

## 2형 당뇨병 환자의 인지 기능에 영향 미치는 인자

고신대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 내과학교실,<sup>2</sup> 연세대학교 의과대학 정신건강의학교실<sup>3</sup>  
고동환<sup>1</sup> · 전진숙<sup>1</sup> · 최영식<sup>2</sup> · 김호찬<sup>1</sup> · 오병훈<sup>3</sup>

### Factors Influencing on the Cognitive Function in Type 2 Diabetics

Dong Hwan Goh, M.D.,<sup>1</sup> Jin Sook Cheon, M.D.,<sup>1</sup> Young Sik Choi, M.D.,<sup>2</sup>  
Ho Chan Kim, M.D.,<sup>1</sup> Byoung Hoon Oh, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departments of Psychiatry, <sup>2</sup>Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea  
<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : The aims of this study were to know the frequency and the nature of cognitive dysfunction in type 2 diabetics, and to reveal influencing variables on it.

**Methods** : From eighty type 2 diabetics (42 males and 38 females), demographic and clinical data were obtained by structured interviews. Cognitive functions were measured using the MMSE-K (Korean Version of the Mini-Mental State Examination) and the Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-K) tests. Severity of depression was evaluated by the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS).

**Results** : 1) Among eighty type 2 diabetics, 13.75% were below 24 on the MMSE-K, while 38.8% were below 22 on the MoCA-K. 2) The total scores and subtest scores of the MoCA-K including visuospatial/ executive, attention, language, delayed recall and orientation were significantly lower in type 2 diabetics with cognitive dysfunction (N=31) than those without cognitive dysfunction (N=49) ( $p < 0.001$ , respectively). 3) There were significant difference between type 2 diabetics with and those without cognitive dysfunction in age, education, economic status, body mass index, duration of diabetes, total scores of the K-HDRS, the MMSE-K and the MoCA-K ( $p < 0.05$ , respectively). 4) The total scores of the MoCA-K had significant correlation with age, education, body mass index, family history of diabetes, duration of diabetes, total scores of the K-HDRS ( $p < 0.05$ , respectively). 5) The risks of cognitive dysfunction in type 2 diabetics were significantly influenced by sex, education, fasting plasma glucose and depression.

**Conclusions** : The cognitive dysfunction in type 2 diabetics seemed to be related to multiple factors. Therefore, more comprehensive biopsychosocial approaches needed for diagnosis and management of type 2 diabetes.

**KEY WORDS** : Type 2 diabetes · Cognitive dysfunction · Sex · Education · Depression.

#### 서 론

당뇨병은 세계적으로 중요한 만성 대사질환 중 하나이다. 인지 기능 장애는 당뇨병의 흔한 합병증의 하나이며, 특

히 노년기 당뇨병 환자에서 치매의 위험은 더욱 증가한다.<sup>1)</sup> 기억력을 포함하는 인지장애는 당뇨병 환자뿐만 아니라 당뇨병 전 단계(pre-diabetes) 환자에서도 보고가 늘고 있다.<sup>2)</sup> 당뇨병 전구상태(비만, 고인슐린혈증)와 당뇨병 그 자체에서

Received: April 25, 2018 / Revised: June 12, 2018 / Accepted: June 25, 2018

Corresponding author: Jin Sook Cheon, Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel : 051) 990-5070 · Fax : 051) 241-5832 · E-mail : cheonjs@kosin.ac.kr

도 병전 지능은 낮으나, 인지 장애는 당뇨병에만 관계된다.<sup>3)</sup> 증상이 없는 중년에서도 인슐린 저항성은 알츠하이머병 (Alzheimer's disease) 초기에 침범 받는 뇌 부위에 진행성의 뇌 위축과 연관된다는 보고가 있다.<sup>4)</sup> 2형 당뇨병(type 2 diabetes)에서 치매 발생의 위험도는 2~3배 높은 것으로 보고되었다.<sup>5)</sup> 2형 당뇨병과 AD는 병태 생리학적으로 연결된다는 근거들이 늘고 있으며,<sup>6)</sup> 2형 당뇨병 환자의 뇌 피질 위축(cortical atrophy)은 준임상적(preclinical) AD의 양상과 유사하다.<sup>7)</sup> 2형 당뇨병에서 인지 장애는 노년기에 치매로의 이행을 촉진시킬 뿐만 아니라, 당뇨병의 경과와 예후를 악화시키고, 결국 환자의 삶의 질에 악영향을 미친다. 그러므로 당뇨병 환자의 진단과 치료 과정에서 인지 장애 존재 유무의 조기 진단 및 조기 중재에 이를 포함시킴으로써, 전반적인 예후를 개선시킬 수 있다.

따라서 본 연구는 2형 당뇨병 환자에서 인지 기능 장애의 발생 빈도와 2형 당뇨병 환자에서 나타나는 인지 장애의 특성을 조사하고, 2형 당뇨병 환자에서 인지 기능에 영향을 미치는 변인들을 규명하기 위하여 시행되었다.

## 방 법

### 1. 연구대상

2017년 4월 중순부터 동년 8월 중순까지, 고신대학교 복음병원 내분비센터 당뇨병 클리닉에서 내과 전문의가 2형 당뇨병으로 진단 내린 외래 환자 중에서 본 연구에 참여를 동의하는 자를 연구대상군(N=80명)으로 선정하였다. 한국판 몬트리올 인지평가(Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, 이하 MoCA-K) 검사 상 총점 23점을 절취점으로 하여 인지장애가 있는 군(환자군)(N=31명)과 인지장애가 없는 군(대조군)(N=49명)으로 양분하여, 연구를 진행하였다. 70세 이상, 2형 당뇨병과 고혈압 외 신체질환 및 정신질환의 기왕력이 있는 경우 인지기능에 영향을 미칠 수가 있기에 제외하였다.

### 2. 연구방법

본 연구는 고신대학교 복음병원 임상시험 및 의학연구 윤리심사 위원회(Kosin University Gospel Hospital Institutional Review Board, 이하 KUGH IRB)에서 승인을 받았으며(KUGH IRB No. 2017-04-015), 헬싱키 선언을 준수하였다.

연구 대상군은 당뇨병 클리닉에 내원하여 먼저 내과 전문의의 진찰이 끝난 후, 그 환자에 대한 사전 정보를 모르는 정

신건강의학과 전공의가 일주에 3일(월, 수, 목요일) 당뇨병 클리닉에 상주하면서 자료를 수집하였다. 구조적 면담을 통해서 인구학적 자료(연령, 교육 수준, 결혼 상태, 직업, 종교, 거주지, 경제 수준)와 임상적 자료(2형 당뇨병의 이병 기간, 체질량 지수, 혈압, 당뇨병과 정신 질환의 가족력, 당뇨병 외 다른 신체 또는 정신 질환의 기왕력 등)를 얻었다. 한국판 간이 정신상태 평가(Korean Version of the Mini-Mental State Examination, 이하 MMSE-K)<sup>9,10)</sup>와 MoCA-K<sup>11)</sup>의 두 가지 평가도구를 사용해서 인지 기능을 평가하였다. MMSE-K는 전반적 인지 기능의 평가 및 환자군의 선별을 보다 명확히 하기 위한 보조 검사로 시행하였고, 총점 25점 이상은 정상, 24점 이하는 인지 장애가 있는 것으로 판정하였다. MOCA-K는 기억력, 시공간/실행력, 주의력, 언어를 포함하는 여러 인지 차원의 장애를 보다 잘 반영할 수 있어<sup>12)</sup> 기준 척도로 사용하였고, 정도의 인지 저하를 감별하는 데 89%의 민감도, 84%의 특이도를 가지는 총점 23점을 절취점으로<sup>13)</sup> 인지 장애 유무를 분류하였다. 한국판 Hamilton 우울증 평가 척도(Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, 이하 K-HDRS)<sup>8)</sup>를 사용해서 우울증을 평가하였다. 설문에 소요된 시간은 한명 당 평균 15~25분이었다. 이 외에 당뇨병 클리닉에서 시행한 공복 시 혈당 등 제반 검사 결과와 기타 당뇨병에 관계된 정보는 전자 의무기록지로 보충하였다.

### 3. 통계분석

수집된 자료들은 SPSS for Windows (Version 18.0)를 사용해서 통계 분석하였다. 인지 장애가 있는(MoCA-K $\leq$ 22 점) 2형 당뇨병 환자군과 인지 장애가 없는(MoCA-K $\geq$ 23 점) 2형 당뇨병 환자군에 관한 인구학적 자료와 임상적 자료에 대한 기술 통계, 빈도 분석을 시행하였다. 인지 장애가 있는 2형 당뇨병 환자군과 인지 장애가 없는 2형 당뇨병 환자 대조군 간의 변인별 차이는  $\chi^2$ 검정 또는 T 검정을 사용해서 분석하였다. 2형 당뇨병 환자에서 인지 기능과 여러 변인의 연관성은 Pearson 상관 계수로 검토되었다. 2형 당뇨병 환자에서 여러 변인에 따른 인지 기능(MoCA-K)의 교차비(Odds ratios)는 다중 로지스틱 회귀 분석을 이용해서 구하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$  로 정하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 인구학적 및 임상적 특징

연구대상자의 평균 연령은  $59.04 \pm 8.41$ 세였고, 성별 분포

는 남자가 42명(52.5%), 여자는 38명(47.5%)이었다. 평균 교육 수준은 10.72±2.99년이었고, 직업이 있는 사람이 34명(42.5%)이었으며, 종교가 있는 사람이 25명(31.2%)이었다. 경제 수준은 중류, 하류, 상류 순이었으며 각각 45명(56.3%), 26명(32.5%) 순이었으며, 18명(22.5%)에서 흡연하였다. 35명(43.7%)에서 고혈압이 있었고, 평균 수축기 혈압은 129.68±16.72mmHg이었다.

연구대상자인 80명의 2형 당뇨병 환자에서 인지 장애의 발생 빈도를 살펴보면 MMSE-K 총점 24점 이하는 11명

(13.75%), MoCA-K 총점 22점 이하는 31명(38.8%)이었다. MoCA-K로 분류한 인지 장애가 동반된 2형 당뇨병 환자군 과 인지 장애가 없는 2형 당뇨병 환자군 간에 변인별 비교 결과 인지 장애가 있는 군은 인지 장애가 없는 군 보다 연령 (62.29±7.19세)이 유의하게 더 많았고(p<0.01), 교육 기간 (9.87±3.27년)이은 유의하게 더 짧았다(p<0.05). 경제 상태 는 하류층(48.4%)이 가장 많아서, 중류층(65.4%)이 가장 많 았던 인지 장애가 없는 군보다 가난한 사람이 더 많았다(p< 0.05). 또한 인지 장애가 있는 군에서 체질량 지수(23.71±

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of subjects & comparison of variables in type 2 diabetics between with cognitive deficits and without cognitive deficits

Variables	Mean ±SD or No (%)	Type 2 diabetics (N=80)		p-Value*
		With cognitive deficits (N=31)	Without cognitive deficits (N=49)	
Age (Yrs)	59.04±8.41	62.29±7.19	56.98±8.54	0.005
Sex				0.431
Male	42 (52.5%)	18 (58.1%)	24 (49.0%)	
Female	38 (47.5%)	13 (41.9%)	25 (51.0%)	
Education (Yrs)	10.72±2.99	9.87±3.27	11.27±2.69	0.041
Occupation				0.143
Yes	34 (42.5%)	10 (32.3%)	24 (49.0%)	
No	46 (57.5%)	21 (67.7%)	25 (51.0%)	
Religion				0.730
Yes	25 (31.2%)	11 (35.5%)	14 (28.6%)	
No	55 (68.8%)	20 (64.5%)	35 (71.4%)	
Economic status				0.049
Upper	9 (11.2%)	3 (9.7%)	6 (12.2%)	
Middle	45 (56.3%)	13 (41.9%)	32 (65.4%)	
Low	26 (32.5%)	15 (48.4%)	11 (22.4%)	
Smoking				0.989
Yes	18 (22.5%)	7 (22.6%)	11 (22.4%)	
No	62 (77.5%)	24 (77.4%)	38 (77.6%)	
History of hypertension				0.262
Yes	35 (43.7%)	16 (51.6%)	19 (38.8%)	
No	45 (56.3%)	15 (48.4%)	30 (61.2%)	
SBP (mmHg)	129.68±16.72	127.61±17.87	130.98±16.01	0.384
DBP (mmHg)	72.80±10.14	70.65±11.16	74.16±9.30	0.131
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.19±3.75	23.71±3.29	26.12±3.75	0.004
Family history for diabetes				0.283
Yes	9 (11.2%)	2 (6.5%)	7 (14.3%)	
No	71 (88.8%)	29 (93.5%)	42 (85.7%)	
Duration of diabetes (Yrs)	10.55±7.51	13.23±7.72	8.86±6.93	0.010
Hb A1c (%)	8.37±1.77	8.16±1.76	8.51±1.79	0.396
FPG (mg/dL)	173.09±59.82	159.52±50.57	181.67±64.00	0.107
K-HDRS	4.32±3.13	5.52±3.34	3.57±2.76	0.006
MMSE-K	26.89±2.22	24.81±1.76	28.20±1.26	0.000
MoCA-K	24.30±3.17	20.90±1.19	26.45±1.86	0.000

\* : t-test for equality of means or chi-square tests with Fisher's exact test and linear-by-linear association. SBP : Systolic Blood Pressure, DBP : Diastolic Blood Pressure, BMI : Body Mass Index, Hb A1c : Hemoglobin A1c, FPG : Fasting Plasma Glucose, K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale, MMSE-K : Korean Version of the Mini-Mental State Examination, MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

3.29kg/m<sup>2</sup>)는 유의하게 더 낮았고(p<0.01), 당뇨병의 이병 기간(13.23±7.72년)은 유의하게 더 길었다(p<0.05). K-HDRS 총점(5.52±3.34점)은 인지 장애가 있는 군에서 유의하게 더 높았다(p<0.01). 이 외에 성별, 직업, 종교, 흡연, 당뇨병 외 고혈압 등 신체질환의 기왕력, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 당뇨병의 가족력, 당화혈색소치, 공복 혈당치는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 인지 장애의 빈도와 특성

MoCA-K를 사용하여 평가한 구체적인 인지 장애의 특성은 Table 2와 같다. 인지 장애가 있는 군(N=31명)은 인지 장애가 없는 군(N=49명) 보다 시공간/실행력(3.26±0.58점), 주의력(3.90±0.70점), 언어(2.45±0.51점), 지연 회상력(1.35±

0.84점), 지남력(5.61±0.56점) 소검사 점수는 통계학적으로 유의하게 낮았으나(p<0.001), 명칭부여(Naming)와 추상화(Abstraction)는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

### 3. 인지 기능과 여러 변인과의 상관분석

2형 당뇨병 환자의 인지 기능과 여러 변인들의 연관성을 검토한 결과는 Table 3과 같다. 즉, MoCA-K 총점은 연령(γ=-0.456, p<0.01), 교육 수준(γ=0.288, p<0.01), 체질량 지수(γ=0.276, p<0.05), 당뇨병의 이병 기간(γ=-0.355, p<0.01), K-HDRS 총점(γ=-0.331, p<0.01)과 유의한 상관관계가 있었다. 이 외에 성별, 직업, 종교, 경제 상태, 흡연, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량 지수, 당뇨병의 이병 기간, 당화혈색소치, 공복 혈당치는 MoCA-K 총점과 무관하였다

**Table 2.** Characteristics of cognitive deficits using MoCA-K in type 2 diabetics

MoCA-K	Type 2 diabetics (N=80)		p-Value*
	With cognitive deficits (N=31)	Without cognitive deficits (N=49)	
Total score	20.90±1.19	26.45±1.86	0.000
Visuospatial/executive	3.26±0.58	4.08±0.73	0.000
Naming	2.52±0.51	2.71±0.46	0.074
Attention	3.90±0.70	5.00±0.71	0.000
Language	2.45±0.51	2.92±0.28	0.000
Abstraction	1.81±0.40	1.92±0.28	0.144
Delayed recall	1.35±0.84	3.84±0.85	0.000
Orientation	5.61±0.56	5.98±0.14	0.000

\* : 2-tailed t-test for Equality of Means. MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment

**Table 3.** Correlation of cognitive function with variables using MoCA-K in type 2 diabetics

Variables	MoCA-K							
	T	V	N	A	L	Ab	D	O
Age	-0.456**	-0.318**	-0.255*	-0.310**	-0.225*	-0.139	-0.404**	-0.140
Sex	-0.011	-0.031	-0.168	0.033	0.055	-0.170	0.047	0.011
Education	0.288**	0.242*	0.140	0.094	0.021	0.067	0.296**	0.256*
Occupation	-0.175	-0.035	-0.122	-0.128	-0.226*	-0.172	-0.142	0.030
Religion	0.155	0.121	-0.039	0.031	0.276*	-0.147	0.188	0.088
Economic status	-0.210	-0.076	-0.159	-0.086	-0.115	-0.113	-0.229*	-0.062
Smoking	-0.063	-0.011	-0.219	0.183	-0.117	-0.204	-0.107	0.080
History of hypertension	0.180	0.055	0.121	0.147	0.047	0.048	0.165	0.145
SBP	0.048	0.032	-0.015	0.030	0.000	-0.015	0.050	0.076
DBP	0.185	0.106	-0.023	0.082	0.090	-0.030	0.226*	0.190
BMI	0.276*	0.067	0.108	0.105	0.137	0.263*	0.324**	0.121
Family history for diabetes	-0.243*	-0.261*	-0.186	-0.263*	-0.212	-0.015	-0.111	0.053
Duration of diabetes	-0.355**	-0.182	-0.237*	-0.199	-0.230*	-0.215	-0.336**	-0.049
Hb A1c	-0.035	0.051	-0.102	-0.013	-0.027	0.069	-0.056	-0.045
FPG	-0.005	-0.071	0.054	0.031	0.012	0.099	-0.030	-0.022
K-HDRS	-0.331**	-0.139	-0.004	-0.358**	-0.194	-0.094	-0.251*	-0.339**

These data represent correlation coefficients (Y). \* : p<0.05, \*\* : p<0.01. MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, T : Total Score, V : Visuospatial/Executive, N : Naming, A : Attention, L : Language, Ab : Abstraction, D : Delayed Recall, O : Orientation, SBP : Systolic Blood Pressure, DBP : Diastolic Blood Pressure, BMI : Body Mass Index, Hb A1c : Hemoglobin A1c, FPG : Fasting Plasma Glucose, K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale

(Table 3).

소검사별 여러 변인과의 연관성을 볼 때, 시공간/실행력은 연령( $\gamma=-0.318$ ,  $p<0.01$ ), 교육 수준( $\gamma=0.242$ ,  $p<0.05$ )과 유의한 상관관계가 있었다. 명칭 부여는 연령( $\gamma=-0.255$ ,  $p<0.05$ ), 당뇨병의 이병 기간( $\gamma=-0.237$ ,  $p<0.05$ )과 유의한 상관관계가 있었다. 주의력은 연령( $\gamma=-0.310$ ,  $p<0.01$ ), K-HDRS 총점( $\gamma=-0.358$ ,  $p<0.01$ )과 유의한 상관관계가 있었다. 언어는 연령( $\gamma=-0.225$ ,  $p<0.05$ ) 당뇨병의 이병 기간( $\gamma=-0.230$ ,  $p<0.05$ )과 유의한 상관관계가 있었다. 추상력은 체질량 지수( $\gamma=0.263$ ,  $p<0.05$ )와 유의한 상관관계가 있었다. 지연 회상력은 연령( $\gamma=-0.404$ ,  $p<0.01$ ), 교육 수준( $\gamma=0.296$ ,  $p<0.01$ ), 이완기 혈압( $\gamma=0.226$ ,  $p<0.05$ ), 체질량 지수( $\gamma=0.324$ ,  $p<0.01$ ), 당뇨병의 이병 기간( $\gamma=-0.336$ ,  $p<0.01$ ), K-HDRS 총점( $\gamma=-0.251$ ,  $p<0.05$ )과 유의한 상관관계가 있었다. 지남력은 교육 수준( $\gamma=0.256$ ,  $p<0.05$ ), K-HDRS 총점( $\gamma=-0.339$ ,  $p<0.01$ )과 유의한 상관관계가 있었다(Table 3).

#### 4. 2형 당뇨병 환자에서 변인에 따른 인지기능 저하의 교차비

다중 로지스틱 회귀분석으로 2형 당뇨병 환자에서 인지 기능에 영향 미칠 수 있는 여러 변인에 따른 교차비를 알아본 결과는 Table 4와 같다.

성별에 따른 교차비는 6.717 (95% C.I. 1.140~39.578) ( $p<0.05$ ), 교육 수준에 따른 교차비는 1.412 (95% C.I. 1.055~1.889) ( $p<0.05$ ), 공복 혈당치에 따른 교차비는 1.022 (95% C.I. 1.004~1.041) ( $p<0.05$ ), K-HDRS 총점에 따른 교차비

는 0.641 (95% C.I. 0.476~0.864) ( $p<0.01$ )이었다. 즉, 남성, 낮은 교육 수준, 높은 공복 혈당치, 우울증의 심한 정도는 인지 기능 저하의 위험과 관련이 있었다( $p<0.05$ ).

## 고 찰

2형 당뇨병 환자에서 인지 장애의 발생 빈도는 본 연구에서 MMSE-K로는 13.75%, MoCA-K로는 38.8%였고, 특히 시공간/실행력과 주의집중력, 언어, 지연 회상력, 지남력이 저하되었다. 본 연구에서 2형 당뇨병 환자의 인지 장애는 남성, 낮은 교육 수준, 높은 공복 시 혈당, 우울증의 심한 정도는 인지 장애의 위험도에 유의한 영향을 미쳤다.

여러 인지 영역 중에서 Bourdel-Marchasson 등<sup>14)</sup>은 대사 증후군이 있는 경우 다른 군에 비해 실행기능 장애(dysexecutive)와 정신운동 속도(psychomotor speed)의 지연이 많다고 보고하였다. Messier<sup>15)</sup>는 진행 속도(processing speed)의 지연과 언어적 기억(verbal memory)에서 인지 장애가 가장 많이 나타난다고 보고하였다. Cheke 등<sup>16)</sup>도 비만은 삽화적 기억력(episodic memory)을 관장하는 뇌 부위의 기능 저하와 연관되고, 이에는 인슐린저항성(Insulin resistance)이 중요한 역할을 한다고 언급하였다. Moran 등<sup>7)</sup>은 2형 당뇨병은 시공간 구성력, 계획력(planning), 시각적 기억과 속도의 저하와 연관성이 있다고 보고하였다.

기존의 연구에서 알려진 2형 당뇨병 환자의 인지 기능과

**Table 4.** Odds ratios for cognitive function according to variables in type 2 diabetics

Variables	Significance	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)	
			Lower	Upper
Age	0.231	0.929	0.824	1.048
Sex	0.035	6.717	1.140	39.578
Education	0.020	1.412	1.055	1.889
Occupation	0.056	0.169	0.027	1.044
Religion	0.896	0.877	0.123	6.277
Smoking	0.494	2.156	0.239	19.444
History of hypertension	0.110	3.912	0.735	20.819
SBP	0.955	0.998	0.916	1.087
DBP	0.286	1.078	0.939	1.237
BMI	0.293	1.143	0.891	1.468
Family history for diabetes	0.109	0.090	0.005	1.712
Duration of diabetes	0.560	0.968	0.869	1.079
Hb A1c	0.991	0.997	0.620	1.603
FPG	0.019	1.022	1.004	1.041
K-HDRS	0.004	0.641	0.476	0.864

MoCA-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, C.I. : confidence interval, SBP : Systolic Blood Pressure, DBP : Diastolic Blood Pressure, BMI : Body Mass Index, Hb A1c : Hemoglobin A1c, FPG : Fasting Plasma Glucose, K-HDRS : Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale

연관되는 인자로는 비만과 인슐린 저항성, 대사 증후군,<sup>17)</sup> 나이,<sup>18)</sup> 우울증,<sup>19)</sup> 허리둘레<sup>20)</sup> 등이 있다. Heni 등<sup>21)</sup>은 이 중 뇌의 인슐린 저항성이 비만, 나이, 증가된 내장 지방괴(visceral fat mass), 포화 지방산의 증가, 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier)의 변화, 유전적 변이와 연관된다고 보고하였으나, 본 연구에서는 인슐린 저항성을 유추하기 위한 평가가 시행되지 않아 이를 확인하지 못하였다. Kleinriders 등<sup>22)</sup>은 뇌의 인슐린저항성이 미토콘드리아와 도파민 기능 부전을 유도해서 불안과 우울증 같은 행동 장애를 초래한다고 보고하였다. 2형 당뇨병 환자에서 인지 장애와 우울증의 상관관계를 보인 본 연구 결과도 이러한 맥락에서 이해가 가능하나, 일반 인구군에서도 확인되는 인지장애와 우울증의 상관관계와의 차이를 확인할 근거는 부족하다. 나이는 알츠하이머병과 당뇨병 모두에서 중요한 위험 인자이다.<sup>18)</sup> 본 연구에서 나이는 인지기능 저하와는 관련이 없다고 확인되었는데, 연구군을 70세 미만으로 제한한 점이 영향을 주었다고 생각된다. 이는 혈당 조절이 양호한 경우 2형 당뇨는 70세 이전에 인지 기능에 미치는 영향이 적다는 기존의 연구 결과와 일치한다.<sup>23)</sup> 해당 연구는 또한 높은 공복 혈당치와 인지기능 저하의 위험의 연관성을 확인한 본 연구 결과를 뒷받침한다. West 등<sup>20)</sup>은 2형 당뇨병을 지닌 노년기 여성 환자에서 허리둘레는 치매의 위험을 증가시킨다고 보고하였으나 본 연구에서는 허리둘레는 측정하지 않아서 이를 확인할 수 없었다.

2형 당뇨병 환자에서 나타나는 인지 장애의 기전은 아직까지 확실히 밝혀지지는 않았으나, 여러 동물 모형을 사용한 실험이나 역학적 연구에서 당뇨병 발생과 연관되는 분자생물학적 기전이 모든 유형의 치매(알츠하이머병, 혈관성 치매, 픽병)의 위험을 증가시킨다고 보고되었다.<sup>5)</sup> 그 기전으로는 2형 당뇨병과 알츠하이머병이 공유하는 공통된 이상인 포도당 대사의 장애, 산화 스트레스의 증가, 비정상적인 인슐린 수용체 신호와 인슐린저항성, 단백질의 구조적 이상과 amyloidogenesis가 있다.<sup>24,25,27)</sup> 최근의 근거들은 형태학적, 전기 생리학적 및 인지적 변화가 해마(hippocampus)에 보여서, 당뇨병 환자에서 뇌의 노화가 촉진된다는 '조기 뇌 노화설(theory of advanced brain aging)'이 주장되기도 하였다.<sup>26)</sup> 고지방식은 뇌 인슐린저항성 뿐만 아니라 뇌 미토콘드리아 기능 부전과 인지 장애를 초래하는 것으로 알려졌으며, 동물실험에서 고지방으로 사육한 인슐린 저항 백서에게 뇌 산화 스트레스 수준을 저하시키면 말초 인슐린 감수성의 증가뿐만 아니라 뇌 기능 부전도 감소하였다는 결과가 있으나<sup>28)</sup> 본 연구에서는 식이에 대한 정보는 수집하지 않아 이를 확인할 수 없었다.

2형 당뇨병 환자에서 뇌혈관 병리는 흔한데,<sup>29)</sup> 2형 당뇨병이 뇌에 영향 미치는 병태 생리적 기전으로서 Biessels와 Kappelle<sup>30)</sup>은 첫째로 대사성 및 혈관성 위험 인자에 관계되는 인자, 둘째로 고혈당증으로 뇌와 혈관에 독성 지닌 포도당 대사물에 의한 나쁜 영향, 셋째로 인슐린에 의해서 직접적으로 연접부 가소성(synaptic plasticity), 학습 및 기억을 조정하거나 인슐린 신호 전달 경로에 장애를 초래해서 AD와 뇌 노화에 내포될 가능성을 제시하였으며, 그 중에서도 특히 인슐린 그 자체의 역할을 강조하였다. 뇌 인슐린 작용의 장애는 비만, 2형 당뇨병뿐만 아니라 노화와 치매에서도 관찰된다.<sup>31)</sup> 인슐린 저항 뇌 상태는 후기 발병 산발 알츠하이머병(late-onset sporadic AD)에 관계되며, 인슐린 수용체의 변화와 phosphatidylinositol-3 kinase 신호 경로의 하강이 인간 뇌에서 발견되고, streptozotocin으로 처리한 백서의 전두엽 모세 혈관에서 베타 아밀로이드 펩티드 유사 응집체로 특징지어지는 구조적 변화도 관찰되었다.<sup>32)</sup> Kullmann 등<sup>33)</sup>은 비만 환자의 전 전두 피질에서 중추 인슐린 작용의 선택적 장애를 보고하였다. 인슐린은 포도당과 에너지 평형(energy homeostasis)을 유지하는데 한 역할을 담당함으로써 뇌에 중요한 영향을 미치고, 인슐린저항성은 인지 중추에 손상을 초래하고 치매 상태에 이르게 하므로, 뇌와 시상 하부 인슐린 감수성을 증가시키는 약물 치료는 미래에 치매, 비만 및 2형 당뇨병의 예방에 새로운 방안을 제공할 수 있을 것이다.<sup>34)</sup> Cholerton 등<sup>35)</sup>도 인슐린은 뇌 노화와 인지 기능 하강에 중요한 역할을 하므로, 약물 및 생활양식 중재로 노화하는 뇌에 대한 인슐린 저항성의 악영향을 경감시킬 수 있다고 언급하였다.

알츠하이머병과 당뇨병 간에 핵심적인 병태 생리학적 연결은 변화된 대사와 염증 및 인슐린저항성이다.<sup>36)</sup> 뇌 염증은 인슐린 신호를 저해하고 신경 단위의 기능부전을 초래한다.<sup>37)</sup> 알츠하이머병은 부분적으로 신경 단위 인슐린 저항성에 의해 초래된다는 주장도 있고,<sup>38)</sup> 전신성 인슐린저항성과 뇌-특이적 인슐린저항성 및 알츠하이머병 사이의 연결은 최근 연구의 가장 관심을 끌고 있는 분야이므로, 미래에 알츠하이머병 치료의 유망한 표적은 뇌 인슐린저항성이다.<sup>39)</sup> Su 등<sup>40)</sup>은 인슐린 활성의 복구는 2형 당뇨병에 연관된 인지 기능 하강과 AD를 경감시키기 위한 유망한 치료적 표적이라고 보고하였으며, Neumann 등<sup>41)</sup>도 인슐린 저항 장애를 예방하는 것이 가능한 치료적 표적이라고 제시하였다. Umegaki<sup>42)</sup>는 뇌 인슐린저항성이 직접 연접부 기능부전을 통해서, 또는 베타 아밀로이드 펩티드와 타우 인산화(tau phosphorylation)의 증가를 통해서 인지 기능 부전을 유도한다고 제시하

었다. 인슐린은 성장 인자로서 작용하며, 인슐린 유사 호르몬(insulin-like hormones)은 알츠하이머병 환자의 뇌에서 감소된 성장 인자 신호를 완화시킨다.<sup>43)</sup> 당뇨병에서 인지 장애는 신경단위생성(neurogenesis)과 연접부 가소성의 글루코코르티코이드 중계된 결합으로부터 초래될 수도 있다.<sup>44)</sup> Stranahan 등<sup>45)</sup>은 고에너지 먹이로 사육한 백서에서 해마의 연접부 가소성 감소와 인지 기능 장애가 나타났으며, 이는 가지돌기가시(dendritic spine)에 대한 뇌-유래 신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 매개 효과에 의한 것이라고 보고하였다. 한편, 당뇨병과 연관된 인지 결함은 전사인자(transcription factor)와 신경전달물질( $\gamma$ -aminobutyric acid, acetylcholine, glutamate) 평형/에너지 대사 간의 복잡한 상호 작용을 내포하며, GSK (glycogen synthase kinase)-3 $\beta$ 는 당뇨병에 의해 유도된 인지 장애에서 중심적 역할을 한다는 보고도 있다.<sup>46)</sup>

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째로, 일반 대조군이 없으며 우울증, 교육 수준 등의 제외 기준 및 통제 변인에 대한 설정이 명확하지 않아 결과적으로 연구 대상 선정에서 대표성이 부족하였다. 둘째로, 단면 연구로서 장기적인 경과를 가지는 당뇨병과 인지 장애의 관련성을 명확하게 밝히기에는 한계가 있었다. 셋째로, 2형 당뇨병 환자에서 인지 장애의 발생에 인슐린 저항성이 중요한 기전으로 제시되고 있는데, 이를 유추해 보기 위한 혈중 인슐린 농도와 인슐린 저항성에 대한 검사실 검사와 평가가 시행되지 않은 점이다. 마지막으로, 인지 장애에 대한 인슐린의 영향은 노화와 더불어 더 심해지므로, 70세 이상 노년기 당뇨병 환자와 비노년기 환자에 대한 비교 연구가 필요하다고 생각된다.

2형 당뇨병 환자에서 인지 장애의 빈도와 특성 및 이에 연관되는 변인과 위험 인자를 알아보기 위해서, 2형 당뇨병 환자 80명(남성 42명, 여성 38명)을 대상으로 구조적 면담을 통해서 인구학적 및 임상적 정보를 얻고, MMSE-K와 MoCA-K로 인지 기능, K-HDRS로 우울증을 평가하여 다음 결과를 얻었다.

1) MMSE-K 총점 24점 이하는 13.75%, MoCA-K 총점 22점 이하는 38.8%였다.

2) 2형 당뇨병 환자 중에서 인지 장애가 있는 군(N=31명)은 인지 장애가 없는 군(N=49명)보다 MoCA-K 총점, 시공간/실행력, 주의력, 언어, 지연 회상력, 지남력 소검사 점수가 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ).

3) 인지 장애가 있는 군과 인지 장애가 없는 군 간에는 연령과 교육 수준, 경제 상태, 체질량 지수, 당뇨병 이병 기간, K-HDRS 총점, MMSE-K 총점, MoCA-K 총점에서 유의

한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ).

4) MoCA-K 총점은 연령, 교육 수준, 체질량 지수, 당뇨병의 가족력, 당뇨병의 이병 기간, K-HDRS 총점과 유의한 상관관계가 있었다( $p < 0.05$ ).

5) 2형 당뇨병 환자에서 남성, 낮은 교육 수준, 높은 공복 시 혈당, 우울증의 심한 정도는 유의하게 인지 장애의 위험을 증가시킨다.

결론적으로, 2형 당뇨병 환자의 인지 장애는 복합적인 여러 요인이 관계되는 것으로 생각된다. 따라서 이들의 진단과 치료에는 생물 심리 사회학적인 관점이 망라된 좀 더 포괄적인 접근이 요청된다.

### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- (1) Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2016;40:73-76.
- (2) Roriz-Filho JS, Sa-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves MLF, Moriguti JC, Roriz-Cruz M. (Pre) diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:432-443.
- (3) Mwamburi M, Qiu WQ. Different associations of premorbid intelligence vs. current cognition with BMI, insulin and diabetes in the homebound elderly. *Integr Mol Med* 2016;3:547-552.
- (4) Willette AA, Xu G, Johnson SC, Birdsill AC, Jonaitis EM, Sager MA, Hermann BP, Rue AL, Asthana S, Bendlin BB. Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults. *Diabetes Care* 2013;36:443-449.
- (5) Cole AR, Astell A, Green C, Sutherland C. Molecular connections between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:1046-1063.
- (6) Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabet Metabol Syndr Clin Res Rev* 2016;10S:S144-S149.
- (7) Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, Münch G, Wood AG, Forbes J, Greenaway TM, Pearson S, Srikanth V. Brain atrophy in type 2 diabetes: Regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 2013;36:4036-4042.
- (8) Lee JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, Woo HW, Lee HS, Han SI, Kim YS. Validity and Reliability of the Korean Version of the Hamilton Depression Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.
- (9) Kwon YC, Park JH. Korean Version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K) Part I: Development of the Test for the Elderly. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:125-135.
- (10) Park JH, Kwon YC. Standardization of Korean Version of Mini-Mental State Examination(MMSE-K) for Use in the

- Elderly. Part II: Diagnostic Validity. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:508-513.
- (11) **Nasreddine Z, Lee JY.** Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment. March 1, 2006. Available from: URL:<http://www.mocatest.org>.
  - (12) **Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS.** Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's examination score. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:304-308.
  - (13) **Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK.** Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: Validation of the Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiat Neurol* 2008;21:104-110.
  - (14) **Bourdel-Marchasson I, Lapre E, Laksir H, Puget E.** Insulin resistance, diabetes and cognitive function: consequences for preventive strategies. *Diabetes Metab* 2010;36:173-181.
  - (15) **Messier C.** Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2005;26S:S26-S30.
  - (16) **Cheke LG, Bonnici HM, Clayton NS, Simons JS.** Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain. *Neuropsychologia* 2017;96:137-149.
  - (17) **Calvo-Ochoa E, Arias C.** Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:1-13.
  - (18) **Gonzalez-Reyes RE, Aliev G, Avila-Rodrigues M, Barreto GE.** Alterations in glucose metabolism on cognition: a possible link between diabetes and dementia. *Curr Pharm Des* 2016;22:812-818.
  - (19) **Tomlin A, Sinclair A.** The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychol Res Behav Manag* 2016;9:7-20.
  - (20) **West RK, Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Leroith D, Koifman K, D'Arcy RCN, Song X, Guerrero-Berroa E, Preiss R, Hoffman H, Sano M, Silverman JM, Schnaider-Beeri M.** Waist circumference is correlated with poorer cognition in elderly type 2 diabetes women. *Alzheimer Dementia* 2016;12:925-929.
  - (21) **Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A, Haring H-U.** Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:701-711.
  - (22) **Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg SG, Pothos EN, Kahn CR.** Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:3463-3468.
  - (23) **Awad N, Gagnon M, Messier C.** The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004;26:1044-1080.
  - (24) **Zhao W-Q, Townsend M.** Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:482-496.
  - (25) **Dominguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, Gonzalez SE, Repetto MG, Serra JA.** Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurologia* 2014;29:567-572.
  - (26) **Wrighten SA, Piroli GG, Grillo CA, Reagan LP.** A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:444-453.
  - (27) **Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, Ager R, LaFerla FM.** Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:272-287.
  - (28) **Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC.** DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol* 2013;218:1-11.
  - (29) **Nelson PT, Smith CD, Abner EA, Schmitt FA, Scheff SW, Davis GJ, Keller JN, Jicha GA, Davis D, Wang-Xia W, Hartman A, Katz DG, Markesbery WR.** Human cerebral neuropathology of Type 2 diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:454-469.
  - (30) **Biessels GJ, Kappelle LJ.** Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Transact* 2005;33:1041-1044.
  - (31) **Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Haring HU.** Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 2016;96:1169-1209.
  - (32) **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. *J Neurochem* 2006;96:1005-1015.
  - (33) **Kullmann S, Heni M, Veit R, Scheffler K, Machann J, Haring H-U, Fritsche A, Preissl H.** Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults. *Diabetes Care* 2015;38:1044-1050.
  - (34) **Cetinkalp S, Simsir IY, Ertek S.** Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:553-564.
  - (35) **Cholerton B, Baker LD, Craft S.** Insulin resistance and pathological brain ageing. *Diabet Med* 2011;28:1463-1475.
  - (36) **De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST.** How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer Dementia* 2014;10:S26-S32.
  - (37) **Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG.** Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dementia* 2014;10:S76-S83.
  - (38) **de la Monte SA, Wands JR.** Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signalling, and malfunction in



- the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2005;7:45-61.
- (39) Diehl T, Mullins R, Kapogiannis D. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Translational Res* 2017;183:26-40.
- (40) Su F, Shu H, Ye Q, Wang Z, Xie C, Yuan B, Zhang Z, Bai F. Brain insulin resistance deteriorates cognition by altering the topological features of brain networks. *Neuroimage Clin* 2017;13:280-287.
- (41) Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farias G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: Molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:438-447.
- (42) Umegaki H. Insulin resistance in the brain: A new therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Diabet Invest* 2013;4:150-151.
- (43) Holscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signalling and protection: New hopes for novel treatment of Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 2010;31:1495-1502.
- (44) Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 2008a;11:309-317.
- (45) Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann R, Egan JM, Mattson MP. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus* 2008b;18:1085-1088.
- (46) Datusalia AK, Sharma SS. Amelioration of diabetes-induced cognitive deficits by GSK-3 $\beta$  inhibition is attributed to modulation of neurotransmitters and neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2014;50:390-405.

## 국문초록

### 연구목적

본 연구의 목적은 2형 당뇨병 환자에서 인지 장애의 빈도와 특성 및 이에 연관되는 변인과 위험 인자를 알아 보기 위함이다.

### 방법

2형 당뇨병 환자 80명(남성 42명, 여성 38명)을 대상으로 구조적 면담을 통해서 인구학적 및 임상적 정보를 얻었다. 한국판 간이 정신상태 평가(K-MMSE)와 한국판 몬트리올 인지평가(MoCA-K)를 사용해서 인지기능을 평가하였고, 한국판 Hamilton 우울증 평가 척도(K-HDRS)를 사용해서 우울증을 평가하였다.

### 결과

1) MMSE-K 총점 24점 이하는 13.75%, MoCA-K 총점 22점 이하는 38.8%였다. 2) 2형 당뇨병 환자 중에서 인지 장애가 있는 군(N=31명)은 인지 장애가 없는 군(N=49명) 보다 MoCA-K 총점, 시공간/실행력, 주의력, 언어, 지연 회상력, 지남력 소검사 점수가 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ). 3) 인지 장애가 있는 군과 인지 장애가 없는 군 간에는 연령, 교육 수준, 경제 상태, 체질량 지수, 당뇨병 이병 기간, K-HDRS 총점, MMSE-K 총점 및 MoCA-K 총점에서 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 4) MoCA-K 총점은 연령, 교육 수준, 체질량 지수, 당뇨병의 가족력, 당뇨병의 이병 기간, K-HDRS 총점과 유의한 상관관계가 있었다( $p < 0.05$ ). 5) 2형 당뇨병 환자에서 남성, 낮은 교육 수준, 높은 공복 혈당치, 우울증의 심한 정도는 유의하게 인지 장애의 위험을 증가시킨다.

### 결론

2형 당뇨병 환자의 인지 장애는 복합적인 여러 요인이 관계되는 것으로 생각된다. 따라서 이들의 진단과 치료에는 생물 심리 사회학적인 관점이 망라된 좀 더 포괄적인 접근이 요청된다.

**중심 단어 :** 2형 당뇨병 · 인지 장애 · 성별 · 교육 수준 · 우울증.