

단백뇨 환자에서 갑상선호르몬의  
변화가 심혈관계 합병증과  
사망률에 미치는 영향

연세대학교 대학원  
의 학 과  
한 승 태

단백뇨 환자에서 갑상선 호르몬의  
변화가 심혈관계합병증과  
사망률에 미치는 영향

지도 최 승 옥 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

한 승 태

# 한승태의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2009년 12월 일

## 감사의 글

설레이는 마음으로 맞이하는 2010년을 그간의 노력의 결실인 이 석사 논문과 함께 시작하게 되어 벅차오르는 뿌듯함과 함께, 감사와 기쁨의 마음을 전하고 싶은 소중한 분들이 생각납니다.

금번 논문뿐만 아니라 의대 재학 시절부터 저를 올바른 길로 이끌어 주신 최승욱 교수님과 존경하는 한병근 교수님, 논문에 대해 아낌없는 조언을 주신 신영구 교수님, 멀리 있는 저에게 많은 도움을 주신 양재원 선생님께 감사드립니다. 그리고 저의 영원한 믿음이신 아버지와 사랑하는 어머니, 항상 저를 응원해주시는 승진 형님과 형수님, 나의 좋은 동생 우진, 마지막으로 이 순간 가장 큰 힘이 되어 주며 앞으로도 많은 날들을 함께 하고 싶은 정원에게 이 기쁨을 전합니다.

저자 드림

# 차 례

그림 차례	iii
표 차례	iv
국문 요약	v
제1장 서론	1
제2장 대상 및 방법	3
2.1. 대상	3
2.2. 방법	3
2.2.1. 일반 혈액검사 및 혈청 갑상선 호르몬의 측정	3
2.2.2. 혈청 및 소변 생화학 검사	3
2.2.3. 사구체 여과율의 측정	4
2.2.4. 갑상선 기능 이상의 정의	4
2.2.5. 임상 경과의 정의	4
2.2.6. 통계 처리	4
제3장 결과	5
3.1. 전체 대상자의 인구통계학적 자료	5
3.2. 전체 대상자의 혈청학적 검사 및 24시간 소변 검사 결과	5
3.3. T3 정상군과 T3 감소군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교	7
3.4. Free T4 정상군과 free T4 감소군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교	7
3.5. 신증후군성 이하 단백뇨군과 신증후군성 단백뇨군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교	10
3.6. 사망군과 생존군간 기저질환과 혈청학적 검사의 비교	10
3.7. 각 분류군에 따른 임상 경과	13
3.8. 갑상선 호르몬에 영향을 미치는 인자에 관한 선형 회귀 분석	14
3.9. 심혈관계 합병증 및 사망률의 발생에 영향을 미치는 인자들의 다중 회귀 분석	16
3.10. 사망 원인의 분석 및 Kaplan-Meier 생존곡선	17
3.11. 혈청 T3 농도와 사망률의 ROC (Receiver operating characteristic) 곡선	19
제4장 고찰	20
제5장 결론	24
참고 문헌	25
영문 요약	29

## 그림 차례

Fig. 1	Linear regression analysis of age, renal function, proteinuria affecting serum thyroid hormone level · · · · ·	15
Fig. 2	Causes of death of total patients · · · · ·	17
Fig. 3	Kaplan-Meier survival curve and cumulative survival rate during 36 months · · · · ·	18
Fig. 4	ROC (Receiver operating characteristic) curve of mortality and serum T3 level · · · · ·	19

## 표 차례

Tab. 1	Epidemiologic data of total patients · · · · ·	6
Tab. 2	Serologic tests of total patients · · · · ·	6
Tab. 3	Comparison of basal characteristics and serologic tests between normal and low T3 group · · · · ·	8
Tab. 4	Comparison of basal characteristics and serologic tests between normal and low free T4 group · · · · ·	9
Tab. 5	Comparison of basal characteristics and serologic tests between subnephrotic and nephrotic proteinuria group · · · · ·	11
Tab. 6	Comparison of basal characteristics and serologic tests between survival and death group · · · · ·	12
Tab. 7	Subgroup analysis of clinical outcomes · · · · ·	13
Tab. 8	Multiple regression analysis of factors affecting mortality rate. · ·	16

## 국 문 요 약

배경: 단백뇨를 보이는 환자에서 나타나는 갑상선 호르몬의 변화는 흔히 볼 수 있는 소견으로 보통 갑상선 호르몬과 갑상선호르몬 결합 단백의 소변 내 소실에 의해 유발된다. Sick euthyroid syndrome (SES)은 T3, free T4의 감소는 있으나 TSH의 증가가 없는 갑상선 기능이상으로 정의하며 최근 연구에서 심기능 저하와 콜레스테롤의 상승 등에 의한 심혈관계 합병증에 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 말기 신부전 환자에서 T3의 감소는 부정적인 임상결과를 예측하는 인자로 알려졌고 심혈관계 합병증이나 만성 염증과 관련이 있을 것으로 알려져 있다. 그러나 신질환의 악화에 중요한 지표가 되는 단백뇨를 보이는 환자에서 갑상선 호르몬의 변화와 임상적 경과에 관한 연구는 진행된 것이 없다. 본 연구는 단백뇨를 보이는 환자에서 갑상선 호르몬의 변화를 확인하고 단백뇨에 의한 갑상선 호르몬의 변화가 심혈관계 합병증과 사망률에 미치는 영향을 알아보기 위한 연구이다.

방법: 연세대학교 원주의과대학 신장내과에 2006년 6월부터 2009년 5월까지 단백뇨를 주소로 내원한 환자에서 단백뇨 정의에 따라 24시간 소변검사 상 150 mg/day 이상의 단백뇨가 확인된 119명을 대상으로 갑상선 호르몬 검사 결과를 분석하였다. 후향적인 연구로 환자 기록을 통하여 원인질환, 기본 혈액검사, 단백뇨의 양, 갑상선 호르몬 (T3, free T4, TSH)의 결과를 분석하여, 추적관찰 기간 중 발생한 투석의 개시, 심혈관계 합병증, 뇌혈관계 합병증 및 사망률 등과 상관관계를 조사하였다.

결과: 대상 환자군의 평균연령은  $56.79 \pm 16.57$ 세로 남자의 비율은 54.6 %였다. 당뇨병은 60명 (50.4%), 고혈압은 100명 (84.0%), 신증후군은 47명 (39.5%), T3 감소군은 16명 (13.3%), T4 감소군은 14명 (11.7%)이었다. 24시간 소변 검사 상 단백



노가  $3,183.62 \pm 2,926.97$  mg/day이었고, GFR-MDRD 공식에 의한 사구체 여과율은  $29.84 \pm 29.69$  ml/min이었다. 갑상선 호르몬 검사 상 T3는  $0.93 \pm 0.35$  (참고치: 0.60-1.81) ng/mL, free T4는  $1.13 \pm 0.34$  (참고치: 0.83-1.76) ng/dL, TSH는  $1.85 \pm 1.40$  (참고치: 0.35-5.50)  $\mu$ IU/mL이었다. 당뇨병, 연령, 신기능에 따른 갑상선 호르몬의 변화를 확인한 결과 TSH는 당뇨병양이 증가함에 따라 낮았으나 ( $p=0.008$ ) T3와 free T4는 영향을 받지 않았다. 혈중 T3 농도는 당뇨병과 관계없이 연령이 증가할수록 ( $p=0.006$ ), 신기능이 감소할수록 낮았다 ( $p=0.017$ ). free T4는 연령, 당뇨병과 관계없이 신기능이 감소할수록 낮았다 ( $p=0.017$ ). 사망률에 영향을 미치는 인자는 연령, 백혈구수, 혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, 24시간 소변 내 알부민, T3, 심혈관계합병증의 발생률이었다고 이를 이용한 다중 회귀분석 결과 T3가 감소할수록 ( $p=0.033$ ), 심혈관계합병증의 빈도가 높을수록 ( $p=0.039$ ) 사망률이 높았다. Kaplan-Meier 생존곡선에서 T3 감소군은 T3 정상군 보다 누적생존율이 통계학적으로 유의 있게 낮았다 ( $p=0.000$ ).

결론: 혈중 T3 농도가 당뇨병을 동반한 환자군에서 당뇨병양의 영향 없이 사망률을 예측하는데 중요한 인자였다.

---

핵심 되는 말 : 당뇨병, 갑상선 호르몬, 사망률

# 당백뇨 환자에서 갑상선 호르몬의 변화가 심혈관계합병증과 사망률에 미치는 영향

<지도교수 최 승 옥>

연세대학교 대학원 의학과

한 승 태

제1장 서 론

당백뇨를 보이는 환자에서 나타나는 갑상선 호르몬의 변화는 흔히 볼 수 있는 소견으로 보통 갑상선 호르몬과 갑상선호르몬 결합 단백질의 소변 내 소실에 의해 유발된다<sup>1)</sup>. 특히 신증후군의 경우 이차적인 갑상선자극호르몬의 생산 증가가 있으나 알부민, 갑상선호르몬 결합단백의 소실로 인한 갑상선 호르몬 결합 능력의 저하로 실제 T3와 T4의 혈중 농도는 감소하게 된다<sup>1)</sup>. 특히 신기능이 감소한 경우에는 T4로 부터 T3전환 장애가 동반되어 혈중 T3가 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>.

잠재성 (subclinical) 갑상선 기능 이상증 (dysthyroidism)은 혈청 갑상선 호르몬 수치가 정상이나 갑상선 자극 호르몬이 증가 또는 억제되어 있는 경우로 정의하

며 심혈관계 합병증의 발생 및 진행에 악화 요인으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 이와는 달리 sick euthyroid syndrome (SES)는 T3와 free T4의 감소는 있으나 TSH의 증가가 없는 갑상선 기능이상으로 정의하며 내과적 영역에서 만성 폐쇄성 폐질환, 당뇨병성 케톤산증, 허혈성 심질환, 종양, 신부전 등의 만성질환을 가진 환자에서 관찰되는 증후군으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. Zoccali 등<sup>5)</sup>은 혈액투석을 받는 말기 신부전 환자에서 free T3는 IL-6를 예측하는 인자로 혈중 T3 농도가 1 pg/mL 증가 시 사망률이 50 % 감소하는 강력한 예후인자이고, T3의 변화는 심혈관계 합병증이나 만성 염증과 관련이 있을 것으로 보고하였다. 단백뇨를 보이는 환자에서 갑상선 호르몬의 변화는 흔히 관찰되는 현상이나 갑상선 호르몬의 변화와 심혈관계 합병증 및 사망률에 관한 연구는 진행된 것이 없다.

본 연구는 단백뇨를 가진 만성 신질환 환자에서 단백뇨에 의한 갑상선 호르몬의 변화가 심혈관계 합병증과 사망률에 어떤 영향을 미치는가에 대해 알아보고자 한다.

## 제2장 대상 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 원주의과대학 신장내과에 2006년 6월부터 2009년 5월까지 단백뇨를 주소로 내원한 환자에서 단백뇨 정의에 따라 24시간 소변검사 상 150 mg/day 이상의 단백뇨가 확인된 119명 (남자 65명, 여자 54명)을 대상으로 하였다. 후향적인 연구로 환자 기록을 바탕으로 원인질환, 일반혈액검사, 혈청 생화학검사, 혈청 갑상선 호르몬 (T3, free T4, TSH), 24시간 뇨검사 결과를 분석하였고, 추적관찰 기간 중 발생한 투석의 개시, 심혈관계 합병증, 뇌혈관계 합병증, 사망률 등과의 상관관계를 조사하였다.

### 2. 방법

#### (1) 일반 혈액검사 및 혈청 갑상선 호르몬의 측정

일반 혈액검사는 ADVIA 2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Germany) 을 이용한 흡광도를 통해 세포수를 계산하였고, 레이저 산란법을 통하여 세포 형태를 측정하였다. 갑상선 호르몬 검사는 ADVIA Centaur (Bayer, Tarrytown, USA)를 이용하여 직접 화학면역발광법 (Direct chemiluminescence) 으로 T3, free T4, TSH를 측정하였다.

#### (2) 혈청 및 소변 생화학 검사

생화학 검사는 Modular 장비 (Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japan)를 이용하여 동역학 비색 분석법 (Kinetic colorimetric assay)으로 혈청 총 단백질, 알부민, 총콜레스테롤, 중성지방, BUN, creatinine 등을 측정하였다.

### (3) 사구체 여과율의 측정

사구체 여과율은 혈청 creatinine을 이용한 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 통하여 산출하였다.

MDRD 공식을 이용한 사구체 여과율

$$= 186 \times [(\text{serum creatinine (mg/dL)})^{-1.154} \times (\text{age (years)})^{-0.203} \\ (\text{if female} \times 0.742)]$$

### (4) 갑상선 기능 이상의 정의

T3 감소군은 혈청 T3 수치가 0.60 ng/mL 미만이고 TSH가 5.50  $\mu$ IU/mL 이하이면서 갑상선 질환이 없는 경우로 정의하였고, free T4 감소군은 free T4가 0.83 ng/dL 미만이고 TSH는 5.50  $\mu$ IU/mL 이하면서 갑상선 질환이 없는 경우로 정의하였다.

### (5) 임상 경과 정의

심혈관계 합병증은 급성심근경색증, 관상동맥질환, 협심증, 울혈성 심부전을 포함하였고, 뇌혈관계 합병증은 뇌출혈, 뇌경색을 포함하였다.

### (6) 통계 처리

신증후군 여부, 갑상선 기능저하의 유무, 사망 여부에 따라 분류하여 독립표본 T 검정을 시행하였다. 심혈관계 합병증 및 사망률에 영향을 미치는 인자에 대하여 다중 회귀분석을 시행하였고, 사망률은 Kaplan-Meier 방법을 통하여 누적 생존율을 비교하였다. 통계는 SPSS version 12를 사용하였고,  $p$  값이 0.05 미만일 때 통계적인 의의를 두었다.

### 제3장 결 과

#### 1. 전체 대상자의 인구통계학적 자료

대상 환자 119명의 평균연령은  $56.79 \pm 16.57$ 세로 남자는 65명 (54.6%), 여자는 54명 (45.4%)이었다. 이들 중 당뇨병이 있는 환자는 60명 (50.4%), 고혈압은 100명 (84.0%), 신증후군은 47명 (39.5%), T3 감소군은 16명 (13.3%), free T4 감소군은 14명 (11.7%)이었다 (Table 1).

#### 2. 전체 대상자의 혈청학적 검사 및 24시간 소변 검사 결과

전체 환자의 기본 혈액 검사 상 백혈구  $8,117.06 \pm 3,211.03$  /L, 혈색소  $10.13 \pm 2.14$  g/dL, 혈소판  $257.43 \pm 95.96 \times 10^3$ /L이었다. 혈청 전해질 검사는 나트륨  $139.45 \pm 4.67$  mmol/L, 칼륨  $4.66 \pm 4.08$  mmol/L, BUN  $47.16 \pm 25.78$  mg/dL, creatinine  $4.15 \pm 3.28$  mg/dL, GFR-MDRD 공식에 의한 사구체 여과율은  $29.84 \pm 29.69$  ml/min이었고, 혈청 생화학검사는 총단백질  $6.17 \pm 0.99$  g/dL, 알부민  $3.31 \pm 0.78$  g/dL, 총콜레스테롤  $198.75 \pm 109.04$  mg/dL, 중성지방  $167.87 \pm 93.99$  mg/dL, 요산  $7.45 \pm 2.40$  mg/dL, CRP  $1.83 \pm 3.50$  mg/dL이었다. 갑상선 호르몬 검사에서 T3는  $0.93 \pm 0.35$  (참고치: 0.60-1.81) ng/mL, free T4는  $1.13 \pm 0.34$  (참고치: 0.83-1.76) ng/dL, TSH는  $1.85 \pm 1.40$  (참고치: 0.35-5.50)  $\mu$ IU/mL이었다. 24시간 소변에서 단백뇨가  $3,183.62 \pm 2,926.97$  mg/day이었고 이중 알부민은  $2,154.43 \pm 2,044.35$  mg/day이었다 (Table 2).

Table 1. Epidemiologic data of total patients.

<b>Variable</b>	<b>Subjects(N=119)</b>
Age (year)	56.79 ± 16.57*
Sex (male)	65 (54.6%)
Diabetes mellitus	60 (50.4%)
Hypertension	100 (84.0%)
Nephrotic syndrome	47 (39.5%)
Low T3 group	16 (13.3%)
Low free T4 group	14 (11.7%)

\* mean±SD

Table 2. Serologic tests of total patients.

<b>Variable</b>	<b>Subjects (N=119)</b>
WBC (/L)	8,117.06 ± 3,211.03*
Hemoglobin (g/dL)	10.13 ± 2.14
Hematocrit (%)	29.54 ± 6.14
Platelet (×1,000/L)	257.43 ± 95.96
Sodium (mmol/L)	139.45 ± 4.67
Potassium (mmol/L)	4.66 ± 4.08
Glucose (mg/dL)	130.11 ± 58.32
BUN (mg/dL)	47.16 ± 25.78
Creatinine (mg/dL)	4.15 ± 3.28
GFR_MDRD (ml/min)	29.84 ± 29.69
Protein (g/dL)	6.17 ± 0.99
Albumin (g/dL)	3.31 ± 0.78
Cholesterol (mg/dL)	198.75 ± 109.04
Triglyceride (mg/dL)	167.87 ± 93.99
Uric acid (mg/dL)	7.45 ± 2.40
CRP (mg/dL)	1.83 ± 3.50
T3 (ng/mL)	0.93 ± 0.35
Free T4 (ng/dL)	1.13 ± 0.34
TSH (μIU/mL)	1.85 ± 1.40
24hr urine protein (mg/day)	3,183.62 ± 2,926.97
24hr urine albumin (mg/day)	2,154.43 ± 2,044.35
24hr urine albumin/creatinine	2.98 ± 2.86

\* mean±SD

Abbreviations: WBC, white blood cell; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, C-reactive protein; TSH, thyroid stimulating hormone.

### 3. T3 정상군과 T3 감소군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교

당뇨, 고혈압, 신증후군 등의 기저질환은 T3 감소군과 정상군간 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. 혈청학적 검사에서 T3 감소군은 정상군에 비해 혈색소 ( $p=0.021$ ), 혈소판 ( $p=0.008$ ), 사구체 여과율 ( $p=0.005$ ), 혈청 단백질 ( $p=0.013$ ), 알부민 ( $p=0.007$ ) 및 free T4 ( $p=0.000$ )의 감소를 보였고, 백혈구 ( $p=0.032$ )와 BUN ( $p=0.003$ )의 증가를 보였다 (Table 3).

### 4. Free T4 정상군과 free T4 감소군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교

기저질환 중 고혈압은 군간 차이가 없었으나 free T4 정상군에 비해 free T4 감소군이 당뇨의 빈도는 낮고 ( $p=0.044$ ) 신증후군의 빈도는 높았다 ( $p=0.002$ ). 혈청학적 검사에서 free T4 정상군에 비해 free T4 감소군이 BUN ( $p=0.043$ ), 24시간 소변 내 단백 ( $p=0.044$ ) 및 알부민 ( $p=0.004$ ) 배설의 증가를 보였고 사구체 여과율 ( $p=0.000$ ), 혈청 알부민 ( $p=0.019$ ), T3 ( $p=0.001$ )의 감소를 보였다 (Table 4).



Table 3. Comparison of basal characteristics and serologic tests between normal and low T3 group.

<b>Variable</b>	<b>Normal T3 group (N=103)</b>	<b>Low T3 group (N=16)</b>	<b><i>p</i> value</b>
Age (year)	55.33 ± 15.68*	65.00 ± 19.40	NS
Sex (male)	57 (56.4%)	8 (44.4%)	NS
Diabetes mellitus	53 (52.5%)	7 (38.9%)	NS
Hypertension	87 (86.1%)	13 (72.2%)	NS
Nephrotic syndrome	39 (38.6%)	8 (44.4%)	NS
WBC (/L)	7,764.29 ± 3,004.43	10,145.00 ± 3,896.26	<b>0.032</b>
Hemoglobin (g/dL)	10.27 ± 1.98	9.03 ± 1.74	<b>0.021</b>
Hematocrit (%)	29.88 ± 5.75	26.70 ± 5.37	<b>0.042</b>
Platelet(×1,000/L)	269.31 ± 95.51	200.19 ± 85.93	<b>0.008</b>
Sodium (mmol/L)	139.75 ± 4.88	139.25 ± 4.17	NS
Potassium (mmol/L)	4.34 ± 0.82	4.06 ± 0.79	NS
Glucose (mg/dL)	128.80 ± 56.82	139.56 ± 65.14	NS
BUN (mg/dL)	45.07 ± 26.03	65.65 ± 20.63	<b>0.003</b>
Creatinine (mg/dL)	4.07 ± 3.36	4.93 ± 2.94	NS
GFR_MDRD (ml/min)	30.78 ± 29.80	17.12 ± 13.42	<b>0.005</b>
Protein (g/dL)	6.33 ± 0.99	5.70 ± 0.88	<b>0.013</b>
Albumin (g/dL)	3.45 ± 0.73	2.91 ± 0.67	<b>0.007</b>
Cholesterol (mg/dL)	191.43 ± 84.60	158.81 ± 80.81	NS
Triglyceride (mg/dL)	165.67 ± 90.54	128.00 ± 74.10	NS
CRP (mg/dL)	1.42 ± 2.47	4.43 ± 6.83	NS
Uric acid (mg/dL)	7.47 ± 2.31	7.47 ± 3.24	NS
T3 (ng/mL)	1.03 ± 0.32	0.44 ± 0.11	<b>0.000</b>
Free T4 (ng/dL)	1.21 ± 0.35	0.84 ± 0.17	<b>0.000</b>
TSH (μIU/mL)	1.86 ± 1.40	1.80 ± 1.40	NS
24hr urine protein (mg/day)	2,935.17 ± 2,780.11	3,191.90 ± 2,931.46	NS
24hr urine albumin (mg/day)	1,988.62 ± 1,921.42	1,915.04 ± 1,733.47	NS
24hr urine albumin/creatinine	2.61 ± 2.56	3.87 ± 3.92	NS

\* mean±SD

Abbreviations: WBC, white blood cell; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, C-reactive protein; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, non-significant

Table 4. Comparison of basal characteristics and serologic tests between normal and low free T4 group.

Variable	Normal T4 group (N=105)	Low free T4 group (N=14)	<i>p</i> value
Age (year)	56.70 ± 16.59*	61.14 ± 16.84	NS
Sex (male)	53 (56%)	6 (42%)	NS
Diabetes mellitus	53 (56%)	4 (28%)	<b>0.044</b>
Hypertension	81 (87%)	14 (78.5%)	NS
Nephrotic syndrome	28 (30.1%)	10 (76.9%)	<b>0.002</b>
WBC (/L)	8,139.35 ± 3,371.11	7,993.57 ± 2,344.37	NS
Hemoglobin (g/dL)	10.13 ± 2.08	9.81 ± 1.22	NS
Hematocrit (%)	29.44 ± 6.08	29.15 ± 3.35	NS
Platelet (×1,000/L)	261.87 ± 93.85	239.71 ± 117.84	NS
Sodium (mmol/L)	139.63 ± 4.85	139.93 ± 4.30	NS
Potassium (mmol/L)	4.26 ± 0.82	4.59 ± 0.79	NS
Glucose (mg/dL)	133.13 ± 58.57	112.64 ± 52.07	NS
BUN (mg/dL)	46.16 ± 26.43	61.34 ± 21.59	<b>0.043</b>
Creatinine (mg/dL)	4.04 ± 3.39	5.25 ± 2.51	NS
GFR_MDRD (ml/min)	31.00 ± 29.56	13.71 ± 9.40	<b>0.000</b>
Protein (g/dL)	6.29 ± 0.93	5.92 ± 0.99	NS
Albumin (g/dL)	3.43 ± 0.69	2.94 ± 0.93	<b>0.019</b>
Cholesterol (mg/dL)	185.39 ± 80.04	194.28 ± 113.09	NS
Triglyceride (mg/dL)	160.45 ± 87.57	157.28 ± 101.45	NS
CRP (mg/dL)	1.82 ± 3.37	2.44 ± 5.39	NS
Uric acid (mg/dL)	7.45 ± 2.48	7.65 ± 2.38	NS
T3 (ng/mL)	0.98 ± 0.36	0.65 ± 0.25	<b>0.001</b>
Free T4 (ng/dL)	1.22 ± 0.33	0.72 ± 0.10	<b>0.000</b>
TSH (μIU/mL)	1.77 ± 1.34	2.38 ± 1.68	NS
24hr urine protein (mg/day)	2,634.99 ± 2,338.10	5,378.84 ± 4,358.52	<b>0.044</b>
24hr urine albumin (mg/day)	1,781.23 ± 1,613.43	3,387.80 ± 2,965.02	<b>0.004</b>
24hr urine albumin/creatinine	2.50 ± 2.34	4.74 ± 4.54	NS

\* mean±SD

Abbreviations: WBC, white blood cell; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, C-reactive protein; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, non-significant

5. 신증후군성 이하 단백뇨군과 신증후군성 단백뇨군간 기저질환과 혈청학적 검사 비교

신증후군성 단백뇨군은 신증후군성 이하 단백뇨군에 비해 연령이 낮았으나 ( $p=0.04$ ) 당뇨, 고혈압 등의 기저질환 차이는 없었다. 혈청학적 검사에서 신증후군성 단백뇨군이 신증후군성 이하 단백뇨군에 비해 총콜레스테롤 ( $p=0.007$ )과 TSH ( $p=0.003$ )의 증가를 보였고 혈청 단백질 ( $p=0.000$ ), 알부민 ( $p=0.000$ ) 및 free T4 ( $p=0.028$ )의 감소를 보였다 (Table 5).

6. 생존군과 사망군간 기저질환과 혈청학적 검사의 비교

사망군은 생존군에 비해 연령이 통계학적으로 의미 있게 높았으나 ( $p=0.000$ ) 당뇨, 고혈압, 신증후군 등의 기저질환의 차이는 없었다. 혈청학적 검사에서 사망군은 생존군에 비해 백혈구 ( $p=0.028$ )의 증가를 보였고 혈색소 ( $p=0.004$ ), 총콜레스테롤 ( $p=0.036$ ), 중성지방 ( $p=0.042$ ), T3 ( $p=0.000$ ), 24시간 소변 단백 ( $p=0.004$ ) 및 알부민 ( $p=0.001$ ) 배설의 감소를 보였다 (Table 6).

Table 5. Comparison of basal characteristics and serologic tests between subnephrotic and nephrotic proteinuria group.

Variable	Sub-nephrotic proteinuria (N=72)	Nephrotic proteinuria (N=47)	<i>p</i> value
Age (year)	59.24 ± 15.52*	52.85 ± 17.61	<b>0.04</b>
Sex (male)	41 (57.7%)	24 (51.1%)	NS
Diabetes mellitus	36 (50.7%)	24 (51.1%)	NS
Hypertension	63 (88.7%)	36 (76.6%)	NS
WBC (/L)	8,364.93 ± 3,696.95	7,713.62 ± 2,312.89	NS
Hemoglobin (g/dL)	9.91 ± 1.94	10.47 ± 2.41	NS
Hematocrit (%)	28.96 ± 5.79	30.39 ± 6.66	NS
Platelet (×1,000)	261.20 ± 88.12	255.55 ± 105.25	NS
Sodium (mmol/L)	139.89 ± 004.79	138.89 ± 004.47	NS
Potassium (mmol/L)	4.32 ± 0.83	5.18 ± 6.42	NS
Glucose (mg/dL)	124.70 ± 51.31	134.85 ± 064.02	NS
BUN (mg/dL)	49.18 ± 27.05	43.94 ± 23.94	NS
Creatinine (mg/dL)	4.39 ± 3.54	3.80 ± 2.88	NS
GFR_MDRD (ml/min)	28.29 ± 29.40	32.57 ± 30.43	NS
Protein (g/dL)	6.48 ± 0.87	5.70 ± 0.99	<b>0.000</b>
Albumin (g/dL)	3.60 ± 0.56	2.88 ± 0.85	<b>0.000</b>
Cholesterol (mg/dL)	175.09 ± 78.80	237.39 ± 136.50	<b>0.007</b>
Triglyceride (mg/dL)	156.74 ± 91.39	186.84 ± 96.23	NS
CRP (mg/dL)	2.04 ± 3.61	1.07 ± 1.86	NS
Uric acid (mg/dL)	7.72 ± 2.67	7.14 ± 1.80	NS
T3 (ng/mL)	0.91 ± 0.28	0.97 ± 0.43	NS
Free T4 (ng/dL)	1.19 ± 0.30	1.05 ± 0.40	<b>0.028</b>
TSH (μIU/mL)	1.62 ± 1.55	4.98 ± 7.23	<b>0.003</b>
24hr urine protein (mg/day)	1,483.29 ± 1,113.58	5,752.21 ± 2,949.56	<b>0.000</b>
24hr urine albumin (mg/day)	992.13 ± 823.81	3,910.24 ± 2,088.63	<b>0.000</b>
24hr urine albumin/creatinine	1.35 ± 1.34	5.36 ± 2.85	<b>0.000</b>

\* mean±SD

Abbreviations: WBC, white blood cell; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, C-reactive protein; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, non-significant

Table 6. Comparison of basal characteristics and serologic tests between survival and death group.

Variable	Survival group (N=90)	Death group (N=15)	<i>p</i> value
Age (year)	53.88 ± 16.06*	73.3 ± 9.36	<b>0.000</b>
Sex (male)	54 (60.0%)	5 (33.3%)	NS
Diabetes mellitus	47 (52.2%)	9 (60.0%)	NS
Hypertension	75 (83.3%)	14 (93.3%)	NS
Nephrotic syndrome	38 (42.2%)	3 (21.4%)	NS
WBC (/L)	7,897.78 ± 3,154.15	9,917.33 ± 3,851.17	<b>0.028</b>
Hemoglobin (g/dL)	10.45 ± 2.11	8.72 ± 2.01	<b>0.004</b>
Hematocrit (%)	30.42 ± 5.95	5.66 ± 6.24	<b>0.005</b>
Platelet (×1,000/L)	270.95 ± 88.24	242.67 ± 130.90	NS
Sodium (mmol/L)	139.86 ± 3.72	139.73 ± 3.05	NS
Potassium (mmol/L)	4.35 ± 0.80	4.09 ± 0.84	NS
Glucose (mg/dL)	134.92 ± 59.52	127.86 ± 58.07	NS
BUN (mg/dL)	45.90 ± 25.71	58.84 ± 26.59	NS
Creatinine (mg/dL)	4.26 ± 3.42	3.88 ± 2.45	NS
GFR_MDRD (ml/min)	30.32 ± 30.62	26.93 ± 31.18	NS
Protein (g/dL)	6.30 ± 0.98	6.00 ± 0.79	NS
Albumin (g/dL)	3.42 ± 0.76	3.14 ± 0.61	NS
Cholesterol (mg/dL)	208.52 ± 117.35	142.73 ± 52.84	<b>0.036</b>
Triglyceride (mg/dL)	173.71 ± 90.80	123.53 ± 61.66	<b>0.042</b>
CRP (mg/dL)	1.35 ± 2.40	5.33 ± 7.37	NS
Uric acid (mg/dL)	7.49 ± 2.17	7.47 ± 3.67	NS
T3 (ng/mL)	0.98 ± 0.34	0.63 ± 0.30	<b>0.000</b>
Free T4 (ng/dL)	1.15 ± 0.35	1.11 ± 0.37	NS
TSH (μIU/mL)	3.27 ± 5.58	1.62 ± 1.15	NS
24hr urine protein (mg/day)	3,271.42 ± 3,083.17	1,870.98 ± 1,251.02	<b>0.004</b>
24hr urine albumin (mg/day)	2,253.47 ± 2,187.79	1,132.67 ± 773.70	<b>0.001</b>
24hr urine albumin/creatinine	3.00 ± 2.94	2.73 ± 2.36	NS

\* mean±SD

Abbreviations: WBC, white blood cell; BUN, Blood urea nitrogen; GFR, Glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, C-reactive protein; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, non-significant

## 7. 각 분류군에 따른 임상 경과

임상 경과를 분석한 결과 T3 감소군은 T3 정상군에 비해 심혈관계 합병증 ( $p=0.009$ )과 뇌혈관계 합병증 ( $p=0.003$ )의 발생률 및 사망률 ( $p=0.000$ )이 통계적으로 의미 있게 높았다. free T4 감소군은 free T4 정상군에 비해 투석 개시율 ( $p=0.002$ )이 통계적으로 의미 있게 높았으나 심혈관계 합병증과 뇌혈관계 합병증 및 사망률에는 유의한 차이가 없었다. 신증후군성 단백뇨군과 신증후군성 이하의 단백뇨군 사이에는 투석개시율, 심혈관계 합병증, 뇌혈관계 합병증, 사망률 등에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 사망군과 생존군에 사이는 투석개시율과 뇌혈관계 합병증의 빈도는 차이가 없었으나 심혈관계 합병증의 발생률은 통계적으로 의미 있게 높았다 ( $p=0.005$ )(Table 7).

Table 7. Subgroup analysis of clinical outcomes.

		Dialysis initiation	Cardiovascular events	Cerebrovascular events	Mortality
<b>T3</b>	Normal	31 (30.7%)	<b>11 (10.9%)</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>4 (4%)</b>
	Low	8 (44.4%)	<b>3 (16.7%)*</b>	<b>3 (16.7%)†</b>	<b>3 (16.7%)‡</b>
<b>Free T4</b>	Normal	<b>25 (27.1%)</b>	10 (10.7%)	2 (2.1%)	13 (15.4%)
	Low	<b>10 (71.4%)§</b>	3 (21.4%)	2 (14.2%)	2 (18.1%)
<b>Proteinuria</b>	Subnephrotic	19 (26.8%)	7 (9.9%)	2 (2.8%)	5 (7%)
	Nephrotic	19 (40.4%)	6 (12.8%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
<b>Mortality</b>	Survival	29 (32.5%)	<b>8 (8.8%)</b>	1 (1.1%)	
	Death	4 (26.6%)	<b>6 (40.0%)¶</b>	2 (13.3%)	

\*  $p=0.009$ , †  $p=0.003$ , ‡  $p=0.000$ , §  $p=0.002$  compared with normal group, ¶  $p=0.005$  compared with survival group.

#### 8. 갑상선 호르몬에 영향을 미치는 인자에 관한 선형 회귀 분석

선형 회귀 분석에서 T3는 연령이 증가할수록 ( $p=0.006$ ), 사구체 여과율이 감소할수록 ( $p=0.017$ ) 낮았으나, 단백뇨양에는 영향을 받지 않았다. free T4는 사구체 여과율이 감소할수록 ( $p=0.017$ ) 낮았으나, 연령 및 단백뇨양에는 영향을 받지 않았다. TSH는 단백뇨가 증가할수록 ( $p=0.008$ ) 높았으나, 연령 및 사구체 여과율에는 영향을 받지 않았다 (Figure 1).

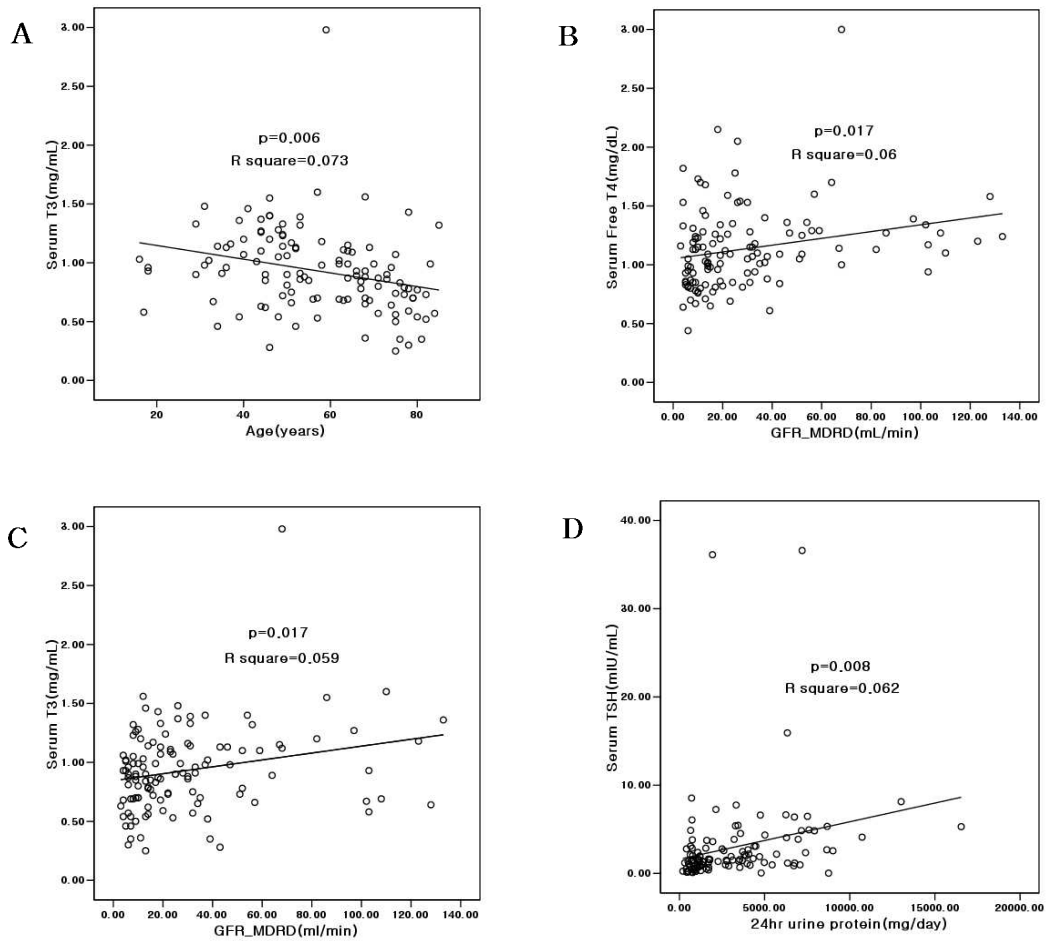


Figure 1. Linear regression analysis of age, renal function, proteinuria affecting serum thyroid hormone level (A. serum T3 level and age, B. serum T3 level and GFR, C. serum free T4 and GFR, D. serum TSH (thyroid stimulating hormone) level and 24hr proteinuria amount). GFR, glomerular filtration rate.



9. 심혈관계 합병증 및 사망률의 발생에 영향을 미치는 인자들의 다중 회귀 분석

사망률에 영향을 미치는 인자들 중 통계적으로 의미 있는 연령, 백혈구수, 혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, T3, 24시간 소변 내 알부민, 심혈관계 합병증의 발생률 등을 이용하여 다중 회귀 분석한 결과 T3가 감소할수록 ( $p=0.016$ ), 심혈관계 합병증의 발생률이 높을수록 ( $p=0.039$ ) 사망률이 높았다 (Table 8). 심혈관계 질환에 영향을 미치는 인자를 분석하였을 때 고령과 신기능 저하에 따라 발생률이 증가하였으나 갑상선 기능 저하에 따른 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

Table 8. Multiple regression analysis of factors affecting mortality rate.

Variables	B	S.E.	p value	Exp(B)	C.I. 95%	
					Lower limit	Upper limit
Age	0.071	0.037	0.058	1.073	0.998	1.155
WBC	0.000	0.000	0.596	1.000	1.000	1.000
Hematocrit	-0.119	0.092	0.195	0.888	0.742	1.063
Total cholesterol	-0.009	0.011	0.414	0.991	0.970	1.013
Triglyceride	0.000	0.007	0.961	1.000	0.986	1.015
<b>T3</b>	<b>-4.160</b>	<b>1.946</b>	<b>0.033</b>	<b>0.016</b>	<b>0.000</b>	<b>0.707</b>
24hr urine albumin	0.000	0.000	0.321	1.000	0.999	1.000
<b>Cardiovascular events</b>	<b>2.396</b>	<b>1.162</b>	<b>0.039</b>	<b>10.984</b>	<b>1.126</b>	<b>107.144</b>
constant	0.849	3.782	0.822	2.338		

WBC, white blood cell; S.E., standard error; Exp(B), exponential B; C.I., confidential interval ; BUN, blood urea nitrogen

## 10. 사망 원인의 분석 및 생존곡선

전체 환자 119명 중 관찰기간 내 사망한 환자는 모두 16명으로 사망원인은 패혈증 9명 (7.5%), 심혈관계 합병증 2명 (1.7%), 뇌혈관계 합병증 1명 (0.8%), 원인 미상 2명 (1.7%) 순이었다 (Figure 2). 심혈관계 합병증이 발생한 환자군 14명 중 6명 (42.8%)과 T3 감소군 14명 중 9명 (64.2%)이 사망하여 의미 있는 연관성을 보였다 ( $p=0.005$ ,  $p=0.000$ ). Kaplan-Meier 생존 곡선에서 T3 정상군과 감소군간, 심혈관계 합병증이 없는 군과 발생한 군간 36개월 동안의 누적 생존율을 분석하였다. 정상군에 비해 T3 감소군 및 심혈관계 합병증이 발생한 군에서 통계적으로 유의 있게 누적생존율이 낮았다 ( $p=0.000$ ,  $p=0.005$ )(Figure 3).

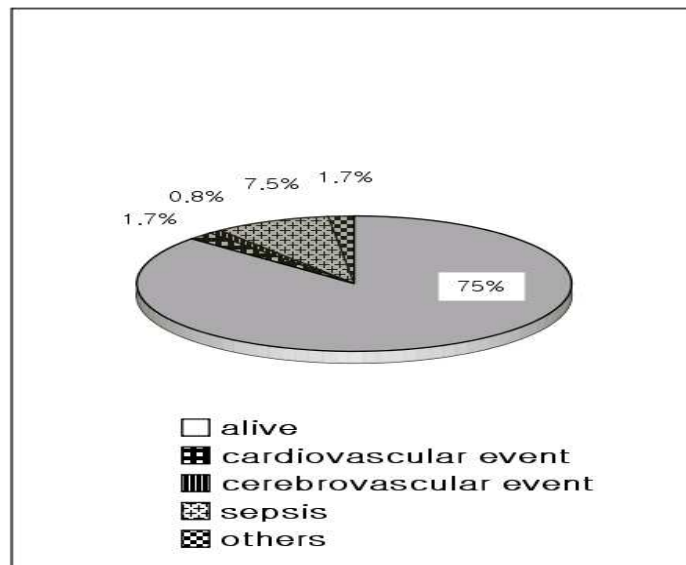


Figure 2. Causes of death of total patients.

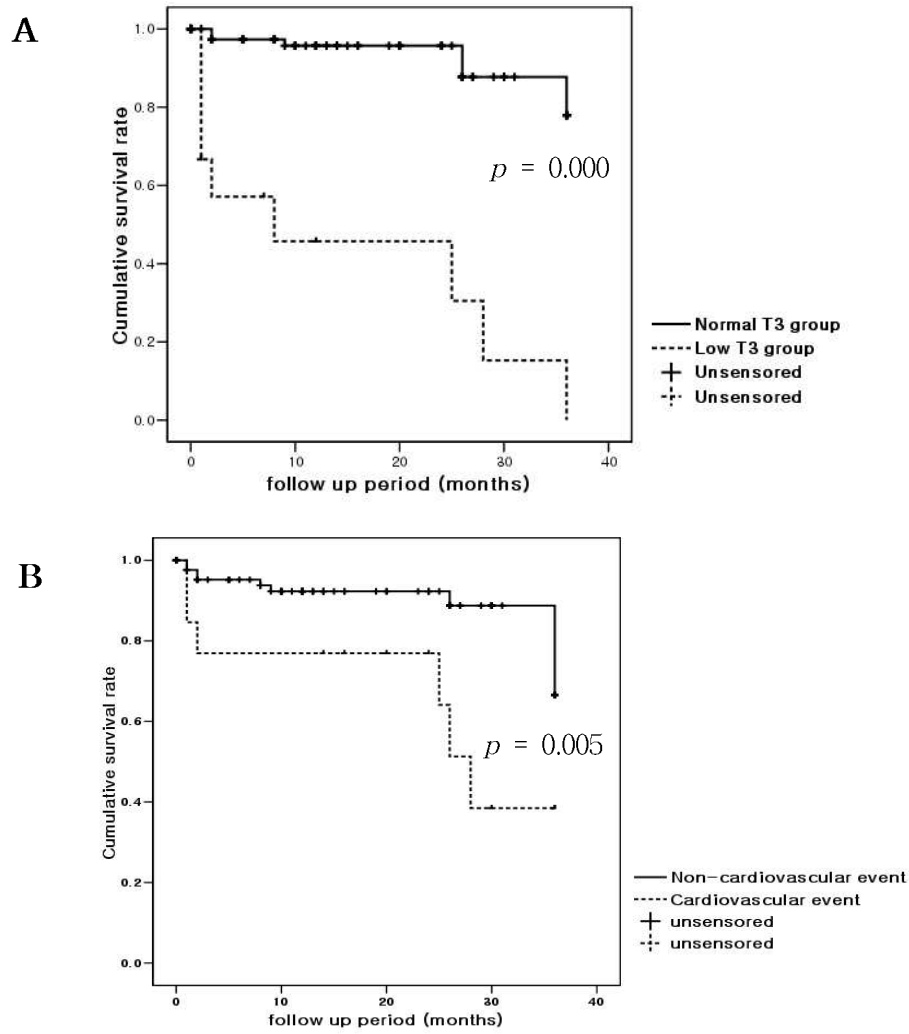


Figure 3. Kaplan-Meier survival curve and cumulative survival rate during 36 months. A. serum T3 level ( $p=0.000$ ), B. cardiovascular complication ( $p=0.005$ )

11. 혈청 T3 농도와 사망률의 ROC (Receiver operating characteristic) 곡선

혈청 T3 수치와 사망률 간의 ROC 곡선을 분석한 결과 AUC (area under the curve)는 0.817 로 나타났으며 기존의 T3 정상 범위는 0.60-1.81 ng/mL 로 알려져 있으나 혈청 T3 수치가 0.795 ng/mL 이하인 경우 민감도 72.2 %, 특이도 86.7 %로 사망률을 예측하였다 (Figure 4).

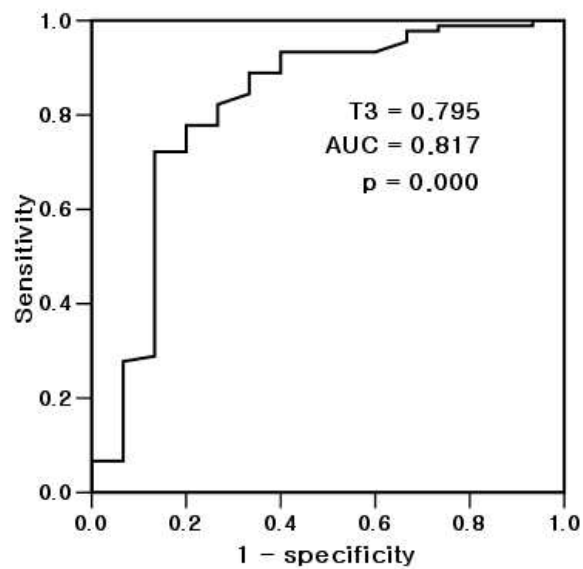


Figure 4. ROC (Receiver operating characteristic) curve of mortality and serum T3 level (serum T3 level 0.795 ng/mL: sensitivity 72.2 %, specificity 86.7 %).

## 고 찰

신장질환과 갑상선 기능이상과의 관계는 이미 많이 알려져 있는 바와 같이 서로 밀접하게 영향을 미치고 있다. 갑상선기능저하 상태가 지속되면 신장은 혈청 크레아티닌의 증가, 사구체 여과율의 감소, 신혈류의 감소, 염분재흡수의 감소, 요회석능의 감소, 저나트륨혈증 등이 유발된다<sup>2)</sup>. 신부전 환자의 경우 갑상선 기능항진증은 사구체경화, 단백뇨, 산화스트레스로 인한 신부전의 악화를 일으키고 갑상선 기능저하증은 사구체 및 세뇨관의 기능저하로 이어지지만 신질환 자체에 대해서는 악화를 예방하는 효과가 있다<sup>2)</sup>. 갑상선과 신장은 자가면역 질환 등의 연관성으로 볼 때 서로 면역기전을 공유하는 것으로 알려져 있고 신증후군 환자에서 자가면역 기전을 동반한 갑상선염 등이 발생되었을 때 나타나는 증상은 주로 단백질 소실로 인한 것으로 보고하였다<sup>6)</sup>.

일반적으로 신질환은 주로 갑상선의 기능을 저하시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>. 만성신부전에서 갑상선 기능이상은 시상하부-뇌하수체-갑상선 축 전체에 영향을 미치며 주로 T3와 free T4의 감소, TSH의 증가로 나타난다<sup>7)</sup>. 갑상선 기능 이상은 사구체 여과율에 따라 발생하는데 MDRD 공식에 의한 사구체 여과율이 64 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 정도로 감소되어 있는 경우 갑상선 기능저하증이 발생한다고 알려져 있다<sup>8)</sup>. 특히 요독증은 T4의 감소보다는 T4의 T3 전환 장애를 유발하는 T3 감소 상태가 가장 많이 나타나며 임상적인 중요성은 명확히 밝혀져 있지 않으나 최근 요독증 환자에서 T3 감소가 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다<sup>9)</sup>. 요독증에서 나타나는 T3의 감소 현상은 주로 지속적인 영양결핍과 만성염증 반응, 혈관 손상 등의 기전으로 설명하고 있다<sup>10)</sup>.

단백뇨 환자에서 갑상선 기능의 변화는 신증후군을 가진 환자의 경우 알부민 소변 내 소실이 간에서 알부민 합성의 한계를 넘어서기 때문에 갑상선호르몬과 갑상선호르몬 결합단백 등의 소실로 인한 갑상선 기능변화에 이르게 된다고 한다<sup>2)</sup>. 그러나 갑상선자극호르몬이 증가하여 혈청 갑상선 호르몬 농도를 유지하기 때문에 실제 임상적 갑상선기능저하증이 나타나는 경우는 1% 정도로 낮은 빈도를

보인다<sup>1)</sup>. 정상 신기능을 가진 신증후군 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 갑상선 기능 변화는 T3와 T4가 대조군에 비해서 통계학적으로 유의 있게 감소되고 TSH는 대조군에 비해 통계학적으로 의미 있게 증가되어 있어 당뇨병이 갑상선 호르몬 및 결합단백의 소실을 발생시키는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 본 연구의 결과에서는 TSH 수치가 당뇨병의 양과 통계적으로 유의 있는 양의 상관관계를 보였으나 free T4와 T3는 주로 신기능에 영향을 받고 당뇨병에 따른 변화는 보이지 않았다. 본 연구의 대부분 환자가 당뇨병의 영향을 받지 않은 것은 신기능 저하로 인한 T4의 T3 전환 장애가 동반되어 복합적인 결과가 나온 것으로 생각된다.

잠재성 갑상선 기능저하증은 실제 갑상선 호르몬 수치가 정상이나 갑상선 자극 호르몬이 증가된 경우로 정의되는데 심혈관계 질환에서 사망률의 위험인자 및 예후인자로서 임상적 중요성이 밝혀져 있다<sup>12-14)</sup>. 일반인 66,260명을 대상으로 한 연구에서 갑상선 기능저하증은 대조군에 비해 허리둘레와 엉덩이둘레의 비(Waist-hip ratio)가 높아 비만인자와 관련 있는 것으로 보이며, 잠재성 갑상선 기능저하증에서 대조군에 비해 총콜레스테롤, 저밀도지질단백질 등의 동맥경화위험인자가 높았다<sup>15)</sup>. 잠재성 갑상선 기능저하증과 심혈관질환의 위험성과의 관계에서는 지질 대사의 이상이 갑상선자극호르몬의 증가 정도와 밀접한 관계가 있으며 잠재성 갑상선 기능저하증에서 실제 갑상선 기능저하증으로 진행하게 되면 동맥경화의 속도를 가속화시켜 심혈관계 합병증의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. Rodondi 등<sup>17)</sup>이 2,730명을 대상으로 TSH를 측정하고 4년간 추적관찰 후 울혈성 심부전, 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 심혈관관련 사망률을 연구하여 12.4 %에서 잠재성 갑상선 기능저하증이 동반되어 있음을 보고하였는데, 이중 혈청 TSH 농도를 3단계 (4.5-6.9, 7.0-9.9, >10.0  $\mu\text{IU/mL}$ )로 분류하여 2, 3단계의 hazard ratio가 2.58, 3.26으로 울혈성 심부전 발생을 증가시켰지만 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 심혈관계 관련 사망률에는 영향을 미치지 않았다고 하였다.

신부전 환자에서도 갑상선 기능이상과 심혈관계 합병증 및 사망률에 관한 연구가 이루어지고 있는데, Zoccali 등<sup>5)</sup>은 혈액투석 환자 200명을 대상으로 한 연구에서 혈중 T3는 생존곡선에서 사망률과 통계학적으로 의미 있는 관계를 보였고, 혈청 T3 농도가 1 pg/mL 증가 시 hazard ratio 또한 50 %의 사망률 감소 효과를

나타내어 혈중 T3는 임상적 결과를 예측하는 강력한 예후인자로 알려졌다. 복막 투석 환자에서도 갑상선 호르몬은 알부민과 양의 상관관계를 보이고 IL-6, C-reactive protein (CRP)와 음의 상관관계를 보여 만성염증반응과 관련이 있었으며 사망률에 있어서도 전통적인 위험인자와 상관없이 강력한 예후인자로 보고하였다<sup>10,18</sup>. 투석전의 만성신부전 환자 187명을 대상으로 한 갑상선 기능저하의 임상적, 생화학적 적용에 관한 연구에서 T3, free T3 모두 만성 염증 표지자 (IL-6, hs-CRP, VCAM-1)와 음의 상관관계를 보였고 사망률에 관해서는 T3 가 free T3 보다 ROC 곡선 상 가장 좋은 예측인자로 보고하였다<sup>19</sup>. 본 연구에서도 대상군 전체에서 T3 감소군 18명, free T4 감소군 31명으로 각각 15.1 %, 26.1 % 에서 발생하였고 T3 감소군은 심혈관계 질환 및 사망률의 증가, free T4 감소군은 투석 개시율의 증가와 연관성을 보였다. 고령 및 혈청 T3 농도의 감소가 심혈관계 질환의 발생을 증가시키는 인자로 나타났다.

T3, T4는 감소되어 있지만 TSH 농도는 정상 범위인 경우를 SES로 정의하고 있으나 임상적 의의는 명확하지 않다. 갑상선 질환이 명확히 없는 다른 만성 질환을 가진 환자에서 자주 관찰되는 소견으로 만성신부전의 경우 전신적인 염증반응에서 IL-1의 갑상선 억제 기능에 IL-6 가 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>20</sup>. 심부전 환자를 대상으로 한 연구에서 SES T3형 환자에게 합성 T3를 투여하고 심박동수의 증가 없이 심기능의 향상이 확인되어 T3의 중요성이 강조되고 있다<sup>21</sup>. 투석 환자를 포함한 만성 신부전 환자를 대상으로 한 연구에서 T3의 감소가 만성 염증을 반영하고 사망률을 예측할 수 있다고 보고하였다<sup>19,22</sup>. 본 연구의 결과에서 free T4 보다 T3가 사망률 및 심혈관계 합병증의 관계를 더욱 잘 반영하는 것으로 보아 free T4의 T3 전환 장애를 동반하는 요독증에서는 잠재성 갑상선 기능이상증 보다 T3가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

SES의 관한 기전에 관해서는 명확히 밝혀지지 않았으나 deiodinase의 3형의 증가와 1형의 감소가 T3 감소 상태를 유발하며 2형의 증가는 시상하부의 보상적 TSH의 증가를 방해한다고 알려져 있다<sup>23,24</sup>. 잠재성 갑상선 기능저하증이나 SES 환자에서 갑상선 호르몬 (levothyroxine)을 투여하여 심혈관계 위험인자나 합병증을 교정하려는 연구에서는 효과가 없음이 확인되었다<sup>25-27</sup>. Völzke 등<sup>28</sup>은 갑상선

기능저하증이나 기능 항진증이 연구 단계의 혼란변수나 선택적 오류로 인해 모든 원인의 사망률, 특히 순환기계 질환에 의한 사망률의 인과관계로 보기 힘들다고 하였다. 본 연구 결과의 SES 역시 아직 기전이 명확치 않고, 심혈관계합병증 사망률의 예후를 알 수 있는 예측인자 일 뿐 인과 관계로 보기는 어려웠다.

본 연구에서 단백뇨에 의한 갑상선 호르몬의 뇨중 소실량을 확인하지 않는 것은 기존의 연구에서 보고한 것처럼 소변 내 갑상선 호르몬 농도를 측정하더라도 임상적인 질환과 소변 내 갑상선 호르몬 분비량이 연관되어 있지 않고, 소변 내 호르몬 농도가 혈중 농도를 반영하지 못하기 때문이다<sup>29,30</sup>. 혈청 free T3를 측정하지 않은 것은 신기능의 저하가 있는 경우 발생하는 T3의 감소는 free T3, T3 모두 감소하게 되기 때문이고, reverse T3를 측정하지 않은 것은 다른 만성질환의 T3 감소현상과 달리 신기능 저하 시에는 reverse T3의 청소율은 감소하지만 조직 내 재분포로 reverse T3의 증가가 관찰되지 않기 때문이다<sup>2</sup>. 본 연구에서 생존군에 비해 사망군에서 총콜레스테롤, 중성지방이 낮은 것과 24시간 단백 및 알부민 배설량이 적은 것은 대사증후군이나 단백뇨 환자들에서 사망률이 높다는 것과는 반대 현상이다. 이는 만성 신질환 환자에서 나타나는 영양 결핍, 만성 염증 등이 관련된 것으로 보이며 이런 인자들을 분석할 때 신기능을 고려해야 할 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 단백뇨가 갑상선 기능이상에 미치는 영향을 확인한 결과 단백뇨를 동반한 신질환 환자에서 혈청 T3 농도는 단백뇨양에 영향을 받지 않는 예후인자로 사용 가능하며 특히 심혈관계 합병증 및 사망률을 예측할 수 있었다. 향후 T3가 심혈관계 합병증 및 사망률에 어떠한 기전을 통하여 관여하는지 대해 구체적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.



## 제5장 결 론

당뇨를 가진 환자에서 갑상선 호르몬의 변화가 사망률 및 심혈관계 질환의 발생에 미치는 영향에 관한 본 연구에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 당뇨병에 따른 갑상선 호르몬의 변화에서 TSH는 당뇨병양이 증가함에 따라 낮았으나 T3와 free T4는 영향을 받지 않았다.
2. 혈중 T3 농도는 연령이 증가할수록, 신기능이 감소할수록 낮았으나 free T4는 연령과 관계없이 신기능이 감소할수록 낮았다.
3. 사망률에 영향을 미치는 인자는 연령, 백혈구, 혈색소, 총 콜레스테롤, 중성지방, T3, 24시간 소변 내 알부민, 심혈관질환 발생률이었다고 이를 이용한 다중 회귀분석 결과 T3가 감소할수록, 심혈관계 합병증의 빈도가 높을수록 사망률이 높았다.
4. 심혈관계 질환의 발생을 증가시키는 인자는 고령과 신기능 저하이었고 갑상선 호르몬 농도는 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과로 혈중 T3 농도가 당뇨병을 동반한 환자군에서 당뇨병양에 영향 없이 사망률을 예측하는데 중요한 인자임을 확인하였다.

## 참 고 문 헌

1. Halma C. Thyroid function in patients with proteinuria. *Neth J Med.* 2009;67(4):153.
2. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):503-15
3. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *The Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-9.
4. Di Napoli M, Reda G, Zannoni G, Russo S, Morace G, Vasselli C. The euthyroid sick syndrome. Its incidence and clinical significance in an internal medicine department *Minerva Med.* 1994;85(4):161-5.
5. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006;70(3):523-8.
6. Gurkan S, Dikman S, Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):193-7.
7. van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;160(3):205-15.
8. Woodward A, McCann S, Al-Jubouri M. The relationship between estimated glomerular filtration rate and thyroid function: an observational study. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:515-7
9. Song SH, Kwak IS, Lee DW, Kang YH, Seong EY, Park JS. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1534-8.

10. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):538-44.
11. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(4):412-5.
12. Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, Cicala M, Basile M, Sorrentino S, Favale S. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2686-92.
13. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid.* 2007;17(11):1075-84.
14. Duggal J, Singh S, Barsano CP, Arora R. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *J Cardiometab Syndr.* 2007;2(3):198-206.
15. Jung CH, Sung KC, Shin HS, Lhee HY, Park SH, Lee HC, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR, Kim SW. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, waist hip ratio in Korea. *Korean J Med.* 2002;63(3):273-282.
16. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):832-45.
17. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460-6.
18. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW, Han DS, Han SH. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory

- peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):908-13.
19. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, Bárány P, Heimbürger O, Suliman ME, Alvestrand A, Lindholm B, Stenvinkel P. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2007;262(6):690-701.
20. Abozenah H, Shoeb S, Sabry A, Ismail H. Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2008;2(1):16-23.
21. Pingitore A, Iervasi G. Triiodothyronine (T3) effects on cardiovascular system in patients with heart failure. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2008;3(1):19-27.
22. Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Heras M, Tajada P, Iglesias P, García L, García Arévalo MC, Molina A, Rodríguez A, Alvarez-Ude F. Can FT3 levels facilitate the detection of inflammation or catabolism and malnutrition in dialysis patients? *Nefrologia.* 2009;29(4):304-10.
23. Koenig RJ. Modeling the nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(5):466-9.
24. Wu SY, Green WL, Huang WS, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid.* 2005;15(8):943-58.
25. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3663-75
26. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):233-44.
27. Bello G, Paliani G, Annetta MG, Pontecorvi A, Antonelli M. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of

controversy. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):778-87.

28. Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2421-9.

29. Baisier W. Determining the thyroid hormones T3 and T4 in the urine: an unreliable test for hypothyroidism. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152(30):1698-9.

30. LoPresti JS, Warren DW, Kaptein EM, Croxson MS, Nicoloff JT. Urinary immunoprecipitation method for estimation of thyroxine to triiodothyronine conversion in altered thyroid states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(4):666-70.

## ABSTRACT

### Effects of thyroid dysfunction on cardiovascular events and mortality rates in patients with proteinuria

Seung Tae, Han  
Dept. of Medicine  
The Graduate School  
Yonsei University

The alteration of thyroid hormone shown in patients with proteinuria is a common feature, and it is induced generally by the loss of thyroid hormone and thyroid hormone binding protein in the urine. Sick euthyroid syndrome (SES) is defined as thyroid dysfunction with the reduction of T3 and free T4 without the elevation of thyroid stimulating hormone (TSH), and in recent studies, it has been reported to be associated with cardiovascular complications induced by decreasing of cardiac function and the elevation of cholesterol. In addition, in patients with the end stage renal disease, reduction of serum T3 has been shown to be a factor predicting negative clinical outcomes, and it may be associated with cardiovascular complications or chronic inflammation. However, studies on the alteration of thyroid hormones and clinical outcomes in the patients showing proteinuria which may be an important marker of the deterioration of kidney disease have not been conducted. This study was conducted to assess the alteration of thyroid hormones in the patients showing proteinuria and to examine the effect of the alteration of thyroid hormones caused by proteinuria on cardiovascular complications and mortality.

Among the patients with proteinuria visited the Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, from June 2006 to May 2009, in 119 patients confirmed to be proteinuria according to the definition of proteinuria, higher than 150 mg/day in 24 hours urine test, the results of thyroid function test were examined. It was a retrospective study, and through the medical record of patients, the correlation to the causative

disease, routine blood test, the amount of proteinuria, and the result of thyroid hormones (T3, free T4, TSH), the incidence of the dialysis initiation during the follow up period, cardiovascular complications, cerebrovascular complications and mortality was examined.

The mean age of the subject was  $56.79 \pm 16.57$  years, the ratio of males was 54.6 %. Diabetes was 60 patients (50.4 %), hypertension was 100 patients (84.0 %), nephrotic syndrome was 47 patients (39.5 %), the low T3 group was 16 patients (13.3 %), and the low T4 group was 14 patients (11.7 %). In 24 hour urine test, proteinuria was  $3,183.62 \pm 2,926.97$  mg/day. The glomerular filtration rate according to the GFR-MDRD formula was  $29.84 \pm 29.69$  ml/min. In thyroid function test, serum T3 was  $0.93 \pm 0.35$  ng/mL (reference value: 0.60-1.81), serum free T4 was  $1.13 \pm 0.34$  ng/dL (reference value: 0.83-1.76), and serum TSH was  $1.85 \pm 1.40$   $\mu$ IU/mL (reference value: 0.35-5.50). The change of thyroid hormones according to the severity of proteinuria, age, and kidney function was examined, and it was found that serum TSH was decreased with the increase of the amount of proteinuria ( $p=0.008$ ), nevertheless, serum T3 and free T4 were not affected. Regardless of proteinuria, with the elevation of the serum T3 concentration, it was increased with age ( $p=0.006$ ), and decreased as kidney function was deteriorated ( $p=0.017$ ). Serum free T4 was reduced as renal function became deteriorated regardless of age and proteinuria ( $p=0.017$ ). The predisposing factors on the mortality were age, the number of leukocyte, hemoglobin, total cholesterol, triglyceride, albumin in 24 hours urine, serum T3, and the incidence of cardiovascular complications. The result of their multiple regression analysis showed that as serum T3 was decreased ( $p=0.033$ ) and the incidence of cardiovascular complications was increased, the mortality became higher ( $p=0.039$ ). In the Kaplan-Meier's survival curve, the cumulative survival rate of the low T3 group was statistically significantly lower than the normal T3 group ( $p=0.000$ ).

In the patient with proteinuria, the serum T3 concentration was an important factor for the prediction of the mortality independent of the amount of proteinuria.

---

keywords: proteinuria, thyroid hormone, mortality