

## 지속성 외래 복막투석 환자에서 혈관내피세포 기능이상에 대한 영양상태 및 만성 염증의 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소\*

이정은 · 장태익 · 박정탁 · 이승철 · 최훈영\* · 강신욱\*  
최규현\* · 이호영\* · 차봉수 · 이현철 · 한대석\*

### 〈요 약〉

**목적** : 심혈관계 질환은 말기신부전증 환자에서 가장 흔한 사망 원인으로 알려져 있고, 최근 연령, 고혈압, 당뇨, 지질대사 이상 등 외에 혈관내피세포 기능이상, 영양불량, 만성 염증 등과 같은 비전통적인 위험인자들에 대한 관심이 높아지고 있다. 이에 본 연구에서는 지속성 외래 복막투석을 시행 받고 있는 말기신부전증 환자에서 혈관내피세포의 기능이상에 대한 영양상태 및 만성 염증의 영향을 알아보려고 하였다.

**방법** : 신촌 세브란스병원에서 지속성 외래 복막투석을 시행 중인 말기신부전 환자 75명을 대상으로 도플러 초음파를 이용한 상완동맥의 flow-mediated vasodilation (FMD) 및 nitroglycerine-mediated vasodilation (NMD), 그리고 hsCRP, IL-6, 영양상태를 평가하여 이들 간의 상관 관계들을 분석하였다.

**결과** : 전체 75명을 SGA 점수에 따라 정상 영양상태를 보이는 환자군과 영양실조상태를 보이는 환자군으로 나누어 비교하여 보았을 때 영양실조군에서 혈청 알부민 ( $3.7 \pm 0.4$  vs.  $3.4 \pm 0.3$  g/dL,  $p < 0.005$ )이 유의하게 낮았으며, IL-6 ( $6.71 \pm 3.29$  vs.  $12.59 \pm 11.22$  pg/mL,  $p < 0.05$ )는 유의하게 높았으나 FMD는 정상 영양상태를 보이는 환자보다 영양실조군에서 의미있게 낮았다 ( $11.37 \pm 4.93$  vs.  $8.41 \pm 4.23\%$ ,  $p < 0.05$ ). 또한 hsCRP 농도가 3 mg/L 이상으로 증가한 군과 3 mg/L 미만인 군으로 나누어 비교하였을 때, hsCRP 농도가 증가한 군에서 체질량 지수가 유의하게 증가되어 있었으며 ( $25.9 \pm 3.5$  vs.  $23.9 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>), 공복시 혈당도 유의하게 높았다 ( $105.8 \pm 22.3$  vs.  $93.3 \pm 11.4$  mg/dL). 그러나 고밀도지단백 콜레스테롤은 hsCRP 농도가 낮은 군에서 의미있게 높았다 ( $37.4 \pm 9.3$  vs.  $45.3 \pm 12.9$  mg/dL). 한편 FMD는 각각  $7.35 \pm 4.23\%$ ,  $11.57 \pm 4.76\%$ 로 hsCRP 농도가 증가한 군에서 유의하게 낮았다. 다중 회귀분석을 시행한 결과 평균 hsCRP 농도가 FMD에 독립적으로 영향을 미치는 인자로 나타났다.

**결론** : 이상의 연구결과로 복막투석 환자에서 만성 염증은 영양실조 상태나 혈관내피세포 기능이상과 밀접하게 연관되어 있으며, 이는 죽상경화증의 발생 및 진행에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

### 서 론

접수: 2004년 7월 26일, 승인: 2004년 9월 9일  
책임저자: 한대석 서울특별시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5419, Fax: 02)393-6884  
E-mail: dshan@yumc.yonsei.ac.kr

심혈관계 및 기타 혈관계 질환들은 투석환자에 있어 사망률의 50%를 대변하는 가장 흔한 원인질환이다<sup>1)</sup>. 고혈압, 당뇨, 흡연, 지질대사이상과 같은 흔히 알려져 있는 위험인자만으로는 투석환자들에서의 심

혈관계 질환에 의한 높은 사망률을 설명하기에는 불충분하여<sup>2, 3)</sup> 최근 혈관내피세포 기능이상, 영양불량, 만성 염증 등과 같은 비전통적인 위험인자들의 역할에 대한 관심이 높아지고 있다. 이런 심혈관 질환의 초기 단계가 되는 죽상경화증의 진행에 혈관내피세포 기능이상 및 염증이 중요한 병인으로 알려져 있는데 여러 견해들은 죽상경화증을 혈관내피세포의 기능이상 및 염증의 조합으로 일어나는 역동적이면서도 진행적인 과정으로 간주하고 있다<sup>4-9)</sup>.

혈관내피세포는 혈액동학적 변화를 감지하여 여러 물질을 합성함으로써 반응을 보이는데, 혈관의 항상성은 혈관내피세포로부터 유도되는 여러 요인들 사이의 균형에 의해 유지되며 이 균형이 파괴되면 염증성 매개 물질들이 방출되어 죽상경화반의 생성 및 진행이 일어나게 된다. 따라서 혈관내피세포의 손상은 죽상경화증의 초기 단계가 되며 아울러 죽상경화증이 진행함으로써 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환과 같은 여러 성인병을 유발하게 된다. 이에 혈관내피세포 기능이상을 평가하기 위한 노력 뿐만 아니라 혈관내피세포 기능에 영향을 미치는 인자들에 대한 많은 연구가 진행되고 있으며, 이 중 영양실조 및 만성 염증이 죽상경화증의 발생과 밀접한 관련이 있다는 보고들이 있다<sup>4, 6, 8, 9)</sup>.

정상인 뿐만 아니라 말기신부전증 환자에서도 C-reactive protein (CRP) 농도의 증가가 심혈관계 질환의 증가와 관련이 있음이 증명되어 있으며<sup>10, 11)</sup> 증가된 CRP가 관상동맥질환<sup>12)</sup>, 뇌졸중<sup>13)</sup>, 말초동맥 질환<sup>14)</sup> 등을 포함한 심혈관계 질환에 대한 중요한 염증성 표지자의 역할뿐 아니라 죽상혈전생성에 직접적으로 관여한다고 보고되고 있다<sup>15)</sup>. CRP는 죽상경화증과 그로 인한 사망의 가장 강력한 예측인자로 알려져 있고<sup>16-18)</sup> Interleukin-6 (IL-6)는 전구 염증 사이토카인으로 급성 염증반응을 일으켜 CRP의 합성을 유도한다. 또한 최근 보고에 의하면 투석 환자에서 증가된 IL-6 농도가 사망 및 영양실조와 관련되어 있다고 주장되고 있다<sup>19, 20)</sup>.

염증 뿐만 아니라 영양상태 또한 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미쳐 전혈전성 과정 (prothrombotic process)에 기여를 한다고 하는데<sup>21)</sup>, 지속성 외래 복막투석 환자에서의 영양상태는 이환율 및 사망률을 결정하는 주요 인자로 알려져 있다<sup>17, 18)</sup>. Young 등은 지속성 외래 복막투석 환자의 33% 정도의 환자가 경

도에서 중등도의 영양실조를 보이고 8% 정도가 중증의 영양실조 상태에 있는 것으로 보고하였다<sup>22)</sup>. 또한 복막투석 환자에서 혈액투석 환자들보다 영양실조의 유병률이 더 많은 것으로 보고되고 있는데<sup>23, 24)</sup> 이런 영양실조의 원인으로 부족한 식이 섭취, 단백질 및 아미노산 대사 장애, 동반된 합병증, 이화 호르몬의 증가, 아미노산, 단백질 등의 투석과정에서 손실 그리고 지질대사장애 등이 알려져 있다<sup>25)</sup>.

영양상태에 대해서 평가할 수 있는 지표에 대한 여러 연구가 진행되어 왔는데 혈청 알부민, prealbumin, 콜레스테롤, 크레아티닌 등의 생화학적 지표들이 있으며 인체계측법, 주관적 영양상태 평가 (subjective global assessment, SGA)법<sup>26)</sup> 등도 있다.

이 중 주관적 영양상태 평가법은 임상적으로 유용한 평가법으로 많이 사용되어져 왔고 혈청 알부민 또한 영양상태를 반영할 수 있는 가장 의미있는 인자로 보고되어 왔으나<sup>27, 28)</sup> 최근에는 유의하지 않다는 보고도 있다<sup>29)</sup>. 신부전 환자 중 저알부민혈증이 있는 군에서 혈청 내 CRP 및 tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )와 같은 염증반응 인자가 상승되어 있는 것으로 보아 영양상태 뿐만 아니라 만성 염증에 의해서도 혈청 알부민 농도가 감소될 수 있음을 알 수 있으며<sup>16)</sup> 이것은 만성 염증이 영양상태에 영향을 미칠 수 있다는 것을 제시한다.

최근 혈관내피세포 기능을 평가하기 위해 methacholine과 sodium nitroprusside를 혈관내로 국소 주입하여 혈류를 측정하는 방법과 도플러 초음파를 이용한 상완동맥의 flow-mediated vasodilation (FMD)를 측정하는 방법, 미세압력측정기를 이용하여 pulse wave를 측정하는 방법 등 여러 방법이 이용되고 있는데 이 중 비침습적이며 위험도가 낮은 방법으로 일시적인 혈관폐색을 일으킨 후 초음파로 상완동맥의 FMD를 측정하는 방법이 보편화되고 있다. 비침습적인 FMD를 통하여 혈관내피세포 기능에 대한 연구가 근래 많이 시행되고 있는데 Thambyrajah 등은 투석을 시작하기 전 환자들에서 혈관내피세포 기능이상의 유병률이 높다고 보고하였으며<sup>30)</sup> Guldener 등은 혈액투석 환자에서 고콜레스테롤혈증, 흡연, 고혈압 등과 상관없이 FMD가 손상되어 있다고 밝혔으며<sup>31)</sup> 또한 복막투석 환자에서도 혈관내피세포 기능이 손상되어 있다고 보고하였다<sup>32)</sup>.

심혈관계 질환이 말기신부전증 환자에서 사망의 주

원인이고 이의 발병에 만성 염증과 혈관내피세포 기능이상이 관여함이 여러 연구결과에서 밝혀짐에 따라 혈관내피세포 손상정도를 비침습적인 방법으로 확인하고 이의 진행에 영향을 미치는 위험인자를 조기에 발견하여 예방하고 적극적으로 치료하는 것이 말기신부전증 환자에 있어 심혈관계 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 것으로 생각되고 있다.

본 연구에서는 지속성 외래 복막투석을 시행하고 있는 말기신부전 환자를 대상으로 도플러 초음파를 이용하여 상완동맥의 FMD를 측정하고 동시에 만성 염증의 표지자로서의 high sensitivity C-reactive protein (hsCRP)와 IL-6를 측정하고 대상 환자의 영양상태를 조사하여 이들 환자에서 영양상태와 염증반응이 혈관내피세포 기능이상에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 세브란스병원 신장내과에서 6개월 이상 복막투석을 시행 받고 있는 30세 이상 75세 이하의 환자 75명을 대상으로 하였다. 대상 환자 중 최근 2개월 이내에 전신감염 (발열, 백혈구증다증)이 있었던 환자 및 복막투석과 관련된 감염 (출구 염증, 복막염)이 있었던 환자는 제외하였다. 또한 최근 2개월 내에 statin 계열의 약물이나 aspirin 등의 약물을 복용한 환자도 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 임상적 특성 및 생화학적 검사

본 연구는 단면적 연구로, 대상 환자들의 동의하에 생화학적 검사 및 상완동맥 초음파를 시행하였다. 임상기록을 토대로 원인 신질환, 투석기간, 흡연경력을 조사하였고 신장, 체중, 혈압, 체질량 지수 (body mass index, BMI) 및 혈압을 측정하였다. 생화학적 검사는 FMD 검사 당일 혈색소, 헤마토크릿, 크레아티닌, 총콜레스테롤 (total cholesterol, TC), 중성지방 (triglyceride, TG), 고밀도지단백 콜레스테롤 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 칼슘, 인, 혈청 알부민을 측정하였다. 모든 생화학적 검사는 12시간 이상 금식한 후 채혈하였고, 총콜레스테롤과 중성지방은 효소법을 이용하여 Hitachi 736-40 자동분

석기로 측정하였고, HDL-C는 선택적 억제제와 촉진제를 사용한 직접측정법 (selective inhibition and direct enzymatic method, Daichii, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며, 저밀도지단백 콜레스테롤 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)은 Friedewald 공식 ( $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/5$ )을 이용하여 계산하였다.

#### 2) 염증반응의 지표

만성염증을 나타내는 지표로서 hsCRP 및 IL-6를 측정하였고 FMD 검사 당일 12시간 이상 금식한 후 채혈하였다. 당일 hsCRP 외에 대략 2년 간 3개월 간격으로 시행한 (평균 3, 4회 정도) hsCRP의 평균값 (average hsCRP)을 계산하여 구하였다.

hsCRP는 nephelometry (dade Behring, Germany) 방법으로, IL-6은 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, R&D Systems, Europe, Abingdon, Oxon, UK) 방법으로 측정하였다.

#### 3) 영양상태의 평가

영양상태 평가를 위해서 Detsky 등이 보고한 SGA 방법을 이용하였다<sup>26)</sup>. 평가 항목으로는 체중 감소, 식욕부진 정도, 구토와 같은 소화기 증상 및 환자의 근육 소실과 피하지방의 소실 정도, 부종의 유무를 종합적으로 판정하여 점수화하였다.

점수가 6-7점일 경우 정상 영양 상태 (A), 4-5점일 경우 경도 및 중등도의 영양실조 (B), 1-3점은 중증의 영양실조 (C)로 분류하였다.

#### 4) 상완동맥 도플러 초음파를 이용한 혈관내피세포 기능 평가

혈관내피세포 기능이상의 평가를 위하여 도플러 초음파 (GE, LOGIQ 9, U.S.A)를 이용하여 상완동맥의 FMD를 시행했다. 모든 환자는 앙와위 자세에서 5분간의 휴식을 취한 후 안정 상태에서 검사를 받았다. 상완동맥의 FMD는 도플러 초음파를 이용하여 전주와의 근위 5-10 cm 부위에서 기저 상완동맥 내경을 측정 후 cuff를 감고 수축기 혈압보다 50 mmHg 높게 5분간 유지한 다음 cuff를 풀고 60초 후에 상완동맥의 내경을 측정하였다. 모든 검사치는 3번 측정 후 평균값으로 계산하였으며 상완동맥의 내경 측정시 심전도를 기록하면서 후기 이완기시 내경을 측정하였다. 그리고 나서 10분 간의 간격을 둔 후 다시 상완동맥 내경의 기저치를 측정하고 설하 니트로글리세린 (nitroglycerin) 0.6 mg을 투여 5분 후 상완동맥 내경

을 측정하여 nitroglycerine mediated vasodilation (NMD)에 대한 값을 구했다. FMD 값은 다음의 공식을 사용하여 구하였다.

$$FMD (\%) = \frac{(RH-EDD) - (B-EDD)}{B-EDD} \times 100$$

$$NMD (\%) = \frac{(N-EDD) - (B-EDD)}{B-EDD} \times 100$$

B-EDD: baseline end-diastolic diameter

RH-EDD: end-diastolic diameter during reactive hyperemia

N-EDD: nitroglycerine-induced end-diastolic diameter

FMD: flow-mediated vasodilation

NMD: nitroglycerine-mediated vasodilation

### 3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS (Window release 11.0) package를 이용하여 수행하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 연구결과의 측정치는 평균±표준오차로 나타냈으며 각 군간의 통계학적 비교는 Students' t-test를 이용하여 비교하였으며, SGA 및 FMD에 영향을 미치는 위험인자의 분석에는 다중 회귀분석을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성 및 생화학적 특징

대상 환자는 총 75명으로 평균 82.5±47.0개월 동안 지속성 외래 복막투석을 시행한 환자들이었다. 대상 환자의 남녀 비는 35:40이었으며 평균 연령은 50.5±11.4세이었다. 10명 (13%)은 관상동맥 질환 및 뇌졸중, 심부전 등을 포함한 심혈관계 합병증을 동반하였다. 평균 체질량 지수는 24.3±3.1 kg/m<sup>2</sup>, 평균 수축기 혈압은 147.1±19.0 mmHg이었다. 환자의 영양상태를 반영한 SGA상 49명 (65%)은 정상 영양상태이었으나 24명 (32%)은 경도 및 중등도의 영양실조 상태이었으며 2명 (3%)은 중증의 영양실조 상태였다

생화학적 검사 결과 알부민은 3.6±0.4 g/dL, 공복시 혈당은 96.5±15.7 mg/dL, TC은 190.9±34.9 mg/dL, TG는 173.5±133.3 mg/dL, HDL-C는 43.4±12.4 mg/dL, LDL-C는 112.9±37.7 mg/dL이었다. FMD 검사 당일 시행한 hsCRP는 5.71±19.45 mg/L, 최근 2년 내에 시행한 hsCRP의 평균값인 average hsCRP는 3.93±6.82 mg/L, IL-6은 8.56±7.09 pg/

mL이었다.

혈관내피세포 기능평가상 상완동맥내경 기저치의 평균값 (B-EDD)은 4.25±0.83 mm이고 혈류매개 혈관 확장시의 평균값 (RH-EDD)은 4.68±0.86 mm, 설하 nitroglycerine 투여 후 혈관내경의 평균값 (N-EDD)은 4.94±0.86 mm이었고, FMD의 평균값은 10.49±4.93%, NMD의 평균값은 16.90±7.56%였다 (Table 1). 또한 정상인 30명을 대상으로 시행한 FMD 및 NMD의 평균값은 각각 16.64±4.86%, 22.78±5.97%이었다.

### 2. 영양상태에 따른 환자군 간의 임상적 특성 및 생화학적 검사의 비교

SGA에 의한 영양상태를 기준으로 정상 영양상태를 보이는 환자군 (1군)은 49명 (65%), 중등도 및 중증의 영양실조 환자 (2군)은 26명 (35%)였다. 임상적 특성 중 연령과 투석기간이 영양실조군에서 높았으나 유의한 차이는 없었다. 생화학적 검사 중 TC, TG, HDL-C 및 LDL-C는 두 군간의 의미있는 차이는 없었으며 hsCRP (2.45±4.66 vs. 12.75±34.51 mg/L) 및 평균 hsCRP (3.23±5.42 vs. 5.75±9.58 mg/L)도 영양실조군에서 높은 경향을 보이었으나 의미있는 차이는 아니었다. 그러나, 알부민은 영양실조군에서 유의하게 낮았으며 (3.7±0.4 vs. 3.4±0.3 g/dL, p<0.005), IL-6는 영양실조군에서 유의하게 높았다 (6.71±3.29 vs. 12.59±11.22 pg/mL, p<0.05). 한편 FMD는 영양실조군에서 유의하게 낮았으나 (11.37±4.93 vs. 8.41±4.23%, p<0.05), NMD는 두 군간에 유의한 차이가 없었다 (18.00±7.92 vs. 14.51±6.75%)(Table 2).

### 3. hsCRP 농도에 따른 환자군 간의 임상적 특성 및 생화학적 검사의 비교

대상환자를 hsCRP 농도에 따라 hsCRP 농도가 증가한 군 (≥3 mg/L, 1군)과 hsCRP가 정상인 군 (<3 mg/L, 2군)으로 나누어서 비교하였다. 성별, 투석기간, 수축기 동맥압, 혈색소, 헤마토크릿, 혈청 알부민, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나, 연령이 1군에서 54.6±12.4세, 2군에서 49.3±10.7세로 hsCRP 농도가 증가한 군에서 유의하게 높았으며 체질량 지수도 각각 25.9±3.5 kg/m<sup>2</sup>와 23.9±2.8 kg/m<sup>2</sup>으로 hsCRP 농도가 증가한 군에서 유의하게 증가되어 있

**Table 1. The Clinical, Biochemical Characteristics & Brachial Artery Sonography Parameters of Subjects (n=75)**

|                                      | Mean        | Median (range)      |
|--------------------------------------|-------------|---------------------|
| Age (years)                          | 50.5±11.4   | 50 (31-75)          |
| Sex (M:F)                            | 35:40       |                     |
| CAPD duration (months)               | 82.5±47.0   | 71 (7-198)          |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.3±3.1    | 23.9 (18.9-35.3)    |
| SAP (mmHg)                           | 147.1±19.0  | 142.5 (110-200)     |
| Cause of ESRD                        |             |                     |
| Chronic glomerulonephritis, n (%)    | 25 (33%)    |                     |
| hypertension, n (%)                  | 22 (29%)    |                     |
| Others, n (%)                        | 5 (7%)      |                     |
| DM, n (%)                            | 2 (3%)      |                     |
| Unknown (%)                          | 21 (28%)    |                     |
| Hemoglobin (g/dL)                    | 10.3±1.4    | 10.3 (7.0-13.7)     |
| Hematocrit (%)                       | 30.4±4.3    | 30.4 (21.0-39.7)    |
| Creatinine (mg/dL)                   | 13.5±3.5    | 12.9 (6.6-21.8)     |
| Albumin (g/dL)                       | 3.6±0.4     | 3.6 (2.3-4.6)       |
| Fasting glucose (mg/dL)              | 96.5±15.7   | 94.0 (71.0-154.0)   |
| Total cholesterol (mg/dL)            | 190.9±34.9  | 189.0 (117.0-264.0) |
| Triglyceride (mg/dL)                 | 173.5±133.3 | 145.0 (41.0-863.0)  |
| HDL cholesterol (mg/dL)              | 43.4±12.4   | 39.0 (26.0-93.0)    |
| LDL cholesterol (mg/dL)              | 112.9±37.7  | 113.2 (4.4-191.8)   |
| Calcium (mg/dL)                      | 9.5±1.0     | 9.4 (6.4-13.1)      |
| Phosphate (mg/dL)                    | 4.8±1.2     | 4.7 (2.1-8.2)       |
| hsCRP (mg/L)                         | 5.71±19.45  | 0.98 (0.16-46.90)   |
| average hsCRP (mg/L)                 | 3.93±6.82   | 1.30 (0.16-37.75)   |
| IL-6 (pg/mL)                         | 8.56±7.09   | 7.07 (1.79-48.98)   |
| B-EDD (mm)                           | 4.25±0.83   | 0.42 (0.28-0.58)    |
| RH-EDD (mm)                          | 4.68±0.86   | 0.46 (0.33-0.61)    |
| N-EDD (mm)                           | 4.94±0.86   | 0.49 (0.35-0.63)    |
| FMD (%)                              | 10.49±4.93  | 10.38 (1.99-29.03)  |
| NMD (%)                              | 16.90±7.56  | 15.67 (3.98-44.45)  |

Data are expressed as mean±SD

Abbreviations: CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; ESRD, end stage renal disease; SAP, systolic arterial pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; B-EDD, baseline end-diastolic diameter; RH-EDD, end-diastolic diameter during reactive hyperemia; N-EDD, nitroglycerine-induced end-diastolic diameter; FMD, flow-mediated vasodilation; NMD, nitroglycerine-mediated vasodilation

었다 (p<0.05). 공복시 혈당도 1군에서 유의하게 높았으나 (105.8±22.3 vs. 93.3±11.4 mg/dL, p<0.05) 고밀도지단백 콜레스테롤은 1군에서 37.4±9.3 mg/dL, 2군에서 45.3±12.9 mg/dL로 hsCRP가 증가한 군에서 유의하게 낮았다 (p<0.05). 또한 IL-6도 14.06±11.27 pg/mL와 6.69±3.47 pg/mL로 hsCRP 농도가 증가한 군에서 유의하게 높았다 (p<0.05). FMD는 hsCRP 농도가 증가한 군에서 7.35±4.23%로 CRP 농도가 정상인 군의 11.57±4.76%보다 유의하게 저하

되어 있었으나 (p<0.005), NMD는 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

#### 4. SGA에 영향을 미치는 인자

SGA에 따른 영양상태의 평가에서 각 군간에 유의한 차이를 보였던 변수들간의 상호 연관성을 알아보기 위하여 Pearson 상관분석을 이용하였다. SGA와 유의한 양의 상관관계를 보이는 변수로는 체질량 지수 (r=0.525), 크레아티닌 (r=0.338), 혈청 알부민 (r=

**Table 2. Comparison of Clinical, Biochemical Characteristics & Brachial Artery Sonography Parameters According to SGA**

|                                      | Normal (n=49) | Malnutrition (n=26) | p-value |
|--------------------------------------|---------------|---------------------|---------|
| Age (years)                          | 50.7 ± 11.8   | 52.5 ± 9.7          | NS*     |
| Sex (M : F)                          | 23 : 26       | 11 : 15             | NS      |
| CAPD duration (months)               | 44.4 ± 6.3    | 54.3 ± 11.6         | NS      |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.4 ± 2.9    | 24.4 ± 3.4          | NS      |
| SAP (mmHg)                           | 143.9 ± 16.0  | 154.5 ± 22.9        | NS      |
| Hemoglobin (g/dL)                    | 10.5 ± 1.3    | 10.0 ± 1.3          | NS      |
| Hematocrit (%)                       | 30.9 ± 4.0    | 29.8 ± 4.1          | NS      |
| Albumin (g/dL)                       | 3.7 ± 0.4     | 3.4 ± 0.3           | <0.005  |
| Fasting glucose (mg/dL)              | 94.8 ± 13.8   | 101.7 ± 19.7        | NS      |
| Total cholesterol (mg/dL)            | 193.6 ± 36.4  | 188.9 ± 30.5        | NS      |
| Triglyceride (mg/dL)                 | 174.1 ± 20.0  | 158.5 ± 89.9        | NS      |
| HDL cholesterol (mg/dL)              | 44.5 ± 13.6   | 41.7 ± 10.1         | NS      |
| LDL cholesterol (mg/dL)              | 115.0 ± 39.2  | 115.5 ± 28.2        | NS      |
| hsCRP (mg/L)                         | 2.45 ± 4.66   | 12.75 ± 34.51       | NS      |
| Average hsCRP (mg/L)                 | 3.23 ± 5.42   | 5.75 ± 9.58         | NS      |
| IL-6 (pg/mL)                         | 6.71 ± 3.29   | 12.59 ± 11.22       | <0.05   |
| FMD (%)                              | 11.37 ± 4.93  | 8.41 ± 4.23         | <0.05   |
| NMD (%)                              | 18.00 ± 7.92  | 14.51 ± 6.75        | NS      |

Data are expressed as mean ± SD

Abbreviations : CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; SAP, systolic arterial pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; FMD, flow-mediated vasodilation; NMD, nitroglycerine-mediated vasodilation

\*NS : not significant

0.451), 인 (r=0.249), FMD (r=0.281)가 있었으며, 이 중 알부민과 체질량 지수가 비교적 밀접한 양의 상관관계를 보였다. 또한 SGA와 유의한 음의 상관관계를 보이는 변수로는 공복 혈당 (r=-0.326), hsCRP (r=-0.580), 평균 hsCRP (r=-0.395), IL-6 (r=-0.601)이 있었다 (Table 4).

여러 가지 혼란 변수를 보정하여 영양 상태와 가장 밀접한 연관관계를 보이는 독립인자를 알아보기 위해 다중 회귀분석을 시행한 결과 체질량 지수 (r=0.322, p<0.005), hsCRP (r=-0.323, p<0.05), IL-6 (r=-0.390, p<0.05)가 독립적으로 영양상태에 영향을 미치는 인자였다 (Table 5).

### 5. FMD에 영향을 미치는 인자

FMD와 상관관계를 보이는 인자들을 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 시행한 결과 연령, 체질량 지수, SGA, 공복시 혈당, 고밀도지단백 콜레스테롤, 평균 hsCRP, IL-6가 FMD와 유의한 상관관계에 있었고 (p<0.05), 검사 당일 hsCRP 농도는 FMD와 음의

상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (p=0.052, Table 6). 이 중 HDL-C와 SGA는 FMD와 양의 상관관계에 있었으며 나머지는 음의 상관관계에 있었다. 단순 회귀분석 결과 연령, 공복시 혈당, 검사 당일 hsCRP, 평균 hsCRP, IL-6, 체질량 지수, HDL-C가 FMD에 영향을 미치는 인자이었다. 다중 회귀분석을 시행한 결과 이 중 평균 hsCRP만이 유일하게 FMD에 독립적으로 영향을 미치는 인자이었다 (p<0.05, Table 7). SGA와 FMD는 의미있는 양의 상관관계가 있었으며 IL-6 농도와 FMD 사이에는 유의한 음의 상관관계가 있었다 (Fig. 1, 2). 검사 당일의 hsCRP 및 평균 hsCRP와 FMD 사이에도 유의한 음의 상관관계가 있었다 (Fig. 3, 4).

### 고 찰

만성신부전증 환자에서 심혈관계 및 뇌혈관계 질환은 가장 흔한 사망원인으로 알려져 왔으며, 심혈관계 질환의 병태생리학적 기전을 밝히고 치료방법을 모색

**Table 3. Comparison of Clinical, Biochemical Characteristics & Brachial Artery Sonography Parameters According to hsCRP Level**

|                                      | Group 1 (n=19) | Group 2 (n=56) | p-value |
|--------------------------------------|----------------|----------------|---------|
| Age (years)                          | 54.6±12.4      | 49.3±10.7      | <0.05   |
| Sex (M:F)                            | 10:9           | 24:32          | NS      |
| CAPD duration (months)               | 98.1±57.6      | 77.6±42.4      | NS      |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.9±3.5       | 23.9±2.8       | <0.05   |
| SAP (mmHg)                           | 142.1±17.5     | 148.8±19.4     | NS      |
| Hemoglobin (g/dL)                    | 10.0±1.7       | 10.4±1.2       | NS      |
| Hematocrit (%)                       | 29.9±5.0       | 30.7±3.8       | NS      |
| Albumin (g/dL)                       | 3.5±0.5        | 3.6±0.4        | NS      |
| Fasting glucose(mg/dl)               | 105.8±22.3     | 93.3±11.4      | <0.05   |
| Total cholesterol (mg/dL)            | 193.4±31.6     | 190.9±35.1     | NS      |
| Triglyceride (mg/dL)                 | 213.2±130.9    | 161.5±133.0    | NS      |
| HDL cholesterol (mg/dL)              | 37.4±9.3       | 45.3±12.9      | <0.05   |
| LDL cholesterol (mg/dL)              | 113.4±36.2     | 113.8±37.1     | NS      |
| Calcium (mg/dL)                      | 9.4±1.3        | 9.5±1.0        | NS      |
| Phosphate (mg/dL)                    | 4.7±1.3        | 4.8±1.2        | NS      |
| Ferritin (ng/mL)                     | 462.3±172.2    | 439.5±59.7     | NS      |
| hsCRP (mg/L)                         | 12.75±34.51    | 2.45±4.66      | <0.005  |
| Average hsCRP (mg/L)                 | 5.75±9.58      | 3.23±5.42      | <0.005  |
| IL-6 (pg/mL)                         | 14.06±11.27    | 6.69±3.47      | <0.05   |
| B-EDD (mm)                           | 4.5±1.1        | 4.2±0.7        | NS      |
| RH-EDD (mm)                          | 4.8±1.2        | 4.7±0.7        | NS      |
| N-EDD (mm)                           | 5.1±1.2        | 4.9±0.7        | NS      |
| FMD (%)                              | 7.35±4.23      | 11.57±4.76     | <0.005  |
| NMD (%)                              | 14.90±5.44     | 17.59±8.16     | NS      |

Data are expressed as mean±SD

Group 1: hsCRP ≥3.0 mg/L, Group 2: hsCRP <3.0 mg/L

Abbreviations: CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; SAP, systolic arterial pressure; HDL cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; B-EDD, baseline end-diastolic diameter; RH-EDD, end-diastolic diameter during reactive hyperemia; N-EDD, nitroglycerine-induced end-diastolic diameter; FMD, flow-mediated vasodilation; NMD, nitroglycerine-mediated vasodilation

**Table 4. Pearson Correlation between SGA and Variables**

|                 | R      | p-value |
|-----------------|--------|---------|
| BMI             | 0.525  | 0.000   |
| Cr              | 0.338  | 0.004   |
| Albumin         | 0.451  | 0.000   |
| Fasting glucose | -0.326 | 0.006   |
| Phosphate       | 0.249  | 0.036   |
| hsCRP           | -0.580 | 0.000   |
| Average hsCRP   | -0.395 | 0.001   |
| IL-6            | -0.601 | 0.000   |
| FMD             | 0.281  | 0.018   |

Abbreviations: hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; FMD, flow-mediated vasodilation.

**Table 5. Results of Multiple Regression Analysis for the Determinants of the Independent Factors Affecting SGA**

|         | β      | p-value |
|---------|--------|---------|
| BMI     | 0.322  | 0.004   |
| Albumin | 0.168  | 0.095   |
| hsCRP   | -0.323 | 0.042   |
| IL-6    | -0.390 | 0.014   |

Abbreviations: BMI, body mass index; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6

하고자 하는 수많은 연구들이 있어왔다. 신체체 요법의 발전에도 불구하고 만성신부전 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망률은 대략 1년에 9% 정도로 일반

**Table 6. Pearson Correlation between FMD and Variables**

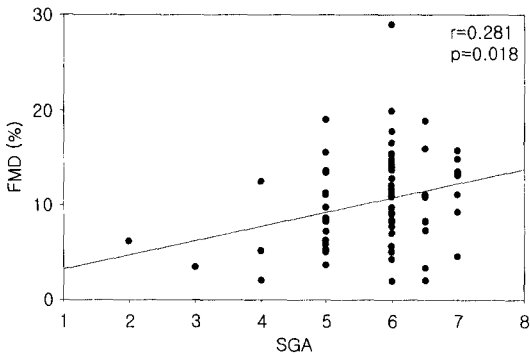
|                 | R      | p-value |
|-----------------|--------|---------|
| Age             | -0.245 | 0.035   |
| BMI             | -0.260 | 0.026   |
| SGA             | 0.287  | 0.015   |
| Fasting glucose | -0.258 | 0.026   |
| HDL-C           | 0.231  | 0.048   |
| hsCRP           | -0.227 | 0.052   |
| Average hsCRP   | -0.389 | 0.001   |
| IL-6            | -0.316 | 0.006   |

Abbreviations: SGA, subjective global assessment; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6

**Table 7. Results of Multiple Regression Analysis for the Determinants of the Independent Factors Affecting FMD**

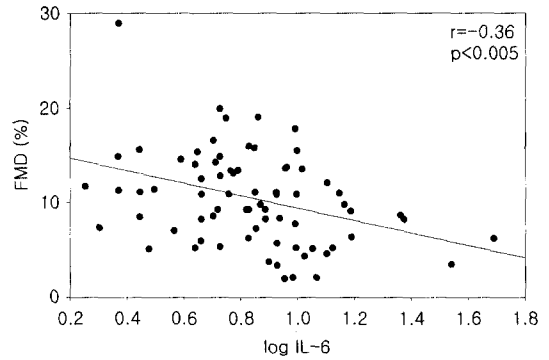
|                 | $\beta$ | p-value |
|-----------------|---------|---------|
| Age             | -0.011  | 0.938   |
| SGA             | 0.105   | 0.474   |
| Fasting glucose | -0.065  | 0.638   |
| hsCRP           | 0.202   | 0.317   |
| Average hsCRP   | -0.349  | 0.019   |
| IL-6            | -0.298  | 0.134   |

Abbreviations: SGA, subjective global assessment; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6

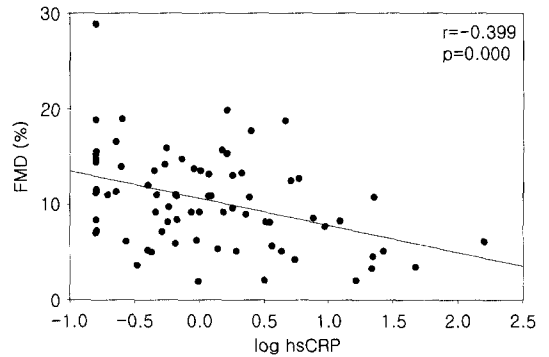


**Fig. 1. Correlation between SGA and FMD. FMD showed a significant positive correlation with SGA.**

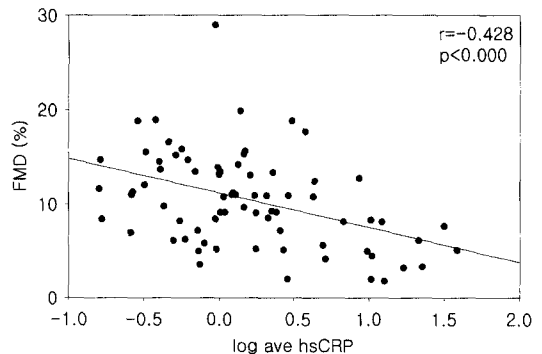
인구에 비해서 20-30배나 더 높고, 특히 45세 이하 투석환자에서의 심혈관계 사망률은 일반인에 비해 100배나 높은 실정이다.<sup>33)</sup> 이런 심혈관계 질환에 대한



**Fig. 2. Correlation between log IL-6 and FMD. FMD showed a significant negative correlation with log IL-6 level.**



**Fig. 3. Correlation between log hsCRP and FMD. FMD showed a significant negative correlation with log hsCRP level.**



**Fig. 4. Correlation between log average hsCRP and FMD. FMD showed a significant negative correlation with log average hsCRP level.**

전통적인 위험요소들은 흔히 연령, 성별, 당뇨, 이상지질혈증, 고혈압 등이 있으나 이런 요소들만으로는 만성신부전 환자에서의 심혈관계 질환으로 인한 사망



를의 대해 충분히 설명할 수 없다. 따라서 최근 이러한 전통적인 위험요소들 외에 혈관내피세포 이상, 영양실조, 만성염증, 산화성 스트레스 등과 같은 비전통적인 요소들의 역할에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

혈관내피세포 기능이상은 죽상경화증의 초기 현상으로 죽상경화질환의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>34)</sup>. 혈관내피세포는 활동적인 대사 조직을 형성하며 여러 혈액학적인 물질들을 생성하는데, 이 중 nitric oxide (NO)의 생성은 혈관내피에서 생성되는 주된 이완인자로 저산소증, 아세틸콜린, 브래디키닌 (bradykinin), 세로토닌 (serotonin), 그리고 shear stress 증가에 의해 활성화되며 혈관확장을 유도하고 endothelin-1과 같은 수축인자의 방출을 억제하는 역할을 한다.

혈관내피세포가 손상되면 죽상경화증이 발생하여 아세틸콜린, shear stress 등과 같은 자극에 대해 NO 유리가 소실되어 혈관의 비정상적인 수축이 일어나게 된다<sup>35)</sup>. 투석환자에서 혈관내피세포의 기능이상에 대한 원인은 아직 정확히 알려져 있지 않지만 최근 보고에 의하면 염증과 밀접한 관련이 있다고 하며<sup>36)</sup> 신부전 환자에서 asymmetrical dimethylarginine (ADMA) 이 증가되어 있고 이것이 투석환자에서 혈관내피세포 기능 이상을 일으키는 요소일 것이라는 보고도 있다<sup>36, 37)</sup>.

또한 영양실조 및 저알부민혈증이 복막투석 환자에서 증가된 사망률 및 이환율과 관련 있다고 한다<sup>38)</sup>. 영양실조 및 저알부민혈증은 복막투석 환자에서 죽상경화증에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려져 있으며 죽상경화증이 염증, 영양실조, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) 등과 관련이 있다는 보고가 있다<sup>39)</sup>.

본 연구는 말기신부전 환자 중 지속성 외래 복막투석 환자만을 대상으로 하여 혈관내피세포 기능 이상의 간접적 측정방법인 FMD와 만성염증을 나타내는 지표 (hsCRP, IL-6) 및 영양상태의 관계를 단면적으로 조사하고, 혈관내피세포 기능이상과 이에 영향을 미치는 인자를 분석하였으며, 아울러 영양상태 및 hsCRP 농도에 따라 분류하여 이에 영향을 미치는 인자를 분석하였다. 영양상태를 SGA로 평가하여 구분한 두 군간의 비교에서 영양실조군에서 IL-6가 유의하게 높았고, FMD와 알부민이 유의하게 낮았으며, 체질량 지

수, hsCRP, IL-6가 독립적으로 영양상태에 영향을 미치는 인자로 나타났다. 이는 만성 염증반응이 투석 환자에서 영양실조의 발생에 관여하는 중요한 기전임을 보고한 종전의 연구결과와 일치하는 소견이다.

Kaizu 등은 장기간의 혈액투석 환자에서 영양상태는 IL-6에 의해 영향을 받으며 IL-6는 장기간의 투석 및 노화 등과 관련되어 있다고 보고하였다<sup>20)</sup>. Bologna 등은 혈액투석 환자에서 IL-6 농도가 저알부민혈증을 초래함을 보고하였고<sup>19)</sup> Tsujinaka 등은 합성 IL-6 투여로 혈청 알부민이 감소한다는 것을 보고하였는데<sup>40)</sup> 이것으로 미루어 보아 말기신부전 환자에서 IL-6가 영양실조의 매개 물질임을 추측할 수 있다.

또한 복막투석 환자에서 혈중 알부민이 영양요소 뿐만 아니라 비영양적인 요소, 즉 연령, CRP 증가, 복막의 이동 특성 (peritoneal membrane transport characteristics) 등에 의해 영향을 받는다는 보고에 의해서도 알 수 있듯이<sup>41)</sup> 염증성 사이토카인이 영양실조를 초래하는 중요한 인자임을 알 수 있었다.

Kang 등은 관상동맥질환을 가진 환자에서 CRP 농도와 FMD 사이에 유의있는 음의 상관관계가 있다고 하였으며<sup>42)</sup> Oflaz 등은 혈액투석 환자와 신이식 환자사이의 비교 후 혈액투석 환자에서 혈관내피세포 기능이 더욱 손상되어 있음을 보고하였고 염증의 지표인 hsCRP가 신이식 환자에서 혈관내피세포 기능손상에 영향을 미치는 독립요인이었으나 혈액투석 환자에서는 연관성을 입증하지 못하였다<sup>43)</sup>. 복막투석 환자에서 혈관내피세포 기능이 손상되어 있다는 연구는 있지만<sup>32)</sup> CRP와 FMD에 대한 직접적인 연구는 아직 보고된 적이 없다. 본 연구에서는 hsCRP 농도에 따라 구분한 두 군간에서 hsCRP 농도가 높은 군에서 혈관내피세포 기능 이상을 나타내는 FMD가 유의하게 저하되었으며, IL-6 및 hsCRP와 FMD 사이에는 유의한 역상관관계를 보이었는데 이것은 복막투석 환자에서 만성염증이 죽상경화증을 유도하는 혈관내피세포 기능 이상을 일으킴을 시사하는 소견이다.

Fichtlscherer 등은 60명의 관상동맥 질환이 있는 남자 환자를 대상으로 한 연구에서 증가된 CRP 농도가 아세틸콜린 매개 혈류 (acetylcholine-induced forearm blood flow)에 대한 반응에 영향을 미치는 유의한 독립적인 예측인자이며 CRP 농도와 역상관관계가 있음을 보고하였고<sup>44)</sup> Huber 등은 동물실험에서 합성 IL-6의 투여로 조기 죽상경화증이 악화됨을 보

고한 바 있다<sup>45)</sup>. 본 연구에서는 IL-6가 FMD와 유의한 역상관 관계를 보이었으나 다중회귀분석 상 FMD에 독립적인 영향을 미치는 인자는 아니었는데 이는 IL-6와 hsCRP간의 상호연관성 때문인 것으로 사료된다.

또한 염증 및 영양상태가 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미쳐 전혈전성 과정 (prothrombotic process)에 기여를 한다는 보고처럼<sup>21)</sup> 본 연구에서도 만성 염증이 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미치고 영양상태에도 영향을 미쳐 더 나아가 죽상경화증의 진행에 중요한 요인이 되며 상호 간에 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다.

본 연구결과와 해석에 있어 다음과 같은 제한점을 고려해야 한다. 첫째 대상환자가 75명으로 비교적 소규모의 단면적인 연구였다는 점, 둘째 측정자간 (interobserver)의 오차 및 측정자 내 (intraobserver) 오차를 결정하는 과정을 거치지 않고 한 명의 검사자가 시행하여 검사자의 주관적인 측정 오차 등이 발생되었을 가능성이 있다는 점이다. 한편, 여러 연구에서 고콜레스테롤혈증<sup>46)</sup>, 흡연<sup>47)</sup> 및 본태성 고혈압<sup>48)</sup> 환자에서 혈관내피세포 기능이 손상되어 있었다고 보고하였는데 본 연구에서는 대부분의 환자가 비흡연자였고, 2개 이상의 혈압약으로 혈압이 비교적 잘 조절되고 있는 상태여서 이들이 미치는 영향을 제대로 평가할 수 없었다.

또한 만성염증이나 혈관내피세포 기능이상과 관련하여 깊은 연관이 있을 것으로 생각되는 당뇨병 유무나, 최근 항염증 작용을 인정받고 있는 statin계 약물 또는 aspirin 등의 항혈소판 제제의 사용 유무 등에 대해서도 대상 환자가 적어 본 연구에는 포함하지 않았다. 향후 당뇨 및 비당뇨 환자군 사이의 비교나 흡연여부 및 statin이나 aspirin 등의 약제사용 유무에 따라서도 나누어 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각되며, 아울러 경동맥 내중막 두께 (intima-media thickness, IMT) 및 플라크 유무에 대한 관찰도 병행하여 비교해보는 것도 의미가 있으리라 생각된다.

요약하면, 복막투석 환자에 있어 영양상태가 나빠수록 혈관내피세포 기능지표인 FMD가 유의하게 저하되어 있었으며, 만성염증의 지표인 IL-6가 유의하게 증가하였다. 또한 혈청 내 hsCRP가 높을수록 혈관내피세포 기능 지표인 FMD가 유의하게 저하되었고, FMD와 IL-6, hsCRP 사이에 음의 상관관계를

보이였다.

이러한 연구 결과는 만성 염증이 영양실조를 유발하는 중요한 역할을 하는 동시에 혈관내피세포 기능 이상을 초래하여 결국 죽상경화증의 진행에 관여하는 중요한 원인이 될 수 있다는 가설을 뒷받침해준다.

최근 복막투석 환자에서 1회의 CRP 측정치가 예후를 예측하는데 의미가 있다는 보고가 발표된 바 있지만<sup>49)</sup> 아직 이에 대해서는 논란이 제기되고 있는 상태이다. 본 연구에서는 FMD 검사 당일 시행한 1회의 hsCRP보다는 2년 내에 대략 3개월 간격으로 시행한 평균 hsCRP (average hsCRP)가 FMD에 대해 영향을 미치는 독립적인 인자인 것으로 보아 복막투석 환자에서 혈관내피세포 기능이상의 평가에서는 단면적인 1회의 검사보다는 정기적인 측정에 의한 평균 hsCRP가 더 유용한 것으로 생각된다. 하지만 대상자의 수가 적고 FMD 검사 당일 시행한 hsCRP의 값이 유의한 경향을 나타내는 것으로 보아 (Table 6), 보다 많은 수의 환자를 대상으로 하면 다른 결과를 초래할 수 있을 가능성도 있으리라고 생각된다.

따라서 말기신부전 환자에서 FMD를 통한 혈관내피세포 기능이상에 대한 정기적인 평가를 시행하는 것이 도움이 되리라 생각되며 영양상태가 불량하거나 hsCRP 농도가 높은 환자들을 대상으로 하여 FMD를 시행 후 혈관내피세포 기능 이상이 입증된 환자에서 죽상경화증의 예방을 위해 보다 적극적인 치료가 요구되어야 함을 알 수 있었다.

결론적으로 복막투석 환자에서 만성 염증은 영양실조 상태나 혈관내피세포 기능이상과 밀접하게 연관되어 있으며, 이는 죽상경화증의 발생 및 진행에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 향후 말기신부전 환자에서 만성 염증이 혈관내피세포 기능이상을 일으키고 죽상경화증의 발생과 진행에 관여하는 기전을 밝히는 추가적인 연구가 필요할 것으로 기대된다.

= **Abstract** =

**The Effect of Nutritional Status and Inflammation on the Endothelial Dysfunction in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients**

Jung Eun Lee, M.D., Taeik Chang, M.D.  
Jung Tak Pak, M.D., Seung Chul Lee, M.D.  
Hoon Young Choi, M.D.\*, Shin-Wook Kang, M.D.\*  
Kyu Hun Choi, M.D.\*, Ho Yung Lee, M.D.\*  
Bong Soo Cha, M.D., Hyun Chul Lee, M.D.  
and Dae-Suk Han, M.D.

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

**Background :** Cardiovascular mortality is increased in ESRD patients and is not completely explained by common cardiovascular risk factors. Therefore, more attention is being focused on non-traditional risk factors such as endothelial dysfunction, malnutrition, chronic inflammation. This study was performed to investigate whether chronic inflammation and malnutrition plays an important role on the endothelial dysfunction in ESRD patients.

**Methods :** Seventy-five patients undergoing CAPD for more than six months were enrolled in the study. To evaluate the extent of endothelial dysfunction, flow-mediated vasodilation (FMD) of brachial artery was measured using doppler ultrasonography. The degree of chronic inflammation was assessed by measuring inflammatory markers (IL-6, hsCRP) and SGA was used to assess the nutritional status.

**Results :** According to SGA grade, the patients were divided into 2 groups (group 1: normal nutritional status, group 2: malnourished status). In group 2, IL-6 was significantly higher compared to group 1. FMD and albumin level were significantly lower in group 2 ( $11.37 \pm 4.93$  vs.  $8.41 \pm 4.23\%$ ,  $3.7 \pm 0.4$  vs.  $3.4 \pm 0.3$  g/dL,  $p < 0.05$ ). When the patients were divided into groups according to hsCRP level (group 1:  $\geq 3$  mg/L, group 2:  $< 3$  mg/L), BMI and fasting glucose were significantly higher in group 1 compared to group 2 ( $25.9 \pm 3.5$  vs.  $23.9 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>,  $105.8 \pm 22.3$  vs.  $93.3 \pm 11.4$  mg/dL). HDL-cholesterol was significantly lower in group 1 ( $37.4 \pm 9.3$  vs.  $45.3 \pm 12.9$  mg/dL). FMD was decreased in group 1 compared to group 2 ( $7.35 \pm 4.23$  vs.  $11.57 \pm 4.76\%$ ). Multiple regression analysis showed that average hsCRP concentration was an independent factors affecting brachial FMD.

**Conclusion :** These findings suggest that endothelial dysfunction is associated with markers of inflammation and malnutrition, and chronic inflammation and malnutrition can be a predisposing factors for atherosclerosis in CAPD patients. (*Korean J Nephrol* 2004;23(6):907-919)

**Key Words :** Nutritional state, Endothelial dysfunction, hsCRP, IL-6

**참 고 문 헌**

- 1) Maiorca R, Cancarini GC: Outcome with peritoneal dialysis compared to haemodialysis, in Gokai R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD (eds): *Textbook of Peritoneal Dialysis*: Dordrecht, The Netherlands, Kluwer: p755-783, 2000
- 2) Ma KW, Greene EL, Raij L: Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 19:505-513, 1992
- 3) Parfrey PS, Harnett JD: Long term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol* 23:311-330, 1994
- 4) Ross R: Mechanism of disease. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999
- 5) Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105:546-549, 2002
- 6) Shimokawa H: Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 31:23-37, 1999
- 7) Behrendt D, Ganz P: Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 90(Suppl 1):S40-S48, 2002
- 8) Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143, 2002
- 9) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868-874, 2002
- 10) Westhuyzen J, Healy H: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 30:133-143, 2000
- 11) Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:469-476, 2000
- 12) Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB: Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 321:199-204, 2000
- 13) Gussekloo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ: C-reactive protein is a strong

- but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**:1047-1051, 2000
- 14) Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* **285**:2481-2585, 2001
  - 15) Koenig W: Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* **63**(Suppl 84):S58-S61, 2003
  - 16) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen O, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jøgestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* **55**:1899-1911, 1999
  - 17) Kopple JD: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* **24**:1002-1009, 1994
  - 18) Chung SH, Lindholm B, Lee HB: Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* **20**:19-26, 2000
  - 19) Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **32**:107-114, 1998
  - 20) Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H: Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **31**:93-100, 1998
  - 21) Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, Ruiz-Caravaca ML, Alvarez V, del Peso G, Herranz A, Cuesta MV, Castro MJ, Selgas R: Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* **19**:240-245, 2003
  - 22) Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, Castelnova C, Oreopoulos DG, Anderson GH, Bergstrom J: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* **17**:462-471, 1991
  - 23) Mitch WE, Maroni BJ: Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* **33**:176-179, 1999
  - 24) Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, Vecchi AD, Querques M, Viglino G: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **26**:475-486, 1995
  - 25) Jones MR: Preventing malnutrition in the long-term peritoneal dialysis patient. *Semin Dial* **8**:347-354, 1995
  - 26) Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment? *J Parenter Enteral Nutr* **11**:8-13, 1987
  - 27) Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG: Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis—Predictors and correlation with outcomes. *J Am Soc Nephrol* **3**:1501-1507, 1993
  - 28) Struijk D, Krediet R, Koomen GCM, Boeschoten EW, Arisz L: The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Perit Dial Int* **14**:121-126, 1994
  - 29) Jones CH, Newstead CG, Will EJ, Smye SW, Davison AM: Assessment of nutritional status in CAPD patients: serum albumin is not a useful measure. *Nephrol Dial Transplant* **12**:1406-1413, 1997
  - 30) Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN: Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* **83**:205-209, 2000
  - 31) van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD: Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **12**(Suppl 2):S14-S18, 1997
  - 32) Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA: Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **13**:1782-1786, 1998
  - 33) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* **32**(Suppl 3):S112-S119, 1998
  - 34) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **340**:1111-1115, 1992
  - 35) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H: Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis.

- Circulation* **83**:391-401, 1991
- 36) Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* **16**:1189-1197, 2001
- 37) Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kindy Int* **58**:1360-1376, 2000
- 38) 권건호, 노현진, 박형천, 이인희, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석: 지속성 외래 복막투석 환자에서 이환율과 사망률의 예측인자로서 혈청 알부민의 의의. *대한신장학회지* **16**:290-301, 1997
- 39) Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **19**:1258-1263, 2004
- 40) Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, Tanaka K, Katsume A, Ohsugi Y, Shiozaki H, Monden M: Interleukin-6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin-6 transgenic mice. *J Clin Invest* **97**: 244-249, 1996
- 41) Han DS, Lee SW, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Cho EY, Lee JH: Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* **12**:288-292, 1996
- 42) Kang SM, Chung N, Kim JY, Koo BK, Choi D, Jang Y, Cho SY: Relation of vasodilator response of the brachial artery to inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Echocardiography* **19**:661-667, 2002
- 43) Ofiaz H, Pusuroglu H, Gencallac H, Demirel S, Bugra Z, Sever MS, Yildiz A: Endothelial function is more impaired in hemodialysis patients than renal transplant recipients. *Clin Transplant* **17**:528-533, 2003
- 44) Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM: Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* **102**:1000-1006, 2000
- 45) Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R: Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**:2364-2367, 1999
- 46) Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE: Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* **93**:50-55, 1994
- 47) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* **88**:2149-2155, 1993
- 48) Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, Ogihara T: Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* **132**: 779-782, 1996
- 49) Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, Li PK, Sanderson J: Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* **14**:1871-1879, 2003