

만성 신부전에서 맥압의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소, 예방의학교실*

한승혁 · 이상철 · 이정은 · 안성복* · 김범석 · 강신욱 · 이호영 · 한대석 · 최규현

〈요 약〉

배 경 : 고혈압은 만성 신부전을 악화시켜 말기 신부전으로 진행하게 하는 중요한 인자 중 하나이다. 맥압은 혈관의 경직도 (arterial stiffness)를 반영하는 하나의 지표로서, 특히 노인 환자들에게 있어 심혈관 질환의 위험인자로 알려져 있다. 동맥 혈관의 경직도가 증가할수록 사구체 여과율이 감소한다는 몇몇 보고가 있었다. 본 연구는 만성 신부전 환자에서 맥압의 임상적 의의와 이에 미치는 영향 인자들을 알아보고자 하였다.

방 법 : 2000년 1월부터 2000년 12월까지 본원 신장내과를 처음으로 방문한 모두 153명의 환자들을 대상으로 하였으며, 이들 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 만성 신질환은 MDRD 공식에 의해 산출된 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 이하로 정의하였고, 만성 신질환 5단계의 환자들은 대상에서 제외하였다. 본 연구의 일차 종결점은 처음 방문 시점부터 혈중 크레아티닌 수치가 두 배로 증가하는 시점으로 정의하였다.

결 과 : 기저치 임상적, 검사실 수치들을 바탕으로 다변수인자 분석을 시행한 결과 맥압은 만성 신질환의 진행에 각 각 독립적인 위험인자로 나타났다. 항고혈압제 치료 후 1년 뒤 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압은 각각 의미있는 감소를 보였다. 그러나, 마지막 추적 관찰시기 (평균 3.7년)에는 수축기 혈압은 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었고, 이완기 혈압은 통계학적으로 의미있는 감소를 보여, 결과적으로 맥압이 증가하는 소견을 보였다. 맥압은 연령과 공복시 혈당 그리고, 칼슘-인 산물이 증가할수록 증가하였고, 또한 빈혈이 심할수록, 사구체 여과율이 감소할수록 맥압이 증가하였다.

결 론 : 본 연구를 통하여 맥압은 만성 신질환의 악화를 예측할 수 있는 인자임을 알 수 있었다. 연령과 고혈압외에도, 빈혈, 인슐린 저항성, 칼슘-인 산물, 그리고 요독증 등은 만성 신질환 환자에 있어 맥압을 증가시킬 수 있는 중요한 인자들로 이러한 요인들을 교정해주는 것이 신질환 진행을 완화시켜 줄 수 있을 것으로 생각된다.

서 론

고혈압은 일반인들 뿐 아니라, 만성 신질환 환자에서도 흔히 볼 수 있으며, 고혈압의 유병률은 사구체 여과율이 감소할수록 더욱 높아진다¹⁾. 고혈압은 만성 신질환 환자에서 심혈관 질환의 위험인자일 뿐 아니

라, 만성 신질환을 악화시키는 중요한 인자 중 하나로 혈압을 잘 조절하면 신질환의 진행을 억제시킬 수 있다²⁻⁸⁾. Bakris 등⁴⁾은 수축기 혈압이 140에서 159 mmHg인 고혈압 당뇨병성 신증 환자들은 130 mmHg 이하인 환자에 비해 말기신부전으로 진행 할 확률이 높다고 보고하였다. Peterson 등⁵⁾이 보고한 MDRD 연구 (The Modification of Diet in Renal Disease Study)에 따르면 단백질이 소변으로 하루 1 g 이상 배출되는 환자에서는 125/75 mmHg 이하로, 단백질이 0.25에서 1 g 사이에서 배출되는 환자에서는 130/80 mmHg 이하로 조절하는 것이 신질환의 진행을 억

접수: 2006년 1월 5일, 승인: 2006년 2월 21일
책임저자: 최규현 서울특별시 시대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5422, Fax: 02)393-6884
E-mail: khchoi6@yume.yonsei.ac.kr

제한다고 하였다. 또한 신기능의 저하는 반대로 고혈압을 악화시킬 수 있는데, MDRD 연구에서 신기능의 감소는 고혈압을 악화시킨다고 하였으며, Riado 등⁹⁾이 보고한 유럽의 1,921명 만성 신질환 환자를 대상으로 한 연구에서도 신기능이 저하될수록 고혈압의 빈도는 높아진다고 하였다.

맥압은 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이로 정의하며, 이는 동맥의 경직도 (arterial stiffness)가 증가할수록 증가한다. 동맥의 경직도에 미치는 인자들로는 연령, 고혈압, 동맥경화의 진행 등이 있으며¹⁰⁻¹⁴⁾, 증가된 맥압은 심혈관 질환의 위험인자이고, 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다¹⁵⁻¹⁸⁾. 만성 신질환 환자에서도 심혈관 질환은 주요 사망 원인 중 하나이며, 이러한 환자들에게 있어 증가된 동맥의 경직도는 심혈관 질환의 위험인자로 밝혀졌다^{19, 20)}. 또한 사구체 여과율이 감소할수록, 동맥의 경직도가 증가한다고 하였으며, 반대로 동맥의 경직도가 심할수록 신질환 진행이 가속화 될 수 있다²¹⁻²³⁾. 그러나, 투석 전 만성 신부전 환자에게서 혈압이 미치는 영향은 주로 수축기 혈압에 관한 연구가 대부분이었고, 맥압과 신장기능과의 관계를 본 연구는 드물다. 따라서 본 연구는 만성 신부전 환자에서 맥압의 임상적 의의와 이에 미치는 영향 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터, 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신장내과 외래를 방문한 환자 중, 18세 이상으로 MDRD 공식에 의거한 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 만성 신질환 환자를 대상으로 하였다. 이중 사구체 여과율이 15 mL/min/1.73m² 미만인 만성 신질환 5단계 환자들은 대상에서 제외하였으며, 모두 153명의 환자를 연구대상에 포함되었다.

2. 방법

연구대상에 포함된 153명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들 환자들의 나이, 성별, 체질량지수, 원인 신질환, 당뇨 유무, 흡연 유무, 추적 관찰 기간, 혈압 등을 조사하였다. 혈압측정은 제 6차 Joint National Committee (JNC)의 지침에 근거하여

측정하였다²⁴⁾. 혈압은 한 명의 관찰자에 의해 수은 혈압계로 측정하였으며, 충분히 5분 동안 휴식을 취한 뒤 앉은 상태에서 심장 높이의 상완에 혈압계의 커프를 감고 청진기를 이용하여 첫번째 kottokoff 음이 들리는 시점을 수축기 혈압으로, 마지막으로 소리가 사라지는 시점을 이완기 혈압으로 측정하였다. 맥압은 이렇게 측정된 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이로 정의하였다. 이들 환자의 의무기록을 근거로 하여, 혈중 크레아티닌 (mg/dL), 24시간 요중 단백뇨 (g/day), 혈중 혈색소 (g/dL), 공복시 혈당 (mg/dL), 혈중 칼슘 (mg/dL), 혈중 인 (mg/dL) 등을 조사하였고, 환자들의 사구체 여과율은 MDRD 공식²⁵⁾을 이용하여 계산하였으며 그 공식은 다음과 같다.

MDRD GFR 공식

$$GFR = 170 \times Scr^{-0.999} \times BUN^{-0.170} \times SAlb^{-0.318} \times age^{-0.176}$$

(만일 여성인 경우 여기에 0.762를 곱한다)

Scr (serum creatinine) 혈중 크레아티닌 농도

BUN (blood urea nitrogen) 혈중 요질산 농도

SAlb (serum albumin) 혈중 알부민 농도

본 연구의 일차 종결점은 혈중 크레아티닌 농도가 두배로 상승하는 시점 (doubling serum creatinine)으로 정의하였고, 환자들의 위와 같은 기록들을 6개월, 1년, 그리고 혈중 크레아티닌 농도가 두 배로 증가하는 마지막 추적 관찰까지 조사하였다.

3. 통계학적 분석

모든 통계학적 수치는 평균치±표준편차로 표시하였다. 환자들의 수축기 혈압은 20 mmHg마다 4군으로, 이완기 혈압은 10 mmHg마다 3군으로, 그리고 맥압은 20 mmHg 마다 3군으로 나누어 각 군에서 어떠한 차이가 있는지 비교 분석하였다. 이때, 연속형 변수는 ANOVA 법을 이용하였고, 비연속형 변수는 Chi 검정법을 이용하였다. 맥압이 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 연령, 성별, 체질량지수, 흡연 유무, 당뇨 유무, 혈중 알부민, 혈중 혈색소, 혈중 칼레스테롤, 혈중 크레아티닌, 24시간 요중 단백질 등을 포함한 다변량 Cox regression을 시행하였다. 수축기 혈압과 맥압은 20 mmHg, 이완기 혈압은 10 mmHg의 증가에 따라 신기능 악화 정도에 차이가 있는지 알아보기 위하여, Kaplan-meier 분석을 이용하였으며, hazard ratio를 얻기 위하여 Cox regression 방법을 이용하였다. 환자들이 처음 내원하였을 때 얻어

진 기저치 수치와 6개월, 12개월, 그리고 마지막 추적 관찰시와를 비교할 때는 paired-t test를 이용하였고, 마지막 추적 관찰시 맥압에 영향을 미치는 인자들을 분석하기 위하여 상관분석법을 이용하였다. 이들 결과를 바탕으로 맥압에 대한 다중선형분석을 시행하여 맥압에 영향을 미치는 인자들을 알아보았다. 모든 수

치는 $p < 0.05$ 일 때에 통계학적으로 유의있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

2000년부터 2001년 12월까지 본원 신장내과 외래를 방문한 만성 신질환 환자 153명이 포함되었다. 환자들의 평균 연령은 56.3 ± 11.6 세였으며, 남자 75명, 여자 78명이었고, 이중 당뇨 환자가 48명, 고혈압 환자가 39명, 만성사구체신염 환자가 27명이었다. 처음 방문시 환자들의 평균 혈색소는 10.3 ± 1.4 g/dL, 혈중 크레아티닌 2.1 ± 0.6 mg/dL, 24시간 요중 단백뇨는 2.9 ± 1.5 g/일, MDRD 공식에 의한 사구체 여과율은 35.3 ± 10.3 mL/min/1.73m²이었다. 환자들의 평균 수축기 혈압은 152.4 ± 20.9 mmHg, 평균 이완기 혈압은 87.1 ± 12.4 mmHg였으며, 평균 동맥압 108.9 ± 13.4 mmHg, 평균 맥압은 65.8 ± 17.1 mmHg이었다 (Table 1).

2. 수축기 혈압에 따른 임상적 특성

수축기 혈압이 신장기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 환자들의 수축기 혈압을 20 mmHg마다 네 군으로 나누어 분류하였으며, 이들 각 군에서 처음 방문했을 때의 기저치 기록들에 차이가 있는지 알아보았다 (Table 2). 각 군에서 성별, 당뇨 유무의 차이는 없었으나 연령은 수축기 혈압 171 mmHg 이상인 군에서 나머지 세 군에 비해 유의하게 높았으며, 130 mmHg 이하군에 비해 131-150 mmHg, 151-170 mmHg인군에서 연령이 높아지는 경향은 있었으나 통계학적 의

Table 1. Clinical Characteristics (n=153)

Sex (male/female)	75/78
Age (years)	56.3 ± 11.6
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.2
Smoking	37/153 (24.2%)
Type of CKD	
DM	48 (31.4%)
HTN	39 (24.2%)
Chronic glomerulonephritis	27 (17.6%)
Others	19 (26.8%)
Mean follow up duration (months)	44.8 ± 12.9
Hemoglobin (g/dL)	10.3 ± 1.4
Calcium (mg/dL)	8.9 ± 0.5
Phosphorus (mg/dL)	4.4 ± 1.0
Fasting glucose (mg/dL)	97.1 ± 19.8
Albumin (g/dL)	3.6 ± 0.6
BUN (mg/dL)	31.6 ± 11.6
Creatinine (mg/dL)	2.1 ± 0.6
GFR (mL/min/1.73m ²)	35.3 ± 10.3
Total Cholesterol (mg/dL)	224.7 ± 74.2
Triglyceride (mg/dL)	172.1 ± 89.1
Uric acid (mg/dL)	6.8 ± 2.0
24 hour protein in urine (g/day)	2.9 ± 1.5
SBP (mmHg)	152.4 ± 20.9
DBP (mmHg)	87.1 ± 12.4
MAP (mmHg)	108.9 ± 13.4
Pulse pressure (mmHg)	65.8 ± 17.1

Table 2. Clinical Characteristics on Baseline Systolic Blood Pressure (SBP)

	≤ 130 (n=37)	131-150 (n=48)	151-170 (n=43)	≥ 170 (n=25)
Age	54.3 ± 12.7	55.8 ± 11.0	55.4 ± 11.6	$62.0 \pm 9.7^* \dagger$
Sex				
Male	21 (56.8%)	22 (45.8%)	18(41.9%)	14 (56.0%)
Female	16 (43.2%)	26 (54.2%)	25(58.1%)	11 (44.0%)
DM	9 (24.3%)	11 (22.9%)	17(39.5%)	11 (44.0%)
SBP (mmHg)	124.4 ± 7.9	$147.1 \pm 4.2^*$	$164.2 \pm 5.9^*$	$183.5 \pm 8.0^* \dagger$
S-Cr (mg/dL)	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	$2.3 \pm 0.6^*$	$2.2 \pm 0.6^*$
GFR (mL/min/1.73m ²)	39.1 ± 10.0	36.3 ± 9.8	$33.0 \pm 10.3^*$	$32.1 \pm 9.7^*$
24 hr protein (g/day)	2.5 ± 1.5	2.9 ± 1.5	2.9 ± 1.5	3.2 ± 1.5

* $p < 0.01$ vs SBP ≤ 130 mmHg, $\dagger p < 0.01$ vs SBP 131-150 mmHg and vs SBP 151-170 mmHg

미는 없었다. 혈중 크레아티닌 수치는 수축기 혈압 130 mmHg 이하인 군과 131-150 mmHg 군과는 차이가 없었으나, 151-170 mmHg 군, 그리고 171 mmHg 이상인 군에서는 130 mmHg 이하인 군과 유의한 차이를 보였으며, 131-150 mmHg 군, 151-170 mmHg 군, 그리고 171 mmHg 이상인 군 사이에서는 유의한 차이를 보이지는 않았다. 사구체 여과율 역시 수축기 혈압 130 mmHg 이하인 군과 131-150 mmHg 군과는 차이가 없었으나, 151-170 mmHg 군, 그리고 171 mmHg 이상인 군에서는 130 mmHg 이하인 군과 유의한 차이를 보였으며, 131-150 mmHg 군, 151-170 mmHg 군, 그리고 171 mmHg 이상인 군 사이에서는 유의한 차이를 보이지는 않았다. 24시간 단백뇨는 수축기 혈압이 높을수록 증가하는 경향을 보이나, 통계학적으로 유의하지는 않았다.

3. 이완기 혈압에 따른 임상적 특성

이완기 혈압을 10 mmHg마다 세 군으로 나누어

분류하였으며, 이들 각 군에서 처음 방문했을 때의 기저치 기록들에 차이가 있는지 알아보았다 (Table 3). 각 군에서 연령과 성별, 당뇨 유무의 차이는 없었으며, 혈중 크레아티닌, 사구체 여과율, 24시간 요중 단백량의 차이는 세 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 맥압에 따른 임상적 특성

맥압을 20 mmHg 마다 세 군으로 나누어 분류하였으며, 이들 각 군에서 처음 방문했을 때의 기저치 기록들에 차이가 있는지 알아보았다 (Table 4). 각 군에서 성별, 당뇨 유무의 차이는 없었으나, 맥압이 81 mmHg 이상인 군에서 나머지 두 군에 비해 연령이 유의하게 높았다. 혈중 크레아티닌 수치는 61-80 mmHg 군, 81 mmHg 이상인 군에서 맥압이 60 mmHg 이하인 군과 비교시 유의하게 높았다. 사구체 여과율은 61-80 mmHg 군, 81 mmHg 이상인 군에서 맥압이 60 mmHg 이하인 군과 비교시 유의하게

Table 3. Clinical Characteristics on Baseline Diastolic Blood Pressure (DBP)

	≤80 (n=56)	81-90 (n=43)	≥91 (n=54)
Age	57.7±11.3	54.8±11.1	56.2±12.4
Sex			
Male	28 (50.0%)	19 (44.2%)	28(51.9%)
Female	28 (50.0%)	24 (55.8%)	26(48.1%)
DM	19 (33.9%)	10 (23.3%)	19(35.2%)
DBP (mmHg)	74.0±6.8	88.5±2.8*	99.7±5.8* †
S-Cr (mg/dL)	2.1±0.5	2.0±0.5	2.2±0.6
GFR (mL/min/1.73m ²)	33.6±8.9	38.4±11.7	34.7±9.8
24 hr protein (g/day)	2.9±1.5	2.8±1.4	2.9±1.6

*p<0.01 vs DBP ≤80 mmHg, †p<0.01 vs DBP 81-90 mmHg

Table 4. Clinical Characteristics on Baseline Pulse Pressure (PP)

	≤60 (n=68)	61-80 (n=52)	≥81 (n=33)
Age	53.3±12.1	56.2±10.7*	62.9±9.3* †
Sex			
Male	34 (50.0%)	25 (48.1%)	16 (48.5%)
Female	34 (50.0%)	27 (51.9%)	17 (51.5%)
DM	16 (23.5%)	17 (32.7%)	15 (45.5%)
PP (mmHg)	49.2±11.7	73.1±5.8*	88.6±5.0* †
S-Cr (mg/dL)	1.9±0.4	2.3±0.6*	2.3±0.6*
GFR (mL/min/1.73m ²)	38.8±9.2	33.9±11.0*	30.5±8.5*
24 hr protein (g/day)	2.6±1.5	2.7±1.5	3.5±1.4*

*p<0.01 vs PP ≤60 mmHg, †p<0.01 vs PP 61-80 mmHg

낮았으며, 24시간 요중 단백의 양은 맥압이 60 mmHg 이하인 군에서는 61-80 mmHg 군과 비교하여 차이가 없었으나, 81 mmHg 이상인 군과 비교시 유의하게 단백뇨의 양이 적었다.

4. 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압이 신기능에 미치는 영향

연령, 성별, 체질량 지수, 흡연 유무, 당뇨 유무, 혈중 알부민, 혈중 혈색소, 혈중 콜레스테롤, 혈중 크레아티닌, 24시간 요중 단백량을 보정한 다변량 Cox proportional hazard analysis 결과, 맥압은 신기능 악화에 독립적인 위험인자로 나타났다 (Table 5). 수축기 혈압과 맥압을 20 mmHg의 증가에 따라 각각 4군, 3군으로, 이완기 혈압을 10 mmHg의 증가에 따라 3군으로 나누어 신기능 악화 정도에 차이가 있는지 알아보기 위하여, Kaplan-Meier 분석을, hazard ratio를 얻기 위하여 Cox proportional hazard analysis를 시행한 결과, 수축기 혈압과 맥압이 증가할수록, 신기능의 악화는 빨리 진행되었으나, 이완기 혈압기 혈압은 신기능 악화에 큰 영향을 미치지 못하였다 (Fig. 1-3, Table 6)

5. 추적 관찰시 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압

처음 방문 후, 12개월 후, 그리고 마지막 추적 관찰 때의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압, 맥압의 변화는 Fig. 4와 같다. 처음 기치치에 비해 12개월 때

Table 5. Impact of Pulse Pressure on Renal Progression, Multivariate Cox Proportional Hazard Analysis Adjusted for Variable Factors

	Hazard ratio (95%CI)	p-value
Sex	1.93 (0.99-3.75)	0.052
Age	1.02 (0.99-2.04)	0.198
BMI	1.04 (0.96-1.11)	0.346
Smoking	1.21 (0.66-2.22)	0.538
DM	2.03 (1.01-4.06)	0.046
Hemoglobin	0.74 (0.56-0.96)	0.024
Serum albumin	0.50 (0.31-0.82)	0.006
Total cholesterol	1.00 (0.99-1.00)	0.495
24 hour proteinuria	1.66 (1.38-2.00)	<0.001
Serum creatinine	4.02 (2.31-6.99)	<0.001
Pulse pressure	1.02 (1.00-1.04)	0.016

* p<0.01 vs DBP ≤80 mmHg

† p<0.01 vs DBP 81-90 mmHg

의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압, 맥압은 의의있게 감소하였다. 그러나 혈중 크레아티닌이 두 배로 상승하는 마지막 추적 관찰 때 (평균 3.7년)의 수축기 혈압은 12개월 추적 관찰시보다 상승하는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었고, 이완기 혈압은 통계학적으로 의미있게 감소하여 결과적으로 맥압

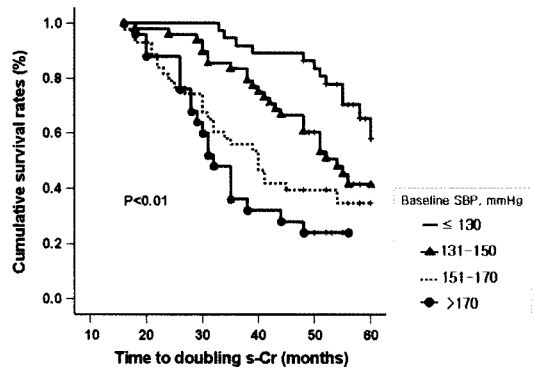


Fig. 1. The main outcome by Kaplan-Meier analysis on baseline SBP.

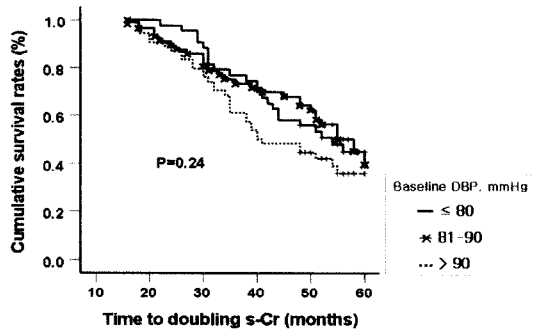


Fig. 2. The main outcome by Kaplan-Meier analysis on baseline DBP.

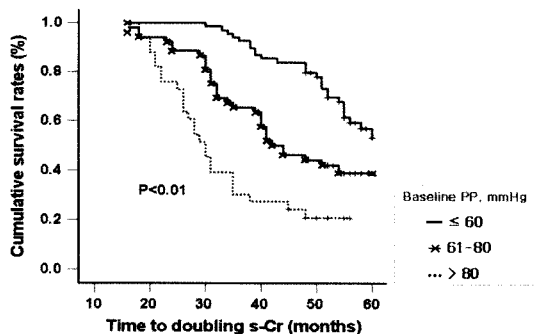
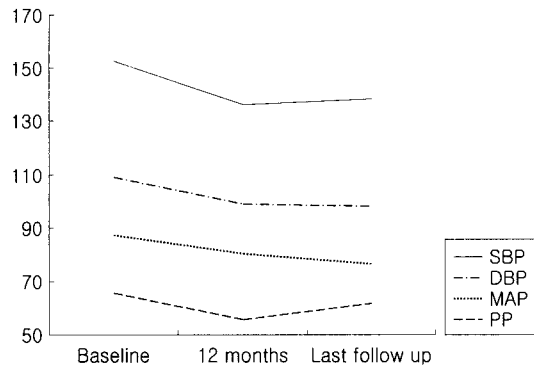


Fig. 3. The main outcome by Kaplan-Meier analysis on baseline PP.

Table 6. Renal Outcome Based on Baseline Blood Pressure

	No. of patients	Event (%)	Hazard ratio (95%CI)	p-value
SBP (mmHg)				
≤130	37	12 (32.4%)	1.00 (reference)	
131-150	48	26 (54.2%)	2.06 (1.04-4.08)	0.039
151-170	43	27 (62.8%)	3.42 (1.73-6.78)	<0.001
≥171	25	19 (76.0%)	5.14 (2.47-10.7)	<0.001
DBP (mmHg)				
≤80	58	28 (48.3%)	1.00 (reference)	
81-90	43	23 (53.5%)	1.03 (0.59-1.78)	0.928
≥91	54	33 (61.1%)	1.47 (0.89-2.43)	0.137
PP (mmHg)				
≤60	68	27 (39.7%)	1.00 (reference)	
61-80	52	31 (65.4%)	2.20 (1.31-3.70)	0.003
≥81	33	26 (78.8%)	5.25 (3.01-9.17)	<0.001



BP (mmHg)	Baseline	12 months	Last follow up (mean 3.7 years)
SBP	152.4±20.9	136.1±13.9*	138.2±13.2*
DBP	87.1±12.2	80.4±9.20*	76.3±9.5* [†]
MAP	108.9±13.5	98.9±9.0*	98.0±8.8* [†]
PP	65.8±17.1	55.7±13.3*	61.9±13.8* [†]
Number of antihypertensive agents	1.3±0.6	2.0±0.7*	3.1±1.0* [†]

*p<0.01 vs baseline, [†]p<0.01 vs 12 months

Fig. 4. Changes of BP from baseline to last follow up.

은 증가하였다 (Fig. 4).

6. 맥압에 영향을 미치는 인자

12개월 추적 관찰 때와는 달리 마지막 추적 관찰시에는 맥압이 오히려 증가하는 결과를 보여 이에 미치는 영향을 알아보기 위해, 처음 방문 시점과 1년 추적 관찰 후, 그리고 평균 3.7년의 기간인 마지막 추적 관

찰 시점간의 혈중 헤모글로빈, 칼슘-인 산물, 공복시 혈당, 사구체 여과율 등이 어떻게 변화하였는지 살펴 보았고, 이들 인자들과 맥압간에 상관 분석을 시행하였다. 처음 방문 때보다 마지막 추적 관찰 때에, 혈중 헤모글로빈 수치는 감소하였고, 칼슘-인 산물과 공복시 혈당은 증가하였으며, 공복시 혈당은 당뇨 환자를 제외하고도 의미있게 증가하였다 (Table 7). 이들 인자를 포함한 연령, 사구체 여과율과 맥압 간에 상관분석 결과, 맥압은 혈중 혈색소와 사구체 여과율이 낮을 수록, 연령, 칼슘-인 산물, 혈중 공복시 혈당이 증가할 수록 증가하였으며, 혈중 공복시 혈당은 당뇨 환자군을 제외하여도 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보였다. 이러한 인자들을 고려하여 시행한 다중선형분석 결과 연령, 당뇨, 빈혈, 칼슘-인 산물, 혈중 공복시 혈당, 사구체 여과율 등이 맥압에 영향을 미치는 인자들로 나타났다 (Table 8).

고 찰

고혈압은 만성 신부전에서도 흔히 볼 수 있으며 사구체 여과율이 감소할수록 고혈압의 유병률은 높아지고, 말기 신부전 환자들의 대다수에서 고혈압을 가지고 있다고 한다^{1, 26)}. 만성 신부전에서는 염분과 수분의 축적이 고혈압의 주된 원인이며, 그 외에도 교감신경계와 레닌 안지오텐신계의 활성화와 혈액내 NO 차단물질 등이 고혈압의 원인으로 알려져 있다²⁷⁾.

고혈압은 만성 신질환이 진행하면서 그 유병률이 높아지지만, 고혈압 자체가 신기능을 악화시킨다는 것

Table 7. Changes of Clinical Characteristics between Baseline and Last Follow up

	Baseline	Last follow up	p-value
Hemoglobin (g/dL)	10.3±1.4	9.1±1.5	<0.001
Fasting glucose (g/dL)			
All	97.2±19.9	103.5±18.0	<0.001
Non-DM	91.4±15.2	96.8±14.9	<0.001
CaXP product (mg ² /dL ³)	39.0±8.6	49.7±8.7	<0.001

Table 8. Multiple Linear Regression for Pulse Pressure

	Beta	p-value
Age	0.162	0.039
Smoking	-0.080	0.329
DM	0.161	0.044
Hemoglobin	-0.173	0.045
CaXP product	0.229	0.002
Fasting glucose	0.166	0.035
GFR	-0.183	0.030

은 여러 연구에서 밝혀졌으며, 고혈압을 잘 조절하는 것이 신질환의 진행을 억제시킨다는 여러 보고들이 있어 왔다²⁻⁸⁾.

맥압은 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이로 표현되며 동맥의 경직도가 증가할수록 증가한다. 최근 들어 맥압은 고혈압 환자뿐 아니라 말기신부전 환자에서도 심혈관 질환과 사망률의 위험인자로 보고되었다. 또한 몇몇 연구에서 동맥 경직도의 증가와 사구체 여과율 감소가 서로 연관되어 있다고 보고하였는데, 이는 신기능이 감소하면서 동맥의 경직도가 더 증가하는 원인일 수도 있으며, 반대로 증가된 동맥의 경직도 자체가 신기능을 악화시킬 수 있는 원인일 가능성도 있다. 국내에서는 권 등²⁸⁾이 관상동맥질환과 맥압이 신질환 진행에 관한 연구에서 증가된 맥압과 신기능과의 관계에 대한 보고를 하였으나, 맥압에 미치는 영향인자에 대한 분석을 본 연구는 드물다. 따라서 본 연구는 동맥의 경직도의 결과로 나타난 맥압의 증가가 신장기능 악화와 어떠한 관계가 있는지 알아보고자 하였으며, 투석 전 만성 신부전 환자에서 맥압의 증가에 미치는 영향들이 어떠한 것인지 알아보고자 하였다.

환자들의 수축기 혈압을 20 mmHg마다 4군으로, 이완기 혈압과 맥압은 각각 10 mmHg와 20 mmHg마다 3군으로 나누어 각 군에서 신장기능에 어떠한

차이가 있는지 보았다. 처음 방문하였을 때에 얻어진 자료들을 분석하였을 때, 수축기 혈압이 높았던 군에서 혈중 크레아티닌이 높았고, 사구체 여과율이 낮았다. 그러나, 24시간 요중 단백뇨의 양은 혈압이 높을수록 많은 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다. 본 연구가 정상 신기능을 가진 환자를 대상으로 한 연구가 아니었고, 사구체 여과율이 15 mL/min/1.73m² 이상 60 mL/min/1.73m² 미만인 만성 신질환 3, 4단계인 환자들을 대상으로 한 것으로 만성 신질환이 진행할수록 고혈압의 유병률이 높아진다는 점을 고려하면, 연구 관찰 초기부터 혈압의 차이에 따라 신기능의 차이가 있었던 원인으로 생각된다. 이러한 결과와 마찬가지로 맥압의 차이에 따른 3군에서도 유사한 결과를 보였으나, 이완기 혈압에 따른 신기능의 차이는 없었으며, 맥압이 가장 높았던 81 mmHg 이상인 군에서는 60 mmHg 이하인 군에 비해서 24시간 단백뇨량도 많았다. 비록, 맥압이 높았던 군에서 단백뇨량이 많았고, 혈중 크레아티닌 수치가 높았으나, 연령, 성별, 체질량 지수, 흡연 유무, 당뇨 유무, 혈중 알부민, 혈중 혈색소, 혈중 콜레스테롤, 혈중 크레아티닌, 24시간 요중 단백뇨 등을 보정하여 다변량 Cox hazard ratio analysis를 시행하였을 때에도 맥압은 신기능 악화에 의미있는 위험인자로 밝혀져, 맥압이 신기능 악화에 미치는 영향은 크다고 할 수 있을 것으로 생각된다. 이는 수축기 혈압의 차이에서도 같은 결과를 보였으나 이완기 혈압에 따른 차이는 없었다. 이를 다시 Kaplan-Meier 분석과 Cox hazard ratio analysis를 통한 분석에서도, 수축기 혈압과 맥압이 높을수록 혈중 크레아티닌이 두 배로 상승하기까지의 시간이 짧았으며, hazard ratio가 점점 증가함을 알 수 있었다. 그러나, 이완기 혈압은 신장기능 악화를 예측하는데 위험인자로 나타나지는 않았다. 이는 Bakris 등⁴⁾의 보고가 일치하는데, Bakris 등은 제2형 당뇨병 환자 1,513명을 대상으로 한 the Reduction of

Endpoints in NIDDM (non-insulin-dependet diabetes mellitus) With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) Study를 다시 분석한 연구에서 수축기 혈압이 신장기능악화와 말기 신부전으로의 진행, 그리고 사망률에 유의한 예측인자임을 보고하였고, 맥압이 높을수록 당뇨병성 신증이 빨리 진행함을 보고하였다. 그러나, 이 연구에서도 이완기 혈압은 신증 진행의 위험인자로 나타나지는 않았다.

Franklin 등²⁹⁾은 이완기 혈압의 경우 동맥의 순응도 (compliance)가 떨어지면 55세 이상의 환자에서 심혈관 질환의 위험을 잘 예측하지 못한다고 보고하였다. 이와 마찬가지로 이완기 혈압은 신질환의 진행을 예측하는 위험인자로서는 그 가치가 떨어질 가능성이 있다.

또한, 본 연구에서는 맥압이 신기능 악화에 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다. 현재까지 연구에서 동맥의 경직도가 사구체 여과율과 연관이 있다는 사실은 많은 연구에서 보고되었다. Gosse 등²¹⁾은 치료하지 않은 고혈압 환자에서 동맥의 경직도는 혈중 크레아티닌 농도와 유의한 상관관계를 보인다고 하였으며, Mourad 등²²⁾은 고해상도 에코-도플러를 이용하여 측정된 대동맥의 PWV가 높을 수록 사구체 여과율이 감소되는 음의 상관관계를 보임을 보고하였다. 동맥의 기능은 크게 연결 (conduit) 기능과 완충 (dampening) 기능 두 가지로 나누어 볼 수 있다³⁰⁾. 연결 (conduit) 기능은 혈류가 말초 조직과 장기에 대사 요구량에 따라 충분히 전달되는 것을 말하며, 완충 (dampening) 기능은 간헐적인 좌심실 수축으로 인한 심박출량과 압력의 진동을 완화시켜주고 이러한 동맥의 pulsatile한 혈류를 완만한 흐름으로 바꾸어주는 것을 말한다. 이러한 동맥의 기능은 동맥이 심박출량에 따라 충분히 확장되고, 맥압은 낮아야 원활하게 유지가 된다.

따라서 동맥의 경직도가 심할수록 이러한 동맥의 기능은 감소하게 되며 말초 조직과 기관의 혈류공급은 원활하지 못하게 된다. 아직까지 실험적으로 맥압과 신장 구조와 기능에 대해 규명한 연구는 드물다. 현재까지의 임상 연구들도 거의 대부분 수축기 혈압과 신기능 악화에 대한 연구가 대부분 이었고, 맥압과 신기능의 악화에 대한 연구는 앞서 언급한 RENAAL 연구 정도일 뿐이다. 이론적으로 고혈압이 사구체 혈액역학에 영향을 미치듯이 pulsatile한 압력 역시 사구

체 미세혈관 구조에 영향을 미침으로써 신기능을 악화시킬 수 있을 것이다.

본 연구에서 처음 방문 후 1년까지의 혈압의 변화를 관찰하였을 때, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압 모두에서 처음 방문 때보다 의미있게 감소하였다. 그러나, 마지막 추적 관찰 때까지 혈압변화를 추적 관찰하였을 때 수축기 혈압은 통계학적으로 의미는 없었으나 상승하는 경향을 보였고, 이완기 혈압은 통계학적으로 의미있게 감소하여, 결과적으로 맥압의 증가가 관찰되었다. 대부분 만성 신질환 환자들에게서 나타나는 고혈압의 형태는 수축기 고혈압이라는 보고들이 있다³¹⁻³³⁾. Anderson 등³¹⁾은 사구체 여과율 90 mL/min/1.73m² 이하인 만성 신질환 환자들의 혈압을 측정할 결과 고립성 수축기 고혈압은 35%였으나, 고립성 이완기 고혈압은 7%에 불과하였다고 보고하였으며, London 등³²⁾도 혈액투석을 받고 있는 환자에서 나타나는 고혈압의 형태는 수축기 고혈압이 많았고, 이완기 혈압은 오히려 정상 또는 감소되어 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 처음 방문시 측정된 평균 수축기/이완기 혈압도 152.4/87.1 mmHg로써 수축기 고혈압의 형태를 보였다. 이러한 고혈압은 추적 관찰기간 동안 비교적 잘 조절이 되었으나, 1년 추적 관찰시에 비해 마지막 추적 관찰 시에 수축기 혈압은 약간 증가하는 경향을 보였다. 이는 만성 신질환이 진행하면서 수축기 고혈압의 형태가 좀 더 뚜렷하게 나타났기 때문인 것으로 생각된다. 실제로 본 연구의 환자들에게서 사용된 항고혈압제의 수가 만성 신질환이 진행하면서 점점 늘어났는데, 이는 비록 처음에 혈압이 조절이 되었다 하더라도 만성 신질환이 진행하면서 혈압도 더 상승하였기 때문에 혈압조절을 위해 항고혈압제를 추가적으로 사용했기 때문인 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 수축기 혈압의 증가와 함께 이완기 혈압은 감소되었고, 따라서 맥압은 증가하는 결과를 보였는데, 이러한 결과의 원인으로 가능한 것은 만성 신부전의 진행에 따른 동맥 경직도의 증가를 생각해 볼 수 있다. 앞서 언급한 Gosse²¹⁾와 Mourad 등²²⁾이 보고한 연구결과들에 의하면 신기능이 감소와 동맥의 경직도는 증가는 서로 상관관계가 있으므로, 반대로 신기능이 감소하면서 동맥의 경직도가 증가하여 수축기 혈압의 증가와 이완기 혈압의 감소, 따라서 맥압의 증가를 초래할 수 있을 것으로 생각된다.

동맥 경직도에 영향을 주는 인자³⁴⁾들로 나이, 고혈

압, 흡연, 동맥경화의 진행, 신기능 감소 등이 알려져 있다. 만성 신질환 환자에게서 동맥의 경직도에 영향을 주는 인자에 대한 많은 연구가 보고되었다. 나이, 혈압, 맥박수, 동맥경화 등과 같이 잘 알려진 인자들 외에도, 만성 신질환에서는 빈혈, 혈중 PTH 농도, 혈중 칼슘, 인 농도, 인슐린 저항성 등이 보고되었다.

본 연구에서도 연령, 빈혈, 칼슘-인 산물, 혈중 공복 시 혈당 등이 만성 신질환 환자에게서 맥압에 영향을 미치는 인자들로 나타났다.

Abdelfatah 등³⁵⁾은 혈액투석을 받고 있는 말기 신부전 환자들에게서 빈혈은 맥압의 차이를 크게 하는 인자로 보고하였으며, Sapojnikov 등³⁶⁾은 아직 투석을 받고 있지 않는 만성 신질환 환자를 대상으로 erythropoietin으로 빈혈을 교정한 후, 맥압의 감소와 동맥의 순응도가 향상됨을 보고하였다.

빈혈은 심박출량과 맥박수를 증가시켜 궁극적으로는 동맥의 경직도를 악화시키므로, 빈혈의 치료가 동맥 경직도를 향상시키는데 도움이 된다고 할 수 있다. 그러나, erythropoietin의 사용은 혈압과 헤마토크릿을 증가시켜 shear stress를 증가시킴으로써 오히려 동맥의 경직도의 증가를 가져올 수 있다. 본 연구에서도 연구관찰기간 동안 erythropoietin을 사용한 환자들이 있었으나, 사용량이 가변적이었고, 처음부터 환자 대조군 연구를 진행하지 않아 실제로 erythropoietin 사용에 따른 맥압의 변화를 관찰하지는 못했다.

만성 신질환 환자들은 요독증으로 인한 인슐린 저항성 증가를 보인다. Defronzo 등³⁷⁾은 만성 신질환 환자들에게서는 간보다는 말초조직에서의 포도당 섭취 저하가 인슐린 저항성의 주원인이라 보고하였고, Shinohara 등²³⁾은 투석을 시행받지 않는 당뇨가 아닌 만성 신부전 환자들의 동맥 경직도에 관한 연구에서 Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)를 이용한 인슐린 저항성과 동맥 경직도와와의 상관 관계를 보고하였다. 인슐린 저항성은 혈관내피능 장애를 유발하여, 궁극적으로 동맥 경직도를 증가시킬 수 있다. 본 연구에서는 후향적 조사이기는 하나, 8시간 금식 후 측정된 공복시 혈당이 맥압의 정도와 유의한 상관 관계를 보였다. 이는 당뇨를 제외한 비당뇨군을 따로 분류하여 상관분석을 시행하여도 유의한 상관 관계를 보여, 인슐린 저항성이 동맥 경직도를 증가시킬 수 있다는 것을 간접적으로 시사한다. 그러나, 인슐린 저항성으로 공복시 혈당이 증가할 수는 있지만, 공복시 혈

당만으로 인슐린 저항성을 대표하는 지표로 단정짓기에는 다소 무리가 있다. 비록 일부 연구에서 공복시 혈당도 동맥의 경직도와 상관관계가 있음을 보고한 바가 있으나^{22, 40)}, Shinohara 등²³⁾의 연구와 같이 좀더 인슐린 저항성을 잘 반영하는 HOMA-IR, 또는 insulin clamp test 등과 같은 방법으로 시행하는 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

Guerin 등³⁸⁾은 투석환자들에게서 동맥의 석회화가 동맥 경직도와 관련 있음을 보고하였고, Haydar 등³⁹⁾은 electron beam CT (EBCT)를 이용하여 관상동맥의 석회화 정도를 점수로 계산한 후 이 점수가 PWV와 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다. 이러한 연구들은 동맥의 석회화가 동맥의 경직도를 증가시킬 수 있음을 말해준다. 본 연구에서도 칼슘-인 산물은 신질환이 진행하면서 증가하였으며, 이는 맥압의 증가와 유의한 상관관계를 보였다. Safar 등⁴⁰⁾은 이러한 동맥 경직도의 증가의 첫 번째 시발점으로 신부전이라는 모델을 제시하였는데, 이 보고에서는 고혈압이 동맥의 경직도를 증가시키고, 신질환을 악화시킬 뿐 아니라, 신장자체도 신질환이 진행함으로써 인이 축적되고, 칼슘-인 산물의 조직 침착으로 인해 동맥 경직도를 증가시킴으로써, 고혈압을 악화시켜 이러한 관계가 서로 악순환을 이룬다고 하였다. 그러나 본 연구에서 살펴본 칼슘-인 산물의 수치가 기저치에 비해 상승하긴 하였으나, $49.7 \pm 8.7 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 로 비교적 낮게 유지가 되었는데 이는 칼슘이 함유된 인결합제의 사용 때문으로 생각된다. 칼슘 복용량 역시 말기 신부전에서 동맥 경직도와 맥압을 증가시키는 인자로 보고되어³⁸⁾, 칼슘 복용량에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에 포함된 환자에서 인결합제 사용이 일정치 않았고, 칼슘 복용량과 복용기간이 달라 이를 연구분석에 포함시키기에는 어려웠다. 또한 intact PTH 역시 칼슘-인 산물에 영향을 미칠 수 있어 이에 대한 조사가 필요하나 본 연구에 포함된 환자들에게서 intact PTH 검사한 환자들이 많지 않았고, 시행한 시기가 각기 달라 분석에 포함시키기에는 어려웠다.

동맥의 경직도를 완화시키기 위해 혈압조절, 동맥경화의 위험인자 교정 등도 중요하지만, 만성 신질환 환자들에게서는 그 외에도 위에서 언급한 인자들을 교정해주는 것이 필요하다. Safar의 이론⁴⁰⁾에 따르면 고혈압과 동맥 경직도, 그리고 신장기능의 악화는 어느

한 방향으로만 진행되는 원인, 결과 관계가 아니라, 서로 영향을 미치는 악순환의 고리를 이루므로, 다각적인 관점에서 가역적인 원인을 교정해주는 것이 필요하다. 최근 ACE 저해제, 또는 안지오텐신 수용체 차단제, statin, peroxisome proliferator alpha receptor-gamma (PPAR- γ) agonist와 같은 약제들은 항염증작용이 있음이 밝혀졌으며, 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있다는 보고들이 있다⁴¹⁻⁴³. 따라서, 만성신질환 환자에서도 고혈압 조절, 빈혈의 교정, 칼슘, 인 수치의 적극적인 조절 뿐 아니라, ACE 저해제, 또는 안지오텐신 수용체 차단제, statin, peroxisome proliferator alpha receptor-gamma (PPAR- γ) agonist와 같은 약제를 적극적으로 사용하는 것이 동맥의 경직도를 감소시키고, 신질환 진행억제에 도움이 될 것이라 생각된다.

= **Abstract** =

Clinical Implications of Pulse Pressure in Chronic Kidney Disease

Seung Hyeok Han, M.D., Sang Cheol Lee, M.D.
Jung Eun Lee, M.D., Song Vogue Ahn, M.D.*
Bum Suk Kim, M.D., Shin Wook Kang, M.D.
Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.
and Kyu Hun Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine,
The Institute of Kidney Disease,
Department of Preventive Medicine*,
Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Background : Arterial hypertension is one of the major factors for progression to end stage renal disease (ESRD) in chronic kidney disease (CKD). Pulse pressure, which stands for arterial stiffness, is a well known risk factor for cardiovascular disease, especially in old patients. A few reports showed that increased arterial stiffness is associated with decreased glomerular filtration rate (GFR). The aim of this study is to investigate the effects of pulse pressure on renal outcome in CKD patients.

Methods : Total 153 patients were included who visited our institution for the first time between January 2000 and December 2000. Patients' medical records were reviewed retrospectively. CKD was defined as GFR by MDRD equation less than 60 mL/min/1.73m². Patients with CKD 5 were excluded. The primary end point of this study for progression

of renal disease was doubling serum creatinine.

Results : On multivariate analysis based on base-line clinical and laboratory data, pulse pressure was an independent risk factor for progression of CKD. Antihypertensive treatment for 1 year (since the first visit) decreased both systolic and diastolic blood pressure (BP) significantly, and pulse pressure as well. At the end of follow up of 3.7 years (mean), while systolic BP tended to increase slightly, diastolic BP was persistently decreased. Consequently, pulse pressure was further widened compared to that of 1 year. Pulse pressure was positively correlated with age, fasting glucose, and calcium phosphorus product (CPP) whereas it was negatively correlated with hemoglobin and GFR.

Conclusion : This study shows that pulse pressure is a good predictor for renal outcome in CKD. Besides age and hypertension, anemia, fasting glucose, CPP and uremia can adversely affect pulse pressure in CKD. Therefore, BP control and correction of those factors are recommended to attenuate the progression of CKD. (*Korean J Nephrol* 2006; 25(3):401-412)

Key Words : Systolic blood pressure, Pulse pressure, Chronic kidney disease

참 고 문 헌

- 1) Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A : Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41:1-12, 2003
- 2) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group : Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-2431, 2002
- 3) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317:703-713, 1998
- 4) Barkis GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM; for the RENAAL Study Group : Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy.

- Arch Intern Med* **163**:1555-1565, 2003
- 5) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Arch Intern Med* **123**:754-762, 1995
 - 6) Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF: Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidney Int* **35**:670-674, 1989
 - 7) Alvestrand A, Gutierrez A, Bucht H, Bergstrom J: Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* **3**:624-631, 1988
 - 8) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; for the Collaborative Study Group: Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* **16**:2170-2179, 2005
 - 9) Rido N, Luno J, Garcia d V, Gomez F, Tejedor A, Valderrabano F: Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **16**(suppl 1):70-73, 2001
 - 10) Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A: Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* **104**:783-789, 2001
 - 11) Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, Krumholz HM: Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* **88**:980-986, 2001
 - 12) Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ: Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* **17**:237-244, 1999
 - 13) Liu ZR, Ting CT, Zhu SX: Aortic compliance in human hypertension. *Hypertension* **14**:129-136, 1989
 - 14) Safar ME: Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Hypertension* **44**:121-122, 2004
 - 15) Safar ME: Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol* **15**:258-263, 2000
 - 16) Benetos A, Rucnichi A, Safar ME, Guize L: Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* **32**:560-564, 1998
 - 17) Millar JA, Lever AF: Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension* **36**:907-911, 2000
 - 18) Glynn RJ, Cahn CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH: Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* **160**:2765-2772, 2000
 - 19) Blacher J, Guerin A, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* **99**:2434-2439, 1999
 - 20) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **12**:2117-2124, 2001
 - 21) Gosse P, Safar ME: Arterial stiffness and plasma creatinine in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertension* **18**:1140-1145, 2005
 - 22) Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME: Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* **59**:1834-1841, 2001
 - 23) Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y: Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* **65**:936-943, 2004
 - 24) Joint National Committee on prevention detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* **157**:2413-2446, 1997
 - 25) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* **39**(2 Suppl 1):S1-S266, 2002
 - 26) Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG: Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* **115**:291-297, 2003
 - 27) Anderson MJ, Agarwal R: Etiology and management of hypertension in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* **89**:525-547, 2005
 - 28) 권순길, 김상현, 이정익, 서장원, 장재원, 김순배, 박정식: 관상동맥 질환 및 맥압이 신부전 진행에 미치는 영향. *대한신장학회지* **22**:313-320, 2003
 - 29) Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic

- patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham heart study. *Circulation* **96**:308-315, 1997
- 30) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H: Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1713-1724, 2002
- 31) Andersen MJ, Khawandi, W, Agarwal R: Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* **45**:994-1001, 2005
- 32) London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME: Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens* **16**:1931-1938, 1998
- 33) Agarwal R: Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Sem Dial* **16**:208-213, 2003
- 34) Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA: Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis* **45**:965-977, 2005
- 35) Abdelfatah AB, Motte G, Ducloux D, Chalopin JM: Determinants of mean arterial pressure and pulse pressure in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* **15**:775-779, 2001
- 36) Sapojnikov M, Veksler A, Yagil Y, Kogan J, Turkot S, Boris G, Oren S: Hemodynamic effects of anemia correction by recombinant human erythropoietin in predialysis patients with renal failure. *Ren Fail* **27**:199-203, 2005
- 37) Defronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R: Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* **67**:563-568, 1981
- 38) Guein AP, London GM, Marchiasì SJ: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **15**:1014-1021, 2000
- 39) Haydar AA, Covic A, Colhou H: Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* **65**:1790-1794, 2004
- 40) Safar ME, London GM, Plante GE: Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* **43**:163-168, 2004
- 41) Schonbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors. Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* **109**(suppl II):II-18-II-26, 2004
- 42) Beckmana J, Raji A, Plutzky J: Peroxisome proliferator activated receptor gamma and its activation in the treatment of insulin resistance and atherosclerosis: issues and opportunities. *Current Opinion in Cardiology* **18**:479-485, 2003
- 43) Fliser D, Buchholz B, Haller H; for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* **110**:1103-1107, 2004