

초기 제 2 형 당뇨병환자에서 심근 섬유화의 지표인 혈중 Carboxy-Terminal Propeptide of Type 1 Procollagen(PIP)과 좌심실 이완기능의 연관성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

임상현 · 윤호중 · 김성래 · 박철수 · 장기욱 · 승기배 · 김재형 · 홍순조 · 최규보

Relation between Serum Carboxy-Terminal Propeptide of Type 1 Procollagen(PIP), a Marker of Myocardial Fibrosis, and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Early Type 2 Diabetes Mellitus

Sang-Hyun Ihm, M.D., Ho-Joong Youn, M.D., Sung-Rae Kim, M.D., Chul-Soo Park, M.D., Ki-Yuk Chang, M.D., Ki-Bae Seung, M.D., Jae-Hyung Kim, M.D., Soon-Jo Hong, M.D. and Kyu-Bo Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : This study was designed to investigate whether the serum concentration of the carboxy-terminal propeptide of procollagen type I PIP, a marker of myocardial fibrosis, was related to the change of the ventricular filling dynamics in patients with early type 2 diabetes mellitus (DM). **Subjects and Methods :** Echocardiography was performed in 28 patients with type 2 DM and 32 age-matched healthy controls, ranging from 31-69 years of age, with normal left ventricular (LV) systolic function and ECG at rest. Subjects with diabetic complications, including microalbuminuria, nephropathy ($Cr > 1.3$ mg/dL), severe obesity ($BMI \geq 30$ kg/m²), LV hypertrophy (LV septal thickness and/or posterior wall thickness ≥ 12 mm on M-mode) and hypertension, were excluded. The serum concentrations of PIP and Transforming growth factor TGF- β 1 were measured by enzyme immunoassay methods. **Results :** The type 2 DM group had lower mitral (Type 2 DM vs. Control: 0.88 ± 0.28 vs. 1.17 ± 0.34 , $p < 0.01$) and tricuspid E/A ratios (1.15 ± 0.25 vs. 1.30 ± 0.25 , $p = 0.01$) than the control group. The level of serum PIP was higher ($p < 0.05$) in patients with type 2 DM than in the control group (131.1 ± 45.6 vs. 109.3 ± 32.5). The difference in the duration between transmitral forward (A) and pulmonary venous retrograde (Ar) waves (A-Ar) was considered an estimate of a passive diastolic function. A-Ar was inversely related with the serum PIP level in type 2 diabetes ($r = -0.43$, $p = 0.03$). **Conclusion :** These results show a relationship between the LV diastolic function and the serum concentration of PIP in early type 2 DM. These findings suggest that the determination of the serum level of PIP is a useful method for the screening and early diagnosis of myocardial fibrosis associated with DM. (Korean Circulation J 2005;35:500-506)

KEY WORDS : Diabetes mellitus ; Procollagen ; Myocardial fibrosis ; Echocardiography ; Diastole.

논문접수일 : 2005년 3월 2일

수정논문접수일 : 2005년 5월 6일

심사완료일 : 2005년 6월 23일

교신저자 : 윤호중, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 3779-1325 · 전송 : (02) 3779-2374 · E-mail : younhj@catholic.ac.kr

서론

당뇨병은 고혈압과 함께 심혈관질환의 주된 위험요소이며 국내에서도 그 유병률이 해마다 증가하고 있어, 그 중요성이 매우 높은 질환이다.¹⁾ 그런데 임상적으로 동맥경화나 관동맥 질환 및 심장판막질환 없이도 발생하는 독특한 형태의 심근증이 있어, 당뇨병 환자에서 주된 울혈성 심부전의 원인 질환으로 밝혀졌고 그 이전에 관한 연구가 진행되어지고 있다.²⁾³⁾ 이러한 당뇨병성 심근증은 초기에는 좌심실의 이완기 기능의 장애가 있는 후 수축기 기능장애, 이후 구혈율의 감소에 따른 심부전이 일어나는 과정을 겪게 되는 병이다.⁴⁾⁵⁾

과거 연구들을 통해 보면 고혈압이 없는 당뇨병 환자에서 좌심실 비후가 흔하고 좌심실 이완기 기능장애가 정상 대조군에 비해 많음이 밝혀졌다.⁶⁻⁸⁾ 그 이전에 관한 연구에 따르면 고혈당, 고인슐린혈증 및 AGE(advanced glycosylation end-products)와 같은 물질이 심근에 자극을 주어 심근의 섬유화를 일으켜 좌심실 비후 및 이완기 기능의 장애를 일으킬 것으로 생각하고 있다.⁹⁾¹⁰⁾

고혈압 환자에서 좌심실 비후는 심근세포의 비후와 함께 심근의 섬유화가 주된 요소임이 밝혀져 있다.¹¹⁾ 그에 따라 최근 고혈압 환자에서 심근의 섬유화를 정량화하려는 많은 시도를 하게 되었고 그 중 혈액을 통한 많은 생화학적 지표를 심근의 섬유화 정도와 연관시켜 보는 연구가 진행되었다. 그 중 TGF- β 1과 procollagen type I propeptide(PIP)가 고혈압 환자의 심근 섬유화 정도와 좋은 상관관계를 보였다.¹²⁾¹³⁾

동물연구에 의하면 당뇨병에 의한 심근의 섬유화 역시 고혈압과 마찬가지로 궁극적으로 TGF- β 1에 의한 섬유모세포(fibroblast)의 자극에 의해 콜라겐이 축적 되는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 그러므로 당뇨병 환자 역시 당뇨병에 의한 심근의 구조적 변화 및 기능의 변화에 TGF- β 1이 주된 역할을 하고 그에 따른 산물로 Type I collagen이 심근의 섬유화로 인해 축적 될 것으로 생각된다. 그러므로 당뇨병 환자에서도 심근 섬유화의 지표로 TGF- β 1과 PIP가 유용하게 쓰여질 것으로 생각되며 그에 대한 연구 보고가 저자들의 고찰에 따르면 없었다. 이에 본 저자들은 초기 제 2형 당뇨병 환자에서 심근 섬유화의 생화학적 지표인 PIP와 TGF- β 1이 좌심실 및 우심실의 이완기능의 변화와 관련성이 있는지 비교 분석해 보았다.

대상 및 방법

연구대상

5년이하의 유병기간을 지닌 제 2형 당뇨병 환자 중 단순 흉부 사진, 심전도가 정상이면서 심초음파상 판막 질환, 심근증, 좌심실 비후(심초음파 검사에서 심실 중격과/또는 심실 후벽이 12 mm 이상 되는 경우)의 증거가 없고, 좌심실 구혈율이 정상이면서 고혈압이 없는 31세부터 69세 환자를 대상

으로 하였다.

대상환자 중 신증(nephropathy, Cr>1.3 mg/dL)이나 기관지 폐질환이 있는 환자, 당뇨병성 합병증(망막증, 임상적 신경증, 24시간 미세단백뇨가 20 μ g/min 이상인 환자)이 있는 환자 및 고혈압 환자(진료실에 1주이상의 간격을 두고 2회에 걸쳐 방문하여 5분 간격으로 측정한 평균혈압이 수축기 혈압은 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압은 90 mmHg 이상인 환자, 혹은 과거에 혈압강하제 복용력이 있는 환자)는 제외하였다. 그리고 임상적으로 관동맥 질환을 배제하기 위해 관동맥질환 및 심근 경색증의 기왕력이 있거나 흉통이 있는 환자는 대상환자에서 제외하였다. 또한 대조군은 순환기 질환, 기관지 폐질환 및 다른 대사성 질환이 없는 정상인 중 대상 환자들과의 연령 및 체중을 감안하여 선택하였다.

연구방법

심초음파(Sonos 5500, Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts, USA)검사는 대상자를 검사용 침대에 양와위로 눕힌 자세에서 좌위로 하여 2.5 MHz 탐촉자를 환자의 좌경 흉부에 대고 흉골연 장축단면도, 단축단면도, 심첨부단면도를 시행하였다. 좌·우심실의 이완기능의 평가는 심첨부에서 승모판의 경우 승모판막 끝에 cursor를 위치시켰고, 삼첨판의 경우 역시 삼첨판막 끝에 cursor를 위치시켜 각각을 2 mm의 sample volume으로 간헐파형 도플러 심초음파도로 혈류를 기록하였다. 심첨부상에서 승모판과 삼첨판의 이완기 초기 최고혈류속도(E속도), 이완기 후기 최고혈류속도(A속도), 감속시간(DT: deceleration time) 및 좌심실 유출로와 승모판 혈류 사이에서 좌심실 등용적 이완기시간(IVRT: isovolumic relaxation time)을 최대 흡기와 호기시 측정하여, 그 평균값을 수치로 하였다. 그리고 좌심실의 이완기능 장애 정도를 측정하기 위해 승모판 이완기때 심방의 수축시 만들어지는 파형인 A파의 시간과 폐정맥 심방역파(atrial retrograde wave)인 Ar파의 시간의 차이(difference of A-Ar duration)를 구하였다.¹⁵⁾

좌심실의 구혈율(E/F)은 미국심초음파학회에서 권유하는 방법¹⁶⁾에 따라 modified Simpson's method로 좌심실 확장기말용적지수와 수축기말용적지수를 측정하여 구하였고, 우심실의 구혈율은 과거 다른 연구¹⁷⁾에서 시행한 방법과 같이 심첨부단면도에서 용적의 변화를 측정하여 계산하였다.

그리고 좌심실 질량지수는 area-length 방법¹⁸⁾을 이용하여 계산하였다.

각 대상자의 혈중 당, 크레아티닌, 총 콜레스테롤, 중성지방, HbA1c, fibrinogen, HS-CRP를 측정하였다.

심근 섬유화 지표의 정량적 분석

최대한 자극을 적게하여 정맥혈을 채취한 후 원심분리를 통해 혈장을 얻어 TGF- β 1과 PIP를 정량 분석을 할 때까지 -70℃의 냉장고에 보관하였다. 산성화를 통해 혈장을 활성

화한 후 생물학적으로 활성화된 TGF- β 1 단백질을 solid-phase TGF- β 1-specific sandwich ELISA(Quantitakin human TGF- β 1 ELISA, R & D System, Oxon, UK)를 사용하여 지침서의 방법에 따라 정량하였다.

콜라겐 합성을 반영하는 PIP는 monoclonal anti-human procollagen type I을 사용하여 precoated type 1 step sandwich enzyme immunoassay법(측정 범위: 10~640 ng/mL, 검출감도: 10 ng/mL, Takara bio, Shiga, JAPAN)에 따라 정량하였다.

TGF- β 1과 PIP값은 2번 측정하여 그 평균치를 수치로 하였다.

통계 및 데이터 분석

통계 분석은 SPSS software program(SPSS 10.0)을 이용하여 분석하여 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 대상환자인 제 2 형 당뇨병군과 대조군인 정상군간에서 성별의 비교는 chi square test를 이용하였고, 그 외 두 군간의 비교는 Student's t-test와 선형 회귀 분석을 이용하였다. 모든 분석에 있어서 p 값은 0.05 미만일 때 통계적 의의가 있다고 판정하였다.

결 과

연구 대상자의 임상적 특징

대상환자(제 2 형 당뇨병군: T2DM군) 28명의 평균연령은 52 \pm 11세로 남자는 10명(36%), 여자는 18명(64%)이었으며, 대조군(정상군: Control군) 32명의 평균연령은 48 \pm 9세로 남자는 15명(47%), 여자는 17명(53%)이었다.

제 2 형 당뇨병군(T2DM군)의 평균 당뇨의 이환 기간은 14.7개월(1~60개월)이었으며, 24시간 미세단백뇨의 평균은 10.1 \pm 6.6 μ g/min(정상범위<20 μ g/min)이었다.

제 2 형 당뇨병군과 정상군의 임상적 특징 중 나이, 성별, 체질량지수 및 혈중 크레아티닌, 총콜레스테롤, 중성지방 수치는 두 군간의 차이가 없었다.

그러나 혈중 당, HbA1c는 당뇨병군에서 정상군에 비해 높았다(Table 1).

Table 1. Patients' clinical characteristics

	Control (n=32)	T2DM (n=28)	p
Age (yrs)	48 \pm 9	52 \pm 11	NS
Gender	15/17	10/18	NS
(Men/women)(%)	(47/53)	(36/64)	
BMI (kg/m ²)	24 \pm 3	24 \pm 4	NS
Glucose (mg/dL)*	87 \pm 8	174 \pm 74	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	NS
Total cholesterol (mg/dL)	183 \pm 30	195 \pm 39	NS
Triglycerides (mg/dL)	128 \pm 62	136 \pm 72	NS
HbA1c (%)*	5.6 \pm 0.2	8.7 \pm 2.5	<0.023

BMI: body mass index, T2DM: type 2 diabetes mellitus, HbA1c: hemoglobin A1c. *: p<0.05

심초음파 결과(Table 2)

좌심실 질량 지수는 제 2형 당뇨병군과 정상군간에 차이가 없었으며 심실의 수축기능을 표시하는 좌·우심실의 구혈율에서도 두 군에 유의한 차이는 없었다.

좌심실 이완기능을 반영하는 승모판 유입 혈류의 도플러 심초음파 지표 중 E/A 비는 제 2 형 당뇨병군에서는 0.88 \pm 0.28 이었고, 정상군에서는 1.17 \pm 0.88로 두 군간의 유의한 차이를 보였으나(p=0.001), 감속시간(DT)은 두 군간의 차이는 없었다(205 \pm 42 msec vs. 189 \pm 52 msec). 좌심실 유출로와 승모판 혈류 사이에서 측정한 좌심실 등용적 이완기 시간(IVRT)도 제 2 형 당뇨병군과 정상군 사이에 차이는 없었다.

우심실 이완기능을 반영하는 삼첨판 혈류의 초음파 지표 중 E/A 비는 제 2 형 당뇨병군에서는 1.15 \pm 0.25이었고, 정상군에서는 1.30 \pm 0.25로 제 2 형 당뇨병군에서 정상군에 비해 유의하게 짧았으나(p=0.012), DT는 두 군간에 차이가 없었다(213 \pm 58 vs. 192 \pm 41 msec).

생화학적 지표 및 기타 결과(Table 3)

콜라겐 합성과 관련된 혈중 PIP를 비교한 결과 제 2 형 당뇨병군에서는 131.1 \pm 45.6 ng/mL로 정상군의 109.3 \pm 32.5 ng/mL에 비해 유의하게 높았다(p=0.039). 반면 또 다른 지표인 혈중 TGF- β 1은 제 2 형 당뇨병군은 69.2 \pm 53.7 ng/mL, 정상군은 58.8 \pm 31.5 ng/mL로 당뇨병군이 정상군에 비해 높은 경향은 보였으나 통계적 의의는 없었다.

일반적으로 심혈관질환의 발생과 관련된 염증 표식인자인

Table 2. Echocardiographic data

	Control (n=32)	T2DM (n=28)	p
LVMI (g/m ²)	72.8 \pm 14.5	77.1 \pm 27.2	NS
MV E/A ratio*	1.17 \pm 0.34	0.88 \pm 0.28	0.001
MV DT (msec)	189 \pm 52	205 \pm 42	NS
IVRT (msec)	93 \pm 11	100 \pm 14	NS
LV E/F (%)	66 \pm 4	65 \pm 4	NS
TV E/A ratio*	1.30 \pm 0.25	1.15 \pm 0.25	0.012
TV DT (msec)	192 \pm 41	213 \pm 58	NS
RV E/F (%)	49 \pm 3	48 \pm 4	NS
A-Ar (msec)	71.1 \pm 22.1	69.4 \pm 16.5	NS

LV: left ventricle, LVMI: LV mass index, MV: mitral valve, TV: tricuspid valve, DT: deceleration time, IVRT: isovolumic relaxation time, A-Ar: mitral A duration-pulmonary vein atrial reversal velocity duration, T2DM: type 2 diabetes mellitus. *: p<0.05

Table 3. Biochemical markers

	Control (n=32)	T2DM (n=28)	p
PIP (ng/mL)*	109.3 \pm 32.5	131.1 \pm 45.6	0.039
TGF- β 1 (ng/mL)	58.8 \pm 31.5	69.2 \pm 53.7	NS
Fibrinogen (mg/dL)*	297.4 \pm 54.5	377.1 \pm 87.7	<0.001
HS-CRP (mg/L)*	0.99 \pm 1.19	2.79 \pm 3.78	0.019
Microalbuminuria (μ g/min)	5.9 \pm 5.3	10.1 \pm 6.6	NS

PIP: procollagen type I propeptide, T2DM: type 2 diabetes mellitus, TGF: tissue growth factor, HS-CRP: high sensitive C-reactive protein. *: p<0.05

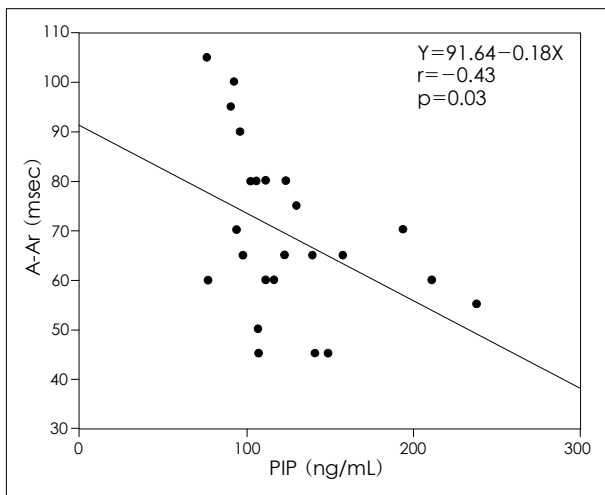


Fig. 1. Correlation between difference in duration of forward and retrograde A wave (A-Ar) and PIP in patients with type 2 diabetes. A-Ar: mitral A duration-pulmonary vein atrial reversal velocity duration, PIP: procollagen type I propeptide.

fibrinogen이나 HS-CRP값은 제 2형 당뇨병군이 정상군에 비해 높은 결과를 얻었으나 초기 신장손상을 의미하는 미세 단백뇨 정도는 두 군간에 차이가 없었다.

좌심실의 경직도, 즉 이완기능의 장애정도를 객관화하는 지표인 A-Ar값은 두 군간의 유의있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 제 2형 당뇨병환자에 국한하여 콜라겐 합성정도를 의미하는 PIP와 좌심실 이완기 장애정도를 의미하는 A-Ar값을 선형 회귀 분석한 결과, 서로 역의 상관관계를 보였다($r=-0.43$, $p=0.03$)(Fig. 1).

고 찰

우리나라에서도 제 2형 당뇨병의 유병률이 해마다 증가하고 있으며 그로인한 심혈관 합병증 역시 매년 증가하는 추세이다. 당뇨병환자에서 심부전의 원인이면서 중요한 질환인 당뇨병성 심근증의 정확한 병태생리에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 단지 초기에는 좌심실의 이완기능의 장애가 선행하고 그 후 수축기 기능의 장애를 일으켜 심부전을 일으킨다는 일련의 과정만 알려졌을 뿐이다.⁴⁾⁵⁾

그러나 당뇨병성 심근증의 원인으로 당뇨병에 의한 고혈당과 인슐린 저항성이 심장의 구조적 기능적 변화를 일으킬 것으로 생각하고 있다. 즉 만성적인 고혈당은 세포 단백질의 화학적 구성을 변화시켜 조직세포의 구조와 기능을 변화시킨다는 것이다.¹⁹⁾²⁰⁾ 그러한 변화는 세포영역에서 칼슘 수송이나 심근수축 단백질의 콜라겐 합성 억제나 지방산 대사의 장애를 일으키게 되고, 그로인하여 심근 세포는 비후되고 심근 섬유화는 진행되어 좌심실 이완기능의 장애가 발생한다는 것이다.³⁾ 이러한 좌심실 비후나 좌심실 이완기능의 장애는 당뇨병이 발생하기 전단계인 내당능 이상이 있거나, 당 조절이 잘 되는 당뇨병환자에서도 흔하게 관찰되었다.²¹⁾²²⁾ 그 외의

당뇨병성 심근증의 원인으로 추정하는 것은 당뇨병에 의한 산물인 AGE가 심장의 심근에 축적되어 심근증이 발생한다는 것이다. 동물실험에 따르면 당뇨병군에서 AGE 수용체의 발현이 증가되고 콜라겐의 교차결합이 증가할 뿐만 아니라 심근 섬유화의 증가 등이 관찰되었다.²²⁾ 이외에도 제 2형 당뇨병환자에서 당뇨병이 발생하기 전부터 당뇨병이 발생하는 과정을 관찰한 연구에 따르면 당뇨병이 발생하기 전단계에 이미 인슐린 저항성이 발생하고 이 시기에서부터 TGF- β 1의 발현이 증가하면서 심근세포 주변으로 섬유화의 증가가 관찰되었다. 그리고 심근섬유화의 증가에 따라 좌심실의 탄성이 감소하여 좌심실 이완기능의 장애를 초래하였다.¹⁴⁾ 즉 고혈당은 심장에 여러 가지 대사 이상을 일으켜 구조적 변화를 일으키는데 그 과정 중 최종적으로 TGF- β 1 증가에 의한 섬유모세포의 자극에 의해 심근 섬유화가 증가하고 그로 인하여 초기에 나타나는 것이 좌심실 이완기능의 장애이고 나아가서는 좌심실 비후가 일어날 것으로 생각된다.

이와 같이 당뇨병성 심근증의 초기 변화로 좌심실 이완기능의 이상이 발생하는데 심부전 증상이 없는 당뇨병환자에서 좌심실 이완기능의 장애는 Valsalva 조작을 이용한 도플러 심초음파를 시행해 보면 그 유병률이 60%까지 이른다는 보고도 있었다.⁸⁾ 그 만큼 당뇨병환자에서 당뇨병성 심근증의 유병률은 높은 편이므로 이에 대한 선별검사가 중요할 것으로 생각된다. 그러나 현재는 심초음파를 통한 이완기능의 평가외에는 다른 조기 선별검사법은 없는 실정이다.

고혈압 환자에서 역시 좌심실 비후가 흔하고, 이러한 좌심실 비후는 심근세포의 비후와 세포 주변의 심근 섬유화로 이루어졌다. 그 중 심근 섬유화가 원인이 되어 좌심실 이완기능의 장애를 일으키고 더 진행하면 심부전으로 진행할 수 있다.²²⁾ 이와 같이 고혈압에서도 심근의 섬유화가 중요한 역할을 하기 때문에 이를 초기에 알고자 하는 연구들이 진행되었다. 그 중에서 심근 생검과 가장 잘 연관성을 지닌 것이 심근 섬유화의 생화학적 지표라 할 수 있는데 그 중에서도 혈중 PIP와 TGF- β 1가 가장 연관성이 높은 생화학적 지표로 알려져 있다.¹³⁾²³⁾ 그 동안 고혈압 환자에서 심근 섬유화와 생화학적 지표의 연관성에 관한 연구는 많이 시행되어졌으나 당뇨병환자에서 심근섬유화와 생화학적 지표의 관련성에 관한 연구는 없는 실정이다.

그래서 본 저자들은 초기 제 2형 당뇨병환자에서 심근 섬유화의 지표로 고혈압 환자에서 유용하였던 혈중 PIP와 TGF- β 1이 좌심실 및 우심실 이완기능의 변화와 관련성이 있는지 비교 분석해 보았다.

당뇨병군은 이완기능이 5년 미만이고 미세단백뇨를 포함한 당뇨병성 합병증이 없는 초기 제 2형 당뇨병군을 대상으로 한 결과 정상인 대조군과 혈당 수치외에 기본 검사에서 차이는 없었으나 심혈관 질환의 발생과 연관된 염증 표식인자인 fibrinogen과 HS-CRP는 당뇨병군이 대조군에 비해 높은 결과를 얻었다. 이는 일반적으로 알려졌듯이 당뇨병군이

정상군에 비해 염증 표식인자가 증가되어 있으므로 향후 심혈관 합병증의 위험성이 높음을 부가적으로 알 수 있었다. 그리고 심초음파 결과에서 좌·우심실의 수축기능 및 좌심실 질량에는 두 군간에 차이가 없었으나, 좌심실과 우심실의 이완기능을 나타내는 좌심실과 우심실의 E/A비는 당뇨병군이 대조군에 비해 유의하게 낮았으며 이외에 DT나 IVRT도 통계적 의의는 없었으나 증가되는 경향을 보였다. 추가적으로 제 2형 당뇨병군과 정상군간의 좌심실과 우심실 이완기능 정도를 정상 이완기능과 relaxation abnormality으로 나누어 빈도의 차이를 살펴보았다. 그 결과 좌심실의 경우 relaxation abnormality의 빈도가 제 2형 당뇨병군에서 82%, 정상군에서 37%로 차이가 있었고($p=0.001$), 우심실의 경우 역시 제 2형 당뇨병군은 39%, 정상군은 6%로 유의한 차이를 보였다($p=0.004$). 즉 초기 제 2형 당뇨병군에서 정상인에 비해 이완기능의 장애가 보다 흔함을 알 수 있었다. 그리고 심근 섬유화의 생화학적 지표인 PIP는 당뇨병군에서 유의하게 증가하였으며 TGF- $\beta 1$ 역시 정상 대조군에 비해 증가되어 있었으나 통계적 의의가 없었다. 이와 같은 결과를 통해 보면 당뇨병군이 정상군에 비해 심근의 섬유화가 보다 증가되어 있음을 알 수 있었다. 그리고 심근 섬유화의 주된 부위인 좌심실의 이완기능 장애 정도와 생화학적 지표로 대변되는 심근 섬유화의 정도와의 관련성을 알아보기 위해 당뇨병군에 국한하여 좌심실 경직도를 나타내는 즉 좌심실의 이완기능을 객관화하는 지표인 A-Ar값(difference of A-Ar duration: mitral A duration-pulmonary vein atrial reversal velocity duration)과 심근섬유화의 생화학적 지표인 PIP값을 선형 회귀 분석해 보았다. 그 결과 A-Ar 값은 PIP값과 역의 상관관계를 보여 심근 섬유화의 생화학적 지표인 PIP값은 좌심실 이완기능의 장애 정도와 좋은 상관관계를 보였다. 이상의 결과로 심근 섬유화의 생화학적 지표인 PIP값은 당뇨병성 심근증의 조기 선별검사로 도플러 심초음파를 통한 이완기능의 평가와 더불어 유용하며 편리한 검사 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 논문은 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째로 본 연구에서는 심근 생검을 시행하지 않았다. 심근 섬유화를 정량화하는 가장 신뢰할 수 되는 방법은 심근 생검을 통해 심근의 섬유화를 특수 염색에 의해 정량화하는 방법이다. 그러나 심근 생검은 침습적 방법이므로 본 대상 환자들에게 적용할 수 없었다. 그러므로 이미 과거 연구들¹⁵⁾²⁴⁻²⁸⁾에서 다양한 심장질환에서 심근 섬유화의 생화학적 지표로서 입증된 TGF- $\beta 1$ 과 PIP를 이용하였으며 이러한 지표들이 심근 생검 소견과 좋은 예민도와 특이도를 보여 본 연구에서도 생화학적 지표를 사용하게 되었다. 두 번째로 심근 섬유화의 생화학적 지표인 TGF- $\beta 1$ 과 PIP는 심장에만 특이적인 지표가 아니다. 그러므로 본 저자들은 생화학적 지표가 올라갈 수 있는 상황을 배제하기 위해 급성 염증 소견이 있거나 관절염, 미세단백뇨나 혈뇨를 포함한 신장 질환 및 고혈압 등이 있는 환자들을

본 연구에서 제외하였다. 그러나 당뇨병환자에서의 PIP값은 과거 심근섬유화의 예측정도인 127 $\mu\text{g/L}$ 이상²⁹⁾ 증가되어 있어서 본 연구의 생화학적 지표는 어느 정도 신뢰할 수 있는 범주로 생각된다. 세 번째 제한점으로서 당뇨병환자에서 심기능에 가장 많은 영향을 미치는 관동맥질환을 배제하기 위해 본 연구대상 환자 모두에서 비침습적인 심부하검사나 핵의학검사 그리고 심혈관촬영을 시행하지 않았다. 그러나 이를 극복하기 협심증의 임상증상이 없고 심전도가 정상인 환자를 대상으로 하였다. 네 번째로 우심실의 이완기능의 평가는 호흡이나 폐질환에 의해서 많은 영향을 받는다. 그래서 본 저자들은 이를 극복하기 위해 호기와 흡기 모두 측정 후 그 평균치를 사용하였고, 모든 환자에서 흉부 X-선검사와 폐기능 검사를 시행하여 이에 대한 오류를 최소화하였다. 마지막으로 제 2형 당뇨병군과 정상군간에 심근섬유화의 지표인 PIP값에는 차이가 있었으나 A-Ar값에는 두 군간에 차이가 없었다는 사실이다. 일반적으로 A-Ar값은 LVEDP와 연관성이 좋아 좌심실 이완기능의 장애 정도를 평가하는 지표 중 하나이다. 이론적으로는 두 군간에 차이가 있어야 하나 그렇지 못하였는데 이에 대해서는 추후 추가적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 초기 제 2형 당뇨병환자에서 심근섬유화의 생화학적 지표로 쓰이는 PIP와 좌심실 이완기능의 장애 정도와의 관련성을 보여준 최초의 논문이다. 본 연구를 통해 PIP와 함께 TGF- $\beta 1$ 역시 당뇨병환자에서 증가되어 있었으며, 심근의 섬유화에 의해 2차적으로 나타나는 좌·우심실의 이완기능의 장애 역시 보다 많이 관찰 되었다. 그와 더불어 특히 좌심실 이완기능의 장애는 심근 섬유화의 생화학적 지표인 PIP와 좋은 상관관계를 보였다. 그러므로 당뇨병환자에서 흔한 당뇨병성 심근증의 조기 선별검사로 심초음파와 더불어 유용한 검사방법이라 할 수 있다. 추후 보다 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 진행되면 심초음파보다 간편한 방법인 ELISA kit를 이용한 간편한 검사를 통해 당뇨병성 심근증의 조기 선별검사 및 심근 섬유화의 조기 진단에 유용한 검사법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 및 목적 :

제 2형 당뇨병환자에서는 비교적 초기에서부터 좌심실의 이완기 기능의 장애가 발생하는데 이는 좌심실의 섬유화에 의한 좌심실의 경직성과 관련성이 있을 것으로 생각된다. 그러나 당뇨병에 의한 좌심실의 섬유화와 경직 정도는 심초음파를 통한 이완기 기능의 평가를 통한 간접적 지표외에는 알 수 있는 지표가 없는 실정이다. 그래서 본 저자들은 일반적으로 고혈압 환자에서 심근의 섬유화의 지표로 쓰이는 혈중 Carboxy-terminal Propeptide of Type 1 Procollagen (PIP)과 TGF- $\beta 1$ 를 이용하여 초기 제 2형 당뇨병환자에서

좌·우심실 이완기능의 변화와의 관련성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

단순 흉부 사진, 심전도가 정상이면 심초음파상 판막 질환, 심근증, 좌심실 비후의 증거가 없고 좌심실 구혈율이 정상이면 고혈압이 없는 31세에서 69세까지의 제 2 형 당뇨병환자 28명(평균연령: 52 ± 11 세, 남자: 10명, 여자: 18명)과 정상인 32명(평균연령: 48 ± 9 세, 남자: 15명, 여자: 17명)을 대상으로 도플러 심초음파를 승모판과 삼첨판에서 시행하였다. 이때 신증(Cr) > 1.3 mg/dL)이나 기관지 폐질환이 있는 환자, 미세단백뇨를 포함한 당뇨병성 합병증이 있는 환자는 제외하였다. 심초음파는 미국심초음파학회에서 권장하는 방법에 따라 각각의 너비와 폭을 측정하고 이완기와 수축기 기능을 측정하였다. 각각 환자 및 대조군에서 혈중 당, 지질, 크레아티닌 값 그리고 24시간 미세단백뇨, fibrinogen, HS-CRP를 측정하였고 ELISA를 이용하여 혈중 PIP와 TGF- $\beta 1$ 값을 측정하여 서로 비교하였다.

결 과 :

승모판과 삼첨판 유입 혈류의 도플러 심초음파 지표 중 승모판 E/A 비는 제 2 형 당뇨병군에서는 0.88 ± 0.28 이었고, 정상군에서는 1.17 ± 0.34 로 당뇨병군에서 더 낮은 경향을 보였고, 삼첨판 E/A 비는 제 2 형 당뇨병군에서는 1.15 ± 0.25 이었고, 정상군에서는 1.30 ± 0.25 로 당뇨병군에서 보다 낮은 경향을 보였다. 혈중 PIP값은 제 2 형 당뇨병군이 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의있게 증가되어 있었다(131.1 ± 45.6 vs. 109.3 ± 32.5 ; $p < 0.05$). 그리고 수동적인(Passive) 이완기능을 반영하는 승모판 전방 유입파인 A파와 폐정맥 역류파인 Ar파의 시간의 차이인 A-Ar값이 제 2 형 당뇨병군에서 심근 섬유화의 지표인 PIP와 역상관관계를 보였다($r = -0.43$, $p = 0.03$).

결 론 :

이러한 결과들을 통해서 초기 제 2 형 당뇨병환자에서 심근 섬유화 지표인 혈중 PIP값이 좌심실 이완기능과 밀접한 관련이 있음을 보였다. 그러므로 혈중 PIP값은 당뇨병성 심근증의 조기 진단으로 도플러 검사와 함께 유용한 검사방법이라 할 수 있다. 그리고 혈중 PIP값이 추후 당뇨병과 관련된 심근 섬유화의 조기 진단과 선별 검사에 유용한 검사가 될 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 당뇨병 ; Procollagen ; 심근 섬유화 ; 심초음파 ; 이완기능.

■ 감사문

본 연구는 가톨릭 의과대학 성가병원 임상의학연구비의 지원으로 이루어졌으며, 연구를 위해 도움을 주신 성가병원 임상의학 연구소의 이희진 선생님과 성모병원 순환기내과 연구원 박진실 선생님에게 감사드리고, 성가병원 심기능 검사실의 김재희, 박효영 간호사에게 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Gu K, Cowie CC, Harris MI. *Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults.* JAMA 1999;281:1291-7.
- 2) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. *New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.* Am J Cardiol 1972;30:595-602.
- 3) Bell DS. *Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease?* Diabetes Care 1995;18:708-14.
- 4) Jarrett RJ. *Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus.* Diabetes Metab Rev 1989;5:547-58.
- 5) Fein FS, Sonnenblick EH. *Diabetic cardiomyopathy.* Prog Cardiovasc Dis 1985;27:255-70.
- 6) Park IS, Kim CM, Chun SS, et al. *Early Doppler echocardiographic determination of left ventricular diastolic filling defect in adult onset diabetes mellitus.* Korean Circ J 1990;20:174-84.
- 7) Ihm SH, Park IS, Youn HJ, Kim JH, Hong SJ, Choi KB. *Impairment of right ventricular diastolic function in early type 2 diabetes.* Korean Circ J 2003;33:499-506.
- 8) Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. *Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.* Diabetes Care 2001;24:5-10.
- 9) Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. *Impact of diabetes on cardiac structure and function.* Circulation 2000;101:2271-6.
- 10) Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, van Bell E, Millaire A, DeGroot P. *Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome.* Cardiovasc Diabetol 2003;2:1.
- 11) Rossi MA. *Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans.* J Hypertens 1998;16:1031-41.
- 12) Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. *Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients.* Circulation 2001;104:286-91.
- 13) Laviades C, Varo N, Diez J. *Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage.* Hypertension 2000;36:517-22.
- 14) Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. *Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model.* Circulation 2000;101:899-907.
- 15) Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, et al. *Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy.* Circulation 2003;108:1455-60.
- 16) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. *Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
- 17) Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. *Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2002;39:1450-5.
- 18) Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. *Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr 1996;9:119-28.
- 19) Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. *Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part I. general concepts.* Circulation 2002;105:1727-33.
- 20) Young ME, McNulty P, Taegtmeier H. *Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part II. potential mechanisms.* Circulation 2002;105:1861-70.
- 21) Celentano A, Vaccaro O, Tammara P, et al. *Early abnormalities*

- of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol 1995;76:1173-6.*
- 22) Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. *A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. Circ Res 2003;92:785-92.*
 - 23) Lopez B, Gonzalez A, Varo N, et al. *Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Hypertension 2001;38:1222-6.*
 - 24) Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. *Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation 2002;105:2512-7.*
 - 25) Laviades C, Varo N, Fernandez J, et al. *Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. Circulation 1998;98:535-40.*
 - 26) Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. *Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. Circulation 2001;104:286-91.*
 - 27) Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. *TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. Hypertension 2002;40:136-41.*
 - 28) Ko JK, Kim NG, Kim MH, Chae JK, Koh CY. *The synthesis and distribution of TGF- β 1 in cardiac valves. Korean Circ J 1998;28:1161-7.*
 - 29) Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. *Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Circulation 2000;101:1729-35.*