

말초혈관질환이 있는 인슐린비의존형 당뇨병 환자에 있어서 혈액 내 Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1) 및 lipoprotein(a) 농도

마산 파티마병원 내과, 대구 파티마병원 내과¹, 계명대학교 의과대학 내과학교실², 경북대학교 의과대학 면역학교실³

남성진 · 조성래 · 김주성 · 우상균¹ · 최희진¹ · 김상기¹ · 박재홍¹
이인규² · 한승범² · 한승엽² · 김정철³

서 론

당뇨병은 그 자체가 죽상동맥경화증의 위험인자로 알려져 있고¹⁾ 혈관합병증의 동반인 많다고 알려져 있으나 그 기전을 전부 설명할 수 있는 단일 가설은 아직까지 없으며, 현재까지 치료방법에도 큰 발전이 없어 환자들이 고통받고 있는 실정이다. 그러나 최근 들어 심혈관질환자와 당뇨병 환자에서 혈액 응고의 과형성 및 섬유소 분해능이 감소되어 있으며, 이는 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 및 Lp(a)의 증가와 관련되어 있다고 알려지고 있다²⁾.

PAI-1은 plasminogen이 혈전을 분해하기 위하여 plasmin으로 활성화되는 과정에 필요한 tissue plasminogen activator (tPA)를 억제하는 물질로 혈관내피세포와 간세포에서 주로 생성되는 것으로 알려져 있으며²⁾, 최근에는 지방세포에서도 PAI-1의 생성이 증명되었다³⁾. 혈액 내 PAI-1농도가 증가되면 혈액응고나 혈전용해 과정의 장애를 초래하게 되며, 실제로 혈전증이나 심근경색증 환자에서 PAI-1의 증가가 보고되고 있다⁴⁾.

특히 인슐린저항성을 보이는 syndrome X 환자들에서 섬유소 분해능 감소와 PAI-1의 상승에 관한 보고들이 많으며^{5,6)} 국내에도 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 PAI-1의 농도가 증가되어 있다는 보고가 있다⁷⁾.

접수일자: 1998년 7월 23일

통과일자: 1999년 1월 12일

책임저자: 조성래, 마산 파티마병원 내과

Lipoprotein(a) [이하 Lp(a)]는 동맥경화증의 발생과 밀접한 상관이 있으며, Lp(a)의 상승은 관상동맥질환의 독립적인 위험 인자로 알려져 있다. Lp(a)의 지질조성은 저비중지단백 콜레스테롤과 매우 유사하다. 또한 단백질 성분중에는 ApoproteinB-100이 포함되어 있으며 apoprotein(a)라고 불리우는 Lp(a)의 특징적인 아포단백이 함께 존재한다⁸⁾. 이 apoprotein(a)의 구조가 plasminogen과 유사하여 plasminogen의 활성화를 경쟁적으로 억제하여⁹⁾ 섬유소 용해를 억제한다고 알려져 있다. 그러나 최근들어 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서의 Lp(a)의 농도에 대한 보고는 논란이 많은 실정이며 특히 말초혈관질환과 PAI-1 및 Lp(a)에 관한 연구는 드문 실정이다.

이에 저자들은 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 말초혈관질환을 가진 경우 PAI-1과 Lp(a)가 당뇨병성 말초혈관질환의 위험인자가 되는지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

임상적으로 National Diabetes Data Group(NDDG) 기준에 의하여 인슐린비의존형 당뇨병으로 진단 받은 환자 중 과거력이나 이학적 검사 및 소견에서 뇌혈관 및 심혈관 질환이 있는 환자를 제외한 127명을 대상으로 하였다. 전체 대상 환자의 평균 연령은 56 ± 15 세였으며 이중 남자가 58명, 여자가 69명, 체질량지수(body

mass index)는 $21.3 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ 이었다

2. 말초혈관질환의 진단

Segmental volume plethysmography (Life Science®, Greenwich, USA)를 이용하여 상완 동맥 (brachial artery), 대퇴 동맥 (femoral artery), 족배 동맥 (dorsalis pedis), 후 경골 동맥 (posterior tibial artery)의 수축기 혈압 및 pressure volume을 측정하여 ankle brachial index (ABI)가 0.9 이하이거나 파형 (wave form)의 분명한 이상이 있을 때 말초혈관질환이 있다고 진단하였다.

3. 임상 검사

검사전날 밤 8시간 이상 금식시킨 후 그 다음날 아침 7:00시에서 8:00시 사이에 채혈하였다. PAI-1와 LP(a)는 citrate가 들어있는 시험관에 받아 얼음에 채워 20분내에 혈장을 원심 분리하여 측정할 때까지 -70°C 에 보관하였고, 효소면역측정법 (Biopool, Umea, Sweden) kit로 측정하였다. 당화혈색소는 affinity chromatography 방법 (Diastat, Biorad, California, USA)으로 혈장 인슐린, C-펩타이드는 방사면역 측정법 (Daichii, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며, 혈당, 중성지방, 총 콜레스테롤, 고 비중지단백 콜레스테롤 등을 자동화된 효소측정방법으로 측정하였다.

4. 통계처리

통계처리는 Statistical Package for Social Sciences for WindowsTM (SPSS Inc. Chicago, IL, U.S.A)를 이용하였고 얻어진 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 비교는 Student t test를 이용하였고 PAI-1과 여러 임상 검사 결과치의 상관성을 보기 위해 피어슨 상관분석 (Pearson correlation analysis)을 이용하였다. 말초혈관질환에 대한 여러 인자들의 상호 영향을 배제하기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석법 (multiple logistic regression analysis)으로 분석하였고 유의성 검정은 $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

말초혈관질환이 없는 인슐린비의존형 당뇨병군 (Group 1)과 말초혈관질환이 있는 당뇨병군 (Group 2)의 임상양상을 비교하였을 때 당뇨병의 유병기간은 Group 2에서 Group 1보다 유의하게 길었고 ($P < 0.05$),

Table 1. Clinical Characteristics of Study Groups

	Group 1 (N=68)	Group 2 (N=59)	p value
Age (years)	56.3 ± 15.2	58.9 ± 13.5	NS
Body mass index (kg/m^2)	21.5 ± 4.1	22.2 ± 4.9	NS
Disease Duration (months)	71.9 ± 56.2	133.1 ± 73.3	<0.005
Blood pressure (mmHg)			
systolic	122.1 ± 14.7	133.0 ± 12.4	<0.005
diastolic	73.6 ± 8.4	80.2 ± 8.8	<0.005
Sex (Male/Female)	31/37	27/32	

Group 1, diabetics without peripheral vascular disease

Group 2, diabetics with peripheral vascular disease

NS, not significant

Table 2. Laboratory Findings of Study Groups

	Group 1 (N=68)	Group 2 (N=59)	p value
HbA _{1c} (%)	12.0 ± 11.2	10.9 ± 3.1	NS
FBS (mmol/L)	10.9 ± 4.9	10.5 ± 4.2	NS
C-peptide (ng/mL)	1.86 ± 1.2	1.7 ± 0.7	
microalbuminuria (g/day)	0.03 ± 0.04	0.05 ± 0.07	0.005
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.1	4.9 ± 1.5	
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.3	
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.7 ± 0.9	3.1 ± 1.4	
Triglyceride (mmol/L)	2.2 ± 1.4	1.6 ± 0.8	
LP(a) (ng/mL)	33.0 ± 23.9	26.64 ± 28.5	0.005
PAI-1 (ng/mL)	6.56 ± 4.6	1376 ± 882	0.005

Group 1, diabetics without peripheral vascular disease

Group 2, diabetics with peripheral vascular disease

NS, not significant

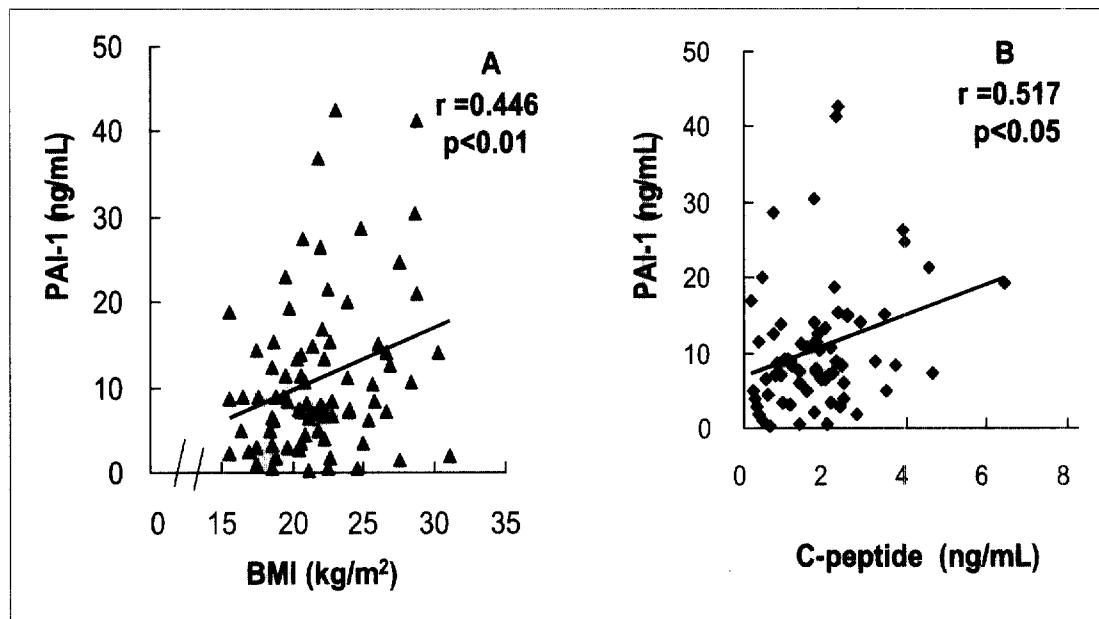


Fig. 1. Values of PAI-1 are plotted vs. body mass index(BMI)(A) and fasting C-peptide(B) levels.

Table 3. Correlations between PAI-1, LP(a) and Other Parameters in Patients with Diabetes

	PAI-1		LP(a)	
	coefficient	p value	coefficient	p value
Age	-0.093	0.176	0.103	0.311
Disease Duration	0.181	0.909	-0.158	0.369
Body mass index	0.466	0.007*	0.086	0.969
sBP	-0.324	0.183	-0.194	0.476
dBP	0.097	0.653	0.038	0.876
FBS	-0.124	0.230	0.091	0.372
HbA _{1c}	0.252	0.187	-0.019	0.926
C-peptide	0.517	0.012*	-0.052	0.829
24hr urine	0.007	0.967	-0.205	0.301
microalbumin				
Total-cholesterol	0.028	0.800	0.245	0.242
HDL-cholesterol	0.046	0.781	0.245	0.199
Triglyceride	-0.123	0.439	0.035	0.853

sBP; systolic BP, BP; diastolic BP

* p<0.05

수축기, 이완기 혈압도 Group 2이 Group 1보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$, Table 1).

두 군 사이의 검사소견을 비교해보면 당화혈색소 농도, 공복 혈당, C-펩타이드, 총 콜레스테롤, 저비중 지단백 콜레스테롤, 중성지방은 두 군사이에 차이를 볼 수 없었으나 24시간 미세단백뇨는 Group 2에서 Group 1보다 유의한 증가를 보였으며 ($p<0.05$) 고비 중지단백 콜레스테롤은 Group 2보다 Group 1이 유의하게 높았다 ($p<0.05$). 혈액 내 PAI-1농도는 Group 2이 Group 1보다 유의하게 높았다 ($p<0.01$, Table 2).

전체 당뇨병 환자를 대상으로 PAI-1농도와 관련이 있는 임상양상 및 검사소견을 보면 PAI-1 농도와는 신체질량지수 ($r=0.466$, $p=0.007$) 및 C-펩타이드 ($r=0.517$, $p=0.012$)가 유의한 상관이 있었다 (Table 3, Fig. 1).

말초혈관질환에 대한 여러 변수들의 독립적인 영향력을 알아보기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 체질량지수, LP(a) 및 PAI-1농도가 말초혈관 질환의 위험인자로 나타났다 (Table 4).

Table 4. Results of Multivariate Logistic Regression Analysis Showing Variables that were Independently Associated with the Presence of Peripheral Vascular Disease

Variables	chi-square	Significance	Exp(B)
BMI	1.31	0.252	0.759
PAI-1	5.78	0.016	1.402
Lp(a)	6.19	0.012	1.194

dependent variables: peripheral vascular disease,
independent variables: BMI, PAI-1, Lp(a)

고 찰

당뇨병 환자는 혈액응고 과정의 과형성과 섬유소 분해능의 감소로 일반인에 비하여 대혈관 합병증의 발생이 훨씬 증가되어 있다고 알려져 있는데¹⁰⁾ 당뇨병 환자에 있어서 PAI-1^{11,12)} 및 Lp(a)의 상승¹³⁾은 이러한 섬유소 분해능의 저하에 기여할 것으로 알려져 있다.

Tissue plasminogen activator의 일차적 억제 물질이며 체내의 섬유소 용해 작용에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 PAI-1은 당뇨병 환자에서 증가되어 있다고 알려져 있으나 그 원인에 대해서는 아직도 의견이 다양하다. 본 연구에서도 당뇨병 환자의 혈액 내 PAI-1 농도는 체질량지수 ($r=0.466$, $p=0.007$)와 C-펩타이드 ($r=0.517$, $p=0.01$)와 유의한 상관이 있었으며, 이 결과는 앞서 보고한 김 등⁷⁾과 Gregorio 등¹⁴⁾의 보고와 일치하였다. 그러나 당화혈색소 농도, 공복 혈당 및 중성지방과는 유의한 상관관계를 보이지 않았는데 여기에 대한 정확한 이유는 본 논문에서는 확인하기 어려웠다.

본 연구의 결과 PAI-1 농도는 말초혈관질환이 있는 당뇨병 환자군에서 유의하게 상승되어 있었다. 이외에도 말초혈관질환이 있는 당뇨병 환자군에서 당뇨병의 이환기간이 길었으며 수축기 및 이완기 혈압이 유의하게 높았고 24시간 미세단백뇨가 상승되어 있었으며 고비중지단백 콜레스테롤은 유의하게 낮았다. 저비중지단백 콜레스테롤은 말초혈관질환이 있는 군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 체질량지

수는 말초혈관질환이 동반된 군과 동반되지 않은 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이상의 결과들은 당뇨병 환자의 말초혈관질환에서 당뇨병 환자의 일반적인 동맥경화증에서 관찰되는 소견과 같이, 이환기간이 긴 당뇨병에서 고혈압이 있을 때, 저비중지단백 콜레스테롤의 증가, 고비중지단백 콜레스테롤의 감소 등을 보일 때 그 빈도가 증가함을 알 수 있었으며, 이런 결과는 박 등¹⁵⁾과 이전의 보고와¹⁶⁾ 일치하는 소견으로 볼 수 있겠다.

본 연구에서 말초혈관질환에 대한 독립적인 위험인자를 알아보기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 체질량지수, Lp(a), PAI-1 등이 유의한 독립적인 위험인자로 나타났다. 그러나 체질량지수는 말초혈관질환의 발생에 따라 체질량지수가 감소하는 경향이 나타났으나 통계적 유의성을 보이지 않았다.

이는 Lp(a)가 30 mg/dL 이상일 경우 당뇨병성 대혈관 합병증의 독립적인 위험인자가 된다고 보고한 김 등¹⁷⁾의 연구와 비슷한 결과이다. 아직까지 국내에서 당뇨병성 말초혈관질환과 Lp(a)와 PAI-1의 관계를 보고한 연구결과는 발표된 적이 없다. 최근의 연구들이 동맥경화증 발생에 혈전용해 과정이 관여됨을 보인바 있고 Lp(a)나 PAI-1이 혈전용해 과정의 장애를 초래할 수 있기 때문에 이상의 결과는 혈중 Lp(a)나 PAI-1의 증가가 말초혈관질환의 발생에 관여할 가능성을 시사하는 소견이다. 그러나 본 연구는 횡단면적 연구이기 때문에 Lp(a)나 PAI-1치의 증가와 말초 혈관질환 발생간의 인과관계를 증명할 수는 없었고, 이를 위하여서는 이들 인자들이 높은 환자에서 말초 혈관질환이 발생하는지에 대한 전향적 연구가 필요할 것이다.

이상에서 볼 때, 인슐린비의존형 환자에서 말초혈관질환의 발생은 Lp(a), PAI-1의 증가와 관련이 있을 것으로 사료된다. 그러나 혈액 내 Lp(a) 및 PAI-1 증가는 고지질혈증, 고혈압, 비만 등의 인자가 복합적으로 관여할 것으로 사료되므로 여기에 대한 확실한 기전을 밝히기 위해선 향후 보다 많은 대상을 통한 전향적 비교 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 말초혈관질환이 없는 군(Group 1)과 있는 군(Group 2) 사이에 PAI-1 농도 및 Lp(a) 농도의 차이가 있는가를 알아보고 이들이 말초혈관질환의 독립적인 위험인자가 되는지를 확인하기 위해 이 연구를 시행하였다.

방법: 임상적으로 NDDG 기준에 의하여 인슐린비의존형 당뇨병으로 진단 받은 환자중에서 과거력, 이학적검사와 소견에서 저명한 뇌혈관 및 심혈관 질환이 있는 환자를 제외한 127명을 대상으로 하였다. Segmental volume plethysmography (Life Science[®], Greenwich, USA)를 이용하여 말초혈관질환을 진단하였고 이들의 혈액을 채취하여 임상화학검사를 실시하였다.

결과: 1. Group 1과 Group 2 사이에는 나이, 성별, 체질량지수에 차이가 없었으나 당뇨병의 유병기간은 Group 2가 Group 1보다 유의하게 길었으며 ($p<0.05$), 수축기, 이완기 혈압도 Group 2가 Group 1보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$).

2. 두 군 사이의 검사소견은 당화혈색소 농도, 공복혈당, C-펩타이드, 총 콜레스테롤, 저비중지단백 콜레스테롤, 중성지방은 두 군 간에 차이를 볼 수 없었으나 24시간 미세단백뇨는 Group 2에서 Group 1보다 유의하게 증가되어 있었으며 고비중지단백 콜레스테롤은 Group 2보다 Group 1이 유의하게 높았다. 그리고 혈청 PAI-1도 Group 2가 Group 1보다 유의하게 높았다 ($P<0.05$).

3. 전체 당뇨병 환자를 대상으로 PAI-1농도와 관련이 있는 임상양상 및 검사 소견을 보면 PAI-1농도와 체질량지수($r=0.466$, $p=0.007$) 및 C-펩타이드 ($r=0.517$, $p=0.012$)가 유의한 상관이 있었다.

4. 말초혈관질환의 위험인자 분석에서 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 체질량지수, Lp(a) 및 PAI-1이 말초혈관질환의 독립적인 위험인자로 나타났다.

결론: 이상의 결과 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 말초혈관질환의 발생에는 Lp(a) 및 PAI-1의 증가가 중요한 위험인자로 생각되며 향후 다른 인자와의

연관성 및 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

=Abstract=

Plasma Concentrations of Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1) and Lipoprotein(a) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with Peripheral Vascular Disease

Sung Jin Nam, M.D., Sung Rae Cho, M.D., Choo Sung Kim, M.D., Sang Gyun Woo, M.D.¹, Hee Jin Choi, M.D.¹, Sang Ki Kim, M.D.¹, Jae Hong Park, M.D.¹, In Kyu Lee, M.D.², Seong Bum Han, M.D.², Seung Yup Han, M.D.² and Chung Chul Kim, M.D.³

Department of Internal Medicine, Fatima Hospital, Masan, Korea

Department of Internal Medicine, Fatima Hospital, Taegu, Korea¹

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine²,

Department of Immunology, Kyungpook National University³, Taegu, Korea

Objectives: The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and lipoprotein(a) are considered as important fibrinolysis inhibitors. We evaluated PAI-1 and Lp(a) concentrations in Korean non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients with or without peripheral vascular disorder.

Methods: By using National Diabetes Data Group (NDDG) criteria as a diabetes mellitus diagnostic criteria, a total of 127 Korean NIDDM patients were selected. The ankle brachial index was measured by segmental volume plethysmography to diagnose peripheral vascular disease. We also examined clinical and biochemical parameters in NIDDM patients.

Results: The duration of diabetes, systolic and diastolic pressures was significantly higher in diabetic patients with peripheral vascular disease (Group 2) than in diabetic patients without peripheral vascular disease (Group 1).

The 24 hour urine microalbumin and PAI-1 levels in Group 2 were also significantly higher and the HDL-cholesterol level was lower than in Group 1.

There were significant correlations between the plasma level of PAI-1 and BMI ($r=0.466$, $p=0.007$) or C-peptide level ($r=0.517$, $p=0.012$). Multivariate logistic regression analysis showed that Lp(a) and PAI-1 are independent risk factors for peripheral vascular disease.

Conclusion: In the light of these results, it seems reasonable to suggest that high levels of PAI-1 and Lp(a) in NIDDM patients may play a role in the pathogenesis of peripheral vascular disease.

Key Words: Plasminogen activator inhibitor-1, Lipoprotein(a), Peripheral vascular disease, NIDDM

참 고 문 헌

- Kannel WB, McGee DL: *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. Circulation 59:8-13, 1979
- Vaughan DE: *Plasminogen activator inhibitor 1: molecular aspects and clinical significance*. J Thrombol 2:187-193, 1995
- Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S: *Elaboration of type 1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease*. Circulation 93:106-110, 1996
- Hamstein A, Wiman B, de Faire U, Blomback M: *increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young*
- survivors of myocardial infarction. N Engl J Med 313:1557-1563, 1985
- McCarty MF: *Hemostatic concomitants of syndrome X*. Med Hypotheses 44: 179-193, 1995
- Vague P, Raccah D, Scelles V: *Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome*. Int J Obes Relat Metab Disord 19(Suppl 1):S11-S15, 1995
- 김홍규, 김철희, 신은석, 김효정, 박중열, 홍성관, 지현숙, 이기업: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서의 혈중 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 농도 당뇨병 21:29-38, 1997
- Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F: *Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B*. Biochim Biophys Acta 575:63-70, 1979
- Harpel PC, Gordon BR, Parker TS: *Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin*. Proc Natl Acad Sci USA 86:3847-3851, 1989
- Steiner G: *Diabetes and atherosclerosis*. Diabetes 30(Suppl 2):1-7, 1981
- Maiello M, Boeri D, Podesta F, Cagliero E, Vichi M, Odetti P, Adezati L, Lorenezi M: *Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose*. Diabetes 41:1009-1015, 1992
- McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL: *Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients*. Diabetes 43:104-109, 1994
- Dean JD, Bishop A, Morgan R, Carolan G, Owens DR, Rees A: *Lipoprotein(a) in non insulin dependent diabetes mellitus*. Diabetic Nutr Metab 5:95-98, 1992
- Testa R, Bonfigil AR, Piantanelli L, Manfrini S, Testa I, Gregorio F: *Relationship between plasminogen activator inhibitor type-1 plasma*

- levels and the lipoprotein(a) concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Prac* 33:111-118, 1996
15. 박귀동, 김종태, 유형준, 김명준, 김기용: 도플러 혈류 측정기를 이용한 당뇨병환자에서 사지 혈류량 감소에 대한 고찰. *대한내과학회지* 28: 45-49, 1985
16. 박기락, 조성래, 한승엽, 임태형, 박진용, 박근용, 이인규, 한형원: 당뇨병환자의 말초혈관질환의 빈도와 위험인자에 대한 연구. *당뇨병* 19:313-319, 1995
17. 김지연, 김명수, 김정민, 박재홍, 이정훈, 양승원, 정동진, 정민영, 이태희: 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서 Lipoprotein(a)농도와 혈관합병증. *당뇨병* 22:65-73, 1998