, Leese M, Taylor PJ. Examination of the screening properties of the personality diagnostic questionnaire 4+ (PDQ-4+) in a prison population. Journal of personality disorders. 2001;15(2):180-94.
109. Wechsler D. WAIS-R manual. New York: The Psychological Corporation; 1981.
110. Kim JK, Yum TH, Oh KJ, Park YS, Lee YH. Item Analysis of K-WAIS Standardization Data. Korean Journal of Clinical Psychology. 1992;11(1):1-10.
111. Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. Diabetologia. 2003;46(7):940-8.
112. Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. Schizophrenia research. 2006;88(1-3):26-35.
113. Keefe RS, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A, et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. Schizophrenia research. 2006;81(1):1-15.

114. Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. Arch Neurol. 2007;64(9):1323-9.
115. Saczynski JS, Jonsdottir MK, Garcia ME, Jonsson PV, Peila R, Eiriksdottir G, et al. Cognitive impairment: an increasingly important complication of type 2 diabetes: the age, gene/environment susceptibility--Reykjavik study. American journal of epidemiology. 2008;168(10):1132-9.
116. Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, Simonson DC, Weinger K, Bolo N, et al. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. Archives of general psychiatry. 2009;66(8):878-87.
117. Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al. Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. Diabetes Care. 2010;33(3):639-44.
118. Blackburn HL, Benton AL. Revised administration and scoring of the digit span test. Journal of consulting psychology. 1957;21(2):139-43.
119. Kessels RP, van den Berg E, Ruis C, Brands AM. The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. Assessment. 2008;15(4):426-34.
120. Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. British medical bulletin. 1971;27(3):272-7.
121. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2001;21(19):7733-41.
122. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. Psychological bulletin. 1991;109(2):163-203.

123. Gaudino EA, Geisler MW, Squires NK. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? Journal of clinical and experimental neuropsychology. 1995;17(4):529-35.
124. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. Archives de Psychologie 1944;30:206-356.
125. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. The California Verbal Learning Test Manual. New York: The Psychological Corporation; 1987.
126. Baser CA, Ruff RM. Construct validity of the San Diego Neuropsychological Test Battery. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. 1987;2(1):13-32.
127. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56-62.
128. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. The British journal of medical psychology. 1959;32(1):50-5.
129. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE transactions on medical imaging. 1998;17(1):87-97.
130. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.
131. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuroimage. 2006;31(3):968-80.
132. Worsley K, Taylor J, Carbonell F, Chung M, Duerden E, Bernhardt B, et al. SurfStat: A Matlab toolbox for the statistical analysis of univariate and multivariate surface and volumetric data using linear mixed effects models and random field theory. NeuroImage. 2009;47:S102.

133. Chu C, Hsu AL, Chou KH, Bandettini P, Lin C, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images. Neuroimage. 2012;60(1):59-70.
134. Worsley KJ, Taylor JE, Tomaiuolo F, Lerch J. Unified univariate and multivariate random field theory. Neuroimage. 2004;23 Suppl 1:S189-95.
135. Nichols TE. Multiple testing corrections, nonparametric methods, and random field theory. Neuroimage. 2012;62(2):811-5.
136. ADA. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
137. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2005;360(1456):781-95.
138. Lyoo IK, Yoon S, Jacobson AM, Hwang J, Musen G, Kim JE, et al. Prefrontal Cortical Deficits in Type 1 Diabetes MellitusBrain Correlates of Comorbid DepressionPrefrontal Cortical Deficits in T1DM. Archives of general psychiatry. 2012;69(12):1267-76.
139. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(15):7036-41.
140. Li XH, Du LL, Cheng XS, Jiang X, Zhang Y, Lv BL, et al. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of beta-amyloid. Cell death & disease. 2013;4:e673.
141. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor--still lethal after eight years. Trends in neurosciences. 1995;18(2):57-8.
142. Valastro B, Cossette J, Lavoie N, Gagnon S, Trudeau F, Massicotte G. Up-regulation of glutamate receptors is associated with LTP defects in the early stages of diabetes mellitus. Diabetologia. 2002;45(5):642-50.

143. Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. Eur J Pharmacol. 2004;490(1-3):177-86.
144. Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC, Montal M. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1996;16(19):6125-33.
145. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science. 2003;300(5622):1140-2.
146. Moreira PI, Cardoso SM, Pereira CM, Santos MS, Oliveira CR. Mitochondria as a therapeutic target in Alzheimer's disease and diabetes. CNS & neurological disorders drug targets. 2009;8(6):492-511.
147. Moreira PI. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2012;30 Suppl 2:S199-215.
148. Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(30):10706-11.
149. Rauch SL, Wright CI, Martis B, Busa E, McMullin KG, Shin LM, et al. A magnetic resonance imaging study of cortical thickness in animal phobia. Biological psychiatry. 2004;55(9):946-52.
150. Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. Neuroreport. 2005;16(17):1893-7.
151. Narr KL, Toga AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, et al. Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia. Biological psychiatry. 2005;58(1):32-40.
152. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in

children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of general psychiatry. 2006;63(5):540-9.

153. Lyoo IK, Kim JE, Yoon SJ, Hwang J, Bae S, Kim DJ. The neurobiological role of the dorsolateral prefrontal cortex in recovery from trauma. Longitudinal brain imaging study among survivors of the South Korean subway disaster. Archives of general psychiatry. 2011;68(7):701-13.

154. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. The Lancet Diabetes & Endocrinology. in press.

155. Correia S, Carvalho C, Santos MS, Proenca T, Nunes E, Duarte AI, et al. Metformin protects the brain against the oxidative imbalance promoted by type 2 diabetes. Medicinal chemistry. 2008;4(4):358-64.

156. El-Mir MY, Detaille D, G RV, Delgado-Esteban M, Guigas B, Attia S, et al. Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons. Journal of molecular neuroscience : MN. 2008;34(1):77-87.

157. Hwang IK, Kim IY, Joo EJ, Shin JH, Choi JW, Won MH, et al. Metformin normalizes type 2 diabetes-induced decrease in cell proliferation and neuroblast differentiation in the rat dentate gyrus. Neurochemical research. 2010;35(4):645-50.

158. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(50):21830-5.

159. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? British journal of clinical pharmacology. 2011;71(3):365-76.

160. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. Neuropharmacology. 2011;60(6):910-20.

161. Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. Cell stem cell. 2012;11(1):23-35.
162. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. The New England journal of medicine. 2004;351(11):1106-18.
163. Retnakaran R, Zinman B. Thiazolidinediones and clinical outcomes in type 2 diabetes. Lancet. 2009;373(9681):2088-90.
164. Paddock ML, Wiley SE, Axelrod HL, Cohen AE, Roy M, Abresch EC, et al. MitoNEET is a uniquely folded 2Fe 2S outer mitochondrial membrane protein stabilized by pioglitazone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(36):14342-7.
165. Kusminski CM, Holland WL, Sun K, Park J, Spurgin SB, Lin Y, et al. MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. Nature medicine. 2012;18(10):1539-49.
166. Sharma B, Singh N. Behavioral and biochemical investigations to explore pharmacological potential of PPAR-gamma agonists in vascular dementia of diabetic rats. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2011;100(2):320-9.
167. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
168. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8.
169. Culman J, Nguyen-Ngoc M, Glatz T, Gohlke P, Herdegen T, Zhao Y. Treatment of rats with pioglitazone in the reperfusion phase of focal cerebral ischemia: a preclinical stroke trial. Experimental neurology. 2012;238(2):243-53.

170. Mueller K, Sacher J, Arelin K, Holiga S, Kratzsch J, Villringer A, et al. Overweight and obesity are associated with neuronal injury in the human cerebellum and hippocampus in young adults: a combined MRI, serum marker and gene expression study. Translational psychiatry. 2012;2:e200.
171. McNay EC. Insulin and ghrelin: peripheral hormones modulating memory and hippocampal function. Current opinion in pharmacology. 2007;7(6):628-32.
172. Massa F, Mancini G, Schmidt H, Steindel F, Mackie K, Angioni C, et al. Alterations in the hippocampal endocannabinoid system in diet-induced obese mice. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2010;30(18):6273-81.
173. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. Trends in cognitive sciences. 2011;15(1):37-46.
174. Grillo CA, Piroli GG, Junor L, Wilson SP, Mott DD, Wilson MA, et al. Obesity/hyperleptinemic phenotype impairs structural and functional plasticity in the rat hippocampus. Physiology & behavior. 2011;105(1):138-44.
175. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care. 2011;34(8):1766-70.
176. Morris R, Pandya DN, Petrides M. Fiber system linking the mid-dorsolateral frontal cortex with the retrosplenial/presubicular region in the rhesus monkey. The Journal of comparative neurology. 1999;407(2):183-92.
177. Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. The European journal of neuroscience. 1999;11(3):1011-36.

178. Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FG, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetes. 2010;59(11):2883-9.
179. van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ, et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53(1):58-65.
180. Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, Kessels RP, Kappelle LJ, Algra A, et al. Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(2):195-202.
181. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. Neuroimage. 2002;17(3):1394-402.
182. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Neuron. 2004;44(1):195-208.
183. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. Annual review of psychology. 2009;60:173-96.
184. Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. Archives of general psychiatry. 2011;68(8):845-52.
185. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. Lancet Neurol. 2008;7(2):184-90.
186. Koenigs M, Huey ED, Calamia M, Raymont V, Tranel D, Grafman J. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2008;28(47):12341-8.

187. Chang CC, Yu SC, McQuoid DR, Messer DF, Taylor WD, Singh K, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. Psychiatry Res. 2011;193(1):1-6.
188. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Steffens DC, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. The American journal of psychiatry. 2004;161(7):1293-6.
189. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. Biological psychiatry. 2006;60(12):1356-63.
190. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behavioural brain research. 2009;201(2):239-43.
191. Mollica RF, Lyoo IK, Chernoff MC, Bui HX, Lavelle J, Yoon SJ, et al. Brain structural abnormalities and mental health sequelae in South Vietnamese ex-political detainees who survived traumatic head injury and torture. Archives of general psychiatry. 2009;66(11):1221-32.
192. Walter H, Wolf RC, Spitzer M, Vasic N. Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. Journal of affective disorders. 2007;101(1-3):175-85.
193. Halari R, Simic M, Pariante CM, Papadopoulos A, Cleare A, Brammer M, et al. Reduced activation in lateral prefrontal cortex and anterior cingulate during attention and cognitive control functions in medication-naive adolescents with depression compared to controls. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 2009;50(3):307-16.
194. Garrett A, Kelly R, Gomez R, Keller J, Schatzberg AF, Reiss AL. Aberrant brain activation during a working memory task in psychotic major depression. The American journal of psychiatry. 2011;168(2):173-82.

195. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biological psychiatry. 1999;45(9):1085-98.
196. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. Cereb Cortex. 2002;12(4):386-94.
197. Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. Learning & memory. 2002;9(1):1-9.
198. Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. Brain : a journal of neurology. 2006;129(Pt 10):2722-33.
199. Kleim JA, Barbay S, Cooper NR, Hogg TM, Reidel CN, Remple MS, et al. Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. Neurobiology of learning and memory. 2002;77(1):63-77.
200. Diamond MC, Law F, Rhodes H, Lindner B, Rosenzweig MR, Krech D, et al. Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. The Journal of comparative neurology. 1966;128(1):117-26.
201. Lyoo IK, Yoon S, Jacobson AM, Hwang J, Musen G, Kim JE, et al. Prefrontal cortical deficits in type 1 diabetes mellitus: brain correlates of comorbid depression. Archives of general psychiatry. 2012;69(12):1267-76.
202. Lloyd CE, Roy T, Nouwen A, Chauhan AM. Epidemiology of depression in diabetes: international and cross-cultural issues. Journal of affective disorders. 2012;142 Suppl:S22-9.
203. Ihm S, Youn H, Kim S, Park C, Chang K, Seung K, et al. Relation between serum carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen (PIP),

a marker of myocardial fibrosis, and left ventricular diastolic function in patients with early type 2 diabetes mellitus. Korean Circulation Journal. 2005;35:500-6.

204. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(4):828-37.

205. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, Norcross AJ, Peters TJ, Sharp DJ, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. The Lancet. 2011;378(9786):129-39.

Abstract (English)

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to be a major risk factor for the development of neurocognitive and depressive disorders. Structural deficits in the prefrontal and medial temporal regions are inferred to play important roles in mechanisms underlying this relationship. However, few longitudinal studies on brain structural changes in early stage of T2DM have been found in the literature. This is a 6-month longitudinal follow-up study using cortical thickness analysis (CTA) technique in T2DM patients within half a year after diagnosis. The present study aimed to examine T2DM-related structural deficits with focus on the prefrontal and medial temporal cortices and its clinical implications.

Methods: At baseline, 20 T2DM patients (12 males and 8 females, 46.8±8.4 years old) without diabetic complications and 24 healthy controls (14 males, 10 females, 44.9±7.4 years old) were recruited. High-resolution T1-weighted brain magnetic resonance images were acquired at baseline and 6-month follow-up. Laboratory tests including glycated hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}), neurocognitive function tests, and Hamilton depression and anxiety rating scales (HDRS and HARS) were also conducted. All clinical and cortical thickness data were compared between T2DM patients and healthy controls at baseline and 6-month follow-up, and the longitudinal changes were examined. Influences of glycemic control as measured as HbA_{1C} were also investigated.

Results: T2DM patients showed a cluster with significantly thinner cortical thickness at the left superior frontal gyrus (LSFG), Brodmann area 10, than healthy controls (corrected $P<0.05$) at baseline. T2DM patients then were divided into the poor ($HbA_{1C}\geq7.0\%$, n=10) and good glycemic control ($HbA_{1C}<7.0\%$, n=10) groups, and subgroup analyses were performed. The poor glycemic control group showed significant cortical thinning (corrected

$P<0.05$) in the LSFG cluster compared with healthy controls, while good glycemic control group did not (corrected $P>0.05$). Significant linear trend was found, with T2DM patients with poor glycemic control having the thinnest LSFG thickness, followed by the patients with good glycemic control and healthy controls ($P<0.001$ for linear trend). Cortical thickness changes of the LSFG cluster during 6 months of follow-up were not significantly different between T2DM patients and healthy controls (P *for interaction* $_{[diagnosis\ by\ time]}$=0.084). However, the poor glycemic control group showed a significant increase in cortical thickness of the LSFG compared with healthy controls (P *for interaction* $_{[group\ by\ time]}$=0.02) along with significant decrease in HbA_{1C} (from 9.25 to 6.56%, $P<0.001$) during the follow-up period. At baseline, T2DM patients showed a functional decline in the neurocognitive domain of psychomotor speed (P=0.005) and an increase in HDRS scores (P=0.047) compared with healthy controls. The poor glycemic control ($HbA_{1C}\geq7.0\%$) appeared to aggravate the functional declines in memory (P=0.023) and psychomotor speed (P=0.008), and increases in the scores of HDRS (P=0.011) and HARS (P=0.024). All the psychiatric indices were in normal range at both baseline and 6-month follow-up.

Conclusions: This is the first longitudinal CTA study in early stage T2DM patients with relatively younger age. The current findings suggest that structural deficits in the prefrontal cortex can occur as early as 6 months after the clinical diagnosis of T2DM. It also seems that cortical thinning in the LSFG of T2DM patients may be associated with poor glycemic control, and can be restored with its improvement after the treatment. The current study suggests that T2DM can be regarded as a brain diorder.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic brain deficit, cerebral cortical thickness analysis, brain magnetic resonance imaging, longitudinal follow-up study
Student Number: 2006-30491