

투석을 시작하는  
말기 신부전증 환자에서  
혈관 내피세포의 기능이상

연세대학교 대학원  
의 학 과  
김 승 준

투석을 시작하는  
말기 신부전증 환자에서  
혈관 내피세포의 기능이상

지도 강 신 욱 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2006년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 승 준

# 김승준의 석사 학위논문을 인준함

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2006 년 6 월 일

## 감사의 글

처음 쓰는 논문이라 미숙한 점이 너무 많았는데 세세한 점까지 지도해주신 강신욱 선생님께 진심으로 감사 드립니다. 부족한 저를 항상 이끌어 주시고 가르침을 주시는데 그동안 감사 드리는 마음을 제대로 표현하지 못해 이 글을 통해 감사의 마음을 전해 드립니다. 또한, 세심한 조언을 해주신 이광훈 선생님, 최동훈 선생님께 깊은 감사를 드리고, 저에게 많은 격려와 도움을 주신 최훈영 선생님, 한승혁 선생님, 이정은 선생님, 김동기 선생님, 이태희 선생님, 문성진 선생님께도 감사 드립니다. 또한 동기로서 많은 도움을 주고 있는 이한성, 박선영, 오형중, 유동은에게도 고마운 마음을 표현하고 싶습니다. 마지막으로 저를 지금까지 보살피 주신 부모님께 감사 드리며 저의 옆에서 항상 힘이 되어주는 아내에게도 고맙고 사랑한다는 말을 전하고 싶습니다.

저자 씀

# 차 례

## 그림 및 표 차례

국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	4
II. 대상 및 방법 .....	8
1. 연구 대상 .....	8
2. 연구 방법 .....	9
3. 통계분석 .....	11
III. 결과 .....	13
1. 대상 환자의 임상적 특성 .....	13
2. 대상 환자의 검사실 소견 .....	16
3. 대상 환자의 혈관 내피세포 기능 .....	17
4. ESRD군에서 당뇨병 유무에 따른 임상적 특성 및 검사실 소견 .....	19
5. ESRD군에서 당뇨병 유무에 따른 혈관 내피세포 기능 .....	22

6. FMD와 임상적 특성 및 검사실 소견 사이의 상관관계 .....	23
IV. 고찰 .....	28
V. 결론 .....	38
참고문헌 .....	40
영문요약 .....	50

## 그림 차례

Figure 1. Correlation between SBP and FMD ..... 26

Figure 2. Correlation between MAP and FMD ..... 26

Figure 1. Correlation between pulse pressure and FMD · 27

Figure 1. Correlation between DM duration and FMD..... 27

## 표 차례

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the two groups.....	15
Table 2. Comparison of laboratory findings between the two groups .....	17
Table 3. Comparison of FMD and NMD between the two groups .....	18
Table 4. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings according to DM status in ESRD patients .....	21
Table 5. Comparison of FMD and NMD according to DM status in ESRD patients .....	23
Table 6. Correlation between FMD and variables .....	25



## 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자에서 혈관 내피세포의 기능이상

말기 신부전증 환자에서 동맥경화성 심혈관계 질환은 가장 중요한 사망 원인으로 알려져 있으며, 혈관 내피세포 기능이상은 동맥경화성 심혈관계 질환의 초기 병변일 뿐만 아니라 진행과도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자에서 혈관 내피세포 기능이상에 대한 연구는 종종 있었으나, 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자를 대상으로 한 국내 연구는 아직까지 보고된 바가 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자에서 비침습적 방법으로 혈관 내피세포 기능을 평가하고, 혈관 내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자들을 규명하고자 하였다.

2005년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 연세대학교 의과대

학 부속 세브란스 병원에서 투석을 시작한 말기 신부전증 환자군 (ESRD군)과 정상 신기능을 가진 고혈압-대조군 (C군)을 대상으로 단면적 연구를 시행하였다. 혈관 내피세포 기능이상을 알아보기 위하여 상완 도플러 초음파 검사를 통한 비침습적 방법으로 혈류 매개성 혈관확장 (flow-mediated dilation, FMD)을 측정하였으며, FMD 측정 당시의 임상적 특징, 생화학적 지표, 사구체 여과율 (MDRD-GFR), 그리고 만성 염증의 지표인 C-반응 단백 (CRP)과 FMD 사이의 상관관계를 분석하였다.

총 대상 환자는 68명이었으며, ESRD군이 35명 (평균연령 51.7±12.6세, 남:여=22:13), C군이 33명이었다 (평균연령 55.2±11.4세, 남:여=17:16). C군에 비하여 ESRD군에서 수축기 혈압과 맥압이 의있게 높았으며 (수축기 혈압, 156.9±19.3 vs. 138.5±15.3 mmHg; 맥압, 69.9±13.6 vs. 53.5±12.3 mmHg)( $p<0.001$ ), 혈청 칼슘 및 알부민 농도는 의미있게 낮았다 (칼슘, 8.0±1.0 vs. 9.8±0.5 mg/dL; 알부민, 3.6±0.7 vs. 4.6±0.4 g/dL)( $p<0.001$ ). 혈색소도 ESRD군에

서  $8.0 \pm 1.5$  g/dL로, C군의  $13.7 \pm 1.5$  g/dL에 비하여 유의하게 낮았다 ( $p < 0.001$ ). FMD는 ESRD군에서 C군에 비하여 유의있게 낮았다 ( $3.8 \pm 1.9$  vs.  $4.9 \pm 2.4\%$ ,  $p < 0.05$ ). ESRD군을 당뇨병군과 비당뇨군으로 나누어 FMD를 비교한 결과, 비당뇨군에 비하여 당뇨병군에서 FMD가 의미있게 낮았다 ( $3.1 \pm 1.9$  vs.  $4.4 \pm 1.9\%$ ,  $p < 0.05$ ). ESRD군에서 수축기 혈압 ( $r = -0.480$ ,  $p < 0.005$ ), 평균 동맥압 ( $r = -0.342$ ,  $p < 0.05$ ), 맥압 ( $r = -0.501$ ,  $p < 0.005$ ), 그리고 당뇨 유병 기간 ( $r = -0.471$ ,  $p < 0.05$ )과 FMD 사이에 유의한 음의 상관관계가 있었다.

이상의 결과로, 말기 신부전증 환자의 경우 투석 시작 당시에 이미 혈관 내피세포 기능 이상이 동반되어 있으며, 이러한 기능 이상은 비당뇨병 환자에 비하여 당뇨병 환자에서 심하다는 것을 알 수 있었다.

---

핵심되는 말: 혈관 내피세포 기능 이상, 말기 신부전증, 당뇨병, 혈류 매개성 혈관 확장

# 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자에서 혈관 내피세포의 기능이상

<지도교수 강 신 욱>

연세대학교 대학원 의학과

김 승 준

## I. 서 론

심혈관계 질환은 투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자에서 사망의 가장 흔한 원인으로, 이들 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망률은 정상인에 비하여 20-30배 높은 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 비록 말기 신부전증 환자에서 심혈관계 질환의 전통적 위험인자인 고혈압이나 고지혈증이 흔히 동반되지만, 이러한 전통적

위험인자만으로는 높은 심혈관계 사망률을 충분히 설명할 수 없기 때문에 많은 연구자들은 신부전증과 관련된 다른 인자들을 고려하게 되었다<sup>2</sup>.

혈관 내피세포는 심혈관계 기능의 조절에 관여하는 주요 기관으로, 내피세포의 기능이상으로 인하여 혈관의 긴장 상태 유지와 혈액 내 물질과의 상호작용에 장애가 동반되는 경우에 동맥경화증의 발생과 진행이 가속화된다. 혈관 내피세포의 기능이상은 고혈압이나 당뇨병 환자에서 흔히 동반되는 장애이다<sup>3</sup>. 한편, 투석 치료를 시행받고 있는 말기 신부전증 환자에서는 고혈압이나 당뇨 이외에도 산화성 스트레스, 만성 염증, nitric oxide 합성 억제 물질의 축적, 빈혈, 그리고 부갑상선 기능 항진증 등으로 인하여 혈관 내피세포 기능 이상이 더 흔한 것으로 알려져 있으며<sup>4, 5</sup>, 이러한 이유에서 투석 환자의 심혈관계 사망률이 높을 것으로 추정하고 있다. 따라서 혈관 내피세포의 기능 이상을 조기에 발견하여 적극적으로 치료할 경우 말기 신부전증 환자의 사망률을

감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

혈관 내피세포의 기능이상은 다양한 방법으로 진단하게 되는데, 우선 혈액검사를 통하여 기존의 연구 결과에서 내피세포의 기능이상과 관련이 있는 것으로 알려진 von Willebrand 인자 (vWF)를 비롯하여 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selectin, C-반응 단백질, 그리고 asymmetric dimethylarginine (ADMA) 등을 측정함으로써 간접적으로 진단하기도 하지만<sup>6-8</sup>, 도자나 도플러 초음파를 이용하여 진단하는 방법이 더 유용한 것으로 되어 있다<sup>3</sup>. 국내외적으로는 장기 혈액투석이나 복막투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자를 대상으로 비침습적인 방법인 도플러 초음파 검사를 이용하여 혈관 내피세포의 기능이상을 평가함과 동시에 내피세포 기능이상과 관련이 있는 지표들과의 상관관계를 분석한 연구는 종종 있어 왔다<sup>9-11</sup>. 반면에, 투석 치료를 시행받고 있지 않는 만성 신부전증 환자를 대상으로 혈관 내피세포의 기능이상을

관찰한 연구는 상대적으로 드물 뿐만 아니라 이에 대한 국내 연구는 전무한 실정이다.

이에 본 연구자는 투석 치료를 시작한 말기 신부전증 환자를 대상으로 비침습적인 방법을 이용하여 혈관 내피세포의 기능이상을 평가하고, 이를 신기능이 정상인 고혈압-대조군 환자와 비교하고자 하였다. 또한 이들 환자에서 혈관 내피세포의 기능이상과 밀접한 관련이 있는 인자들도 규명하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2005년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 신장내과에 입원하여 말기 심부전증으로 진단받고 투석 치료를 처음 시작한 환자 중 투석 시작 2주 이내에 임상적으로 안정된 상태에서 혈관 내피세포 기능을 평가 받았던 환자 35명 (ESRD군)을 대상으로 하였다. 단, 3개월 이내의 급성 심근경색이나 뉴욕 심장학회 (NYHA) 분류상 III군 이상의 심부전증, 상완에 말초동맥 폐쇄성 질환, 그리고 급성 감염이 동반되었던 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 동일 병원 신장내과에서 고혈압으로 경구 혈압 강하제를 복용하고 있던 환자 중 연령과 성별이 대응되는 33명을 대조군으로 선정하였다.



## 2. 연구 방법

본 연구는 단면적 연구로, 대상 환자들의 연령, 성별, 기저 신질환, 동반 질환, 혈압, 맥박수, 그리고 복용하고 있던 항고혈압제 등은 의무기록을 검토하여 조사하였다. 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사를 통하여 투석 시작 당일에 혈색소, 헤마토크릿, 혈중 요소질소, 크레아티닌, 총 단백, 알부민, 칼슘, 인, 총 콜레스테롤, 부갑상선 호르몬, 그리고 C-반응 단백 등을 측정하였다. 사구체 여과율은 MDRD (modification of diet in renal disease) 공식을 이용하여 계산하였다. 혈관 내피세포의 기능은 비침습적인 방법인 도플러 초음파 (Siemens, NY, USA)를 이용하여 상완 동맥의 혈류 매개성 확장 (flow-mediated dilation, FMD)을 측정함으로써 평가하였다. FMD 측정은 모든 환자에서 투석 시작 2주 내에 임상적으로 안정된 상태에서 주중 투석을 시행하지 않는 날, 그리고 검사 24시간 전부터는 항고혈압 약제를 포함한 모든 약제를 복용하지 않은 상태에서 시행하였다.

모든 환자는 앙와위 자세에서 10분간 휴식을 취한 후 안정 상태에서 상완 동맥에서의 FMD 검사를 시행받았다. 전주와 (antecubital fossa)의 근위 5-10 cm 부위에서 기저 상완 동맥의 내경을 측정 한 후 가압대 (cuff)를 이용하여 수축기 혈압보다 50 mmHg 높게 압력을 가한 상태에서 5분간 유지시킨 다음 가압대를 풀고 60초 후에 내경을 측정함으로써 FMD 값을 산출하였다. 이후 10분의 시간 간격을 두고 상완 동맥 내경의 기저 내경을 재측정한 다음 니트로글리세린 (nitroglycerin) 0.6 mg 설하 투여 5분 후 내경을 측정함으로써 NMD (nitroglycerin-mediated dilation; flow-independent dilation) 값을 산출하였다. 모든 경우에서 상완 동맥의 내경은 심전도상 후기 이완기 시기에 측정하였다. FMD 및 NMD 값은 다음 공식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{FMD (\%)} = [(\text{RH-EDD}) - (\text{B-EDD})]/(\text{B-EDD}) * 100$$

$$\text{NMD (\%)} = [(\text{N-EDD}) - (\text{B-EDD})]/(\text{B-EDD}) * 100$$

B-EDD ; baseline end-diastolic diameter

RH-EDD ; end-diastolic diameter during reactive hyperemia

N-EDD ; nitroglycerin-induced end-diastolic diameter

FMD ; flow-mediated dilation

NMD ; nitroglycerin-mediated dilation

### 3. 통계분석

모든 기술적 자료 (descriptive data)는 평균±표준편차 또는 백분율 (%)로 나타내었다. 각 군의 자료는 Mann-Whitney U-test 또는 Chi-square test를 이용하여 비교하였으며, FMD 값과 관련이 있는 인자는 Pearson's 상관분석을 이용하여 규명하였다. 모든

자료의 통계처리는 SPSS for Window (ver. 13.0)를 이용하여  
수행하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가  
있는 것으로 간주하였다.

### III. 결 과

#### 1. 대상 환자의 임상적 특성 (Table 1)

ESRD군은 총 35명으로, 평균 연령은  $51.7 \pm 12.6$ 세이었으며, 남녀 비는 1.7:1이었다. 기저 신질환으로는 당뇨병성 신병증이 17명 (48.6%)으로 가장 많았으며, 만성 사구체신염 6명 (17.1%), 고혈압성 신경화증 3명 (8.6%), 다낭성 신증 1명 (2.9%), 그리고 미상이 7명 (20.0%)이었다.

ESRD 환자군에서 동반 질환으로는 고혈압이 31명 (88.6%)으로 가장 많았으며, 당뇨병 17명 (48.6%), 관상동맥 질환 5명 (14.3%), 하지 말초동맥 폐쇄성 질환 2명 (5.7%), 뇌혈관 질환 2명 (5.7%), 그리고 대동맥류 2명 (5.7%)의 순이었다.

대조군은 총 33명으로, 평균 연령은  $55.2 \pm 11.4$ 세이었으며, 남녀 비는 1.1:1이었다. 대조군의 모든 환자는 고혈압 환자이었으며, 다른 동반 질환으로는 당뇨병 12명 (36.4%), 관상동맥 질환 2명

(6.1%), 울혈성 심부전증 2명 (6.1%), 그리고 뇌혈관 질환 1명 (3.0%)의 순이었다. ESRD군과 대조군 사이에 평균 연령, 성비, 그리고 동반 질환에는 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다.

수축기 혈압 및 맥압은 ESRD군에서 각각  $156.9 \pm 19.3$  mmHg,  $69.9 \pm 13.6$  mmHg로, 대조군의  $138.5 \pm 15.3$  mmHg,  $53.3 \pm 12.3$  mmHg에 비하여 유의하게 높았으나 ( $p < 0.001$ ), 이완기 혈압 및 맥박수에는 유의한 차이가 없었다 (이완기 혈압,  $87.1 \pm 12.8$  vs.  $85.2 \pm 10.0$  mmHg; 맥박수,  $75.3 \pm 9.3$  vs.  $73.4 \pm 12.6$ 회/분).

항고혈압 약제로 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 제 1형 수용체 차단제를 복용하고 있던 환자는 ESRD군에서 26명 (74.3%)으로, 대조군의 16명 (48.5%)에 비하여 유의하게 많았으나 ( $p < 0.05$ ), statin계 약제를 복용하고 있던 환자의 비율에는 양군 간에 유의있는 차이가 없었다 (ESRD군, 17.1%; 대조군, 27.3%).

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the two groups

	ESRD군 (n=35)	대조군 (n=33)	p-value
Age (years)	51.7±12.6	55.2±11.4	NS*
Sex (M:F)	22:13	17:16	NS
Hypertension	31 (88.6%)	33 (100%)	NS
DM	17 (48.6%)	12 (36.4%)	NS
CAD	5 (14.3%)	2 (6.1%)	NS
CVA	2 (5.7%)	1 (3.0%)	NS
SBP (mmHg)	156.9±19.3	138.5±15.3	<0.001
DBP (mmHg)	87.1±12.8	85.2±10.0	NS
MAP (mmHg)	110.4±13.9	102.9±10.6	<0.05
Pulse pressure (mmHg)	69.9±13.6	53.3±12.3	<0.001
HR (bpm)	75.3±9.3	73.4±12.6	NS
ACEi or ARB	26 (74.3%)	16 (48.5%)	<0.05
Statin	6 (17.1%)	9 (27.3%)	NS

Data are expressed as mean±SD.

ESRD, end-stage renal disease; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; CVA, cerebral vascular accident; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker.

\*NS: not significant.

## 2. 대상 환자의 검사실 소견 (Table 2)

대조군 환자의 경우 신기능이 정상이었기 때문에, 대조군에 비하여 ESRD군에서 혈중 요소질소 ( $100.3 \pm 37.3$  vs.  $14.3 \pm 4.0$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), 크레아티닌 ( $11.5 \pm 4.8$  vs.  $0.9 \pm 0.2$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), 그리고 인 농도 ( $6.3 \pm 1.8$  vs.  $3.6 \pm 0.6$  mg/dL,  $p < 0.001$ )가 유의하게 높았으며, 칼슘 농도 ( $8.0 \pm 1.0$  vs.  $9.8 \pm 0.5$  mg/dL,  $p < 0.001$ )와 농도와 혈색소 ( $8.0 \pm 1.5$  vs.  $13.7 \pm 1.5$  g/dL,  $p < 0.001$ )는 의미있게 낮았다. 이외에도 ESRD군에서 알부민 ( $3.6 \pm 0.7$  vs.  $4.6 \pm 0.4$  g/dL,  $p < 0.001$ )과 총 콜레스테롤 농도 ( $157.0 \pm 43.9$  vs.  $192.0 \pm 40.2$  mg/dL,  $p < 0.005$ )가 의의있게 낮았다. MDRD 공식을 이용하여 산출한 사구체 여과율은 ESRD군과 대조군에서 각각  $5.3 \pm 2.0$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $87.1 \pm 18.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>이었다 ( $p < 0.001$ ).



Table 2. Comparison of laboratory findings between the two groups

	ESRD군 (n=35)	대조군 (n=33)	p-value
Hemoglobin (g/dL)	8.0±1.5	13.7±1.5	<0.001
BUN (mg/dL)	100.3±37.3	14.3±4.0	<0.001
Creatinine (mg/dL)	11.5±4.8	0.9±0.2	<0.001
Protein (g/dL)	6.3±1.8	7.2±0.5	<0.001
Albumin (g/dL)	3.6±0.7	4.6±0.4	<0.001
Glucose (mg/dL)	129.5±50.5	117.3±35.8	NS*
Total cholesterol (mg/dL)	157.0±43.9	192.0±40.2	<0.005
Uric acid (mg/dL)	8.5±3.1	6.3±1.9	<0.005
Calcium (mg/dL)	8.0±1.0	9.8±0.5	<0.001
Phosphate (mg/dL)	6.3±1.8	3.6±0.6	<0.001
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	5.3±2.0	87.1±18.1	<0.001

Data are expressed as mean±SD.

ESRD, end-stage renal disease; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate.

\*NS: not significant.

### 3. 대상 환자의 혈관 내피세포 기능 (Table 3)

ESRD군과 대조군에서 상완동맥 내경의 기저치 (B-EDD, baseline end-diastolic diameter)는 각각 42.7±6.5 mm, 39.6±4.9 mm로 양군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한,

혈류매개 혈관 확장 시의 내경은 ESRD군에서  $44.3 \pm 6.8$  mm, 대조군에서  $41.5 \pm 5.0$  mm로 의미있는 차이가 없었으며, nitroglycerin 투여 후의 상완 동맥 내경도 두 군 간에 의미있는 차이가 없었다 (ESRD군,  $46.3 \pm 6.6$  mm; 대조군,  $45.8 \pm 5.6$  mm).

이상의 측정치를 이용하여 산출한 FMD와 NMD는 ESRD군에서 각각  $3.7 \pm 2.0\%$ ,  $8.9 \pm 6.2\%$ 로, 대조군의  $5.0 \pm 2.4\%$ ,  $13.5 \pm 5.6\%$ 에 비하여 유의하게 낮았다 ( $p < 0.05$ ).

Table 3. Comparison of FMD and NMD between the two groups

	ESRD군 (n=35)	대조군 (n=33)	p-value
B-EDD (mm)	$42.7 \pm 6.5$	$39.6 \pm 4.9$	NS*
RH-EDD (mm)	$44.3 \pm 6.8$	$41.5 \pm 5.0$	NS
N-EDD (mm)	$46.3 \pm 6.6$	$45.8 \pm 5.6$	NS
FMD (%)	$3.7 \pm 2.0$	$5.0 \pm 2.4$	$< 0.05$
NMD (%)	$8.9 \pm 6.2$	$13.5 \pm 5.6$	$< 0.05$

Data are expressed as mean $\pm$ SD.

B-EDD, baseline end-diastolic diameter; RH-EDD, end-diastolic diameter during reactive hyperemia; N-EDD, nitroglycerin-induced end-diastolic diameter; FMD, flow-mediated dilation; NMD, nitroglycerin-mediated dilation.

\*NS: not significant

#### 4. ESRD군에서 당뇨병 유무에 따른 임상적 특성 및 검사실 소견 (Table 4)

ESRD군을 당뇨병 유무에 따라 당뇨군 (17명)과 비당뇨군 (18명)으로 분류하여 임상적 특성과 검사실 소견을 비교하였다.

평균 연령은 당뇨군에서  $56.6 \pm 9.9$ 세로, 비당뇨군의  $47 \pm 13.3$ 세에 비하여 통계학적으로 의미있게 높았으며 ( $p < 0.05$ ), 수축기 혈압 및 평균 동맥압도 의미있게 높았으나 (수축기 혈압,  $165.7 \pm 21.1$  vs.  $148.7 \pm 13.5$  mmHg; 평균 동맥압,  $115.2 \pm 16.6$  vs.  $105.7 \pm 8.9$  mmHg)( $p < 0.05$ ), 성별, 이완기 혈압, 그리고 안지오텐신-전환 효소 억제제/안지오텐신 제 1형 수용체 차단제나 statin계 약제를 복용하고 있던 환자의 비율에는 유의한 차이가 없었다.

검사실 소견상 당뇨군에서 비당뇨군에 비하여 혈당이 의미있게 높았던 ( $163.4 \pm 53.2$  vs.  $97.5 \pm 14.6$  mg/dL,  $p < 0.001$ ) 반면에, 알부민 농도는 의미있게 낮았다 ( $3.2 \pm 0.6$  vs.  $3.9 \pm 0.6$  g/dL,  $p < 0.005$ ). 한편, 양군 사이에 혈색소, 혈중 요소질소, 크레아티닌,

총 콜레스테롤, 칼슘 및 인 농도, 그리고 사구체 여과율에는  
통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

Table 4. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings according to DM status in ESRD patients

	비당뇨군 (n=18)	당뇨군 (n=17)	p-value
Age (years)	47±13.3	56.6±9.9	<0.05
Sex (M:F)	9:9	13:4	NS*
SBP (mmHg)	148.7±13.5	165.7±21.1	<0.05
DBP (mmHg)	84.3±9.0	90.0±15.6	NS
MAP (mmHg)	105.7±8.9	115.2±16.6	<0.05
Pulse pressure (mmHg)	64.4±12.6	75.7±12.4	<0.05
ACEi or ARB	12 (66.7%)	14 (82.4%)	NS
Statin	2 (11.1%)	4 (23.5%)	NS
Hemoglobin (g/dL)	8.1±1.5	8.0±1.6	NS
BUN (mg/dL)	103.8±32.8	96.6±42.3	NS
Creatinine (mg/dL)	11.8±4.0	11.2±5.7	NS
Protein (g/dL)	6.6±0.9	5.9±0.7	<0.05
Albumin (g/dL)	3.9±0.6	3.2±0.6	<0.005
Glucose (mg/dL)	97.5±14.6	163.4±53.2	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	151.8±40.5	162±47.5	NS
Triglyceride (mg/dL)	112.1±37.4	140.7±73.0	NS
Calcium (mg/dL)	8.0±0.8	8.1±1.1	NS
Phosphate (mg/dL)	6.5±1.8	6.0±1.8	NS
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	5.1±2.0	5.5±2.1	NS

Data are expressed as mean±SD.

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BUN, blood urea nitrogen; GFR, glomerular filtration rate.

\*NS: not significant.

## 5. ESRD군에서 당뇨병 유무에 따른 혈관 내피세포 기능

### (Table 5)

당뇨군과 비당뇨군에서 상완 동맥 내경의 기저치는 각각  $43.6 \pm 6.5$  mm,  $41.8 \pm 6.6$  mm로, 양군 사이에 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다. 또한, 혈류매개 혈관 확장 시의 내경은 당뇨군에서  $45.0 \pm 6.6$  mm, 비당뇨군에서  $43.6 \pm 7.0$  mm로 의미있는 차이를 보이지 않았으며, nitroglycerin 투여 후의 상완 동맥 내경도 당뇨군과 비당뇨군 사이에 유의한 차이가 없었다 ( $46.0 \pm 6.1$  vs.  $46.5 \pm 7.3$  mm). 이상의 측정치를 이용하여 산출한 FMD와 NMD는 당뇨군에서 각각  $3.1 \pm 1.9\%$ ,  $6.0 \pm 4.0\%$ 로, 비당뇨군의  $4.4 \pm 1.9\%$ ,  $11.9 \pm 6.7\%$ 에 비하여 의미있게 낮았다 ( $p < 0.05$ ).

Table 5. Comparison of FMD and NMD according to DM status in ESRD patients

	비당뇨군 (n=18)	당뇨군 (n=17)	p-value
B-EDD (mm)	41.8±6.6	43.6±6.5	NS*
RH-EDD (mm)	43.6±7.0	45.0±6.6	NS
N-EDD (mm)	46.5±7.3	46.0±6.1	NS
FMD (%)	4.4±1.9	3.1±1.9	<0.05
NMD (%)	11.9±6.7	6.0±4.0	<0.05

Data are expressed as mean±SD.

B-EDD, baseline end-diastolic diameter; RH-EDD, end-diastolic diameter during reactive hyperemia; N-EDD, nitroglycerin-induced end-diastolic diameter; FMD, flow-mediated dilation; NMD, nitroglycerin-mediated dilation.

\*NS: not significant

## 6. FMD와 임상적 특성 및 검사실 소견 사이의 상관관계

### (Table 6)

ESRD군 환자를 대상으로 FMD와 임상적 특성 및 검사실 소견 사이의 상관관계를 규명하기 위하여 Pearson's 상관분석을 시행한 결과, 수축기 혈압 ( $r=-0.480$ ,  $p<0.005$ , Fig 1), 평균 동맥압 ( $r=-0.342$ ,  $p<0.05$ , Fig 2), 맥압 ( $r=-0.501$ ,  $p<0.005$ , Fig 3), 그리고 당뇨 유병 기간 ( $r=-0.471$ ,  $p<0.05$ , Fig 4)이 FMD와 유의있는 상관관

계를 나타내었다. 반면에 혈색소, 알부민 및 칼슘 농도, 그리고 C-반응 단백질과 FMD 사이에는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다.

ESRD군을 당뇨군과 비당뇨군으로 나누어 상관분석을 시행한 결과, 당뇨군에서는 상관관계를 보인 인자가 없었던 반면에, 비당뇨군에서는 수축기 혈압 ( $r=-0.505$ ,  $p<0.05$ ), 맥압 ( $r=-0.535$ ,  $p<0.05$ ), 그리고 알부민 농도 ( $r=-0.535$ ,  $p<0.05$ )가 FMD와 의미있는 상관관계를 보였다.



Table 6. Correlation between FMD and variables

	R	p-value
SBP (mmHg)	-0.480	<0.005
MAP (mmHg)	-0.342	<0.05
Pulse pressure (mmHg)	-0.501	<0.005
DM duration	-0.471	<0.05
Hemoglobin (g/dL)	0.019	NS*
Albumin (g/dL)	0.02	NS
Cholesterol (mg/dL)	0.247	NS
Triglyceride (mg/dL)	0.104	NS
CRP (mg/dL)	-0.036	NS
PTH (pg/mL)	0.177	NS
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.047	NS

Data are expressed as mean±SD.

SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; DM, diabetes mellitus; CRP, C-reactive protein; PTH, parathyroid hormone; GFR, glomerular filtration rate.

\*NS: not significant

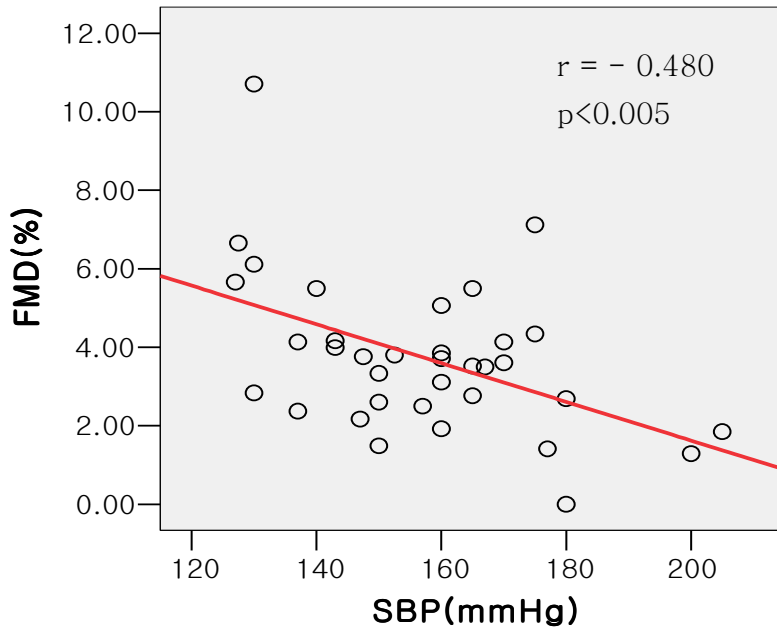


Fig 1. Correlation between SBP and FMD

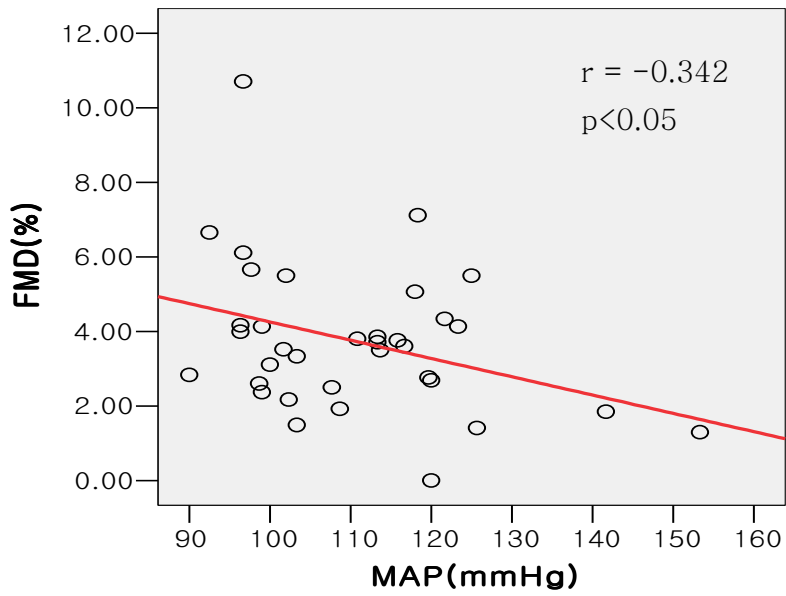


Fig 2. Correlation between MAP and FMD

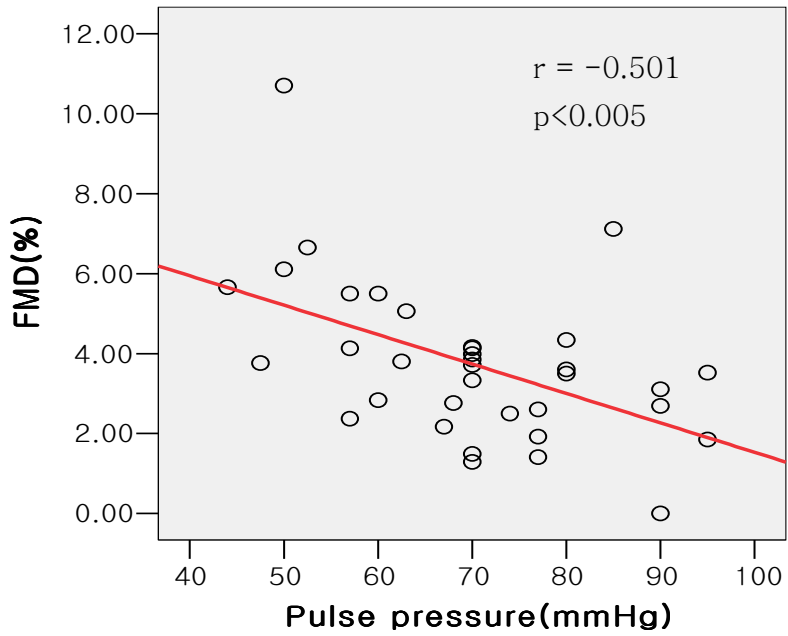


Fig 3. Correlation between pulse pressure and FMD

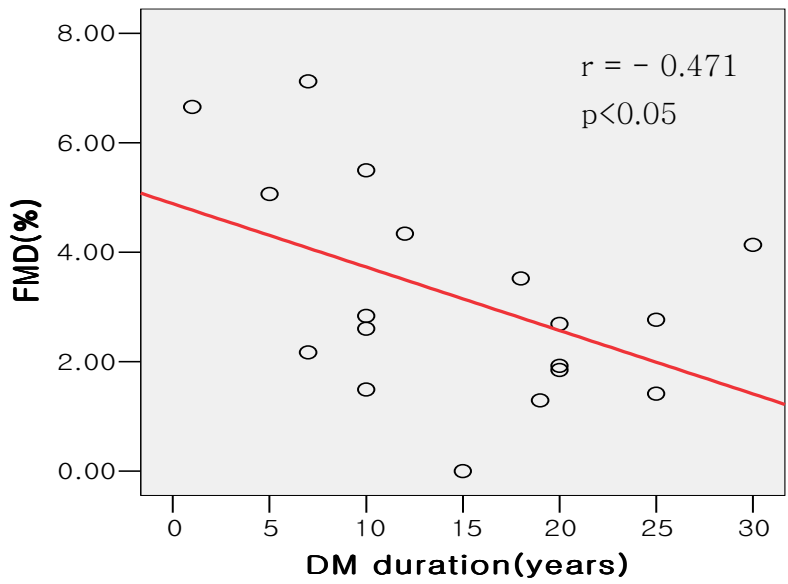


Fig 4. Correlation between DM duration and FMD

## IV. 고찰

심혈관계 질환은 투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자에서 사망의 가장 흔한 원인으로, 이들 환자에서의 높은 심혈관계 사망률은 고혈압이나 고지혈증과 같은 전통적 위험인자와 산화성 스트레스, 만성 염증, 영양 실조, 그리고 혈관 내피세포 기능이상 등을 포함한 비전통적 위험인자에 기인하는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>.

혈관 내피세포 기능이상은 1990년에 고혈압 환자들의 전완 혈관을 이용한 연구<sup>13</sup> 에서 처음으로 증명된 이후로 제 1형 및 제 2형 당뇨병<sup>14, 15</sup>, 관상동맥 질환<sup>16</sup>, 심부전증<sup>17</sup>, 그리고 투석 치료를 시행받고 있는 말기 신부전증 환자<sup>18</sup>에서도 내피세포-의존 혈관 확장에 장애가 동반되어 있는 것으로 보고되고 있는데, 말기 신부전증 환자의 경우에는 만성 염증, 산화성 스트레스, 고호모시스테인혈증, 그리고 안지오텐신 II 등이 혈관 내피세포의 기능이상과 밀접하게 연관되어 있다는 연구 보고들이 있다<sup>5</sup>. 한편,

투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자를 대상으로 한 연구와는 달리 투석 치료를 시행받고 있지 않는 만성 신부전증 환자를 대상으로 혈관 내피세포의 기능 이상을 관찰한 연구는 많지 않을 뿐만 아니라 이에 대한 국내 연구는 전무한 실정이다.

Kari 등<sup>19</sup>은 사구체 여과율이 8.8~34.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>이었던 만성 신부전증 소아 환자 23명을 대상으로 혈관 내피세포의 기능을 연구한 결과, 대조군에 비하여 환자군에서 FMD가 유의하게 감소되어 있었다고 보고하였다. 그들은 정상 혈압과 정상 혈청 콜레스테롤치 환자만을 대상으로 하였기 때문에 이러한 FMD의 감소가 요독증 자체와 관련이 있을 것이라고 하였다. 만성 신부전증 성인 환자를 대상으로 한 연구들에서도 환자군에서 대조군에 비하여 FMD가 의미있게 감소되어 있었으며, 이러한 감소와 사구체 여과율 사이에 유의있는 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다<sup>20</sup>. 본 연구에서도 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자군에서 고혈압-대조군에 비하여 FMD가 유의하게 감소되어 있는 것으로 나타나

기존의 연구와 일치하는 결과를 보였다. 이미 잘 알려진 바와 같이 고혈압 자체가 혈관 내피세포의 기능이상과 밀접하게 연관되어 있기 때문에 기존의 연구에서와는 달리 본 연구에서는 대조군을 신기능이 정상인 고혈압 환자들로 선정하여 고혈압의 영향을 최소화하기 위하여 노력하였음에도 불구하고 수축기 혈압 및 평균 동맥압이 대조군에 비하여 환자군에서 의미있게 높았다. 따라서 환자군에서의 FMD 감소가 고혈압과 관련된 현상이었을 가능성을 완전히 배제할 수 없으나 대조군과 환자군 전체를 대상으로 수축기 혈압 및 평균 동맥압과 FMD 사이의 상관관계를 분석한 결과 유의있는 연관성이 없었기 때문에 고혈압 자체의 영향이라기 보다는 요독증과 관련된 다른 인자들에 의한 변화일 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 사구체 여과율과 FMD 사이에 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타나 기존의 연구 보고와는 상이한 결과를 보였다. 이는 본 연구 대상 환자의 사구체 여과율이 대조군에서는 53.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상, 그리고 말기 신부전증

환자군에서는 10.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 이하로 , 사구체 여과율이 10.2~53.1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>이었던 환자가 없어서 사구체 여과율의 분포상의 문제 때문이었을 것으로 생각된다.

동반 질환으로는 고혈압 이외에도 당뇨병이 혈관 내피세포 기능이상과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>3</sup>. 급성 고혈당 자체가 nitric oxide를 감소 시킨다는 보고가 있으며<sup>21</sup>, 고혈당에 의하여 생성이 증가되는 최종 당화 산물 (advanced glycation end products)이 nitric oxide를 소멸시킬 뿐만 아니라 산화성 스트레스를 유발시키고 혈관의 염증을 촉진시킴으로써 내피세포의 기능이상이 초래되는 것으로 보고되고 있다<sup>22</sup>. 본 연구의 경우 당뇨병 환자가 대조군에 비하여 말기 신부전증 환자군에서 많았으나 통계학적 유의성은 없었다. 당뇨 유병 기간은 환자군에서 의미있게 길었으며 (14.7±7.9 vs. 5.3±3.1년, p<0.001), 환자군을 당뇨병군과 비당뇨군으로 분류하여 비교하였을 때에도 당뇨병군에서 비당뇨군에 비하여 FMD가 유의있게 감소되어 있었던 것으로

미루어 보아 장기적인 당뇨병 유병이 투석을 시작하는 말기 신부전증 환자에서 혈관 내피세포의 기능이상에 일부 관여하였을 것으로 추정된다.

혈관 내피세포의 기능 유지에 가장 중요한 역할을 담당하는 nitric oxide는 당뇨병 이외에도 만성 염증이나 산화성 스트레스가 과도한 경우에 생성이 억제되거나 생물학적 이용능 (bioavailability)이 감소되는 것으로 보고되고 있다<sup>23</sup>. 만성 염증의 지표로 사용되는 C-반응 단백질이 nitric oxide 생성에 관여하는 혈관 내피세포 nitric oxide synthase (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)의 활성을 억제시켰다는 보고가 있으며<sup>24</sup>, 고혈압 환자 및 투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자를 대상으로 한 일부 연구에서는 CRP와 내피세포 기능이상 사이의 유의한 상관관계가 규명되기도 하였다<sup>25</sup>. 그러나 투석을 시행받지 않는 만성 신부전증 환자를 대상으로 한 Annuk 등<sup>26</sup>의 최근 연구에 의하면, C-반응 단백질과 산화성 스트레스의 지표인 conjugated dienes 및 lipid



hydroperoxide 사이에 의미있는 상관관계의 존재에도 불구하고 C-반응 단백질과 FMD 사이에는 의미있는 연관성이 없었던 반면에, 세포내 산화성 스트레스 지표인 glutathione과 FMD 사이에 통계학적으로 유의한 상관관계가 있었다. 단백뇨를 동반한 신기능이 정상인 환자를 대상으로 한 연구에서도 단백뇨 환자에서 CRP가 증가되어 있었으며, CRP와 거대 혈관 내피세포 기능 사이에는 의미있는 연관성이 없었지만 CRP와 미세 혈관 내피세포 기능 사이에는 의미있는 상관관계가 있는 것으로 나타났다<sup>27</sup>. 본 연구에서도 FMD와 CRP 사이의 유의한 연관성을 관찰할 수 없었는데, 거대혈관을 이용하여 측정한 FMD이었기 때문일 수도 있겠으나 투석 시작 당일에 측정한 CRP의 1회 결과만을 통계분석에 사용한 것도 결과에 일부 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

만성 신부전증 환자에서는 nitric oxide의 생성에 관여하는 eNOS의 내인성 억제제인 ADMA의 배설 장애와 ADMA의 대사에

관여하는 효소인 dimethylarginine dimethylaminohydrolase를 억제하는 것으로 알려진 호모시스테인 농도의 증가로 인하여 ADMA가 축적되게 된다. 이렇게 축적된 ADMA로 인하여 nitric oxide의 생성이 감소되고 내피세포의 기능에 장애가 초래될 것이라는 가정 하에 투석을 시행받고 있는 말기 신부전증 환자를 대상으로 ADMA 농도와 혈관 내피세포 기능 사이의 연관성을 규명한 연구 결과도 보고되고 있다<sup>28</sup>. 본 연구에서는 ADMA나 호모시스테인 농도를 측정하지 않았기 때문에 이들 농도와 내피세포 기능 사이의 상관분석은 시행하지 못하였다.

대부분의 기존 연구 결과를 보면 만성 또는 말기 신부전증 환자에서 내피세포-의존성 혈관 확장은 감소되어 있었으나 내피세포-비의존성 혈관 확장은 대조군과 비교하여 큰 차이가 없었다<sup>6, 11</sup>. 그러나 본 연구에서는 말기 신부전증 환자군에서 내피세포-의존성뿐만 아니라 내피세포-비의존성 혈관 확장도 감소되어 있는 것으로 나타나 기존의 연구와는 상이한 결과를

보였다. 이러한 차이를 보인 이유는 명확하지는 않지만 기존의 연구에서와는 다른 대조군의 선정, 비교적 많지 않은 대상 환자수 등을 거론할 수 있을 것으로 생각된다.

혈관 내피세포 기능이상인 궁극적인 치료는 기저 질환의 치료인데, 말기 신부전증의 경우에는 신이식 12~24개월 후에 측정된 FMD가 혈액투석을 시행받고 있는 환자에 비하여 유의하게 증가되어 있는 것으로 미루어 보아 신이식 후 혈관 내피세포의 기능이 회복된다는 사실을 알 수 있으며<sup>29</sup>, 혈액투석 전과 후에 시행한 FMD 결과를 비교한 연구에서도 혈액투석 후에는 FMD가 일부 호전되는 것으로 나타났다<sup>30</sup>. 따라서 신기능의 회복이나 혈액투석을 통하여 배설되거나 제거되는 다양한 물질이 혈관 내피세포의 손상을 유발하였을 것으로 추정하고 있다. 이외에도 안지오텐신-전환효소 억제제나 안지오텐신 제 1형 수용체 차단제를 사용하면 안지오텐신 II에 의한 산화성 스트레스 및 염증을 감소시킴으로써 혈관 내피세포의 기능이상을 어느 정도 예방할 수

있는 것으로 알려져 있으며<sup>31</sup>, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist도 항산화 효과를 통하여 내피세포의 기능 장애를 호전시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>32</sup>. 이외에도 statin계 약제는 항염증 반응<sup>33</sup>, folic acid는 호모시스테인 농도의 감소<sup>34</sup>, 그리고 arginine이나 tetrahydrobiopterin은 nitric oxide의 생체내 이용능 증가를 통하여 혈관 내피세포의 기능이상을 호전시킨다는 보고들이 있다<sup>35, 36</sup>. 본 연구의 대상 환자들이 복용하고 있었던 약제들을 살펴보면 statin계 약제를 복용하고 있었던 환자의 비율은 말기 신부전증 환자군과 대조군 사이에 의미있는 차이가 없었던 반면에 안지오텐신-전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 복용하고 있었던 환자는 대조군에 비하여 환자군에서 유의있게 많았다. 따라서 말기 신부전증 환자군에서 내피세포 기능 유지에 도움이 되는 약제를 복용하고 있었던 환자가 많았음에도 불구하고 FMD는 유의하게 감소되어 있었기 때문에, 요독증과 관련되어 혈관 내피세포의 기능에 장애가

유발되었을 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구를 통하여 투석 치료를 시작하는 말기 신부전증 환자에서도 혈관 내피세포 기능 이상이 동반되어 있으며, 이러한 기능 이상은 비당뇨병 환자에 비하여 당뇨병 환자에서 심하다는 것을 알 수 있었다. 향후 경미한 신부전증이 동반된 환자와 혈관 내피세포 기능 이상과 관련된 각종 혈청 생화학적 검사를 포함한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결론

말기 신부전증으로 진단받고 투석을 시작하는 환자 35명 (ESRD군)과 정상 신기능을 가진 고혈압 환자 33명 (대조군)을 대상으로 상완동맥 도플러 초음파를 이용하여 혈관 내피세포 기능을 측정하였으며, 혈관 내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자들에 대하여 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. ESRD군에서 대조군에 비하여 FMD가 의미있게 감소되어 있었다 ( $3.7 \pm 2.0$  vs.  $5.0 \pm 2.4\%$ ,  $p < 0.05$ ).
2. ESRD군을 당뇨병군과 비당뇨군으로 나누어서 비교한 결과, 비당뇨군에 비하여 당뇨병군에서 FMD가 의미있게 감소되어 있었다 ( $3.1 \pm 1.9$  vs.  $4.4 \pm 1.9\%$ ,  $p < 0.05$ ).

3. ESRD군의 환자를 대상으로 상관분석을 시행한 결과, 수축기 혈압 ( $r=-0.480$ ,  $p<0.005$ ), 평균 동맥압 ( $r=-0.342$ ,  $p<0.05$ ), 맥압 ( $r=-0.501$ ,  $p<0.005$ ), 그리고 당뇨 유병 기간 ( $r=-0.471$ ,  $p<0.05$ )과 FMD 사이에 유의한 음의 상관관계가 있었다.

이상의 결과로, 말기 신부전증 환자의 경우 투석 시작 당시에 이미 혈관 내피세포 기능이상도 동반되어 있으며, 이러한 기능이상은 비당뇨병 환자에 비하여 당뇨병 환자에서 심하다는 것을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-119.
2. Parfrey PS, Harnett JD. Long-term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23:311-330.
3. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-1992.
4. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:405-416.



5. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2003;21:29-36.
6. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000;83:205-209.
7. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:892-898.
8. Okubo K, Hayashi K, Wakino S, Matsuda H, Kubota E, Honda M, et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in renal microvascular endothelial dysfunction in chronic

renal failure with hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:181-189.

9. 류동열, 최훈영, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석 등. 당뇨 혈액투석 환자에서 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자. *대한신장학회지* 2005;24:47~56.
10. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1782-1786.
11. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:14-18.
12. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J*

Kidney Dis 1992;19:505-513.

- 13.** Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-27.
- 14.** Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Jr., Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2392-2398.
- 15.** Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106:3037-3043.

16. Kang SM, Chung N, Kim JY, Koo BK, Choi DH, Jang YS, et al. Relation of vasodilator response of the brachial artery to inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Echocardiography* 2002;19:661-667.
17. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073-3078.
18. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:616-623.
19. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckerdorfer KR, Leone A, Mullen MJ, et al. Physiology and biochemistry of

endothelial function in children with chronic renal failure.  
Kidney Int 1997;52:468-472.

- 20.** Stam F, van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. J Am Soc Nephrol 2006;17:537-545.
- 21.** Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. Circulation 1997;95:1783-1790.
- 22.** Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental

diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432-438.

- 23.** Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-1916.
- 24.** Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-1441.
- 25.** Zoccali C, Maio R, Tripepi G, Mallamaci F, Perticone F. Inflammation as a mediator of the link between mild to moderate renal insufficiency and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S64-68.
- 26.** Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic

kidney disease. *J Nephrol* 2005;18:721–726.

- 27.** Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Mohamed-Ali V, Lowe GD, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:624–633.
- 28.** Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001;59:1466–1472.
- 29.** Passauer J, Bussemaker E, Lassig G, Gross P. Kidney transplantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with endstage renal disease. *Transplantation* 2003;75:1907–1910.
- 30.** Kosch M, Levers A, Barenbrock M, Matzkies F, Schaefer RM, Kisters K, et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol*

Dial Transplant 2001;16:1663–1668.

- 31.** Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:911–913.
- 32.** Diep QN, Amiri F, Touyz RM, Cohn JS, Endemann D, Neves MF, et al. PPARalpha activator effects on Ang II-induced vascular oxidative stress and inflammation. *Hypertension* 2002;40:866–871.
- 33.** Dogra GK, Watts GF, Herrmann S, Thomas MA, Irish AB. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;62:550–557.
- 34.** Bennett-Richards K, Kattenhorn M, Donald A, Oakley G, Varghese Z, Rees L, et al. Does oral folic acid lower total homocysteine levels and improve endothelial function in



children with chronic renal failure? *Circulation* 2002;105:1810-1815.

**35.** Popov D, Costache G, Georgescu A, Enache M. Beneficial effects of L-arginine supplementation in experimental hyperlipemia-hyperglycemia in the hamster. *Cell Tissue Res* 2002;308:109-120.

**36.** Hyndman ME, Verma S, Rosenfeld RJ, Anderson TJ, Parsons HG. Interaction of 5-methyltetrahydrofolate and tetrahydrobiopterin on endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2167-2172.

## Abstract

### **Endothelial dysfunction in new ESRD patients**

**Seung Jun Kim**

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Shin-Wook Kang)

Patients with renal failure have increased cardiovascular risk due to accelerated atherosclerosis, resulting in higher cardiovascular (CV) morbidity and mortality. The underlying mechanism of this increased risk are not fully understood, but previous studies have shown that both traditional and non-

traditional CV risk factors contribute to the early and rapid development of atherosclerosis.

Endothelial dysfunction (ED) appears to be an important initiating event in the process of atherogenesis. ED was initially identified as impaired vasodilation to specific stimuli such as acetylcholine or bradykinin, but now a broader meaning of the term would include not only reduced vasodilation but also a proinflammatory and prothrombic state associated with dysfunction of the endothelium. Since 1990 when ED was first described in human hypertension in the forearm vasculature, it has been documented in patients with type 1 and type 2 diabetes, coronary heart disease, and congestive heart failure. In addition, ED has been reported in resistance and conduit arteries in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis, transplant recipients, and even in predialysis chronic renal

failure patients. So far, however, there has been no study on ED in new Korean ESRD patients. In this study, ED was assessed in patients starting dialysis treatment and the risk factors of ED were analyzed.

Among the patients diagnosed as end-stage renal disease and started dialysis treatment at Severance Hospital of Yonsei University College of Medicine from January, 2005 to December, 2005, 35 patients (ESRD) underwent Doppler ultrasonography to assess endothelial function when they were clinically stable within 2 weeks after the initiation of dialysis. Flow-mediated dilation (FMD) was used as an index of ED. For the control group, 33 hypertensive patients with normal renal function were selected and FMD was also measured in them. A comparison of clinical, biochemical, and FMD was performed between the ESRD and the control groups, and correlation analysis was performed

to identify the factors associated with ED.

The mean age of the ESRD group was  $51.7 \pm 12.6$  years with sex ratio of 1.7:1. There were no significant differences in age, sex ratio, and the proportion of DM patients between the ESRD and the control groups. Compared to the control group, systolic blood pressure ( $156.9 \pm 19.3$  vs.  $138.5 \pm 15.3$  mmHg,  $p < 0.001$ ) and pulse pressure ( $69.9 \pm 13.6$  vs.  $53.5 \pm 12.3$  mmHg,  $p < 0.001$ ) were significantly higher in the ESRD group, whereas hemoglobin ( $8.0 \pm 1.5$  vs.  $13.7 \pm 1.5$  g/dL,  $p < 0.001$ ), serum calcium ( $8.0 \pm 1.0$  vs.  $9.8 \pm 0.5$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), and serum albumin levels ( $3.6 \pm 0.7$  vs.  $4.6 \pm 0.4$  g/dL,  $p < 0.001$ ) were significantly lower in the ESRD group. FMD, an index of ED, was significantly reduced in the ESRD group compared to the control group ( $3.8 \pm 1.9$  vs.  $4.9 \pm 2.4\%$ ,  $p < 0.05$ ). When the ESRD group was divided into DM and non-DM groups according to DM status, there was a significant

difference in FMD between the two groups (DM,  $3.1 \pm 1.9\%$ ; non-DM,  $4.4 \pm 1.9\%$ ,  $p < 0.05$ ). In the ESRD group, FMD was inversely related to systolic blood pressure ( $r = -0.480$ ,  $p < 0.005$ ), mean arterial pressure ( $r = -0.342$ ,  $p < 0.05$ ), pulse pressure ( $r = -0.501$ ,  $p < 0.005$ ), and to DM duration ( $r = -0.471$ ,  $p < 0.05$ ).

In conclusion, endothelial dysfunction was already present in new ESRD patients at the time of starting dialysis treatment and was more severe in DM compared to non-DM patients.

---

Key word: endothelial dysfunction, end-stage renal disease, diabetes, flow-mediated dilation