

당뇨 혈액투석 환자에서 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 내과*, 진단검사의학과†

류동열 · 최훈영 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석
강이희* · 김영아† · 오성진* · 김범석* · 신석균*

〈요 약〉

배 경 : 혈관내피세포 기능이상은 죽상경화증, 고혈압 및 심부전의 발병과 관련되며, 만성 신부전 환자들에서도 흔히 관찰된다. 본 연구에서는 혈액투석을 시행 받고 있는 국내의 당뇨 말기 신부전 환자를 대상으로 도플러 초음파를 이용하여 상완동맥의 혈류 매개성 혈관확장 (flow mediated dilation, FMD)을 측정하고, 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자를 분석하고자 하였다.

방 법 : 국민건강보험공단 일산병원에서 3개월 이상 안정적으로 혈액투석을 시행 받고 있는 당뇨 환자 28명을 대상으로 도플러 초음파를 이용하여 상완동맥의 FMD를 측정하고, 환자의 영양상태, 허혈성 심장질환 (ischemic heart disease, IHD)의 유무, C-reactive protein (CRP) 및 기타 생화학적 지표와의 상관관계를 분석하였다.

결 과 : 대상 환자의 평균 연령 60.1 ± 1.0 세였고, 남녀 비 1.3 : 1이었으며, 평균 34.1 ± 4.0 개월 동안 투석을 시행 받고 있었다. 이 중 12명 (42.9%)에서 IHD를 진단 받은 병력이 있었다. 도플러 초음파를 이용하여 측정한 상완동맥 내경의 변화율인 FMD (%)의 평균치는 $5.1 \pm 1.0\%$ 였다. IHD 병력에 따라 두 군으로 나누었을 때, IHD의 병력이 있었던 환자군에서 IHD의 병력이 없었던 환자군에 비해 FMD (%)가 유의하게 감소되어 있었다. FMD는 subjective global assessment (SGA) 및 혈청 알부민과 유의한 양의 상관관계를 보였으며, CRP는 FMD와 유의한 음의 상관관계를 보였다. 그러나 다중 회귀분석을 시행한 결과, CRP만이 통계적으로 유의한 인자였다 ($\beta = -0.567, p < 0.01$).

결 론 : 당뇨 혈액투석 환자에서 CRP는 혈관내피세포의 기능에 유의하게 영향을 미치는 인자였다. 따라서, 당뇨 혈액투석 환자에서 CRP는 조절 가능한 혈관내피세포 기능이상의 위험인자가 될 수 있을 것으로 사료된다.

서 론

심혈관계 합병증은 말기 신부전 (end stage renal disease, ESRD) 환자에서 가장 흔한 입원 및 사망의 원인으로 알려져 있으며¹⁾, ESRD 환자에서 심혈관계

질환에 의한 사망률은 매년 9% 내외로 정상인에 비해 20-30배 높은데, 특히 45세 이하 투석 환자에서의 심혈관계 사망률은 정상인에 비해 약 100배 높은 것으로 보고되어 있다²⁾. 따라서 ESRD 환자에서 심혈관계 합병증의 전통적인 위험인자인 고혈압, 당뇨 및 지질대사이상 등을 조절하기 위해 노력하는 것이 무엇보다도 중요하겠지만, 이들만으로는 이처럼 높은 심혈관계 사망률을 충분히 설명하지 못하기 때문에 최근 영양실조, 만성 염증, 혈관내피세포 기능이상 (endothelial dysfunction) 등과 같은 비전통적 위험인자들

접수: 2004년 9월 14일, 승인: 2004년 11월 22일
책임저자: 신석균 경기도 고양시 일산구 백석동 1232
국민건강보험공단 일산병원 신장내과
Tel: 031)900-0490, Fax: 031)900-3286
E-mail: sskyun@hotmail.com

의 중요성이 대두되고 있다^{3, 4)}.

혈관내피세포 기능이상은 죽상경화증, 고혈압 및 심부전의 발병과 관련된 인자로 알려져 있으며^{5, 6)}, 심혈관 질환 예방에 효과가 입증된 여러 약제들을 사용함으로써 내피세포 기능이 호전될 수 있는 비교적 초기의 변화라는 데에 그 의의가 있다⁷⁻¹³⁾. 따라서 혈관내피세포의 기능을 평가하기 위해 다양한 방법이 시도되고 있는데, 도자를 이용한 침습적 방법은 반복적인 검사에는 부적합한 반면, 도플러 초음파를 이용하여 상완동맥의 혈류 매개성 혈관확장 (flow-mediated dilation, FMD)을 측정하는 방법은 비침습적인 방법이므로 유용하게 이용되고 있다¹⁴⁾.

만성 신부전 환자를 대상으로 FMD를 이용하여 혈관내피세포 기능을 평가한 여러 연구에서 투석을 시작하기 전부터 이미 혈관내피세포 기능이상의 빈도가 증가되어 있으며¹⁵⁾, 혈액투석 환자에서도 고콜레스테롤혈증, 흡연, 고혈압 등과 상관없이 FMD가 저하되어 있고¹⁶⁾, 복막투석 환자에서도 혈관내피세포 기능이 손상되어 있다고 보고된 바 있다¹⁷⁾. 또한 ESRD의 가장 흔한 원인인 당뇨병 그 자체도 혈관내피세포의 기능을 저하시키는 것으로 알려져 있어¹⁸⁻²¹⁾, 당뇨 ESRD 환자에서 혈관내피세포의 기능에 대한 연구가 특히 필요할 것으로 생각된다.

그러나 혈액투석 중인 당뇨 ESRD 환자에서 FMD와 관련된 국내의 연구는 미미한 실정이므로, 본 연구에서는 혈액투석을 시행받고 있는 국내의 당뇨 ESRD 환자를 대상으로 FMD를 측정하고 혈관내피세포 기능이상에 영향을 미치는 인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 2003년 9월부터 2004년 2월까지 국민보험공단 일산병원에서 3개월 이상 안정적으로 혈액투석을 시행 받고 있는 당뇨 환자 28명을 대상으로 하여 단면적 연구로 시행되었다. 대상 환자 중 최근 2개월 이내에 전신감염의 증거가 있었던 환자는 제외하였다.

2. 방 법

1) 임상적 특성 및 생화학적 검사

임상 기록을 이용하여 연령, 성별, 투석기간, 흡연력

및 허혈성 심장질환 (ischemic heart disease, IHD)의 과거력을 조사하였는데, 임상적으로 운동과 관련된 흉통 등의 전형적인 증세가 있어 지속적으로 약물 치료 중이거나, 답차형 운동부하 심전도검사 (treadmill exercise electrocardiography) 또는 ^{99m}Tc-sestamibi SPECT (MIBI)에서 이상 소견을 보인 경우, 또는 관상동맥 혈관조영술상 관상동맥 폐쇄성 질환이 확인된 경우 IHD의 과거력이 있는 것으로 정의하였다. 그리고 신장, 체중, 혈압, 체질량 지수 (body mass index, BMI)를 측정하였으며, 혈압은 투석 전 30분 이상 안정시킨 후 측정하였다. 12시간 이상 금식한 후 채혈하여 혈색소, 혈청 알부민, 공복시 혈당, 혈중 요소질소 (blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL) 콜레스테롤, 저밀도지단백 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL) 콜레스테롤, 칼슘, 인, C-반응 단백질 (C-reactive protein, CRP)을 측정하였는데, 혈청 생화학검사는 Hirachi 747 자동분석기를 이용하였고, CRP는 Latex immunoturbidmetry법을 이용하였으며, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 및 vWF (von Willebrand factor) 항원은 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 법으로 측정하였다 (Trinity Biotech Plc, IDA Business Park, Bray, Co Wicklow, Ireland).

2) 주관적 영양상태 평가

단백질-열량 영양실조를 평가하기 위해 고안된 주관적인 총체적 평가법 (subjective global assessment, SGA)을 이용하여 대상 환자들의 영양상태를 평가하였다²²⁾. 본 검사법의 평가 항목에는 체중감소, 식욕부진 정도, 구토 등의 소화기계 증상과 같은 환자 병력 이외에 환자의 근육 소실, 부종, 피하지방의 소실 정도가 포함되어 있으며, 이를 종합적으로 판정하여 점수화하였다. 점수가 6-7점일 경우 '정상', 4-5점일 경우 '경도 내지 중등도의 영양실조', 1-3점은 '중증의 영양실조'로 분류하였다.

3) FMD의 측정

상완동맥의 영상을 얻기 위해 10 MHz ultrasound transducer와 GE Vingmed System Five 도플러 초음파기 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하였다. 혈액투석을 위한 동정맥 혈관통로가 없는 팔에서 상완동맥의 직경 (diameter)을 측

정한 후, 5분간 250 mmHg의 압력으로 상완 부위에 혈압계의 커프를 감고 위위부의 허혈을 유도하였다. 커프를 풀 후 최대로 확장되는 시점인 45-60초 사이에 상완동맥의 직경을 다시 측정하였다⁵⁾. FMD (%)는 커프를 감기 전과 후의 상완동맥 직경의 변화율로 정의하였다.

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

B-EDD: baseline end-diastolic diameter

RH-EDD: end-diastolic diameter during reactive hyperemia

FMD: flow-mediated vasodilation

검사는 연구 진행의 개요를 알지 못 하는 숙련된 초음파 기사 1인에 의해 진행되었으며, 측정치의 검사자 내 오차 (interobserver variability)를 확인하기 위해 연구 시작 전 10명의 지원자에서 상완동맥의 직경을 각각 2회 측정해 본 결과 그 차이의 평균 및 표준오차는 0.01±0.01 mm였다.

4) 통계 및 분석

모든 기술적 자료 (descriptive data)는 평균±표준오차 (mean±S.E.), 그리고 백분율 (%)로 표시하였으며, 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney U 검정을 이용하였다. SGA 및 FMD (%)와 임상적, 생화학적 변수와의 상관관계는 Pearson correlation을 시행하여 분석하였으며, 단변량 분석에서 SGA 및 FMD (%)와 유의한 상관관계를 보인 인자들을 대상으로 다중 회귀분석을 시행하였다. 모든 통계처리는 SPSS (Window release 11.0) Package를 이용하여 수행하였으며 p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 임상적 특성 및 생화학적 특징

대상 환자는 총 28명으로 평균 연령 60.1±1.0세였고, 남녀 비 1.3:1 (남자 16명, 여자 12명)이었으며, 평균 34.1±4.0개월 동안 투석을 시행 받고 있었다. 연구 대상 환자들의 투약력을 조사한 결과, 칼슘 통로 차단제 18명 (64.3%), 베타 차단제 7명 (25.0%), 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제는 23명 (82.1%)이 복용 중이었는데, HMG CoA 환원효소 억제제 등 고지질혈증 치료제는 복용하고 있는 환자가 없었다. 연구 대상환자 중 3명 (10.7%)

은 연구 당시 흡연을 하고 있었고, 9명 (32.1%)은 연구 6개월 이전에 금연하였으며, 흡연력이 없었던 환자는 16명 (57.1%)였다. 모든 환자는 주 3회, 각각 4시간씩 저유량 투석막 (F5 또는 F6, Fresenius Medical Care, Germany)을 사용하여 혈액투석을 시행 받고 있었으며, 평균 요소 감소율 (urea reduction ratio)은 66.6±1.0%였다. 환자들의 평균 수축기 혈압 153.7±3.2 mmHg, 이완기 혈압은 81.9±1.3 mmHg였으며, BMI는 21.4±0.6 kg/m²였다 (Table 1). 대상 환자의 영양상태를 주관적으로 평가한 SGA상, 13명 (46.4%)이 정상 영양상태였으나, 13명 (46.4%)은 경도 및 중등도의 영양실조 상태였으며, 2명 (7.1%)은 중증의 영양실조 상태였다.

혈액검사 결과 혈색소 9.7±0.1 g/dL였고, 생화학적 검사 결과 혈청 알부민 3.7±0.1 g/dL, 공복시 혈당 203.1±14.2 mg/dL, 총콜레스테롤 142.1±5.8 mg/dL, 중성지방 107.6±11.3 mg/dL, HDL 콜레스테롤

Table 1. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients*

	N=28
Age (years)	60.1±1.0
Gender (M:F)	1.3:1
Duration of dialysis (months)	34.1±4.0
SBP (mmHg)	153.7±3.2
DBP (mmHg)	81.9±1.3
BMI (kg/m ²)	21.4±0.6
Urea reduction ratio (%)	66.6±1.0
Hemoglobin (g/dL)	9.7±0.1
Albumin (g/dL)	3.7±0.1
Total cholesterol (mg/dL)	142.1±5.8
Triglyceride (mg/dL)	107.6±11.3
HDL cholesterol (mg/dL)	46.8±2.6
LDL cholesterol (mg/dL)	85.7±5.8
Fasting blood sugar (mg/dL)	203.1±14.2
Creatinine (mg/dL)	8.0±0.4
C-reactive protein (mg/dL)	1.2±0.4
iPTH (pg/mL)	66.5±10.9
PAI-1 (ng/mL)	17.3±1.7
vWF (%)	153.4±10.0

*Values are expressed as mean±S.E.

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; iPTH, intact parathyroid hormone; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; vWF, von Willebrand factor

46.8±2.6 mg/dL이었으며, LDL 콜레스테롤은 85.7±5.8 mg/dL이었고, CRP는 1.2±0.4 mg/dL였다. 그리고 PAI-1은 17.3±1.7 ng/mL였으며, vWF는 153.4±10.0%였다 (Table 1).

도플러 초음파를 이용하여 측정된 상완동맥 내경의 기저치는 4.28±0.12 mm였고, 커프를 감아 원위부의 허혈을 유도한 후 커프를 풀고 혈류 매개성 혈관확장이 최대로 일어난 후 측정된 상완동맥 내경의 평균치는 4.48±0.10 mm였으며, FMD (%)의 평균치는 5.1±1.0%였다 (Table 2).

2. SGA에 영향을 미치는 인자 분석

SGA에 의해 정상 영양상태군과 영양실조군으로 분

Table 2. Parameters Measured by Brachial Artery Doppler Ultrasonography*

	N=28
B-EDD (mm)	4.28±0.12
RH-EDD (mm)	4.48±0.10
FMD (%)	5.1±1.0

*Values are expressed as mean±S.E.
Abbreviations: B-EDD, baseline end-diastolic diameter; RH-EDD, end-diastolic diameter during reactive hyperemia; FMD, flow-mediated vasodilation

류하였을 때, 정상 영양상태군은 13명 (46.4%)였고, 영양실조군은 15명 (53.6%)였다. 두 군 사이의 임상적 특성 및 생화학적 검사 결과를 비교하였을 때, 체중, BMI, 혈청 알부민 및 BUN이 영양실조군에 비해 정상 영양상태군에서 유의하게 높았다 (Table 3 p<0.01)

영양상태의 주관적인 평가법인 SGA와 다른 인자들 사이의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 시행한 결과, 체중, BMI와 혈청 알부민이 SGA와 유의한 양의 상관관계가 있었으며, CRP는 유의한 음의 상관관계를 보였다 (Table 4). 다중 회귀분석을 시행한 결과, BMI ($\beta=0.400$, $p<0.05$), 혈청 알부민 ($\beta=0.320$, $p<0.05$)과 CRP ($\beta=-0.321$, $p<0.05$)가 독립적으로 SGA에 영향을 미치는 인자였다.

3. IHD의 병력이 있는 군과 없는 군 사이의 비교

대상 환자 중 12명 (42.9%)에서 IHD를 진단 받은 병력이 있었다. IHD의 병력이 있었던 환자군과 IHD의 병력이 없었던 환자군으로 분류하였을 때, 두 군 사이에서 연령, 성별, 흡연력, 투석기간, BMI, SGA, 이완기 혈압, 혈색소, CRP, 그리고 혈청 알부민과 콜레스테롤 등 생화학적 검사 결과치의 유의한 차이점은 없었다. 그러나, IHD의 병력이 있었던 환자군에서

Table 3. Comparison of Clinical Characteristics and Biochemical Parameters between Well-nourished and Malnourished Diabetic ESRD Patients according to SGA*

	Well-nourished (N=13)	Malnourished (N=15)	p-value
Age (years)	60.0±2.6	60.2±2.1	NS
Gender (M:F)	1.6:1	1.1:1	NS
Duration of dialysis (months)	38.9±6.3	29.4±4.9	NS
SBP (mmHg)	153.1±4.6	154.2±4.6	NS
DBP (mmHg)	83.5±1.9	80.4±1.6	NS
Weight (kg)	61.8±3.0	51.6±7.2	<0.01
BMI (kg/m ²)	23.1±0.8	19.7±0.5	<0.01
Urea reduction ratio (%)	65.5±1.5	67.7±1.2	NS
Hemoglobin (g/dL)	9.9±0.2	9.6±0.2	NS
Fasting blood sugar (mg/dL)	189.9±16.2	214.6±22.7	NS
Blood urea nitrogen (mg/dL)	66.5±3.6	49.7±4.4	<0.01
Creatinine (mg/dL)	8.6±0.5	7.4±0.6	NS
Albumin (g/dL)	4.0±0.1	3.5±0.1	<0.01
Total cholesterol (mg/dL)	144.7±10.0	139.8±6.9	NS
C-reactive protein (mg/dL)	0.6±0.3	1.7±0.7	NS

*Values are expressed as mean±S.E.
Abbreviations: SGA, subjective global assessment; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index

IHD의 병력이 없었던 환자군에 비해 수축기 혈압이 유의하게 높았으며, FMD (%)가 유의하게 감소되어 있었다 (2.4±0.9% 대 7.1±1.4%) (Table 5, p<0.05).

4. FMD에 영향을 미치는 인자 분석

대상 환자들이 복용 중이던 약제 및 흡연력에 따른 FMD (%)의 차이는 관찰되지 않았으며, FMD와 상관관계를 보이는 인자를 알아보기 위해 시행한 Pearson 상관분석 결과, SGA, 혈청 알부민과 CRP가 FMD와 유의한 상관관계를 보였으나, 투석기간은 상관관계를 보이지 않았다. SGA 및 혈청 알부민은 FMD와 의미있는 양의 상관관계를 보였으며, CRP는 FMD와 유의한 음의 상관관계를 보였고, PAI-1 및

vWF는 FMD와 음의 상관관계를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 6, Fig. 1). 다중 회귀 분석을 시행한 결과, CRP만이 통계적으로 유의한 인자였다 ($\beta = -0.567$, $p < 0.01$).

고 찰

혈관내피 (endothelium)는 총 무게 1.8 kg, 표면적은 700 m² 정도이며 자가분비 (autocrine), 주변분비 (paracrine) 및 내분비 (endocrine) 기능을 가진 하나의 장기로 이해되고 있는데, 혈관활성도 (vasoactivity), 평활근세포 증식, 혈소판 응집, 단백질 부착, 지혈, 혈전용해 (thrombolysis), 염증성 반응, 면역 반응과 자유기 (free radical) 생성의 조절과 같은 중요한 작용을 하고 있다²³⁾.

혈관내피세포는 혈액동학적 변화를 감지하여 여러 물질을 합성하며 혈관의 항상성은 이들 물질 사이의 균형에 의해 유지되게 된다. 이 중 혈관 이완물질인 산화질소 (nitric oxide)는 혈관의 긴장도 조절에 특히 중요한 역할을 담당하고 있다^{24, 25)}.

혈관내피세포의 기능이상을 평가하기 위한 여러 가지 방법 중 FMD는 내피세포의존성 혈관확장 (endothelium dependent vasodilation) 반응을 측정하는 방법으로서 혈관내피세포의 기능장애를 평가하는 중

Table 4. Simple Correlation between SGA and Variables

	r	p-value
Weight	0.611	<0.01
BMI	0.656	<0.01
Albumin	0.659	<0.01
Creatinine	0.177	NS
CRP	-0.492	<0.01

NS: not significant

Abbreviations: SGA, subjective global assessment; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein

Table 5. Comparison of Clinical Characteristics, Biochemical and Doppler Parameters between IHD and Non-IHD Diabetic ESRD Patients*

	IHD (N=12)	Non-IHD (N=16)	p-value
Age (years)	61.8±2.3	58.8±2.2	NS
Gender (M:F)	2.0:1	1.0:1	NS
Duration of dialysis (months)	39.7±6.8	30.0±4.8	NS
SBP (mmHg)	161.4±3.6	148.0±4.4	<0.05
DBP (mmHg)	83.2±1.9	81.0±1.7	NS
BMI (kg/m ²)	20.4±2.3	22.0±3.2	NS
Hemoglobin (g/dL)	9.8±0.3	9.7±0.1	NS
Albumin (g/dL)	3.6±0.1	3.8±0.1	NS
Total cholesterol (mg/dL)	148.7±10.4	137.1±6.4	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	95.1±9.2	77.8±7.0	NS
C-reactive protein (mg/dL)	1.2±0.5	1.2±0.6	NS
FMD (%)	2.4±0.9	7.1±1.4	<0.05

*Values are expressed as mean ± S.E.

NS: not significant

Abbreviations: IHD, ischemic heart disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; FMD, flow-mediated vasodilation

요한 지표로 이용되고 있다¹³⁾. 본 연구에서 사용된 FMD는 커프를 상완 부위에 감아 원위부에 인위적으로 허혈 (ischemia)을 유도한 후, 이러한 자극에 의해

혈관내피세포에서 유리된 NO (nitric oxide)에 의한 상완동맥의 확장 정도를 검사하여 혈관내피세포의 기능 이상을 진단하는 방법으로, 비침습적이며 검사가 간편한 장점이 있는 반면에, 검사자간 (interobserver) 또는 검사자내의 (intraobserver) 오차가 발생할 수 있는 한계점을 가지고 있다²⁶⁾.

Table 6. Simple Correlation between FMD (%) and Variables

	r	p-value
Age	-0.186	NS
BMI	0.183	NS
SGA	0.376	<0.05
Albumin	0.498	<0.01
Total cholesterol	-0.050	NS
log (CRP)	-0.666	<0.01
PAI-1	-0.319	NS
vWF	-0.208	NS

NS : not significant

Abbreviations : BMI, body mass index; SGA, subjective global assessment; CRP, C-reactive protein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; vWF, von Willebrand factor

신장 기능이 정상인 대조군을 선발하여 직접 비교하지 못한 점은 본 연구의 한계점으로 생각되나, 정상인에서는 FMD 10% 미만인 경우 혈관내피세포 기능 이상이 있는 것으로 판단 가능하다는 연구 결과로 미루어 볼 때²³⁾, 본 연구 대상환자의 FMD (%)는 $5.1 \pm 1.0\%$ 였고, FMD (%) 10.0% 미만인 대상자가 22명 (78.6%)으로 측정되었기 때문에 혈관내피세포 기능 이상이 동반되어 있는 당뇨 ESRD 환자의 비율이 높을 것으로 생각된다.

그리고 본 투석센터 환자 구성의 특성 상 비당뇨 혈액투석 환자의 연령이 당뇨 환자에 비해 현저히 적어서 연령과 성별이 대응되는 비당뇨 대조군을 선발

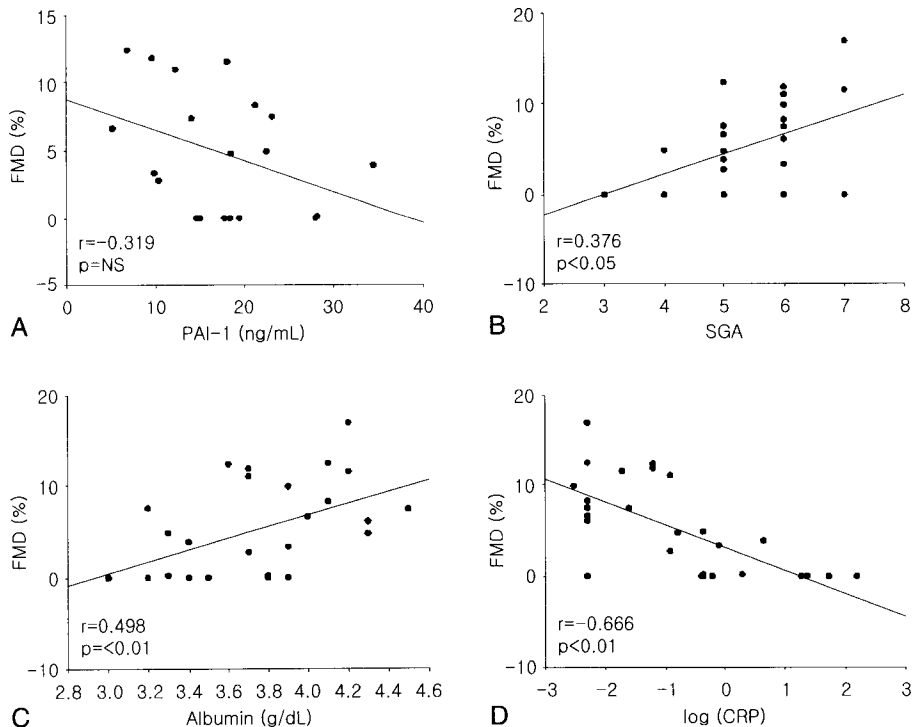


Fig. 1. Interrelationship between FMD and PAI-1 (Panel A), SGA (Panel B), serum albumin (Panel C) and CRP (Panel D) in diabetic ESRD patients on hemodialysis. NS : not significant. Abbreviations : FMD, flow-mediated vasodilation; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; SGA, subjective global assessment; CRP, C-reactive protein.

하지 못하였기 때문에, 본 연구에서는 비당뇨 혈액투석 환자와 혈관내피세포 기능이상 정도를 직접 비교하지는 못 하였다. 따라서 이러한 혈관내피세포 기능 이상이 당뇨 자체 때문인지 ESRD 때문인지 명확하게 감별을 하기는 어려운 것으로 생각되나, 본 연구 결과를 이용하여 국내 당뇨 혈액투석 환자에서 FMD와 유의한 상관관계를 보이는 인자를 분석할 수는 있었다.

비당뇨 ESRD 환자에서 혈량측정법 (plethysmography)으로 측정된 '상완동맥 허혈 후 혈관확장' (forearm postischemic vasodilation)의 정도가 정상인에 비해 감소되어 있었는데, 혈청 알부민과 양의 상관관계를 보였고, PAI-1과는 음의 상관관계를 보였으며²⁷⁾, 이 환자를 대상으로 약 5년간 추적 관찰한 결과 혈관내피세포 기능부전이 좌심실비대 또는 죽상경화증과 같은 목표 장기의 손상 여부와 관계없이 모든 원인에 의한 사망과 관련되어 있다는 연구 결과가 발표된 바 있다²⁸⁾. 본 연구에서 FMD는 SGA, 혈청 알부민 및 CRP와 유의한 상관관계를 보였지만, PAI-1 및 vWF와는 통계적으로 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었는데, 이는 관찰 대상의 수가 적었기 때문일 가능성이 있으며, 본 연구의 대상이 당뇨 환자만이었기 때문에 향후 비당뇨 환자를 포함하여 많은 수를 대상으로 PAI-1 및 vWF와의 상관관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편 만성 신부전 환자에서 관찰되는 혈관내피세포의 기능이상은 CRP와 같은 급성기 단백 (acute phase protein) 및 혈청 싸이토카인의 증가와 관련되어 있으므로, 혈관내피세포의 기능 이상이 만성 염증과 상관관계가 있을 것으로 생각되고 있다²⁹⁾. 그런데 급성기 단백질 일종인 CRP는 IL-1, IL-6 및 TNF- α 와 같은 전구 염증성 싸이토카인 (proinflammatory cytokine)의 생성을 반영하는 것으로 생각되고 있기 때문에³⁰⁾, 혈관내피세포의 기능이상과 만성 염증과의 상관관계를 조사하기 위해 본 연구에서는 염증의 표지자로 CRP를 측정하였다.

또한, ESRD 환자에서 만성 염증, 영양실조 및 죽상경화증은 서로 밀접한 상관관계 (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome, MIA 증후군)를 보이는데^{30, 31)}, 저알부민 혈증이 모든 원인 및 심혈관계 질환에 의한 사망률을 증가시키고^{32, 33)}, 염증은 단백질 섭취량의 감소와 더불어 저알부민혈증을

유발하는데 중요한 역할을 하며^{34, 36)}, 전구염증성 싸이토카인이 증가되어 있는 환자에서 식욕 및 알부민 합성은 감소되고 단백질 이화작용 (catabolism)이 증가하여 근육량이 감소된다^{37, 38)}. 그리고 ESRD 환자에서 증가된 전구염증성 싸이토카인은 저알부민혈증과 사망률의 증가를 예측할 수 있으며^{36, 39)}, 혈청 알부민과 CRP가 단변량 분석에서는 사망률과 유의한 상관관계를 보인데 반해 다변량 분석에서는 CRP만이 사망률의 유의한 예측인자였다고 보고된 바 있다⁴⁰⁾.

본 연구에서는 대상 환자들의 영양상태를 평가하기 위해 혈청 알부민을 측정하고, 국내 유지 혈액투석 환자에서도 영양상태를 평가하는데 적절한 방법으로 알려진 SGA를 시행하였으며⁴¹⁾, 그 결과 BMI, 혈청 알부민과 CRP가 독립적으로 SGA에 영향을 미치는 인자였다. 또한, FMD와 상관관계를 보이는 인자를 알아보기 위해 Pearson 상관분석을 시행한 결과, SGA 및 혈청 알부민은 FMD와 유의한 양의 상관관계를 보였으며, CRP는 FMD와 유의한 음의 상관관계를 보였지만, 다중 회귀분석을 시행한 결과 CRP만이 통계적으로 유의한 인자였다.

한편 본 연구결과 중 IHD의 병력이 있었던 환자군에서 IHD의 병력이 없었던 환자군에 비해 FMD (%)가 유의하게 감소되어 있었는데, 이는 IHD와 내피세포 기능이상 사이의 밀접한 상관관계를 보인 것으로 생각된다. 그런데, 현재까지 단기간의 약물 또는 운동 처방에 의해 FMD가 호전되며 FMD가 감소된 환자에서 사망률이 증가된다는 연구 결과가 발표된 바는 있으나, FMD의 호전이 장기적인 결과의 개선으로 연결되는지에 대해서는 향후 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구 결과를 종합해 볼 때, 당뇨 혈액투석 환자에서 CRP는 영양상태와 밀접한 상관관계를 보였을 뿐 아니라, 혈관내피세포의 기능에 유의하게 영향을 미치는 인자였다. 따라서, 당뇨 혈액투석 환자에서 CRP는 조절 가능한 혈관내피세포 기능이상의 위험인자가 될 수 있을 것으로 사료된다.

= **Abstract** =

Affecting Factors on Endothelial Dysfunction in Diabetic End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis

Dong-Ryeol Ryu, M.D., Hoon Young Choi, M.D.
Shin-Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Ho Yung Lee, M.D., Dae-Suk Han, M.D.
Ea Wha Kang, M.D.*, Young Ah Kim, M.D.†
Sung Jin Oh, M.D.*, Beom Seok Kim, M.D.*
and Sug Kyun Shin, M.D.*

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine and Laboratory Medicine†, NHIC Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Background : Non-traditional risk factors of cardiovascular disease such as endothelial dysfunction, inflammation and malnutrition may be significant contributors to the excessive cardiovascular mortality in end stage renal disease (ESRD) patients. This study was undertaken to evaluate endothelial function in diabetic ESRD patients on hemodialysis and correlation between endothelial dysfunction and clinical, biochemical parameters.

Methods : Twenty eight stable diabetic ESRD patients (M:F=1.3:1, average age: 60.1±1.0 yr) on hemodialysis were included. flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery was measured using Doppler ultrasonography with 10 MHz transducer. Subjective global assessment (SGA) was used to assess the nutritional status of patients.

Results : The FMD (%) (% change of brachial artery diameter between before and after cuff inflation) was 5.1±1.0%. Serum albumin and C-reactive protein (CRP) were independent factors influencing SGA. When the patients were divided into groups according to history of ischemic heart disease (IHD), systolic pressure was significantly higher and FMD (%) was significantly lower in the group of patients with IHD compared with the group of patients without IHD. The FMD (%) showed significant positive correlation with SGA, serum albumin, and significant negative correlation with CRP. On multiple regression analysis, however, only CRP was an independent factor affecting FMD (%).

Conclusion : These findings suggest that CRP influenced the nutritional status of diabetic ESRD patients on hemodialysis, and endothelial dysfunction, estimated by FMD, was significantly correlated with

CRP. Therefore, CRP can be a modifiable risk factor for endothelial dysfunction in diabetic ESRD patients on hemodialysis. (**Korean J Nephrol** 2005;24(1):47-56)

Key Words : Endothelial dysfunction, Flow-mediated dilation, Diabetic end stage renal disease (ESRD) patients, Hemodialysis

참 고 문 헌

- 1) Excerpts from the United States Renal Data System 1998 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 32(2 Suppl 1):S81-S88, 1998
- 2) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(5 Suppl 3): S112-S119, 1998
- 3) Ma KW, Greene EL, Raji L: Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 19:505-513, 1992
- 4) Parfrey PS, Harnett JD: Long-term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 23:311-330, 1994
- 5) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R: International Brachial Artery Reactivity Task Force: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39:257-265, 2002
- 6) 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
- 7) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131, 1997
- 8) Vogel RA: Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 107:479-487, 1999
- 9) Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D: Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 36:1461-1466, 2000
- 10) Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau

- F: Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* **35**:60-66, 2000
- 11) Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, Leeuwenburgh C, Heinicke JW, Vita JA: Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* **99**:3234-3240, 1999
 - 12) 여준기, 이상준, 이인규: 당뇨병을 가진 폐경 후 여성에게 경구 에스트로겐 투여가 내피세포의존성 혈관 확장능에 미치는 효과. *당뇨병* **24**:37-45, 2000
 - 13) 배장호, 김권배, 김기식, 한성욱, 김윤년, 박소영, 이인규, 김기영, 남창욱, 허인수, 이희자, 이상민: 정상성인, 협심증 및 당뇨병 환자에서 고지방 섭취와 비타민 E 복용이 혈관내피 기능에 미치는 효과. *대한순환기학회지* **28**:1538-1551, 1999
 - 14) 이인규: 혈관 내피세포 기능 평가. *대한당뇨병학회지* **25**:406-423, 2002
 - 15) 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
 - 16) 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* **12**(Suppl 2):14-18, 1997
 - 17) 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* **13**:1782-1786, 1998
 - 18) McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR: Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* **35**:771-776, 1992
 - 19) Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* **27**:567-574, 1996
 - 20) Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* **88**:2510-2516, 1993
 - 21) 이상준, 이동욱, 김기식, 이인규: 혈관내피세포 기능 평가에서 내피 세포의존성 혈관확장 반응의 초기 반응이 일어나기까지의 시간과 내피 세포의존성 혈관확장 반응의 비교. *대한순환기학회지* **31**:867-876, 2001
 - 22) Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* **11**:8-13, 1987
 - 23) Vogel RA: Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* **88**(2A):31E-34E, 2001
 - 24) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**:524-526, 1987
 - 25) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**:9265-9269, 1987
 - 26) Faulx MD, Wright AT, Hoit BD: Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* **145**:943-951, 2003
 - 27) Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM: Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* **57**:1091-1099, 2000
 - 28) London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ: Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* **65**:700-704, 2004
 - 29) 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
 - 30) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kayser GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* **15**:953-960, 2000
 - 31) Stenvinkel P: Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* **19**:143-151, 2001
 - 32) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly mea-

- sured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* **15**:458-482, 1990
- 33) Avram MM, Fein PA, Bonomini L, Mittman N, Loutoby R, Avram DK, Chattopadhyay J: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five-year prospective study. *Perit Dial Int* **16**(Suppl 1):S190-194, 1996
- 34) Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **29**:658-668, 1997
- 35) Yeun JY, Kaysen GA: Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* **30**:923-927, 1997
- 36) Bologa 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
- 37) Bistrian BR, Schwartz J, Istfan NW: Cytokines, muscle proteolysis, and the catabolic response to infection and inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* **200**:220-223, 1992
- 38) Plata-Salaman CR: Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* **25**(1 Suppl 1):64-72, 1998
- 39) Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* **54**:236-244, 1998
- 40) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* **55**:648-658, 1999
- 41) 김재희, 김성록: 유지혈액투석 환자들의 영양상태에 대한 subjective global assessment의 유용성. *대한신장학회지* **20**:270-276, 2001