

다주파수 생체임피던스 저항을 이용한 당뇨병 환자의 허증 변증 예측

김가혜¹ · 김슬기¹ · 차지윤^{1,2} · 유호룡² · 김재욱^{1*}

1: 한국한의학연구원 디지털임상연구부, 2: 대전대학교 한방내과

Prediction of Deficiency Pattern in Diabetic Patients Using Multi-frequency Bioimpedance Resistance

Kahye Kim¹, Seul Gee Kim¹, Jiyun Cha^{1,2}, Ho-Ryong Yoo², Jaeuk U. Kim^{1*}

1: Digital Health Research Division Korea Institute of Oriental Medicine,

2: Internal Medicine of Cardiovascular, Daejeon University

The discovery of biomarkers related to pattern identification (PI), the core diagnostic theory of Korean medicine (KM), is one of the methods that can provide objective and reliable evidence by applying PI to clinical practice. In this study, 40 diabetic patients and 41 healthy control subjects recruited from the Korean medicine clinic were examined to determine the human electrical response related to the deficiency pattern, a representative pattern of diabetes. Qi-Blood-Yin-Yang deficiency pattern scores, which are representative deficiency patterns for diabetes mellitus, were obtained through a questionnaire with verified reliability and validity, and the human electrical response was measured non-invasively using a bioimpedance meter. In ANCOVA analysis using gender as a covariate, the 5 kHz frequency resistance and 5-250 kHz frequency reactance were significantly lower in the diabetic group than in non-diabetic control group. In addition, the multiple regression analysis showed a positive correlation ($R^2=0.11\sim0.19$) between the Yang deficiency pattern score and resistance value for the diabetic group; the correlation was higher at higher frequencies of 50kHz ($R^2=0.18$) and 250kHz ($R^2=0.19$) compared to 5kHz($R^2=0.11$). In contrast, there was no such significant association in the control group. It implies that bioimpedance resistance measured at finite frequencies may be useful in predicting Yang deficiency, which is closely related to diabetic complications by reflecting the decrease in body water content and metabolism. In the future, large-scale planned clinical studies will be needed to identify biomarkers associated with different types of PI in diabetes.

keywords : Diabetes, Multi-frequency Bioimpedance, Pattern Identification, Qi-Blood-Yin-Yang Pattern, Resistance

서론

당뇨병은 인슐린의 절대적/상대적 결핍 또는 인슐린 저항성이 특징인 만성 대사 질환 중 하나이다¹. 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation, IDF)의 당뇨병 유병률에 대한 추정치 및 예측에 따르면 2017년 전 세계적으로 4억 5100만 환자가 있는 것으로 추정되었으며, 2045년에는 6억 933만 명으로 증가할 것으로 예상된다². 진행성 당뇨병은 망막병증, 신경병증, 뇌혈관질환 등과 같은 여러 합병증을 유발하며 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 미쳐 개인 및 가족, 지역 사회, 국가의 경제적 부담을 초래한다³. 당뇨병의 단계에 따른 적시적 진단 및 치료는 질병의 진행을 예방하고 포도당 및 지질 대사 장애로 인한 더 심각한 합병증을 피하는 데 매우 중요하다⁴.

한의학적으로 당뇨병은 소갈(消渴)로 불리며, 만성 소모성 질환으로서 허증(虛證)에 속하는 경우가 많다^{5,6}. 당뇨병의 한의 치료는 당뇨병이 발생한 원인 및 환자의 종합적인 건강 상태에 초점을 두며, 한의 치료의 핵심은 변증(辨證)이다. 변증은 환자의 다양한 생리적/병리적 증상과 징후를 기반으로 질병의 병리학적 징후, 위치, 특성을 포괄적으로 진단하는 한의학 고유의 진단 방법으로⁷, 변증에 따른 병인 분류 및 개인별 한의 치료는 한의학적 당뇨병 치료의 특징적인 요소이다⁸. 그러나 변증은 주로 임상 경험을 기반으로 한 한의사의 주관적 판단에 영향을 받는 특성이 있다⁹. 따라서 변증에 대한 객관적인 판단 기준을 연구하는 것은 변증의 임상 적용에서 중요하며, 변증과 연관성이 있는 생체 지표 발견은 한의학 지식을 임상에 통합하고 객관적이고 신뢰할 수 있는 증거를 제공하는 강력한 방법 중 하나가 될 수 있다⁵.

생체임피던스법은 인체에 비침습적 방법으로 미세한 전류를 인가하여 전기 저항 및 전도도를 측정하는 방법으로 신체 구성 특성 조사와 생리적 병리적 상태 진단 및 모니터링에 활용되고 있다¹⁰. 특히 기존의 실험실 사용 도구로 알려진 컴퓨터 단층 촬영법, 이중

에너지 X선 흡수 측정법, 중성자 활성화법 보다 측정이 간편하며 측정 시간이 짧고 높은 반복정확성을 갖는 특징이 있어 한의학 분야에서 접근성이 높다¹¹. 이전 연구에서 변증과 생체임피던스 지표의 연관성이 조사되었다. 생체임피던스 분석을 통해 계산한 건강한 사람들의 무지방질량과 성별 및 연령에 대해 조정된 에너지 소비 특성은 열증(熱證)과 양의 상관관계를 보였다^{12,13}. 만성피로 환자의 피부 전도도는 기허증(氣虛證)과 음의 상관성을 보였으며¹⁴, 실증(實證)을 가진 급성 허혈성 뇌졸중 환자 군의 경락전전도도는 실증을 보이지 않은 환자 군과 차이를 보였다¹⁵. 이러한 기존 연구 결과는 생체임피던스가 한의학적인 변증 유형 구별에도 도움을 주는 방법으로 작용할 수 있음을 보여준다.

하지만 현재까지 당뇨병 환자에서 변증과 생체임피던스의 연관성은 보고된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 당뇨병의 예방 및 관리, 처방 선택에 대한 한의학의 임상적 증거 강화를 위해 당뇨병 환자의 허증 변증과 연관된 생체임피던스 지표를 확인하는 것을 목표로 한다. 당뇨병이 진행될수록 허증의 경향을 보이는 것에서 착안하여 허증에 대한 세밀한 변증 진단을 실시했으며, 이를 위해 신뢰도와 타당도가 확보된 기혈음양허손(氣血陰陽虛損) 변증 설문지를 이용하여 각 허증 변증 유형 점수를 확보하였다. 생체임피던스는 다주파수 생체 전기임피던스 측정기기를 이용하였으며, 원시 생체임피던스 변수인 저항과 리액턴스를 확보하였다. 당뇨병 환자와 건강인의 생체임피던스를 비교하여 전기적 특성을 검토하였으며, 회귀분석을 통해 변증과 연관성 있는 생체임피던스를 확인하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 설계 및 대상자

본 연구는 전향적, 탐색적 관찰연구로 단일기관 병원에서 수행되었으며 연구의 목적을 충분히 이해하고 자발적으로 동의한 자로 구성되었다. 헬싱키 선언에 따라 진행되었으며 대전대학교 대전한방

Jaeuk U. Kim, Korea Institute of Oriental Medicine, Yusengdaero 1672, Yuseng Gu, Daejeon, 34504, Korea

·E-mail : jaeukkim@kiom.re.kr, ·Tel : +82-42-868-9558

·Received : 2022/03/31 ·Revised : 2022/05/13 ·Accepted : 2022/06/22

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2022.06.36.3.94

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

병원 기관생명윤리위원회(DKMHD, IRB No. DJDSKH-16-BM-04, CRIS 등록 번호: KCT0002132)의 승인을 받았다. 대상자 수는 성별, 연령 및 체질량 지수를 총화변수로 사용한 나이만배분법을 이용하여 할당하였으며 대전에 거주하는 40대 이상 당뇨병 환자 및 건강한 남녀 92명을 모집하였다. 본 연구에 선정된 당뇨병 환자와 건강한 인의 선정 제외 기준은 다음과 같다.

- 1) 당뇨병 환자군
 - 당뇨병 진단을 받은 자
 - 당뇨병 진단을 받지 않았지만 공복 혈당 수치가 126mg/dL 이상 250mg/dL 이하이거나 당화혈색소 수치가 6.5% 이상인 자
- 2) 건강한 대조군
 - 1형 또는 2형 당뇨병의 병력이 없는 자
 - 공복 혈당 수치가 100mg/dL 미만이고 당화혈색소 수치가 6.0% 미만인 자
- 3) 제외 기준
 - 고혈압 진단을 받은 자
 - 신장 기능 장애, 간 기능 장애, 갑상선 질환, 심혈관 질환 또는 빈혈이 있는 자
 - 팔과 다리 부위 피부 병변이 있는 자
 - 심박 조율기나 기타 전자 장치를 이식한 자

2. 측정 검사

1) 변증 설문 검사

당뇨병은 한의학적으로 소갈(消渴)의 범주에 속하며 임상에서 기음양허형(氣陰兩虛型)으로 다견된다^{5,6)}. 허증은 당뇨병의 전 과정을 통해 나타나며 임상 양상과 병리학적 변화를 관통한다. 당뇨병 환자의 허증에 따른 생체임피던스 특성을 비교하기 위해 신뢰도와 타당도가 검증된 기혈음양허손 변증 설문지를 활용하였다^{16,17)}. 대상자들은 지난 6개월 동안 개인이 경험한 증상을 기반으로 변증 설문문에 응답했다. 설문지는 기허증(氣虛證) 9문항, 혈허증(血虛證) 8문항, 음허증(陰虛證) 8문항, 양허증(陽虛證) 6문항으로 총 32문항으로 구성되었으며 각 문항별 1(매우 그렇지 않다)에서 4(매우 그렇다)의 4점 리커트 유형 척도로 답변하였다. 선행연구에서의 변증 기준에 따라 각 증을 나타내는 문항의 점수를 합산하여 해당 증의 총 점수를 산출하였으며 변증 유형별 문항 수 차이로 인해 총 점수를 T-점수(평균 50, 표준 편차 10)로 환산하였다. 변증 설문 점수가 높을수록 특정 증의 상태가 심화되는 것을 반영하여 분석에는 각 변증 설문 점수를 활용하였다.

2) 생체임피던스 검사

생체임피던스는 생물학적 매체가 교류의 흐름에 대해 제공하는 저항을 나타내며, 저항과 리액턴스의 구성 요소를 포함한다. 저항은 전류를 전도하는 다른 조직의 저항에 따라 달라지는데 전도도가 낮은 뼈와 지방 조직에서는 높은 저항을 나타내고 전해액인 세포내 및 세포외액에서 전류가 더 잘 흐르므로 저항은 낮아진다. 리액턴스는 전기 회로에서 커패시터의 작용으로 인한 성분으로 생체 조직에서는 세포막의 절연 효과로 인해 생성되며 에너지를 저장하고 전류가 통과할 때 방전하는 커패시터 역할을 한다¹⁸⁾. 전류의 흐름은 주파수로 변조된 형태를 반영하며 생체임피던스는 주파수의 영향을 받는다¹⁹⁾. 본 연구에서는 주파수에 따른 생체임피던스 특성을 반영하여 다주파수 생체임피던스 측정기인 Inbody S10을 이용하여 생체임피던스를 확보하였다. 측정은 앉은 자세에서 양팔과 양다리에 전극을 부착하여 수행하였으며, 3개의 주파수(5, 50, 250kHz) 에서 도출된 양팔과 양다리, 몸통 부위별 생체임피던스 및 리액턴스 결과가 제공되었다. 생체임피던스와 리액턴스의 관련 식을 이용하여 저항을 계산하였으며²⁰⁾, 분석에는 각 주파수별 양팔과 양다리, 몸통 부위의 평균 저항과 리액턴스 값을 이용하였다.

3) 혈액 검사

당뇨병의 혈액학적 특성 확인을 위해 12시간 이상의 금식 후 실험실 테스트를 수행하여 혈액 지표를 확보하였다. 당화혈색소, 공복혈당과 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 호중구, 림프구 결과가 제시되었다.

3. 통계 분석

통계 분석은 R 통계소프트웨어(R Foundation for Statistical

Computing, 버전 4.1.2)에서 기본패키지에 포함되어 있는 t.test(), lm() 함수를 이용하여 수행되었다. 당뇨병인과 건강한 그룹간 인구통계학적 정보의 평균차는 t-검정을 통해 확인하였으며, 변증 점수와 생체임피던스의 그룹간 평균차는 성별을 공변량으로 하는 공분산 분석을 통해 확인하였다. 마지막으로 성별을 공변량으로 한 회귀분석을 통해 당뇨병 환자의 허증과 연관성 있는 생체임피던스 지표를 확인하였다. 유의확률이 유의수준 0.05미만인 경우 통계적으로 유의한 결과인 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상자 특성 및 군 분류 결과

대상자는 당뇨병 환자 46명, 건강한 46명으로 총 92명 모집되었으며 그 중 11명은 프로토콜 위반, 방문 일정 위반 또는 생체임피던스 및 설문지 측정 누락으로 인해 분석에서 제외되었다. 최종적으로 당뇨병 환자 40명과 건강한 41명인 총 81명의 대상자 정보가 분석에 사용되었다(Fig. 1).

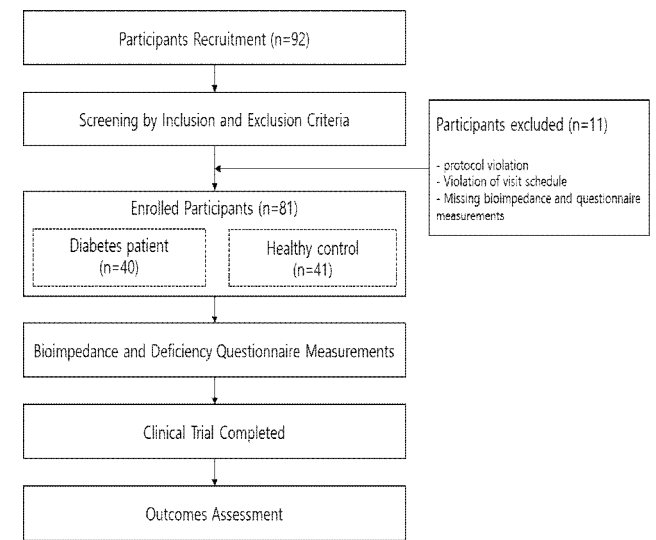


Fig. 1. Study flow chart

당뇨병 환자와 건강한 인의 군간 특성은 Table 1과 같다. 연령과 BMI를 포함한 신체계측 값과 혈압, 체온, 피부의 온습도는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈액 검사에서는 당뇨병 군이 건강한 군에 비해 당화혈색소, 공복혈당이 유의하게 높았고 백혈구, 호중구, 림프구 수치에서도 유의한 차이를 보였다.

Table 1. Subject's general characteristics and blood test results

	DM	HC	P-value
Gender (male : female) (n)	40 (23 : 17)	41 (24 : 17)	
Age (yrs)	61.4±8.6	58.4±8.8	0.13
Anthropometrics			
Body mass index (kg/m ²)	25.3±3.2	24.4±3.4	0.28
Waist circumference (cm)	89.9±8.5	86.3±8.8	0.06
Hip circumference (cm)	97.1±5.7	97.1±6.8	0.99
Vital signs			
Systolic blood pressure (mmHg)	129.9±13.1	124.1±16.1	0.08
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.4±9.8	74.1±10.4	0.15
skin temperature (°C)	29.8±3.9	28.9±4.0	0.32
skin humidity (%)	33.8±4.2	32.7±3.7	0.20
Body temperature (°C)	36.6±0.3	36.6±0.2	0.89
Blood test			
Glycated hemoglobin (%)	6.7±0.8	5.6±0.4	<0.01**
Fasting plasma glucose (mg/dL)	133.7±30.4	101.5±9.3	<0.01**
Hemoglobin (g/dL)	14.0±1.6	14.2±1.4	0.36
Hematocrit (%)	42.1±4.4	42.6±3.6	0.48
Red blood cells (10 ⁶ /mm ³)	4.5±0.5	4.6±0.4	0.78
White blood cells (10 ³ /mm ³)	6.7±1.7	5.4±1.1	<0.01**
Neutrophils (%)	60.3±6.5	56.3±7.8	0.02*
Lymphocytes (%)	30.0±6.4	33.3±7.7	0.03*

DM, Diabetes; HC, Healthy control; *, P-value < 0.05; **, P-value < 0.01.

2. 당뇨병과 건강한 인의 변증 설문 및 생체임피던스 비교

성별을 공변량으로 한 허증 설문 및 생체임피던스의 공분산 분석 결과가 Table 2에 제시되었다. 기허증, 혈허증, 음허증, 양허증 점수는 당뇨병 환자군과 건강한 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 당뇨병 환자군에서 전반적으로 높은 경향을 보였

다. 생체임피던스 비교 결과에서는 5kHz 주파수 저항이 건강인 군 대비 당뇨병 군에서 통계적으로 낮았고($p=0.01$), 5-250kHz 주파수 리액턴스 역시 당뇨병 군의 결과가 건강인 군보다 상당히 낮아 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

Table 2. Results of comparison of deficiency pattern scores and bioimpedance of DM group and HC group

	DM	HC	P-value
Deficiency pattern score (total scores)			
Qi deficiency pattern	51.0±9.4	46.5±8.1	0.09
Blood deficiency pattern	51.1±11.2	46.9±7.5	0.15
Yin deficiency pattern	50.9±12.5	46.6±8.0	0.16
Yang deficiency pattern	50.2±11.8	47.4±6.1	0.31
Bioimpedance (Ω)			
R_5kHz	511.6±52.1	544.1±75.8	0.01*
R_50kHz	456.1±49.4	476.3±68.4	0.07
R_250kHz	409.2±46.3	422.5±62.1	0.18
Xc_5kHz	22.0±5.1	24.6±5.2	0.03*
Xc_50kHz	45.4±5.7	52.1±7.7	<0.001**
Xc_250kHz	36.0±4.3	41.8±7.2	<0.001**

DM, Diabetes; HC, Healthy control; R, Resistance; Xc, Reactance; *, P-value < 0.05; **, P-value < 0.01.

3. 변증 점수와 생체임피던스의 연관성

당뇨병 환자군과 건강인 군을 분류한 후 성별을 조정한 다중 회귀모델을 사용하여 허증 점수와 생체임피던스의 연관성을 확인하였다(Table 3). 당뇨병 환자군에서 양허증 점수는 5, 50 및 250kHz 주파수의 저항 성분과 양의 상관관계를 보였다. 5kHz 주파수 저항 대비 50kHz 주파수 저항에서 연관성이 증가하였으며 250kHz 주파수 저항에서도 연관성이 유지되었다($0.11 \leq R^2 \leq 0.19$). 그러나 당뇨병 환자군에서 양허증을 제외한 허증군, 즉 기허증, 혈허증, 음허증 점수와 생체임피던스의 연관성은 확인되지 않았다.

또한 건강인 군에서는 어떠한 연관성도 관찰되지 않았다(Table 4).

고찰

변증과 연관된 생체 지표 발견은 환자과 의사의 표현을 객관적으로 제공하고 수치화된 자료로 축적하여 질병의 진단 및 치료를 위한 표준화된 접근법에 도움을 준다^{5,21}. 특히 당뇨병과 같은 복잡하고 합병증 높은 질병의 효과적인 한의 치료를 위해서는 변증 진단이 중요하며, 정량적이고 객관적인 변증 진단의 방법을 개발할 필요가 있다. 본 연구에서는 인체의 전기적 흐름의 특성을 반영하는 생체임피던스 검사가 당뇨병 환자의 허증 변증과 상관성이 있을 것으로 가정하고, 당뇨병 환자 변증을 위한 생체지표로서 생체임피던스의 활용 가능성을 탐색하였다. 이를 위해 당뇨병 환자군과 건강인 군의 변증 설문 및 생체 지표 수집 결과를 비교하고, 허증 변증 유형인 기허, 혈허, 음허, 양허 변증과 생체임피던스 지표인 저항, 리액턴스와의 연관성을 확인하였다.

먼저 허증 변증과 당뇨병의 연관성을 확인하기 위해 당뇨병 환자과 건강인의 변증 설문 점수 비교한 결과, 건강인 대비 당뇨병 환자에서 전반적으로 기허증, 혈허증, 음허증, 양허증 점수가 높은 경향을 보임을 확인하였다. 당뇨병 환자는 만성 소모성 질환으로 허증 경향을 보이기 쉬운 것으로 알려져 있어, 이를 반영한 것으로 해석할 수 있었다.^{5,6}

당뇨병 환자과 건강인의 생체임피던스 구간 비교에서는 당뇨병 환자의 5kHz 주파수의 저항 및 5-250kHz 주파수 리액턴스가 건강인 군에 비해 유의하게 낮은 결과를 확인하였다. 당뇨병은 인슐린 분비 장애로 인한 고혈당 상태로 지속적인 혈당 증가는 혈관벽을 손실시키고 혈관 내액을 세포외액인 간질액으로 이동하게 하여 부종의 위험에 노출시킨다²². 저항은 부종을 확인하는 대표적인 지표

Table 3. Multiple regression analysis of the association between Qi-Blood-in-Yang Deficiency pattern questionnaire scores and bioimpedance variables in the DM group with gender as a covariate

Predictors	Qi deficiency pattern		Blood deficiency pattern		Yin deficiency pattern		Yang deficiency pattern	
	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value
R_5kHz	0.01 (-0.06, 0.08) 0.003	0.76	-0.02 (-0.09, 0.05) 0.02	0.56	-0.05 (-0.12, 0.02) 0.05	0.18	0.07 (0.00, 0.14) 0.11	0.04*
R_50kHz	0.02 (-0.07, 0.10) 0.005	0.68	0 (-0.08, 0.08) 0.006	0.98	-0.04 (-0.12, 0.04) 0.03	0.30	0.11 (0.03, 0.18) 0.18	<0.01**
R_250kHz	0.02 (-0.07, 0.11) 0.007	0.64	0 (-0.09, 0.09) 0.006	0.95	-0.04 (-0.13, 0.05) 0.03	0.35	0.12 (0.04, 0.20) 0.19	<0.01**
Xc_5kHz	-0.21 (-0.88, 0.47) 0.01	0.54	0.31 (-0.36, 0.98) 0.03	0.36	-0.29 (-0.95, 0.36) 0.02	0.37	0.1 (-0.60, 0.79) 0.005	0.78
Xc_50kHz	-0.16 (-0.78, 0.46) 0.008	0.60	-0.21 (-0.82, 0.41) 0.02	0.51	-0.54 (-1.11, 0.04) 0.09	0.07	0.12 (-0.51, 0.75) 0.007	0.70
Xc_250kHz	-0.12 (-0.93, 0.69) 0.003	0.77	-0.15 (-0.96, 0.66) 0.01	0.71	-0.67 (-1.43, 0.08) 0.08	0.08	0.74 (-0.05, 1.53) 0.09	0.07

DM, Diabetes Mellitus; R, Resistance; Xc, Reactance; β , Indicates the estimated coefficients; CI, Confidence Interval; R², coefficient of determination; *, P-value < 0.05; **, P-value < 0.01.

Table 4. Multiple regression analysis of the association between the Qi-Blood-Yin-Yang Deficiency pattern questionnaire and bioimpedance measurements in the HC group with gender as a covariate

Predictors	Qi deficiency pattern		Blood deficiency pattern		Yin deficiency pattern		Yang deficiency pattern	
	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value	β (95%CI) R ²	P-value
R_5kHz	0.02 (-0.02, 0.06) 0.11	0.36	0.01 (-0.03, 0.06) 0.13	0.56	0 (-0.04, 0.05) 0.12	0.84	0.02 (-0.02, 0.07) 0.16	0.27
R_50kHz	0.02 (-0.03, 0.07) 0.11	0.38	0.02 (-0.04, 0.07) 0.13	0.54	0.01 (-0.05, 0.06) 0.12	0.83	0.03 (-0.02, 0.08) 0.16	0.25
R_250kHz	0.03 (-0.03, 0.09) 0.12	0.34	0.02 (-0.04, 0.08) 0.13	0.52	0.01 (-0.05, 0.07) 0.12	0.77	0.03 (-0.02, 0.09) 0.16	0.25
Xc_5kHz	0.27 (-0.29, 0.83) 0.11	0.34	0.09 (-0.47, 0.66) 0.12	0.75	0.07 (-0.51, 0.66) 0.12	0.80	0.12 (-0.43, 0.66) 0.14	0.66
Xc_50kHz	0.04 (-0.35, 0.42) 0.09	0.85	0.02 (-0.36, 0.41) 0.12	0.90	-0.05 (-0.45, 0.35) 0.12	0.80	0.17 (-0.20, 0.54) 0.15	0.36
Xc_250kHz	0.09 (-0.33, 0.52) 0.09	0.66	0.06 (-0.37, 0.48) 0.12	0.79	0.03 (-0.41, 0.46) 0.12	0.90	0.2 (-0.20, 0.61) 0.16	0.31

HC, Healthy Control; R, Resistance; Xc, Reactance; β , Indicates the estimated coefficients; CI, Confidence Interval; R², coefficient of determination; *, P-value < 0.05; **, P-value < 0.01.

로, 체액량과 유체의 이동, 세포의 상태를 대변한다²³⁾. 특히 생체에 인가되는 저주파수의 전류는 세포막의 절연작용으로 인해 세포외액을 통해서만 흐르므로 저주파수에서 측정된 저항은 세포외액에서의 전기적 흐름의 반대를 나타낸다²⁴⁾. 따라서 우리 연구에서 당뇨병 환자의 5kHz 주파수 저항이 건강인 대비 감소한 결과는 당뇨병 환자에서 혈관 손실로 인한 세포내액의 세포외액으로의 이동과 관련 있는 것으로 보인다. 또한 모든 혈관에는 기본 기저막에 고정된 내피 세포가 분포되어 있는데 고혈당으로 인한 혈관벽 손실은 세포의 막 파괴와 연관된다²⁵⁾. 리액턴스는 전기적으로 에너지를 저장하고 전류가 통과할 때 방전하는 세포막의 커패시터 역할을 하므로¹⁸⁾ 당뇨병 환자에서의 5-250kHz 주파수 리액턴스가 건강인 대비 감소한 결과는 당뇨병으로 인한 혈관 및 세포막 손실과 일치한다. 이러한 결과는 당뇨병 환자의 전기적 특성이 건강인과 차이가 있음을 보여주며, 저항과 리액턴스가 당뇨병 환자를 건강인과 구분할 수 있는 지표로 활용할 수 있음을 나타낸다²⁶⁾.

다음으로 당뇨병 환자군과 건강인 군에서의 허증과 생체임피던스의 연관성을 확인하기 위해 성별을 공변량으로 한 회귀분석을 수행하였다. 분석 결과, 당뇨병 환자군에서 기허증, 혈허증, 음허증과 생체임피던스는 연관성을 보이지 않았다. 그러나 양허증과 5, 50, 250 kHz 주파수 저항은 양의 연관성을 보였으며, 특히 50kHz 이상의 고주파수의 저항에서 더 높은 연관성이 관찰되었다. 반면 건강인 군에서는 변증과 생체임피던스의 연관성을 보이지 않아 당뇨병 환자군에서 저항이 양허증 예측에 독특한 생체 지표로 작용할 수 있음을 확인하였다.

양허는 기 작용의 원천인 명문화(命門火)와 양기(陽氣)가 쇠퇴한 상태로, 특히 만성질환 및 노화로 인한 허약이 심화한 상태에서 나타난다. 피로 및 인체 에너지 대사의 비활성화, 인체 온후 작용 저하, 순환 기능의 저하 등이 양허의 증상으로 해석된다. 당뇨병은 병의 진행에 따라서 소모성 질환의 특징인 피로와 고혈당으로 인한 혈관 손상 및 말초순환장애 증상을 보이며, 중증 당뇨 합병증인 동맥경화증, 말초신경병증, 망막병증의 발생 위험은 양허 변증과 양의 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다^{27,28)}. 또한 당뇨병 환자는 세포 수준에서 산화 스트레스 증가 및 미토콘드리아의 ATP(adenosine triphosphate) 생산 기능 저하가 나타나는 것으로 알려져 있으며²⁹⁾, ATP 기능 장애로 인한 대사 활성 저하는 한의학 적 개념의 양허로 해석할 수 있다^{30,31)}. 크레아티닌 및 구연산염으로 확인된 미토콘드리아 기능 감소는 양허 동물모형에서 발견되었고³²⁾, 양허증 환자의 혈청에서 콜레스테롤, 이소류신, 젖산 등 6가지 에너지 대사 산물의 불균형이 확인되었다³³⁾. 또한 한약이 세포의 ATP 생산에 미치는 효과에 대한 동물실험 모델에서 보양(補陽) 한약제제가 보음(補陰) 한약제제 대비 심근세포의 ATP 생성 증가 효과가 컸다는 보고는 이를 뒷받침할 수 있다³⁴⁾.

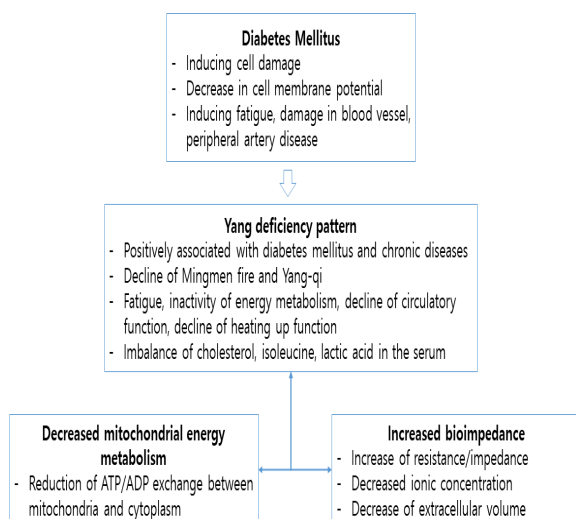


Fig. 2. Hypothetical relation between Yang deficiency pattern and diabetes mellitus, mitochondrial energy metabolism, and bioimpedance

ATP는 세포의 에너지 공급책으로 세포막의 전위 변화 및 전자 수송을 일으키며 정상 세포에서는 세포의 노화, 사멸을 촉진하는 활성산소(free radical) 생산을 최소화한다³⁵⁾. 그러나 세포막 전위가 지나치게 크면 활성산소가 과도하게 생성되어 인슐린을 분비

하는 췌장 β 세포와 인슐린이 작용하는 간 및 근육세포에 영향을 미쳐 노화 및 당뇨병 등의 질병 발생을 유발한다³⁶⁾. 실제로 대사성 산증이나 세포의 포도당 결핍은 세포막의 전위를 변화시키고 세포 내 칼슘 이온을 과도하게 유도하여 세포 손상 및 사멸을 초래하는 것으로 보고되었다³⁷⁾. ATP는 이온에 의한 세포 간의 직접적인 이동 및 세포 간 공간 변화를 유발하는데³⁸⁾ 조직의 전도도는 생물학적 매체에 용해된 이온의 농도에 정비례하므로 이온 농도가 감소하면 생체임피던스 저항은 증가한다^{39,40)}. 기존 연구에서 ATP 소진은 임피던스 증가와 강한 연관성을 보였으며⁴¹⁾, ATP 손실은 세포 팽창 및 세포내 및 세포 외 공간을 재배치시켜 세포의 부피의 감소를 유발하는 것으로 보고되었다⁴²⁾. 또한 허혈로 인한 ATP 고갈은 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 채널의 효소 합성을 억제하고 막의 이온 수송을 변경하여 생체임피던스를 증가시키는 것으로 나타났으며 허혈 동안 주파수별 생체임피던스 변화율의 차이가 관찰되었다⁴³⁾.

본 연구에서는 당뇨병 환자군에서 생체임피던스 저항이 양허증과 양의 연관성을 보였으며 이는 당뇨병으로 인한 양허증의 심화가 세포의 손상 및 세포막 전위 변화를 일으킬 수 있고 생체임피던스 저항 증가로 표현할 수 있음을 보여준다. 또한 저주파수 뿐만 아니라 고주파수의 저항 값에서도 양허 점수와 연관성이 관찰되었는데, 고주파수에서의 전기 저항은 세포외액의 이온 구성 및 체적, 세포막 상태를 모두 반영한다는 점에서 양허증 심화가 세포외 뿐만 아니라 세포내 변화와 관련되는 것을 간접적으로 대변한 결과로 보여진다⁴⁴⁾.

본 연구는 당뇨병 환자를 대상으로 변증과 연관된 정량적 생체 지표를 발굴하는데 기여하였으나 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 단일 기관의 적은 샘플의 대상자가 포함되었다. 당뇨병 환자에서의 변증과 생체임피던스 요소와의 일반화 가능한 연관성을 설정하기 위해 더 큰 연구 샘플을 이용한 종단적 연구와 대규모 임상 시험이 필요하다. 둘째, 당뇨병 환자에서 나타날 수 있는 허증 외 다른 변증에 대한 조사가 부족하였다. 당뇨병 환자에서 발생할 수 있는 다른 변증과의 연관성 있는 생체 지표를 확인하기 위해서는 이를 반영한 확장형 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다. 이러한 한계에도 불구하고, 본 연구는 한의 의료기관에서 빈번하게 사용하는 생체임피던스 측정기기를 활용하여 당뇨의 변증 유형을 유추할 수 있는 방안을 제안했다는 의의가 있다. 향후 한의 의료기관에서 활용 가능한 다양한 생체 지표와 연계된다면 객관적 한의 변증 도구의 일환으로서 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

결론

본 연구에서는 인체의 전기적 반응이 당뇨병의 변증의 생체 지표로 활용될 수 있는 근거를 확보하기 위해 당뇨병 군과 건강인 군의 생체 임피던스 차이를 확인하고 기혈음양허손 변증 설문 결과와 비교 분석했다. 총 91명의 당뇨병 환자와 건강인을 대상으로 기허증, 혈허증, 음허증, 양허증으로 구성된 기혈음양허손 변증 설문지 점수와 생체임피던스 변수의 연관성을 확인하였다. 당뇨병 환자 군은 건강인과 5kHz 주파수 저항과 5-250kHz 주파수 리액턴스 값에서 유의한 차이를 보였다. 성별을 보정한 회귀분석에서는 당뇨병 환자 군에서만 양허증과 생체임피던스 변수인 저항 이 양의 연관성을 보였으며 50kHz 이상의 고주파수에서 연관성이 더 뚜렷하게 관찰되었다. 본 결과는 당뇨병 환자에서 세포 활동 및 에너지 저하가 양허증이 심화되는 것과 관련이 있으며 세포외액 및 세포막 상태 변화를 반영하는 고주파수 생체임피던스 저항으로 확인할 수 있음을 보여준다. 향후 당뇨병의 다양한 증상 및 합병증을 고려한 추가 연구가 필요하며 당뇨병 환자의 진단 및 치료를 위한 변증 평가 도구로서의 생체임피던스의 활용도 검증이 필요할 것으로 예상된다.

Acknowledgements

이 논문은 한국한의학연구원 주요사업(KSN2022130)에 의하여 연구되었음.

References

1. Pang B, Zhou Q, Zhao T-Y, He L-S, Guo J, Chen H-D,

- et al. Innovative Thoughts on Treating Diabetes from the Perspective of Traditional Chinese Medicine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015:905432.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81.
 3. Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(4):230-6.
 4. Kuzuya T. Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition.* 2000;84(S2):S177-S81.
 5. Wang J, Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang T, et al. Research progress on Traditional Chinese Medicine syndromes of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;121:109565.
 6. Wei J, Wu R, Zhao D. Analysis of TCM syndrome elements and relevant factors for senile diabetes. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2013;33(4):473-8.
 7. Tong XL, Dong L, Chen L, Zhen Z. Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future. *Am J Chin Med.* 2012;40(5):877-86.
 8. Zhao T, Yang X, Wan R, Yan L, Yang R, Guan Y, et al. Study of TCM Syndrome Identification Modes for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Based on Data Mining. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:5528550.
 9. Zhang GG, Lee WL, Lao L, Bausell B, Berman B, Handwerker B. The variability of TCM pattern diagnosis and herbal prescription on rheumatoid arthritis patients. *Altern Ther Health Med.* 2004;10(1):58-63.
 10. Juansah J, Yulianti W. Studies on Electrical behavior of Glucose using Impedance Spectroscopy. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2016;31:012039.
 11. Sun G, French CR, Martin GR, Youngusband B, Green RC, Xie Y-g, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2005;81(1):74-8.
 12. Mun S, Kim S, Bae KH, Lee S. Cold and Spleen-Qi Deficiency Patterns in Korean Medicine Are Associated with Low Resting Metabolic Rate. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9532073.
 13. Mun S, Bae KH, Park K, Lee S. Association between Resting Energy Expenditure and Heat Pattern in Traditional Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:4093731.
 14. Yu H-M, Chang H-H, Liou S-Y, Li S-F, Hou M-M, Chen M-F. The correlation between skin electrical conductance and the score of qi vacuity. *The American journal of Chinese medicine.* 1998;26(03n04):283-90.
 15. Chang S-A, Weng Y-X, Cheng S-C, Chang Y-J, Lee T-H, Chang C-H, et al. Application of Meridian Electrical Conductance in the Setting of Acute Ischemic Stroke: A Cross-Sectional Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2019;2019.
 16. Woo H-j, Kim S-h, Lee S-b, Choi M-y, Kim Y-c, Lee J-h. Development of Questionnaires for Differentiation of qi-xū, xuè-xū, yang-xū, yīn-xū analysis. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 2008;29(4):856-70.
 17. Kim JH, Ku BC, Kim JE, Kim YS, Kim KH. Study on Reliability and Validity of the 'Qi Blood Yin Yang Deficiency Questionnaire'. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine.* 2014;28(3):346-54.
 18. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors.* 2014;14(6):10895-928.
 19. Caravaca F, Martínez del Viejo C, Villa J, Martínez Gallardo R, Ferreira F. Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31(5):537-44.
 20. Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif.* 2009;27(1):70-4.
 21. Lian F, Chen X, Zhao L, Xu L, Tong X. Essential factors of Sui Zheng Shi Liang strategy in type 2 diabetes treatment assessed by questionnaire. *J Tradit Chin Med.* 2013;33(1):27-33.
 22. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract.* 2003;9(5):406-16.
 23. Weyer S, Zink MD, Wartzek T, Leicht L, Mischke K, Vollmer T, et al. Bioelectrical impedance spectroscopy as a fluid management system in heart failure. *Physiol Meas.* 2014;35(6):917-30.
 24. Codognotto M, Piazza M, Frigatti P, Piccoli A. Influence of localized edema on whole-body and segmental bioelectrical impedance. *Nutrition.* 2008;24(6):569-74.
 25. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013;17(1):20-33.
 26. Jun M-H, Kim S, Ku B, Cho J, Kim K, Yoo H-R, et al. Glucose-independent segmental phase angles from multi-frequency bioimpedance analysis to discriminate diabetes mellitus. *Scientific Reports.* 2018;8(1):648.
 27. Park MS, Ki YM. Study on Clinical Diseases of Yang Deficiency Pattern. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine.* 2013;27(2):153-66.
 28. Yin D-H, Liang X-C, Piao Y-L. Analysis of Chinese medicine syndrome pattern in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with diabetic chronic complications. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine.* 2009;29(6):506-10.
 29. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
 30. Park MS, Kim YM. Study on Clinical Diseases of Yang Deficiency Pattern. *Journal of physiology & pathology in Korean Medicine.* 2013;27(2):153-66.
 31. Leong PK, Wong HS, Chen J, Ko KM. Yang/Qi invigoration: an herbal therapy for chronic fatigue syndrome with yang deficiency? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015;2015.
 32. Lu X, Xiong Z, Li J, Zheng S, Huo T, Li F. Metabonomic study on 'Kidney-Yang Deficiency syndrome' and intervention effects of *Rhizoma Drynariae* extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *Talanta.* 2011;83(3):700-8.
 33. Huang X, Chen Q, Yang G, Dai W, Lang Q, Du J, et al.

- Metabolic profiling study of yang deficiency syndrome in hepatocellular carcinoma by ¹H NMR and pattern recognition. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:843048.
34. Ko KM, Leon TY, Mak DH, Chiu PY, Du Y, Poon MK. A characteristic pharmacological action of 'Yang-invigorating' Chinese tonifying herbs: enhancement of myocardial ATP-generation capacity. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):636-42.
 35. Jacobus WE. Respiratory control and the integration of heart high-energy phosphate metabolism by mitochondrial creatine kinase. *Annu Rev Physiol*. 1985;47:707-25.
 36. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(4):537-77.
 37. Carmeliet E. Cardiac transmembrane potentials and metabolism. *Circ Res*. 1978;42(5):577-87.
 38. Karpova LV, Bulygina ER, Boldyrev AA. Different neuronal Na⁺/K⁺-ATPase isoforms are involved in diverse signaling pathways. *Cell Biochemistry and Function*. 2010;28(2):135-41
 39. Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract*. 2004;19(5):433-46.
 40. Silva-Tinoco R, Castillo-Martínez L, Cuatecontzi-Xochitotzi T, Torre-Saldaña V, Rosales-Rosas D, Gonzalez A, et al. Bioimpedance phase angle and body composition parameters associated with number of diabetes-related complications. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*. 2021;8.
 41. Yuan P, Jiang T, Hirasaka K, Wang Y, Matsuo K, Miyazaki R, et al. Application of Bio-Impedance Analysis to Estimate the Condition of Yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) Muscle at Different Storage Temperatures. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(7):488-97.
 42. Mei Lan C, Hyun Soo A, Jong Yeon K, Dong Shik L, Hong Jin K, Sung Su Y. Impaired Cation Transport May Lead to Bioelectrical Impedance Changes during Hepatic Ischemia. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2010;78(6):390-7.
 43. Cui ML, Ahn HS, Kim JY, Shin HJ, Lee DS, Kim HJ, et al. Bioelectrical impedance may predict cell viability during ischemia and reperfusion in rat liver. *J Korean Med Sci*. 2010;25(4):577-82.
 44. L. Jødal, Electrical Theory behind The Measurement of Body Fluids with Bioimpedance Spectroscopy (BIS) [Internet], Dept. of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital, Denmark, 2010. http://pure.au.dk/portal/files/20320521/Lecture_notes_on_BIS.pdf.