

## 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 발생의 연관성

<sup>1</sup>계명대학교 의과대학 정신건강의학교실, <sup>2</sup>계명대학교 뇌연구소  
구상우<sup>1</sup> · 이호준<sup>1</sup> · 김양태<sup>1</sup> · 김희철<sup>1,2</sup>

### The Association Between Neurodegenerative Diseases and Development of Type 2 Diabetes

Sang-Woo Koo, M.D.,<sup>1</sup> Hojun Lee, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup>  
Yang-Tae Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Hee-Cheol Kim, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea  
<sup>2</sup>Brain Research Institute, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : A growing body of evidence links type 2 diabetes (T2D) with a neurodegenerative disease (ND) such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The purpose of this study is to investigate the relationship between NDs and the development of T2D by comparing the incidence of T2D in a group of various NDs (ND group) and control group.

**Methods** : A population-based 10-year follow-up study was conducted using the Korean National Health Information Database for 2002–2015. We used a retrospective cohort study design to investigate the association of ND with T2D occurrence. The study population included ND (n=8,814) and control (n=37,970) groups, all aged 60 years or over. The Kaplan-Meier method was used to estimate the risk of developing T2D as a function of time. Cox proportional hazards regression models were used to evaluate the relationship between ND and T2D.

**Results** : T2D was developed in a significantly higher percentage of patients in the ND group (53.6%) than in the control group (44.7%). The ND group increased the risk of T2D (HR, 1.43; 95% CI, 1.38–1.47). About one-third of patients in both groups were additionally diagnosed with another ND before the occurrence of T2D during a 10-year follow-up period. When compared to those who did not have another ND during the follow-up period, the incidence of T2D in those who were additionally diagnosed with another ND was higher in both the ND and control groups.

**Conclusions** : The ND group had about 1.4 times higher risk of developing T2D than the control group. Our results showed a positive association between ND and T2D.

**KEYWORDS** : Epidemiology; Cohort study; Neurodegenerative disease; Type 2 diabetes.

#### 서 론

신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease, ND)과 제2형 당뇨병은 고령의 환자에서 자주 발생하는 만성 퇴행성

질환의 한 가지로, 각각의 병태생리에 대해서 다양한 연구가 이루어졌다.<sup>1,2)</sup> 신경퇴행성 질환은 응집된 단백질의 축적이 신경세포독성을 유발하고 정상 세포가 세포자멸사 과정으로 진행되면서 유발되는 신경세포의 손실로 인해 발생한

Received: July 20, 2022 / Revised: August 23, 2022 / Accepted: October 25, 2022

Corresponding author: Hee-Cheol Kim, Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, 1095 Dalgubeoldaero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea  
Tel : 053) 258-7916 · Fax : 053) 258-4882 · E-mail : mdhck@dsmc.or.kr

다.<sup>3)</sup> 알츠하이머병, 파킨슨병, 류마티스 관절염, 제2형 당뇨병, 그리고 프리온 질환에 해당하는 스폰지형 뇌병증(Spongiform Encephalopathy) 등을 포함하는 최소 16가지의 뚜렷한 임상 증후군들에서 아밀로이드(amyloid)라고 알려진 Congo red에 붉게 염색되는 무정형의 호산성 물질 침착이 특징적으로 관찰된다.<sup>4)</sup> 단백질의 오접힘(misfolding)으로 인해 발생한 아밀로이드는 베타 병풍( $\beta$ -pleated sheet) 구조를 만들고, 이러한 단백질들이 서로 응집되어 신경세포에 축적되면 이온 투과성 채널을 형성하게 되며, 세포는 이상단백질로 인해 칼슘 조절장애, 막 탈분극, 미토콘드리아 기능 장애, 장기전위화(long-term potentiation)의 억제, 세포독성 등을 유발하게 된다.<sup>4)</sup>

제2형 당뇨병은 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린 저항성으로 시작되고, 이는 ‘인슐린-비의존성 당뇨병’ 혹은 ‘성인 당뇨병’이라고 불린다. 인슐린 저항성은 적절한 양의 인슐린에도 적절하게 반응하지 못하여 인슐린과 반대 기능을 하는 글루카곤과 인슐린 간의 균형에도 영향을 미치게 되며, 이는 인슐린-글루카곤 항상성의 손상으로 이어진다. 인슐린-글루카곤 항상성이 손상된 상태에서 장기간의 과도한 고혈당증은 유해한 활성산소(reactive oxygen species)의 생성과 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)를 증가시켜 단백질의 접힘 오류를 일으키는 미접힘 단백질 반응(unfolded protein response)을 야기시킬 수 있으며,<sup>5)</sup> 이는 아밀로이드-베타 단백질(amyloid- $\beta$  protein, 이하 A $\beta$ P), 타우 단백질 등의 단백질의 응집으로 이어질 수 있다. 응집된 단백질은 주로 뇌, 척장 세포, 신장 사구체 등 다양한 곳에 축적되며 세포 소실에 이은 합병증을 일으킨다.<sup>6)</sup>

신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병은 얼핏 보았을 때 전혀 다른 병으로 보인다. 하지만 같은 만성 퇴행성 질환이라는 관점에서, 두 병 간의 연관성은 오랜 시간 동안 논의되어 왔다. 전혀 다른 듯한 두 질환의 연결고리는 인슐린이다. 일반적으로 인슐린은 간, 근육, 지방세포 등에 작용하는 것으로 알려져 있는데, 인슐린 수용체는 뇌에도 존재하고 뇌에서 인슐린이 하는 역할에 대해서는 많은 연구가 진행되었다. 인슐린은 신경세포(neuron)에 대한 하나의 중요한 생존 인자이다. 인슐린을 분해하는 효소인 인슐린 분해 효소(insulin-degrading enzyme, IDE)는 알츠하이머병의 병인에 중요한 A $\beta$ P도 같이 분해하는 능력이 있는데, 고인슐린혈증 상황에서는 IDE가 A $\beta$ P와 결합하여 분해하는 작용에 대해 인슐린과 경쟁적 결합을 함으로 인해서 A $\beta$ P에 대한 작용이 줄어들어 A $\beta$ P의 축적을 야기할 수 있음이 제시되었다.<sup>7)</sup>

당뇨병에 대한 연구에서, 당뇨병은 병 단독으로도 인지기

능의 저하를 가져오며 이러한 인지기능의 저하는 만성적인 고혈당 상태, 혈관질환, 심각한 저혈당 상태, 인슐린 저항성 및 아밀로이드 단백질의 축적과 연관이 있다.<sup>8)</sup> 제2형 당뇨병이 알츠하이머병을 악화시키는 병태생리적 기전의 측면에서 보면, 인슐린 저항성은 세포 내 항상성 기능을 붕괴시키고 이것이 기억에 손상을 주는 신경세포 소실을 악화시키는 강력한 기여 인자로 작용하는 것으로 보여 진다. 이러한 사실은 제2형 당뇨병과 알츠하이머병 사이의 연관성을 제시한다.<sup>9)</sup> 위와 같은 맥락에서, 일부 연구자는 알츠하이머병을 ‘뇌의 당뇨병’ 혹은 ‘제3형 당뇨병’이라고 칭하기도 하였다.<sup>10)</sup> 당뇨병과 알츠하이머병과의 관련성에 대해 병태생리적 측면 뿐만 아니라 역학적 측면에서도 많은 연구들이 이루어졌다. 주된 연구는 알츠하이머병, 파킨슨병 각각과 당뇨병과의 연관성에 대해 이루어졌다. 당뇨병과 알츠하이머병, 당뇨병과 파킨슨병 각각은 모두 유사한 위험요인을 공유하고, 발병에 있어 양의 상관관계를 가진다는 결과를 확인할 수 있었으며, 당뇨병의 존재가 알츠하이머병, 파킨슨병의 더 악화된 임상적 증상과 연관이 있었다.<sup>11,12)</sup> 하지만 현재까지 위와 같은 개개의 신경퇴행성 질환과 당뇨병과의 비교 분석에 대한 연구는 있어왔지만, 당뇨병과 여러 신경퇴행성 질환 전체를 비교하여 분석한 연구는 없었다.

따라서, 본 연구는 다양한 신경퇴행성 질환 전체와 제2형 당뇨병 발생과의 관련성을 확인하기 위해 주요 신경퇴행성 질환인 알츠하이머병, 파킨슨병, 전두측두엽치매, 헌팅톤병, 루이소체치매, 그리고 기타 신경퇴행성 질환에 속하는 피질기저핵증후군, 백질변성 등의 질환들을 모두 포함시켜 하나의 신경퇴행성 질환군으로 분류하였고, 이러한 신경퇴행성 질환군과 대조군 사이에서 제2형 당뇨병의 발생률 차이가 있는지를 국민건강보험공단 빅데이터 자료를 이용하여 후향적 코호트 분석을 실시하였다.

## 방 법

### 1. 연구 자료

본 연구는 국민건강보험공단 맞춤형 연구 DB 자료를 이용하였는데, 저자들은 이 자료의 이용 신청 허가를 위해 국민건강보험공단의 윤리위원회로부터 승인을 받았으며(연구과제관리번호: NHIS-2021-1-252) 연구의 진행은 계명대학교 동산병원 기관윤리위원회의 심의(IRB 번호: 2019-08-067-004)를 받은 후 이루어졌다. 본 연구와 동일한 연구 자료로 시행된 신경퇴행성 질환과 암 발생과의 관련성에 대한 연구는 타 학술지에 발표되었다.<sup>13)</sup>

## 2. 연구 대상

본 연구의 대상자들을 추출하는 과정에서 신경퇴행성 질환의 진단기준에 대해서는 이전 연구에 자세히 기술되어 있다.<sup>13)</sup> 제2형 당뇨병에 대한 진단기준은 주 상병 및 부상병에 제2형 당뇨병(E11)의 진단 코드가 포함된 경우 중 1년에 2회 이상 진단 코드가 포함되어 있는 경우로 결정하였다. 이전 연구를 수행하는 동안 2002년도에 국민건강보험공단에 등록된 60-84세 전체 인구 5,084,789명 중에서 신경퇴행성 질환과 암의 진단이 없었던 환자들만 따로 추출된 자료(968,915명)를 이용하여 본 연구를 수행하였다. 저자들은 이 자료를 이용하여 제2형 당뇨병의 진단 코드를 가진 경우는 제외시킨 후 이 자료의 환자 고유번호와 일치하는 2003-2005년 자료들 중에서 제2형 당뇨병의 진단 코드가 없으면서 신경퇴행성 질환의 진단 코드가 있는 환자들, 즉 2003-2005년의 연구 등록 기간 중에 제2형 당뇨병이 없으면서 신경퇴행성 질환을 처음 진단받은 환자들(ND군, 8,814명)과 신경퇴행성 질환의 진단 코드가 없는 환자들, 즉 제2형 당뇨병과 신경퇴행성 질환이 모두 없는 환자들(non-ND군, 604,260명)을 다시 추출하였다.

ND군 8,814명 중에서 알츠하이머병은 3,009명, 파킨슨병은 5,484명, 전두측두엽치매를 포함한 국한뇌위축은 321명이었다. Non-ND군 604,260명 중에서 ND군과의 비교 분석을 위해 이들과 성별, 연령, 동반질환 등이 비슷한 성향을 가진 환자들을 추출하였다. 추출 방법으로는 성향 점수 매칭(P propensity Score Matching)을 이용하였으며 이러한 방법을 통해 1:5 비율로 대조군(37,970명, non-ND군의 6.3%)을 추출하였다. 따라서 최종적으로 본 연구에 포함된 대상자는 ND군 8,814명과 대조군 37,970명을 합친 46,784명이다.

이렇게 추출된 환자들의 자료를 기준으로 이 환자들을 2006년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 추적하면서 제2형 당뇨병이 발생하는 빈도를 조사하였다. 동반질환에 대한 보정방법으로는 Charlson 동반질환지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)를 이용하였다. CCI는 19개의 질환에 대하여 1-6 점까지 일정한 가중치를 부여한 뒤 이 가중치의 합을 보정하는 방법으로 동반질환과 질환의 중증도를 반영한 지수이다.<sup>14)</sup> 본 연구에서는 평가대상이 되는 치매, 당뇨병, 그리고 만성 합병증을 동반한 당뇨병 등을 제외한 16개 질환에 대한 가중치를 조사하여 총점으로 분석하였다.

## 3. 데이터 관리

모든 자료의 데이터 관리와 통계 분석은 Stata/MP 16 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA)을 이용하

였다.<sup>15)</sup> 자료 분석 시 연령은 추적 시작 년도인 2006년도를 기준으로 만 나이로 계산을 했다. 대조군과 ND군 간에 추적 시작 당시 평균 연령의 유의한 차이가 있었으므로 자료 분석 시 연령별 층화 분석을 위해 60세 이상-65세 미만, 65세 이상-70세 미만, 70세 이상-75세 미만, 75세 이상-80세 미만, 80세 이상-85세 미만 등의 5가지 군으로 나누었다.

추적 기간 동안에 매년 제2형 당뇨병 발생과는 별개로 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생하는 환자들도 있었기 때문에 이들에 대한 데이터도 추출하였으며 분석 과정에서 이들을 대조군에 포함시킨 경우(비순수 대조군)와 포함시키지 않은 경우(순수 대조군)로 나누어서 따로 결과를 도출하였다.

## 4. 통계 분석

추적 종료시점의 ND군과 대조군 간의 제2형 당뇨병 발생 빈도의 차이를 확인하기 위해 카이제곱 검정(chi-squared test)을 시행하였고, 추적 기간 동안에 두 집단 간의 제2형 당뇨병 발생률의 변화 및 차이를 탐색하기 위해 카플란-마이어 생존분석(Kaplan-Meier survival analysis)과 로그 순위 검정(log-rank test)을 하였다. 제2형 당뇨병 발생의 위험비 분석은 연령, 성별, 동반질환(CCI-total score)을 보정한 다변량 콕스 비례 위험 모형(multivariate Cox proportional hazard regression)을 이용하였다. 신뢰구간(confidence interval, CI)은 95%로 하였고, 통계학적 유의성 확인은  $p < 0.05$ 로 하였다.

# 결 과

## 1. 연구 대상자 특성

성향점수매칭을 하기 전에는 ND군과 대조군 사이에 성별, 연령, CCI 점수 등에서 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 성향점수매칭을 한 후에는 양군 간에 성별 차이가 없어졌으며 연령과 CCI 점수의 양군 간 차이는 많이 줄어들었으나 여전히 통계적 유의한 차이는 있었다(Table 1).

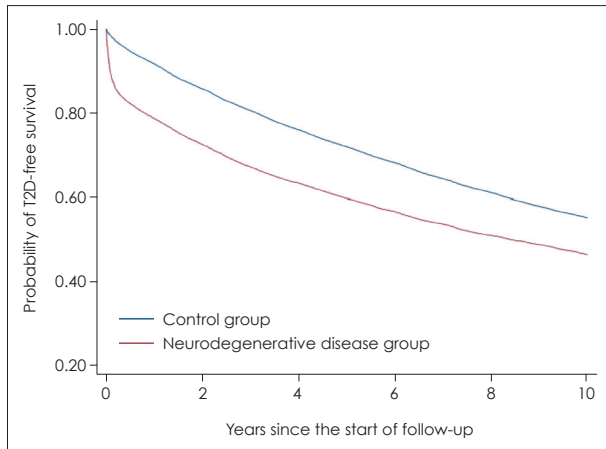
## 2. 신경퇴행성 질환의 추가 발생 빈도

연구 대상자들은 연구 등록 시점 이후 2015년 12월 31일까지 추적 관찰을 하는 동안에 등록 당시의 신경퇴행성 질환 이외 다른 추가적 신경퇴행성 질환이 계속 발생하였다. 따라서 저자들은 ND군에서 추적 기간 동안에 신경퇴행성 질환이 추가로 발생한 경우와 대조군에서 추적 기간 동안에 신경퇴행성 질환이 신규 발생한 경우를 같이 조사하였다. 이 경우에 신경퇴행성 질환의 발생 기준을 주진단 및 보조진단(제1-제3 보조진단까지 모두 포함)에서 해당 질병의 진단코드를 가지고 있는 경우로 정하였으며 치매 약제나 파

**Table 1.** Characteristics of study subjects before and after propensity score matching (PSM)

Variables	Before PSM			After PSM		
	ND group (%)	Control group (%)	p	ND group (%)	Control group (%)	p
Sex			<0.001			0.896
Male (%)	2,117 (24.0)	274,404 (45.4)		2,117 (24.0)	9,145 (24.1)	
Female (%)	6,697 (76.0)	329,856 (54.6)		6,697 (76.0)	28,825 (75.9)	
Age	71.05±4.89	69.30±4.97	<0.001	71.05±4.89	70.89±4.68	0.006
CCI-total	0.40±0.72	0.23±0.52	<0.001	0.40±0.72	0.36±0.66	<0.001

ND, neurodegenerative disease; CCI, Charlson Comorbidity Index; p, p-value



**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival curves for type 2 diabetes-free survival in control and neurodegenerative disease groups during the follow-up period. T2D, type 2 diabetes.

긴손 약제의 투여 여부는 고려하지 않았다. ND군(8,814명)에서 추적기간 동안에 기존에 진단을 받은 신경퇴행성 질환 이외에 추가로 다른 신경퇴행성 질환이 발생한 경우가 3,499 (39.7%)명이었고, 대조군(37,970명)에서 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 신규 발생한 경우는 12,033명(31.7%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=206.8$ ,  $p<0.001$ ).

**3. 제2형 당뇨병 발생의 빈도**

ND군과 대조군에서 추적 기간 동안에 제2형 당뇨병이 발생된 빈도를 조사하였다. 연구 종료 시점인 2015년 12월 31일 기준으로 ND군(8,814명)에서 제2형 당뇨병이 발생한 환자 수는 4,726명(53.6%), 대조군(37,970명)에서 제2형 당뇨병이 발생한 환자수는 16,993명(44.7%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=226.1$ ,  $p<0.001$ ). ND군과 대조군에서 제2형 당뇨병 발생시까지의 생존시간을 분석한 카플란-마이어 생존곡선은 Fig. 1과 같다. 제2형 당뇨병 발생률 차이에 대한 유의성 검정은 로그 순위 검정을 하였으며 양군 사이에 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=452.98$ ,  $p<0.001$ ).

1000인년 당 제2형 당뇨병의 발생률이 ND군에서는 87.01

**Table 2.** Person-years incidence rates of type 2 diabetes during the follow-up period

Group	Follow-up, years	Person-time	No. of T2D	Rate*	95% CI
ND	0-1	7,329.97	1,891	257.98	246.61-269.88
	1-2	6,635.70	544	81.98	75.37-89.17
	2-4	11,850.47	812	68.52	63.97-73.40
	4-6	10,521.41	584	55.51	51.18-60.20
	6-8	9,427.32	499	52.93	48.48-57.79
	>8	8,552.71	396	46.30	41.96-51.09
Control	0-1	36,077.10	3,138	86.98	83.99-90.08
	1-2	33,600.76	2,263	67.35	64.63-70.18
	2-4	61,205.89	3,713	60.66	58.74-62.65
	4-6	54,615.23	2,976	54.49	52.57-56.48
	6-8	48,882.65	2,693	55.09	53.05-57.21
	>8	43,877.87	2,210	50.37	48.31-52.51

\*Incidence rates are presented per 1,000 person-years. T2D, type 2 diabetes; CI, confidence interval; ND, neurodegenerative disease

(95% 신뢰구간, 84.56-89.52)이었고 대조군에서는 61.07 (95% 신뢰구간, 60.16-61.99)이었다. 추적 기간을 1-2년 단위로 구분해서 제2형 당뇨병의 발생률을 확인해 보니 추적 시작 후 첫 1년의 기간 동안에는 ND군에서 대조군에 비해 제2형 당뇨병의 발생률이 두드러지게 더 높았으며 그 이후의 기간에는 양군 사이에 제2형 당뇨병 발생률이 유사한 양상을 보였다(Table 2).

본 연구에서 ND군에서는 대조군에 비해 추적기간 동안에 제2형 당뇨병이 더 많이 발생했지만 동시에 추적기간 동안에 대조군과 비교해서 기존 신경퇴행성 질환에 추가로 다른 신경퇴행성 질환이 발생한 것도 ND군에서 더 많았다. 따라서 추적기간 동안에 추가로 발생한 신경퇴행성 질환이 제2형 당뇨병 발생에 미칠 수 있는 영향을 확인하기 위해 2006년 이후 추적기간 동안에 새롭게 발생한 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병의 발생 사이의 관련성을 조사하였다. 그 결과, 2006년 이후 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생한 환자들(ND군과 대조군 모두 포함한 비순수군, 16,645명)에서 제2형 당뇨병이 발생한 경우는 7,934명(51.1%), 신경퇴행성 질환이 새롭게 발생하



지 않은 환자들(ND군과 대조군 모두 포함한 순수군, 33,298명)에서 제2형 당뇨병이 발생한 경우는 13,785명(44.1%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=202.8, p<0.001$ ).

이와 같이 추가적인 신경퇴행성 질환의 발생과 제2형 당뇨병 발생이 서로 연관이 있는 것으로 확인되어 ND군과 대조군 모두에서 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 새로 발생한 사례들과 그렇지 않은 사례들만 따로 분리 추출해서 분석을 하였다. 그 결과, 신경퇴행성 질환이 추가로 발생하지 않은 순수한 ND군은 5,315명이었으며 그 중 제2형 당뇨병이 발생한 사례는 2,771명(52.1%)이었고, 신경퇴행성 질환이 새로 발생하지 않은 순수한 대조군은 25,937명이었으며 그 중 제2형 당뇨병이 발생한 사례는 11,014명(42.5%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=167.4, p<0.001$ ). 한편, 추적기간 동안에 신경퇴행성 질환이 추가로 발생한 비순수 ND군은 3,499명이었으며 그 중 제2형 당뇨병이 발생한 사례는 1,955명(55.9%)이었고, 신경퇴행성 질환이 새로 발생한 비순수 대조군은 12,033명이었으며 그 중 제2형 당뇨병이 발생한 사례는 5,979명(49.7%)으로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=41.5, p<0.001$ ). ND군과 대조군을 순수군과 비순수군으로 나눈 네 집단에서 1,000인년 당 제2형 당뇨병의 발생률은 Table 3과 같다. 네 집단은 신경퇴행성 질환에 이환되는 정도에 따라 순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로 분류할 수 있는데 1,000인년 당 제2형 당뇨병의 발생률은 이 순서에 따라 점차 더 증가하는 양상을 보였다.

이들 네 집단에서 제2형 당뇨병 발생시까지의 생존시간을 분석한 카플란-마이어 생존곡선은 Fig. 2와 같다. 제2형 당뇨병의 발생률 차이에 대한 유의성 검정은 로그 순위 검정을 하였으며 네 집단 사이에 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=702.23, p<0.001$ ). 집단 간 차이에 대한 사후 분석(post-hoc analysis) 결과, 네 집단 중에서 모든 두 집단 간 조합에서 통계적으로 매우 유의한 차이가 있었다(모두,  $p<0.001$ ).

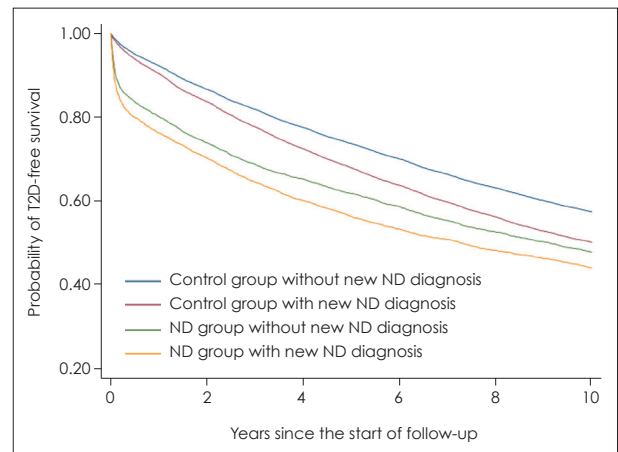
**4. 제2형 당뇨병의 발생 시까지 평균 생존시간**

본 연구에서 평균 생존시간은 제2형 당뇨병 발생 시까지의 최대 관찰 시간과 미리 지정된 시점(마지막 추적 시점)의 최소값의 기댓값으로 추정해서 평가한 제한된 평균 생존시간으로 비교하였다. 제2형 당뇨병이 발생하지 않은 제한된 평균 생존시간은 ND군에서 6.16 (95% CI, 6.08-6.25)년, 대조군에서 7.33 (95% CI, 7.29-7.36)년이었다. 추적 기간에 새로 발생한 ND 유무에 따라 분류한 네 집단의 제2형 당뇨

**Table 3.** Person-years incidence rates of type 2 diabetes during the follow-up period between ND and control groups with and without newly developed ND cases

Group	Person-years	No. of T2D	Rate*	95% CI
Pure control†	194,276.90	11,014	56.69	55.64–57.76
Non-pure control‡	83,982.60	5,979	71.19	69.41–73.02
Pure ND†	33,639.15	2,771	82.37	79.36–85.50
Non-pure ND‡	20,678.44	1,955	94.54	90.44–98.83

\*Incidence rates are presented per 1,000 person-years; †Pure group mean cases without newly developed NDs; ‡Non-pure group mean cases with newly developed NDs. ND, neurodegenerative disease; T2D, type 2 diabetes; CI, confidence interval



**Fig. 2.** Kaplan-Meier survival curves for type 2 diabetes-free survival in control and ND groups with and without newly developed ND cases during the follow-up period. T2D, type 2 diabetes; ND, neurodegenerative disease.

병 비발생 제한된 평균 생존시간은 순수 대조군에서 7.49 (95% CI, 7.45-7.53)년, 비순수 대조군에서 6.98 (95% CI, 6.91-7.04)년, 순수 ND군에서 6.33 (95% CI, 6.22-6.44)년, 그리고 비순수 ND군에서 5.91 (95% CI, 5.77-6.05)년으로 평가되었다.

**5. 제2형 당뇨병 발생의 위험비(hazard ratio, HR)**

제2형 당뇨병의 진단 과정에는 의료기관 방문횟수(이용률)가 영향을 줄 수 있기 때문에 대조군과 ND군에서 제2형 당뇨병의 진단을 받기 전까지 의료기관을 방문한 년 평균 횟수를 평가하였다. 의료기관 방문 횟수는 1년 단위로 건강보험 공단에 청구된 횟수를 이용하여 평가하였다. 의료기관 년 평균 방문 횟수가 대조군에서 24.80±18.13, ND군에서 28.75±19.28로 두 집단간에 유의한 차이가 있었다( $t=-18.23, p<0.001$ ).

ND군과 대조군에서 제2형 당뇨병 발생의 위험비는 콕스 비례 위험 모형을 이용하여 분석하였고 ND군에서 연령, 성

별, 동반질환(CCI-total score), 그리고 의뢰기관 년 평균 방문 횟수 등을 보정한 이후에도 대조군에 비해 제2형 당뇨병의 발생 위험이 더 큰 것으로 나타났다(HR, 1.43; 95% CI, 1.38-1.47, p<0.001). ND군의 평균 연령은 71.1세, 대조군의 평균 연령은 70.9세로 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었기 때문에 60세 이상의 연령을 5년 단위의 다섯 집단으로 층화해서 대조군 대비 ND군의 발생률비(incidence rate ratio)를 계산하였다. 그 결과, 연령별 다섯 집단 사이에 발생률비의 유의한 차이는 없었다( $\chi^2=3.3$ , p=0.511) (Table 4). 연구시작 당시의 ND 유무뿐만 아니라 추적기간 동안 새로 발생한 ND 유무에 따른 제2형 당뇨병의 발생 위험비를 확인하였다(Table 5). 그 결과, 신경퇴행성 질환에 이환되는율이 높을수록(순수 대조군, 비순수 대조군, 순수 ND군, 비순수 ND군 순으로) 제2형 당뇨병 발생의 위험비가 더 높아지는 양상을 보였다.

Table 2에서 나타난 바와 같이 제2형 당뇨병의 발생률은 추적 시작 후 첫 1년의 기간 동안에는 ND군에서 대조군에 비해 매우 높게 평가되었으며 1년에서 2년의 기간 동안에는 ND군에서 대조군에 비해 약간 더 높게 평가되었고 그 이후의 기간에는 두 집단간에 뚜렷한 차이가 없었다. 따라서 추적 시작 후 각 구간별 ND군과 대조군에서 제2형 당뇨병 발생의 위험

비를 확인해보니, 추적 시작 후 첫 1년 동안의 기간에는 위험비가 1.75 (95% CI, 1.65-1.86, p<0.001), 1년에서 2년 사이의 기간에는 0.96 (95% CI, 0.88-1.06, p=0.468), 그리고 2년 이후의 기간에는 1.02 (95% CI, 0.97-1.07, p=0.410)로 평가되었다.

ND군에서 제2형 당뇨병이 발생한 경우는 53.6%, 대조군에서 제2형 당뇨병이 발생한 경우는 44.7%이었기 때문에 두 집단 모두에서 전체 대상자들의 40%에서 제2형 당뇨병이 발생할 때까지의 평균 기간을 조사하였다. ND군의 40%는 평균 4.87 (95% CI, 4.59-5.21)년이 지나서 제2형 당뇨병이 발생했으며, 대조군의 40%는 평균 8.31 (95% CI, 8.17-8.45)년이 지나서 제2형 당뇨병이 발생하였다.

## 고 찰

본 연구에서 신경퇴행성 질환군은 대조군에 비해 제2형 당뇨병 발생률이 더 높았고 신경퇴행성 질환군과 제2형 당뇨병과의 정적 연관성이 확인되었으며 신경퇴행성 질환에 이환되는율이 높을수록 제2형 당뇨병 발생률도 높아지는 양상을 보였다.

본 연구와 같이 여러 신경퇴행성 질환 전체와 제2형 당뇨병과의 관련성을 조사한 이전 연구들은 없었기 때문에 본 연구의 결과와 직접 비교하기는 힘들지만, 대표적인 신경퇴행성 질환인 알츠하이머병이나 파킨슨병과 제2형 당뇨병과의 연관성에 대한 이전의 많은 연구 결과들과 비교해서 고찰하고자 한다. 1990년에 시작된 노인들의 전향적 추적 연구인 로테르담 연구에서 6,370명의 노인들을 대상으로 제2형 당뇨병이 치매와 알츠하이머병의 위험에 미치는 영향을 조사하였는데 제2형 당뇨병이 치매와 알츠하이머병의 위험을 거의 두 배로 높인다는 사실을 발표했다.<sup>16)</sup> 그 후 1,138명을 대상으로 조사한 다른 종단 연구에서 Luchsinger 등<sup>17)</sup>은 여러 혈관성 위험 인자들(고혈압, 당뇨병, 심장 질환, 현재 흡연 등)과 알츠하이머병이 관련되어 있고 당뇨병과 흡연이 가장 강력한 위험 인자가 된다는 보고를 했으며, 당뇨병과 관련된 알츠하이머병의 위험은 이전에 보고된 것보다 훨씬 강력함을 보여주었다(상대 위험도 3.8). Cheng 등<sup>18)</sup>은 1992-1994년에 맨해튼에서 모집한 코호트 연구 집단을 1999-2001년까지 추적한 연구에서 제2형 당뇨병이 성별과 연령을 보정한 후에도 후기 발병 알츠하이머병과 강하게 연관되어 있음을 입증했다. 그들의 연구는 또한 제2형 당뇨병과 후기 발병 알츠하이머병 사이의 연관성이 뇌혈관 병리에 의해 부분적으로 매개됨을 시사했다. Li 등<sup>19)</sup>의 최근 연구에 의하면, 경도인지 장애를 가지고 있는 중국 노인 인구에서 제2형 당뇨병은 알

**Table 4.** Incidence rate of type 2 diabetes stratified by age between ND and control groups

Age range	ND group		Control group		IRR†	95% CI
	T2D	Rate*	T2D	Rate*		
All age	4,726	87.01	16,993	61.07	1.42	1.38-1.47
60-64	1,032	98.11	3,478	62.71	1.56	1.46-1.68
65-69	1,855	94.71	6,774	64.43	1.47	1.40-1.55
70-74	1,259	81.22	4,803	61.45	1.32	1.24-1.41
75-79	478	68.62	1,779	49.81	1.38	1.24-1.53
80≤	102	58.39	159	42.10	1.39	1.07-1.79

\*Incidence rates are presented per 1,000 person-years; † $\chi^2=4.70$ , p=0.319. ND, neurodegenerative disease; T2D, type 2 diabetes; IRR, incidence rate ratio; CI, confidence interval

**Table 5.** Adjusted hazard ratios for type 2 diabetes between two groups among the four groups according to the presence or absence of newly diagnosed ND

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Group 1	1	1.30 (1.26-1.34)	1.47 (1.41-1.53)	1.70 (1.62-1.78)
Group 2		1	1.13 (1.08-1.19)	1.31 (1.25-1.38)
Group 3			1	1.16 (1.09-1.23)
Group 4				1

Group 1 is a control group without newly diagnosed ND; Group 2 is a control group with newly diagnosed ND; Group 3 is a ND group without newly diagnosed ND; Group 4 is a ND group with newly diagnosed ND. ND, neurodegenerative disease

츠하이머병으로의 진행에 영향을 미치지 않지만 연령 일치 대조군에서는 변화가 관찰되지 않는다고 보고했다. 이러한 연구 결과는 Leibson 등<sup>20)</sup>과 Huang 등<sup>21)</sup>에 의해 수행된 종단 연구들에 의해서 지지를 받았는데, 이들 연구에서 성인 발병 당뇨병이 있는 환자는 제2형 당뇨병이 없는 연령 일치 대조군보다 알츠하이머병의 발병 위험이 유의하게 더 높았다고 보고했다.

지금까지 수많은 전향적 역학 연구들에서 당뇨병과 알츠하이머병 간의 관련성을 조사했으며 대부분은 당뇨병이 알츠하이머병의 위험 인자임을 확인했다.<sup>22)</sup> 당뇨병 환자에서 치매 발병률을 조사한 체계적 문헌 고찰 연구에서 혈당 조절, 미세혈관 합병증 및 동반 질환(예: 고혈압 및 뇌졸중) 등을 보정한 후에도 여전히 당뇨병이 치매의 위험을 증가시키는 것으로 나타났고, 13개의 종단적 인구 기반 연구 중 8개를 검토한 결과 당뇨병이 있는 성인에서 알츠하이머병의 초과 위험이 50%에서 100%에 이르는 것으로 나타났다.<sup>23)</sup>

알츠하이머병 다음으로 빈도가 높은 신경퇴행성 질환인 파킨슨병과 제2형 당뇨병과의 관련성에 대한 많은 연구들도 발표되었다. 파킨슨병을 앓고 있는 환자들 중에서 제2형 당뇨병을 가지고 있는 환자들의 유병률은 3.4%~9.1%로 알려져 있어 다소 이질적인 빈도를 보이지만,<sup>24)</sup> 일반 인구에서 파킨슨병 유병률이 1000명당 1-2명<sup>25)</sup>인 것과 비교하면 확실히 차이가 있다. 이전의 많은 연구들은 제2형 당뇨병이 파킨슨병의 발병 위험을 증가시킬 수 있다고 제안하였다.<sup>11)</sup> 인슐린 신호전달경로는 인슐린 조절장애, 아밀로이드 응집, 신경염증, 미토콘드리아 기능장애 및 시냅스 가소성 변화를 통한 신경 퇴행의 원인이 될 수 있다.<sup>26,27)</sup> 최근에 많은 연구에서 미토콘드리아 기능장애가 당뇨병과 파킨슨병 사이의 연결 고리로서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다. 당뇨병에서 인슐린 저항성이 있는 경우 미토콘드리아 기능장애가 발생할 수 있다. 최근의 증거는 당뇨병에서 인슐린 저항성과 미토콘드리아 기능장애와의 현저한 관련성이 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator (PGC)-1 $\alpha$  mRNA 수치의 현저한 감소(즉 PGC-1 $\alpha$  발현의 현저한 감소)와 동반됨을 보여주었다.<sup>28,29)</sup> PGC-1 $\alpha$ 는 미토콘드리아 생합성 및 기능의 주요조절자로 설명되는 전사 보조활성자(transcriptional coactivator)이다. 최근에 발표된 메타 분석 연구에 의하면, 통합 효과 추정치(pooled effect estimate)는 제2형 당뇨병이 파킨슨병의 위험 증가와 관련이 있고(교차비 1.21, 95% 신뢰 구간 1.07-1.36), 제2형 당뇨병이 파킨슨병 운동 증상과 인지 감퇴의 더 빠른 진행과 관련이 있다는 일부 증거를 보여주었다.<sup>30)</sup>

본 연구와 방법론적으로 유사하게 신경퇴행성 환자들과

대조군에서 제2형 당뇨병의 발병률을 조사한 연구가 있었는데 그 연구에서는 신경퇴행성 질환으로 알츠하이머병을 조사하였다. Janson 등<sup>31)</sup>은 지역사회 기반 통계 연구인 메이요 클리닉 알츠하이머병 환자등록부(Mayo Clinic Alzheimer Disease Patient Registry, ADPR) 연구에서 알츠하이머병 환자들과 알츠하이머병이 없는 대조군을 추적하여 제2형 당뇨병의 유병률을 조사했다. 제2형 당뇨병과 공복혈당장애(Impaired Fasting Glucose, IFG)의 유병률은 알츠하이머병에서 비알츠하이머병 대조군에 비해 더 높았으며(각각, 34.6 vs. 18.1%, 46.2 vs. 23.8%, 모두  $p < 0.05$ ), 알츠하이머병 사례의 81%는 제2형 당뇨병 또는 IFG를 가지고 있었다.<sup>31)</sup>

본 연구와 위 Janson 등의 연구에서 확인된 바와 같이 알츠하이머병을 포함한 신경퇴행성 환자들에서 제2형 당뇨병의 발병이 높게 나타난 것은 이 두 질환의 병태생리적 과정에 공통의 요소들이 관여됨으로 인한 결과로 추정할 수 있다. 이러한 추정을 하게 되는 근거는 알츠하이머병의 뇌와 제2형 당뇨병의 랑겔한스 섬의 병리학적 조건이 매우 유사하기 때문이다. 두 질병 모두에서 국소적으로 발현되는 각 단백질(알츠하이머병의 경우에는 A $\beta$  단백질[A $\beta$ P], 제2형 당뇨병의 경우에는 islet amyloid polypeptide [IAPP])은 그 수가 점차적으로 감소하면서 아밀로이드 침착물에 침착된다. 이렇게 침착된 A $\beta$ P와 IAPP의 아밀로이드 침착물(혹은 더욱 가능성 있기는 그들의 올리고머 전구물질)은 막 파괴와 관련되는 기전에 의해 세포독성을 일으킨다.<sup>32,33)</sup>

본 연구에서 ND군은 추적 시작 후 첫 1년 동안에 제2형 당뇨병의 발생률이 대조군에 비해 특히 더 높았는데 이는 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병의 공통된 병태생리인 단백질의 항상성 조절 이상(dysregulation of proteostasis)<sup>34,35)</sup>과 관련이 있을 수 있다. 단백질 항상성이란 세포내의 단백질 전체 시스템(proteome)을 적절히 유지하고 균형을 이루도록 역동적으로 조절하는 과정을 말하며, 세포내의 복잡한 샤페론(chaperones) 네트워크와 단백질 가수분해효소 시스템(proteolytic machineries)이 단백질 항상성을 유지한다. 세포 내에서 새로 합성된 모든 단백질은 불용성 단백질(예를 들면, A $\beta$ P와 IAPP)이 세포 내에서 응집되는 것을 방지하고 세포 내 적절한 위치로 이동하도록 도와주는 샤페론 단백질과 결합하게 된다. 각각의 샤페론 단백질은 구조적으로 유사한 특성을 가진 수많은 다른 단백질과 결합하고 이동시킨다.<sup>36)</sup> 개별 샤페론 단백질이 구조적으로 유사한 펩타이드들을 수송하기 때문에 A $\beta$ P와 IAPP는 한 개 혹은 그 이상의 샤페론 단백질과 공유하는 것이 가능하다. 만약 A $\beta$ P 또는 IAPP 수송을 위한 샤페론 단백질 경로가 서로 공유된다면 둘 중 하



나의 수송에 관여하는 사페론 단백질 능력의 감소가 두 질환에 공통으로 영향을 줄 수 있다. 이러한 상황 하에서는 A $\beta$ P 또는 IAPP 중 하나 혹은 둘 모두의 응집이 발생할 수 있으며 그 결과로 알츠하이머병이나 제2형 당뇨병의 발생을 초래한다. 더구나, 제2형 당뇨병과 알츠하이머병은 노화에 따라 유병률이 증가하고 노화가 진행될수록 세포의 사페론 단백질 능력도 떨어지게 된다.<sup>37)</sup> 따라서, 알츠하이머병과 제2형 당뇨병의 서로 공유된 병태생리적 위험성에 대한 한가지 가능성 있는 설명은 A $\beta$ P와 IAPP가 하나 혹은 그 이상의 사페론 단백질을 서로 공유하고 있어 이러한 공유된 사페론 단백질의 기능 장애가 뇌 피질 세포의  $\beta$ -병풍 구조에서는 A $\beta$ P의 응집을 일으키고 체장의  $\beta$ -세포에서는 IAPP의 응집을 일으키게 만드는 공통의 취약성을 만든다는 것이다.

본 연구와 관련해서 ND군은 연구 등록 당시에 이미 단백질 항상성 장애와 같은 ND의 병태생리를 가지고 있는 상태였으나 대조군은 그렇지 않은 상태라고 추정해볼 수 있다. 따라서 ND군은 대조군과 비교할 때 추적 시작 후 첫 1년 동안에 이미 존재하고 있던 단백질 항상성 장애의 병태생리적 환경 내에서 제2형 당뇨병의 발생이 훨씬 용이하게 이루어졌을 수 있고 그 이후의 기간에서는 이러한 병태생리적 영향력이 점차 줄어들면서 대조군과 발생률이 비슷해지는 경향을 보였다고 추정할 수 있다. 본 연구의 대상자와는 다르지만 단백질 항상성 장애와 관련이 있다고 알려진 당뇨병 환자들의 암 발생 위험을 연구한 이전의 여러 연구들에 의하면,<sup>38-40)</sup> 본 연구의 결과와 마찬가지로 연구 등록 후 첫 6개월 이내에 당뇨병을 가진 환자들이 당뇨병이 없는 환자들에 비해 암 발생의 위험비가 평균 4.27로 매우 높은 것으로 평가되었으며 2년 이후부터는 평균 1.33으로 유지되고 있었으며 이에 대해서는 당뇨병과 같은 질환이 있을 경우에는 의학 적 검진이나 선별 평가 등의 증가로 인해서 암이 발견될 가능성이 높아지는 확인 혹은 감시 편의(detection or surveillance bias)가 작용했을 수 있다고 설명하였다.<sup>40)</sup> 본 연구에서도 제2형 당뇨병 발병 이전의 의료기관 이용률이 ND군에서 대조군에 비해 높은 것으로 평가되었다. 따라서 ND군에서 의학 적 검진이나 선별 평가 등의 증가로 인한 제2형 당뇨병 발견을 증가의 감시 편의 가능성을 완전히 배제하지 못 하지만 본 저자들은 ND군과 대조군에서 제2형 당뇨병 발생의 위험비를 계산할 때 의료기관 년 평균 방문 횟수를 보정하여 계산하였기 때문에 이러한 편의 가능성을 줄일 수 있었다고 생각된다.

본 연구의 결과를 해석함에 있어 한가지 유의해야 할 점은 두 질환 사이의 상관관계와 인과관계의 문제이다. 본 연

구에서 대조군에 비해 ND군에서 제2형 당뇨병의 발생률이 높게 평가된 것은 두 질환 사이에 서로 정적 관련성이 있다는 것을 의미하는 것이지 인과성이 있다는 것을 단적으로 의미하는 것은 아니다. 즉, 신경퇴행성 질환이 제2형 당뇨병의 발병에 원인으로 작용했다고 단정적으로 해석할 수 있다는 것은 아니다. 두 질환의 인과성을 밝히기 위해서는 추후 전향적 다기관 코호트 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점은 첫째, 본 연구가 기존에 수집되어 있던 국민건강보험공단의 청구데이터를 기반으로 후향적으로 분석하였기 때문에 전향적인 코호트 연구에 비해 여러 변수들을 엄격하게 통제하는데 어려움이 있었다는 것이다. 둘째, 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병의 관련성에 영향을 미칠 수 있는 매개 요인들, 예를 들어 환자들의 생활 습관 문제나 인지장애로 인한 신체 증상 표현의 어려움으로 인해 제2형 당뇨병 진단이 늦어지는 점 등에 대한 고려가 이루어지지 못했다는 것이다. 이에 대해서는 일반검진 항목, 교육수준, 사회경제적 지표, 식습관 등의 자료가 포함되어 있는 건강보험공단의 다른 빅데이터 자료인 건강검진코호트 DB와의 연계 등을 통한 후속 연구가 필요하다.

결론적으로, 본 연구에서 신경퇴행성 질환군이 대조군에 비해 제2형 당뇨병의 발생률이 높다는 것을 확인하였으며 이는 선행되는 신경퇴행성 질환이 제2형 당뇨병의 위험을 높일 수 있다는 사실을 시사한다. 이러한 결과는 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 간의 공통적인 병태생리가 존재할 가능성을 지지한다고 볼 수 있다. 향후 연구에서는 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 환자에서 단백질 항상성 장애, 미토콘드리아 기능 장애, 세포 독성 효과, 그리고 인슐린 기능 장애 등과 같은 여러 생물학적 요인들을 조사하여 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 간의 연관성을 좀 더 명확히 밝힐 필요가 있다.

#### Acknowledgments

이 연구는 2020년도 계명대학교 동산의료원 연구비의 지원을로 수행되었음.

#### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- (1) Moltedo O, Remondelli P, Amodio G. The mitochondria-endoplasmic reticulum contacts and their critical role in aging and age-associated diseases. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:172.
- (2) Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:9613090.
- (3) Ghemrawi R, Khair M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases. *Int J*



- Mol Sci 2020;21:6127.
- (4) **Kagan BL, Azimov R, Azimova R.** Amyloid peptide channels. *J Membr Biol* 2004;202:1-10.
  - (5) **Scheuner D, Kaufman RJ.** The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes. *Endocr Rev* 2008;29:317-333.
  - (6) **Morsi M, Maher A, Aboelmagd O, Johar D, Bernstein L.** A shared comparison of diabetes mellitus and neurodegenerative disorders. *J Cell Biochem* 2018;119:1249-1256.
  - (7) **Qiu WQ, Folstein MF.** Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27:190-198.
  - (8) **Kim HG.** Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med* 2019;36:183-191.
  - (9) **Nisar O, Pervez H, Mandalia B, Waqas M, Sra HK.** Type 3 diabetes mellitus: a link between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *Cureus* 2020;12:e11703.
  - (10) **Wood L, Setter SM.** Type 3 diabetes: brain diabetes? *US Pharm* 2010;35:36-41.
  - (11) **Komici K, Femminella GD, Bencivenga L, Rengo G, Pagano G.** Diabetes mellitus and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analyses. *J Parkinsons Dis* 2021;11:1585-1596.
  - (12) **Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R.** Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi J Biol Sci* 2020;27:736-750.
  - (13) **Kim JH, Kim YT, Lee HJ, Kim HC.** The association between cancer and neurodegenerative diseases: a retrospective cohort study using the National Health Insurance Service-National Health Information Database. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2021;60:307-319.
  - (14) **Roffman CE, Buchanan J, Allison GT.** Charlson comorbidities index. *J Physiother* 2016;62:171.
  - (15) **StataCorp.** Stata Statistical Software. Release 16. College Station, Texas:StataCorp LLC;2019.
  - (16) **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;53:1937-1942.
  - (17) **Luchsinger J, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R.** Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-551.
  - (18) **Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA.** Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:424-430.
  - (19) **Li W, Wang T, Xiao S.** Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2489-2495.
  - (20) **Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ.** The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:422-427.
  - (21) **Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, Chiang CH, Huang PH, Chen TJ, Lin SJ, Chen JW, Chan WL.** Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014;9:e87095.
  - (22) **Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A.** Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640-650.
  - (23) **Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.** Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
  - (24) **Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G.** Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2614-2623.
  - (25) **Tysnes OB, Storstein A.** Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124:901-905.
  - (26) **Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynie T, Noyce AJ.** The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *J Parkinson's Dis* 2020;10:775-789.
  - (27) **Hassan A, Sharma Kandel R, Mishra R, Gautam J, Alaref A, Jahan N.** Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus* 2020;12:e9853.
  - (28) **Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T.** Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain* 2012;136:374-384.
  - (29) **Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L, Luscombe-Marsh N.** Mitochondrial (dys)function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol* 2019;10:532.
  - (30) **Chohan H, Senkevich K, Patel RK, Bestwick JP, Jacobs BM, Ciga SB, Gan-Or Z, Noyce AJ.** Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov Disord* 2021;36:1420-1429.
  - (31) **Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC.** Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004;53:474-481.
  - (32) **Schubert D, Behl C, Lesley R, Brack A, Dargusch R, Sagara Y, Kimura H.** Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1989-1993.
  - (33) **Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC.** The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999;48:491-498.
  - (34) **Höhn A, Tramutola A, Cascella R.** Proteostasis failure in neurodegenerative diseases: focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2020;5497046.
  - (35) **Milardi D, Gazit E, Radford S, Xu Y, Gallardo R, Caffisch A, Westermark GT, Westermark P, La Rosa C, Ramamoorthy A.** Proteostasis of islet amyloid polypeptide: a molecular perspective of risk factors and protective strategies for type II diabetes. *Chem Rev* 2021;121:1845-1893.

- (36) Craig EA, Weissman JS, Horwich AL. Heat shock proteins and molecular chaperones: mediators of protein conformation and turnover in the cell. Cell 1994;78:365-372.
- (37) Blake MJ, Edelsman R, Feulner GJ, Nortone DD, Holbrook NJ. Stress-induced heat shock protein 70 expression in adrenal cortex: an adrenocorticotrophic hormone-sensitive, age-dependent response. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9873-9877.
- (38) Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. Diabetologia 2011;54:2263-2271.
- (39) Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, Zhong JM, Fei FR, Yu M. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. Sci Rep 2015;5:11503.
- (40) Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, Olmer L, Goldfracht M, Freedman LS. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. Am J Epidemiol 2016;183:1098-1106.

**국문초록**

**연구목적**

많은 선행 연구들은 제2형 당뇨병과 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 단일의 신경퇴행성 질환과의 연관성을 보고하고 있다. 본 연구는 다양한 신경퇴행성 질환을 가진 집단(ND군)과 대조군 간에 제2형 당뇨병의 발생률을 조사하여 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 발생의 연관성을 조사하고자 한다.

**방법**

국민건강보험공단 맞춤형 데이터베이스 자료를 이용하여 60-84세의 노인 인구집단을 ND군과 대조군으로 분류한 뒤 이들을 후향적으로 10년간 추적관찰 하면서 제2형 당뇨병의 발생 빈도와 발생 시까지 생존시간을 평가하였다. 연구 대상자는 ND군 8,814명과 대조군 37,970명이었다. 카플란-마이어 생존 분석과 다변량 콕스 비례 위험 모형을 이용하여 생존 곡선과 위험비를 구하였다.

**결과**

ND군에서 제2형 당뇨병의 발생 비율(53.6%)이 대조군(44.7%)에 비해 유의하게 높았다. ND군은 대조군과 비교하여 제2형 당뇨병의 발생 위험성이 1.4배 증가하였다(HR, 1.43; 95% CI, 1.38-1.47). 연구 대상자 중 약 1/3은 10년의 추적 기간 동안에 제2형 당뇨병이 발생하기 전에 다른 신경퇴행성 질환들이 추가로 진단되었다. 두 군 모두에서, 추적 기간 동안에 다른 신경퇴행성 질환이 추가로 진단된 경우에 그렇지 않은 경우보다 제2형 당뇨병의 발생률이 더 높았다.

**결론**

ND군은 대조군에 비해 제2형 당뇨병의 발생 위험도가 약 1.4배 높았으며 신경퇴행성 질환과 제2형 당뇨병 발생은 정적인 상관관계를 보였다.

**중심 단어** : 역학; 코호트 연구; 신경퇴행성 질환; 제2형 당뇨병.