

## 지속성 외래 복막 투석 환자의 혈중 Lipoprotein (a)[Lp(a)]와 허혈성 심질환의 상관 관계에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실\*

강덕희\* · 이승우 · 강신욱 · 최규현  
이호영 · 윤견일 \* · 한대석

### 〈요약〉

Lipoprotein (a) [이하 Lp(a)]는 LDL 유사 지질 단백으로 관상동맥 질환의 독립적인 위험 인자로 간주되고 있으며 혈액 투석 및 복막 투석 환자에서 농도가 증가되는 것으로 보고되고 있다. 하지만, 이들 신부전 환자에서 증가된 Lp(a) 농도가 주상경화증으로 인한 각종 질환의 유병률과 직접적인 연관이 있는지에 관해서는 아직 논란의 여지가 있다. 이에 저자들은 1993년 11월 현재 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에서 CAPD 중인 환자 88명 (남자 55명, 여자 33명)을 대상으로 혈중 Lp(a)와 각종 생화학적 지표, 환자의 영양상태 그리고 임상증상과 심전도에 의한 허혈성 심질환 (ischemic heart disease, 이하 IHD) 유무와의 상관 관계를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 대상환자군의 평균 콜레스테롤 농도는  $202 \pm 39$  mg/dl, 중성지방 농도는  $152 \pm 107$  mg/dl이었고, Lp(a)의 중앙값은  $25.5$  mg/dl ( $2.4\text{--}106.2$  mg/dl) 이었다.
- 2) IHD가 있는 환자군에서 Lp(a)는 의의 있게 증가 되어 있었고 ( $72.8$  vs.  $39.8$  mg/dl,  $p < 0.05$ ), TC/HDL-cholesterol ratio도 의의 있는 증가를 보였으나 ( $6.2 \pm 2.5$  vs.  $4.9 \pm 1.6$ ,  $p < 0.05$ ), 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol 및 중성지방은 두군간에 의의 있는 차이는 없었다.
- 3) IGF-1은 IHD 환자군에서 의의 있게 감소 되어 있었고 ( $82.7 \pm 36.8$  vs.  $178.9 \pm 69.3$  ng/dl,  $p < 0.05$ ), CAMA ( $27.4 \pm 6.5$  vs.  $32.2 \pm 8.5$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ )와 TBM ( $16.8 \pm 4.0$  vs.  $19.7 \pm 4.4$  kg,  $p < 0.05$ )도 의의 있는 감소를 보였다.
- 4) Normalized protein catabolic rate (NPCR)는 IHD가 있는 환자군에서 의의 있게 감소되어 있었으나 ( $0.70 \pm 0.31$  vs.  $0.92 \pm 0.32$  g/kg/day,  $p < 0.05$ ), KT/Vurea 및 standardized creatinine clearance(SCCr)는 IHD 여부에 따라 차이를 보이지 않았다.
- 5) Stepwise multiple regression analysis 결과 Lp(a)와 IGF-1이 IHD 발생의 의의 있는 위험 인자였다.
- 6) Lp(a) 농도가  $30$  mg/dl 이상인 환자군(32명; 36.4%)에서 IHD의 양성률이 의의 있게 높았고 ( $1.9$  vs.  $40.6\%$ ,  $p < 0.01$ ) TC/HDL ratio도 증가 되어 있었으며 ( $4.7 \pm 1.6$  vs.  $5.7 \pm 2.1$ ,  $p < 0.05$ ), LBM과 TBM이 의의 있게 감소 되어 있었다.
- 7) 혈중 Lp(a) 농도는 환자의 연령, 투석 기간, 총콜레스테롤 및 알부민 농도와 의의 있는 상관이 없었고, 환자의 LBM, CAMA, TBM과도 의의 있는 상관 관계가 없었다.

이상의 결과로 증가된 Lp(a) 농도는 CAPD 환자에서 허혈성 심질환 발생에 관여하는 인자가 될

\* 본 연구는 1994년도 연세대학교 의과대학 과별 Project 연구비로 이루어졌다.

것으로 사료되며 이는 투석 환자의 영양상태와도 관련이 있을 것으로 생각되나 이를 환자에서 Lp(a)가 증가되는 정확한 기전 및 투석 요법의 강화와 지질강하제 사용후의 Lp(a) 농도 변화등에 관해서는 계속적인 연구가 있어야 할것으로 생각 된다.

## 서 론

심혈관계 질환은 말기신부전증 환자의 중요한 사인으로 최근 자료에 의하면 투석 환자의 52.4% 정도가 심혈관계 합병증으로 사망하는 것으로 되어 있다<sup>1)</sup>. 유지투석을 받고있는 환자에서는 죽상경화증의 빈도가 높고 지질 대사의 이상도 흔히 발견 되지만<sup>2,3)</sup>, dyslipidemia 자체가 죽상경화증으로 인한 심혈관계 합병증의 직접적인 원인이 되는지의 여부는 아직 불분명한데 이는 투석 환자에서 발견 되는 고혈압 자체나 좌심실 비대 또는 심근 섬유화등도 각각 독립적으로 죽상경화증 발생의 위험 인자로 작용할 수 있기 때문이다<sup>4~7)</sup>. 신부전증 환자에서는 주로 중성지방의 증가와 함께 very low density lipoprotein(VLDL)과 low density lipoprotein (LDL)이 증가되고 high density lipoprotein(HDL) cholesterol이 감소되는 type IV와 III 형의 고지질혈증을 나타낸다<sup>8~11)</sup>. 이러한 고지질혈증은 비교적 신부전 초기에 발생 되며 혈액투석 과정 중의 일시적인 변화를 제외하면 저지방, 저단백 식이에도 큰 영향을 받지 않는 것으로 되어있다<sup>11)</sup>. 지속성 외래 복막 투석 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, 이하 CAPD) 환자들은 복막 투석액을 통한 포도당의 흡수, lipoprotein lipase (이하 LPL)와 hepatic triglyceride lipase (이하 HTLP)의 활성도 감소, 투석액으로의 apolipoprotein 소실로 인한 간에서의 지질단백 합성의 증가등의 기전에 의해 특징적인 고지질혈증 즉, 총콜레스테롤의 증가, HDL-cholesterol과 apolipoprotein A (이하 apo A)의 감소와 중성지방, LDL-cholesterol 및 apo B의 증가를 나타낸다<sup>12~14)</sup>. CAPD 환자의 이러한 지질대사 이상의 기전은 아직 불분명하지만 혈액투석에 비해 CAPD를 시행받고 있는 환자에서 관찰되는 고지질혈증은 죽상경화증 발생의 보다 강력한 위험인자가 되는 것으로 되어있다.

Lipoprotein (a) [이하 Lp(a)]는 1963년 Berg 등에 의해 발견된 LDL 유사 지질단백으로 특징적인 구

조의 apoprotein (a) [이하 apo(a)]가 disulphide bond에 의해 LDL의 apoprotein B-100에 결합되어 있는 상태이다<sup>15,16)</sup>. Lp(a)는 조발성 관상동맥 질환과 뇌혈관 질환의 독립적인 위험인자로 간주되고 있으며 특히 LDL-cholesterol 농도의 증가와 동반된 경우에는 위험도가 증가된다고 한다<sup>17,18)</sup>. Apo(a)는 plasminogen과 유사한 구조로 plasminogen 수용체에 결합되어 섬유소 용해를 억제시키는 작용을 하므로 죽상경화증의 발생과 밀접한 관련이 있다<sup>19,20)</sup>. 만성 신부전증 환자에서 Lp(a) 농도는 증가되며, 혈액투석과 CAPD 환자의 혈증 농도에 관해서는 연구자에 따라 각각 다른 결과를 보고하고 있으나 대부분에서 증가되는 것으로 되어있다<sup>21~29)</sup>.

Lp(a)의 증가를 포함한 고지질혈증 및 각종 apolipoprotein과 허혈성 심질환과의 상관 관계에 관해서는 많은 연구가 계속되어져 오고 있으나 이러한 지질단백 이상과 허혈성 심질환과의 상관 관계가 신부전증 환자에서도 적용되는지의 여부는 논란의 여지가 있다. 또한 말기 신부전증 환자에서 환자의 인체계측, 투석 적절도, 영양 상태 및 허혈성 심질환 유무와 Lp(a) 농도와의 상관관계에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자들은 혈액투석 환자에비해 "more atherogenic"한 지질 대사의 이상을 초래하는 것으로 되어 있는 CAPD 환자를 대상으로 혈청 Lp(a) 농도를 측정하여 중성지방, 총콜레스테롤, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol등의 지질 농도, insulin-like growth factor-1 (이하 IGF-1), transferrin과 같은 영양상태의 지표, 투석 적절도와의 상호 연관성과 임상소견 및 심전도에 의한 허혈성 심질환 유무와 Lp(a) 농도와의 상관관계를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1993년 11월 현재 연세 대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 최소한 2개월이상 CAPD 치료를 받고

있는 환자중 급성 갑염, 호흡곤란, 부종등의 증상이 없고 비교적 안정된 상태의 환자 88명을 대상으로 하였다. Androgenic steroid나 지질 강하제를 사용하고 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

## 2. 방법

말초 혈액 검사는 대상 환자들의 공복시 혈액을 채취하여 혈색소치와 혈청 전해질 농도, BUN, creatinine, 알부민, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-cholesterol 등을 측정하였고 LDL-cholesterol은 Friedewald의 공식을 이용하여 계산하였다<sup>30)</sup>. Lp(a)는 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) 방법으로 측정하였고, transferrin 농도는 rate nephrometry로, 혈청 IGF-1 농도는 acid ethanol extraction 후에 IRMA (immunoradiometric method assay) 방법으로 측정 하였다<sup>31)</sup>.

환자의 병력조사를 통해 허혈성 심질환 (ischemic heart disease, 이하 IHD) 유무를 평가하였다. 특징적인 통증과 함께 심전도상 허혈성 변화가 동반된 경우, 심전도상 큰변화는 없으나 anti-anginal drug에 반응하는 특징적인 증상이 있는 경우, 또는 통증이 없더라도 전형적인 심전도상의 변화가 동반된 경우를 모두 IHD의 범주에 포함시켰으며 심전도상의 변화가 불분명한 경우는 제외시켰다.

인체 계측으로 신장 및 체중을 측정 하였으며 이로부터 body mass index(이하 BMI) 및 이상체중에 대한 체중비율 (percent ideal body weight, 이하 %IBW)를 계산 하였다. Lange caliper를 이용 하여 삼두박근 (triceps), 이두박근 (biceps) 및 견갑골 하단 (subscapular) 등의 부위에서 피하 지방의 두께를 측정 하였다. 신체 둘레는 직립 자세에서 투석액을 배액 시킨 상태의 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 상박 둘레 (midarm circumference, 이하 MAC)를 metal tape 을 이용하여 측정하였다. 체지방 측정기 (Futrex 5000<sup>R</sup>)를 이용 하여 체지방량 (% body fat)과 lean body mass (LBM)를 측정 하였고<sup>32)</sup>, Heymsfield 등이 고안한 공식에 의하여 calculated arm muscle area (이하 CAMA)와 총근육량 (total body muscle, 이하 TBM)을 산출해 내었다<sup>33)</sup>.

또한 24시간 소변과 투석액을 모아 오도록 하여 urea nitrogen 및 creatinine 농도를 측정하고 요소

동력학 모형에 의해 urea nitrogen appearance (이하 UNA), normalized protein catabolic rate (이하 NPCR), weekly KT/Vurea 그리고 standardized creatinine clearance (이하 SCCr)를 산출해 내었다. 요소 분포 체액량은 Watson nomogram을 이용 하여 산출 하였고<sup>34)</sup>, 단백질 이화율은 Randerson등의 방법에 의한 요소 생성률 (urea generation rate)로부터 계산 하였다<sup>35)</sup>.

통계적 분석은 SPSS PC+를 이용 하여 평균 사이의 유의성은 student's t-test, 중앙값 사이의 차이는 Mann-Whitney U-test를 사용 하여 비교 하였고 허혈성 심질환의 위험 인자 판정은 stepwise multiple logistic regression analysis를 시행하였다.

Lp(a)와 각종 변수와의 상관 관계는 simple correlation을 시행 하였다.

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Sex(M : F)	55 : 33
Age(years)	46.6 ± 12.4
Duration of CAPD(months)	28.1 ± 25.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.0 ± 5.9
LBM(kg)	39.9 ± 14.7
Underlying renal disease	
Chronic glomerulonephritis	35
Diabetes mellitus	24
Hypertension	15
Polycystic Kidney	4
Others	4
Unknown	6

Values are Mean ± S.D.

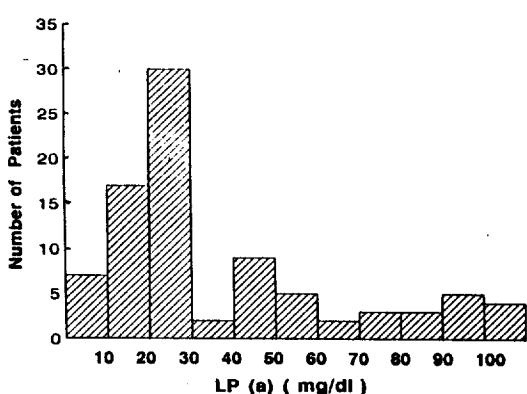


Fig. 1. Distribution of Lp(a) in CAPD patients.

Table 2. Laboratory Findings of Subjects

HCT(%)	24.0 ± 6.5
BUN(mg/dl)	57.2 ± 36.1
Creatinine(mg/dl)	13.1 ± 6.2
Albumin(g/dl)	3.9 ± 0.6
Cholesterol(mg/dl)	202 ± 39
Triglyceride(mg/dl)	152 ± 107
LDL-cholesterol(mg/dl)	136.7 ± 43.0
HDL-cholesterol(mg/dl)	35.4 ± 18.6
TC/HDL ratio	5.0 ± 1.9
Lp(a)(mg/dl)	37.7 ± 27.3

Values are Mean ± S.D.

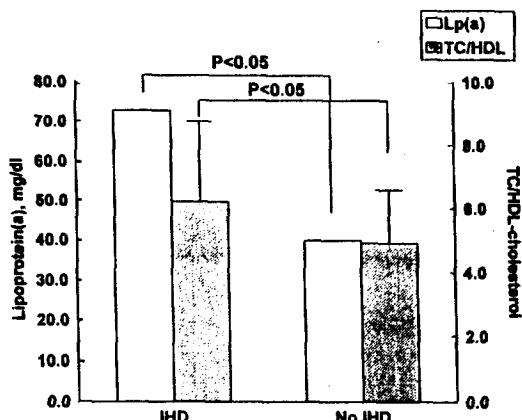


Fig. 2. Comparison of lipoprotein(a) and TC/HDL-cholesterol between IHD and No IHD.  
Median was given for Lp(a).

## 결과

### 1. 대상 환자의 특성

88명의 대상 환자 (남자 : 여자 55:33)의 평균 연령은 46.6 ± 12.4세, 평균 CAPD 기간은 28.1 ± 25.5 개월이었고, body mass index (BMI)는 21.0 kg/m<sup>2</sup>, lean body mass (LBM)는 39.9 kg이었다. 당뇨병에 의한 말기 신부전증 환자는 23명으로 전체의 26.1% 이었다 (Table 1).

환자군의 총콜레스테롤 농도는 202 ± 39 mg/dl, 중성지방 농도는 152 ± 107 mg/dl 이었다. LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol은 각각 136.7 ± 43.0 mg/dl 과 35.4 ± 18.6 mg/dl 이었다 (Table 2).

대상 환자의 평균 Lp(a) 농도는 37.7 ± 27.3 mg/dl 으로, 2.4 mg/dl에서 106.2 mg/dl 까지 분포 되었다. Fig. 1 은 대상 환자의 Lp(a)의 분포를 나타낸 것으로 중앙값은 25.5 mg/dl 이었다.

### 2. IHD 유무에 따른 환자의 특성과 생화학적 지표의 비교

IHD가 있는 환자의 평균 연령 (48.7 ± 11.0 vs. 46.2 ± 12.7세, p>0.05)과 평균 CAPD 기간 (36.2 ± 25.4 vs. 26.8 ± 24.9 개월, p>0.05)은 두군간에 의의 있는 차이가 없었다. IHD가 있는 14명의 환자중

Table 3. Biochemical & Lipid Profiles in CAPD Patients with or without IHD

	IHD (N=14)	No IHD (N=74)	p-value
Hct(%)	23.2 ± 5.2	22.4 ± 9.0	NS
BUN(mg/dl)	51.7 ± 21.6	46.7 ± 14.9	NS
Cr(mg/dl)	12.3 ± 7.7	11.3 ± 5.4	NS
Albumin(g/dl)	3.9 ± 0.8	3.7 ± 0.6	NS
Transferrin(mg/dl)	172.8 ± 81.9	179.6 ± 84.0	NS
IGF-1/ng/ml)	82.7 ± 36.8	178.9 ± 69.3	p<0.05
Total Cholesterol(mg/dl)	213 ± 35	200 ± 40	NS
Triglyceride(mg/dl)	169 ± 103	148 ± 108	NS
LDL-cholesterol	140.9 ± 29.9	135.6 ± 45.4	NS
HDL-cholesterol	39.1 ± 11.5	34.7 ± 19.6	NS
TC/HDL ratio	6.2 ± 2.5	4.9 ± 1.6	p<0.05
Lp(a)(mg/dl)*	72.8	39.8	p<0.05

Values are Mean ± S.D.

\*Median was given for lipoprotein (a) and the difference between medians was evaluated by Mann-Whitney U-test.

**Table 4. Anthropometric Parameters in CAPD Patients with or without IHD**

	IHD (N=14)	No IHD (N=74)	p-value
% IBW	91.4±14.1	92.7±16.9	NS
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.3± 3.1	22.3± 3.3	NS
% body fat	25.5± 9.7	28.3± 7.3	NS
LBM(kg)	44.2±109	43.3± 8.6	NS
MAC(cm)	24.5± 2.5	25.9± 2.7	NS
CAMA(cm <sup>2</sup> )	27.4± 6.5	32.2± 8.5	p<0.05
TBM(kg)	16.8± 4.0	19.7± 4.4	p<0.05

Values are Mean±S.D.

당뇨병 환자는 6명 (43%)으로, IHD가 없는 환자군의 23% (17/74명)와 의의 있는 차이는 없었다.

총콜레스테롤 농도는 IHD가 있는 군과 없는 군에서 각각 213.5±35.6 mg/dl, 200.5±40.6 mg/dl, 중성지방 농도는 169.3±103.0 mg/dl, 148.8±108.3 mg/dl으로 두군간에 의의 있는 차이가 없었다. LDL-cholesterol (140.9±29.6 vs. 135.9±45.4mg/dl, p>0.05)과 HDL-cholesterol(39.1±11.5 vs. 34.7±19.6 mg/dl, p>0.05)도 IHD유무에 따라 의의있는 변화를 보이지 않았으나 atherogenic risk factor인 total cholesterol/HDL-cholesterol 비율(이하 TC/HDL ratio)은 각각 6.2±2.5와 4.9±1.6 으로 IHD가 있는 환자에서 의의 있게 증가 되어 있었다 (p<0.05).

05). Lp(a) 농도는 IHD가 있는 군에서의 중앙값이 72.8 mg/dl로 IHD가 없는 군의 39.8 mg/dl 보다 의의 있게 증가되어 있었다 (p<0.05) (Table 3, Fig. 2). BUN, creatinine, albumin 및 transferrin 농도는 IHD 유무에 따라 차이가 없었으나, IGF-1은 IHD군에서 82.7±36.8, IHD가 없는 군에서 178.9±69.3 ng/ml로 IHD가 있는 환자군에서 의의 있게 감소 되어 있었다 (Table 3). IHD의 유무에 따라 BMI, LBM, % body fat 에는 의의 있는 차이가 없었으나, TBM (16.8±4.0 vs. 19.7±4.4 kg, p<0.05)과 CAMA (27.4±6.5 vs. 32.2±8.5 cm<sup>2</sup>, p<0.05)은 IHD가 있는 군에서 의의 있게 감소 되어 있었다 (Table 4). IHD가 있는 환자군에서 NPCR은 0.70±0.31 g/kg/day 로 IHD가 없는 군의 0.92±0.32 g/kg/day에 비해 의의 있게 감소 되어 있었다 (p<0.01). Weekly KT/Vurea는 IHD가 있는 군에서 감소 되어 있었으나 통계학적 의의는 없었다 (1.56±0.36 vs. 1.91±0.95, p>0.05). SCCr과 잔여 신기능은 두 군간에 의의 있는 차이는 없었다 (Table 5).

대상 CAPD 환자에서 IHD의 유무를 예측할 수 있는 각 인자에 관한 stepwise multiple logistic regression analysis에서 Lp(a)는 IHD의 가장 강력한 위험 인자였고 ( $\chi^2=12.26$ , p<0.001), IGF-1도 IHD를 예측할 수 있는 의의 있는 위험 인자였다 ( $\chi^2=3.87$ ,

**Table 5. Urea Kinetic Modeling and Creatinine Clearance in CAPD Patients with or without IHD**

	IHD (N=14)	No IHD (N=74)	p-value
NPCR(g/kg/day)	0.70±0.31	0.92±0.32	p<0.01
KT/Vurea	1.56±0.36	1.91±0.95	NS
SCCR(L/week/1.73m <sup>2</sup> )	64.0±16.2	63.4±21.6	NS
RRF(ml/min)	0.84±1.28	0.92±0.32	NS
UNA(g/day)	4.71±2.39	6.44±6.53	NS

Values are Mean±S.M.

**Table 6. Stepwise Multiple Logistic Regression Analysis of Risk Factors for IHD in CAPD Patients**

Variables	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-square	p value
Lp(a)	-0.0571	0.0163	12.26	0.0005
IGF-1	0.0101	0.0051	3.869	0.0492
TC/HDL ratio	-0.1599	0.1504	1.136	0.2877
NPCR	-0.4584	0.9337	0.241	0.6235
CAMA	0.0112	0.0986	0.013	0.9093
TBM	-0.0396	0.1734	0.052	0.8196

**Table 7. Comparison of Nutritional Status and Other Parameters according to Lipoprotein (a) Cohorts**

	Lp(a) < 30 (n=56)	Lp(a) ≥ 30 (n=32)	p-value
IHD(%)	1(1.8)	13(40.6)	NS
Malnutrition by SGA(%)	11(19.6)	14(43.8)	p<0.05
Age (years)	44.2 ± 15.6	45.1 ± 14.9	NS
% IBW	89.6 ± 24.5	89.3 ± 25.5	NS
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 0.3	22.9 ± 3.6	NS
% body fat	25.0 ± 0.5	31.8 ± 5.6	NS
LBM(kg)	44.3 ± 2.4	38.9 ± 1.3	p<0.05
CAMA(cm <sup>2</sup> )	32.2 ± 8.4	28.4 ± 7.4	p<0.05
TBM(kg)	20.3 ± 4.5	17.5 ± 3.8	p<0.05
Cholesterol(mg/dl)	202.6 ± 43.3	203.5 ± 34.6	NS
Tg(mg/dl)	154.9 ± 88.8	122.8 ± 45.9	NS
Albumin(g/dl)	3.7 ± 1.0	3.6 ± 0.9	NS
IGF-1/ng/ml)	170.4 ± 22.2	141.6 ± 28.0	p<0.05
NPCR(g/kg/day)	0.98 ± 0.28	0.89 ± 0.28	p<0.05

Values are Mean ± S.D.

p<0.05). 총콜레스테롤, 중성지방 및 TC/HDL ratio는 IHD 유무와 의의 있는 상관을 나타내지 않았다 (Table 6).

### 3. Lp(a) 농도에 따른 환자의 특성 및 각종 지표의 비교

Lp(a)가 30 mg/dl 이상으로 증가되어 있는 환자군은 32명으로 전체의 36.4% 였다. Lp(a) 30 mg/dl 미만이었던 56명의 환자중 1명만이 IHD의 증거를 보인 반면, Lp(a)가 30 mg/dl 이상인 환자군에서의 IHD의 빈도는 40.6%로 의의 있게 증가되어 있었다. Lp(a)가 증가되어 있는 환자군에서 subjective global assessment에 의한 영양상태 분류상 영양불량상태로 구분 되는 환자가 14명 (43.8%)으로 Lp(a)가 30 mg/dl 미만인 군의 11명 (19.6%)에 비해 의의 있게 많았다. TC/HDL-cholesterol ratio는 Lp(a) 농도 증가군에서 의의 있게 증가 되어 있었으나 ( $4.7 \pm 1.6$  vs.  $5.7 \pm 2.1$ , p<0.05), 총콜레스테롤, 중성지방 LDL-cholesterol은 두 군간에 의의있는 차이는 없었다. Lp(a)가 30 mg/dl 이상인 환자군에서 LBM, CAMA와 TBM이 의의 있게 감소 되어 있었으나 (LBM  $44.3 \pm 2.4$  vs.  $38.9 \pm 1.3$  kg, CAMA  $33.2 \pm 8.4$  vs.  $28.4 \pm 7.4$  cm<sup>2</sup>, TBM  $20.3 \pm 4.5$  vs.  $17.5 \pm 3.8$  kg, p<0.05), BMI, 체지방분율, 이상체중에 대한 체중비율은 의의 있는 차이가 없었다 (Table 7). IGF-

**Table 8. Correlation between serum Lp(a) and Other Variables**

	r	p value
Age	-0.0236	NS
Duration of dialysis	-0.0483	NS
BUN	-0.2208	NS
Creatinine	0.0233	NS
Albumin	-0.0616	NS
T. cholesterol	-0.0149	NS
Triglyceride	-0.0422	NS
LDL-cholesterol	0.0273	NS
HDL-cholesterol	0.0422	NS
TC/HDL ratio	0.2673	NS

1과 NPCR은 Lp(a)가 30mg/dl 이상으로 증가된 환자군에서 의의 있게 감소된 소견을 보였다.

### 4. 혈청 Lp(a) 농도와 각종 변수와의 상관 관계

혈청 Lp(a) 농도는 환자의 연령, 평균 투석 기간과 무관하였고, BUN, creatinine, 알부민 농도와도 의의 있는 상관이 없었다. 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-cholesterol 및 HDL-cholesterol 농도도 Lp(a) 농도와 의의 있는 상관 관계를 나타내지 않았다 (Table 8).

## 고 찰

죽상경화증에 의한 심장 및 혈관 합병증은 투석 치료를 받고 있는 말기 신부전증 환자의 이환률과 사망률의 중요한 부분을 차지하고 있으나<sup>1,2,36)</sup>, 이들 환자에서 발견 되는 고지질혈증이 어느 정도로 죽상경화증의 발생에 영향을 미치는가에 관해서는 아직 논란의 여지가 있는 상태이다. 다른 신대체 요법에 비해 죽상경화증의 발생 빈도가 높은 것으로 되어 있는 CAPD 환자에서 관찰되는 지질대사의 이상은 총콜레스테롤의 증가, HDL-cholesterol과 apo A의 감소, LDL-cholesterol, 중성지방 및 apo B의 증가등으로 이러한 dyslipidemia의 정확한 기전은 불분명하지만, 신부전증 자체의 영향과 투석액을 통한 지속적인 포도당의 흡수, lipoprotein lipase와 hepatic triglyceride lipase의 활성도 감소로 인한 지질 단백의 대사 장애 그리고 복막 투석액을 통한 apo A의 과다한 손실로 상대적으로 죽상경화증 발생의 위험도를 증가시키는 apo B의 혈중 농도 증가등의 기전으로 설명 되고 있다<sup>37~41)</sup>.

Lp(a)는 LDL 유사 지질단백으로 그 구성 성분인 apo(a)와 plasminogen의 구조적 유사성으로 인해 혈전 형성 및 죽상동맥경화증의 발생에 관여하는 것으로 되어 있다<sup>16,19,20)</sup>. 각종 신질환에서의 Lp(a) 농도에 관한 연구들에서 Lp(a)는 신증후군, 당뇨병성 신증 및 신부전증 환자에서 증가 되며, 투석 환자에서도 증가 되는 것으로 되어 있다. Kandoussi 등은 각각 24 명의 환자를 대상으로 혈중 Lp(a) 농도를 측정한 결과 정상 대조군의 Lp(a) 농도가 4.7 mg/dl 이었던 반면 투석전 신부전 환자에서는 23.5 mg/dl, 혈액 투석 환자에서는 24.0 mg/dl로 복막 투석 환자의 2.4 mg/dl에 비해 혈액 투석 환자에서 의의 있게 증가된 Lp(a) 농도의 증가를 보고 하기도 하였다<sup>28)</sup>. 하지만, 이를 제외한 대부분의 연구에서 Lp(a) 농도는 혈액 투석에 의해 복막 투석 환자에서 의의 있게 증가 되어 있었다<sup>22~26)</sup>. 본 연구에서 대상 환자의 Lp(a) 농도의 중앙값은 25.5 mg/dl로 증가되어 있었으나 대상의 26 %가 당뇨병 환자로 증가된 Lp(a) 농도가 단순히 복막투석에 의한 효과라고 단정 하기는 어려운 상태이다. 하지만 본연구에서는 당뇨병 환자군에서 비당뇨

군에 비해 의의 있는 Lp(a) 농도 증가가 관찰 되지 않았고 복막투석 자체가 혈중 Lp(a) 농도에 영향을 미친다는 것은 분명하므로 이에 대해서는 보다 장기간에 걸친 전향적인 연구가 요구될 것으로 생각된다.

CAPD 환자에서 Lp(a)가 증가 되는 기전은 아직 불분명하지만 Lp(a) 분해의 장애, 합성의 증가 또는 두가지가 병합된 효과에 의해서 설명 가능하다. Cressman 등은 혈액 투석 및 CAPD 치료를 받고 있는 환자에서는 Lp(a) 농도가 증가되는 반면 신장 이식을 받고 정상적인 신기능을 갖고 있는 환자의 Lp(a) 농도는 정상이었다고 보고하면서 신기능 이상이 Lp(a) 농도 증가에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다<sup>42)</sup>.

신부전증 환자에서 HTGL와 LPL의 활성 감소는 이미 주지 되고 있는 사실이지만<sup>43,44)</sup>, CAPD 환자에서 fibrin acid의 사용이 lipase의 활성을 회복 시키는 반면 Lp(a) 농도는 감소 시키지 못했다는 연구 결과에 의하면<sup>45)</sup> Lp(a) 농도의 증가가 lipase 활성의 감소 때문만은 아닐 것으로 생각된다. Lp(a)의 대사는 주로 LDL의 대사 경로를 통해 이루어 질것으로 간주되고 있으나<sup>46)</sup>, Kostner 등의 연구에 의하면 간에서의 LDL 수용체를 증가시켜 혈중 LDL 농도를 감소시키는 HMG Co-A reductase inhibitor 사용시 Lp(a) 농도는 감소 되지 않았다<sup>47)</sup>. 따라서, Lp(a)의 정확한 대사 경로와 신장이 Lp(a)의 대사에 어느 정도로 관여 하는지의 여부는 계속 연구 되어야 할 과제이다. 간은 apo A의 주된 생산 장소이고 apo B-100 생산의 유일한 장소로 신증후군에서의 고지질혈증은 소변으로의 단백질 소실과 낮은 혈중 단백질 농도에 기인한 간에서의 단백질 합성의 증가로 설명 되어진다<sup>48)</sup>. Krempler 등은 CAPD 환자에서 Lp(a) 농도의 증가는 지질 단백의 대사 장애라기 보다는 Lp(a)의 합성 증가에 의한 것이라고 하였다<sup>49)</sup>. 즉, CAPD 환자들은 신증후군 환자들과 마찬가지로 복막 투석액을 통해 보통 일일 5 gm 이상의 단백질 소실이 있게 되므로 VLDL이나 Lp(a) 과 같은 apo B-100 을 포함하는 지질 단백의 합성이 증가 된다는 것이다. Kagan 등은 CAPD 환자에서 투석액내의 VLDL, LDL과 HDL을 포함한 지질 단백 농도와 혈청 지질 단백의 농도와 상관 관계를 조사한 결과, 투석액내의 지질 단백의 농도는 혈청 농도와 유사 하였고 각각의 지질 단백의 제거율은 분자량, 혈장 농도와 연관이 있었으나, CAPD

기간과는 무관 하다고 하였다<sup>40</sup>. 또한 단백질의 복막 제거율은 중성 지방 및 LDL-cholesterol 농도와 비례하였으나 HDL-cholesterol 농도와는 역상관 관계를 보였다. 즉, 복막을 통한 단백질 소실이 증가 될수록 혈청 중성지방 및 LDL-cholesterol 농도는 증가되고 HDL-cholesterol은 감소된다는 것으로 이는 신증후군 환자에서의 고증성지방 혈증 발생의 기전과 유사하게 설명 가능하다. 하지만, Takegoshi 등은 배액된 투석 액내의 알부민 농도와 Lp(a) 농도는 혈청 Lp(a) 농도와 무관하다고 하였다<sup>22</sup>. 실제로 CAPD 환자에서는 혈중 알부민 농도가 감소될수록 총콜레스테롤은 감소되는 반면, 신증후군 환자에서는 소변으로의 단백질 소실 증가로 저알부민혈증이 심해질수록 총콜레스테롤 농도는 증가되는 것으로 되어있다. 이러한 상반된 소견은 이들 두 환자군에서 단백질 섭취에 대한 각기 다른 반응으로 설명되어 질 수 있을 것이다.

즉, 신증후군 환자에서 단백질 섭취를 증가시키면 신장에서의 단백질 제거율이 더욱 증가되어 저알부민 혈증이 악화되는 반면, CAPD 환자에서는 단백질 섭취량은 혈청 알부민 농도와 직접적인 양의 상관 관계를 나타낸다.

복막 투석액을 통한 당분의 흡수 또한 Lp(a) 합성을 증가 시킬 수 있다. 혈당 조절 상태가 불량한 당뇨병 환자에서 Lp(a)가 증가되는 것과 동일한 기전으로 탄수화물 대사는 Lp(a)의 농도에 영향을 미칠 수 있다<sup>50</sup>. 본 연구에서 Lp(a) 농도는 일일 사용하는 투석 액내의 포도당 농도와 의의 있는 상관이 없었으나, Turgan 등은 CAPD 환자에서 투석 시작후의 일시적인 증성지방의 농도의 증가는 만성적인 포도당 부하에 의한 것으로, 경구 탄수화물 섭취를 줄이고 고농도 포도당 투석액의 사용을 최소화함으로 예방할 수 있다고 하였다<sup>51</sup>. 하지만, Ramos 등은 고포도당 농도의 투석 액 사용과 고지질혈증의 발생은 무관하다고 하였다<sup>14</sup>.

이외에도 Saku 등은 5명의 CAPD 환자를 대상으로 apolipoprotein의 제거율에 관한 연구를 시행, HDL-cholesterol의 주된 구성 단백질인 apo AI과 apo Al의 제거율이 LDL-cholesterol의 구성 성분인 apo B에 비해 증가 되어 있었다고 발표 하였고<sup>39</sup> Steele 등도 동일한 연구 결과를 보고 하였다<sup>37</sup>. 복막 자체의 molecular sieving effects로 apolipoprotein은 lipoprotein으로 배설 되는데, CAPD 환자에서

LDL-cholesterol에 비해 HDL-cholesterol이 복막을 통해 선택적이고 지속적으로 소실 되는 것은 죽상경화증 발생의 중요한 인자로 작용 하게된다. 따라서, 복막을 통한 지질단백의 선택적인 소실은 CAPD 환자의 특징적인 고지질혈증의 양상을 결정하는데 관여할 것으로 생각 된다. 본 연구에서는 투석액내의 지질단백과 알부민 등의 농도를 측정하지 않았으나 CAPD 환자의 고지질혈증의 정확한 기전 및 양상을 조사하기 위해서는 투석액내의 지질 농도의 측정도 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 대상 환자의 Lp(a) 농도는 환자의 연령, 성별, 투석 기간에 따라 큰 차이를 발견할 수 없었고, 당뇨병성 신증에 의한 말기신부전증 환자에서도 의의 있는 증가는 없었다. Takegoshi 등은 CAPD 환자에서 Lp(a) 농도는 당뇨병 환자에서 의의 있게 증가되어 있었고 공복시 혈당과 의의 있는 상관 관계를 보였으나, 환자의 연령, body mass index, 혈압, HbA,C, BUN, creatinine, albumin과는 의의 있는 상관이 없다고 하였다<sup>22</sup>. 하지만, 19명의 CAPD 환자를 대상으로 한 다른 연구에서 Lp(a) 농도는 당뇨병 유무와 상관이 없었고 심혈관계 질환의 과거력과도 무관하다고 하였다<sup>25</sup>.

Lp(a) 농도가 30 mg/dl 이상인 경우 관상 동맥 질환의 발생 빈도가 의의 있게 증가한다는 것은 이미 주지 되고 있는 사실로 Armstrong 등이 중년의 남자들을 대상으로 관상 동맥 조영술을 실시하고 주관상 동맥중 한개 이상에서 50% 이상의 협착이 발견 되는 것을 의의 있는 관상 동맥 질환으로 정의하여 Lp(a)를 포함한 각종 생화학적 지표와 임상 양상을 비교한 연구에 의하면 Lp(a)는 관상동맥 질환의 위험 인자중 하나였고 LDL-cholesterol이 동시에 증가된 경우 그 위험은 더욱 증가 되는 것으로 되어 있다<sup>17</sup>. 본 연구에서 Lp(a) 농도가 30 mg/dl 이상인 군과 미만인 군을 비교하였을 때 30 mg/dl 이상인 군에서 혀혈성 심질환의 발생 빈도도 높았고 환자의 영양 상태가 불량하였다 뿐 아니라 atherogenic risk factor인 TC/HDL ratio도 의의 있게 증가 되어 있었다.

Lp(a) 농도의 증가는 혀혈성 심질환 발생의 독립적인 위험 인자로 간주되고 있으나 말기 신부전증 환자에서 Lp(a) 농도와 혀혈성 심질환과의 상관 관계에 관한 연구는 제한 되어 있는 상태로 혈액 투석 환자를

대상으로 한 최근의 연구에서 증가된 Lp(a)는 심혈관계 질환의 중요한 위험 인자라고 하였다<sup>52)</sup>. 또한 Shoji 등은 50명의 CAPD 환자와 29명의 혈액 투석 환자를 대상으로 Lp(a) 농도를 측정한 결과 CAPD 환자에서 허혈성 심질환이 있었던 군의 Lp(a) 농도가 67.4 mg/dl로 허혈성 심질환이 없었던 군의 40.9 mg /dl에 비해 의의 있게 증가 되어 있다고 하였다<sup>23)</sup>. Goldwasser 등의 연구에 의하면 혈액 투석 환자에서 Lp(a) 농도는 총콜레스테롤 및 apo B와 의의 있는 상관이 있었으나 관상동맥 질환의 과거력과는 무관하였다. 하지만, 그의 연구에 의하면 Lp(a) 농도는 백인 환자에서 vascular access survival과 밀접한 관련이 있어서 Lp(a) 농도가 57 mg/dl 이상인 환자에서 vascular access event-free survival이 감소되어 있었다 (50% vs. 73%, p<0.05)<sup>52)</sup>.

본 연구에서도 Lp(a) 농도는 IHD가 있는 환자에서 의의 있게 증가 되어 있었고, multiple logistic regression analysis에서도 Lp(a) 농도는 IHD 유무를 가장 정확하게 반영하는 지표로 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-cholesterol과 TC/HDL ratio는 IHD 발생의 의의 있는 위험 인자는 아니었다. 또한 혈중 Lp(a) 농도는 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol과 의의 있는 상관이 없었으므로 일반 인구에서와 같이 CAPD 환자에서도 증가된 Lp(a) 농도는 IHD 발생의 위험 인자라고 말할 수 있다. 신부전증 환자에서 증가된 Lp(a) 농도가 동맥 경화증과 연관된 심혈관계 질환의 독립적인 위험 인자가 되는 지의 여부는 장기간에 걸쳐 전향적인 연구가 되어야 할 것이다. 또한 심초음파, 심장 동위원소 활영 및 관상동맥 조영술등에 의한 환자의 IHD의 정도와 Lp(a) 농도와의 상관 관계에 관한 연구도 필요할 것으로 사료된다.

신부전증 환자에서 Lp(a) 농도 증가에 관한 치료방침에는 아직 정설이 없는 상태로 일부 학자들은 nicotinic acid의 효과에 관해 주장한 바 있으나 이는 주로 신장으로 배설될 뿐 아니라 부작용이 많은 단점이 있다<sup>53)</sup>. 최근의 몇몇 연구는 bezafibrate, gemfibrozil, lovastatin이나 nicotinic acid precursor 등 지질 강하제 사용 후 Lp(a) 농도의 감소에 관해 보고한 바 있으나<sup>54~57)</sup> 이는 보다 더 연구 되어야 할 부분으로 LDL-cholesterol과 apo B등의 지단백 증가와

동반 되지 않고 Lp(a) 농도만 증가 되어 있는 환자에서 이러한 약물의 처방은 신중히 고려 되어야 할 것이다.

본 연구에서 Lp(a) 이외에 CAPD 환자에서 IHD의 발생을 의의 있게 예측할 수 있는 다른 지표는 IGF-1이었다. IGF-1은 간에서 생산되는 저분자량 물질로 각종 호르몬 및 환자의 영양 상태에 따라 그생산이 조절 된다. 최근 연구에 의하면 IGF-1은 환자의 영양 상태를 가장 예민하게 반영하는 지표였다. 하지만 성장 호르몬 농도가 낮은 경우, 간질환 및 단백질-열량 영양 실조 상태에서 감소 되는 것으로 되어 있으나, IGF-1과 IHD의 상관 관계에 대해서는 알려진 바가 없는 상태이다<sup>58)</sup>. IHD가 있는 환자에서 IGF-1 농도의 감소와 함께 CAMA 와 TBM이 감소되고 의의 있게 낮은 NPCR을 나타낸 것은 불충분한 투석에 기인한 요독 물질의 축적 등 여러가지 원인으로 인한 단백질 섭취의 감소, 인체내의 근육 소실 등 환자의 불량한 영양 상태가 IHD 발생에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되나 이에 대해서는 계속적인 연구가 요구된다.

본 연구는 대조군 및 혈액 투석 환자의 Lp(a) 농도 측정을 실시 하지 않았고, 투석액 중의 알부민 소실의 정도 및 lipoprotein, apolipoprotein 농도를 측정하지 않은 점등의 제한이 있다. 투석액을 통한 지질 단백의 손실등에 관해서는 이후 보다 정확한 검사가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 CAPD 환자에서 증가된 Lp(a) 농도는 허혈성 심질환 발생의 중요한 위험 인자가 되며, 이는 환자의 영양 상태 및 투석의 적절도와도 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다. 특히 영양 상태가 불량하고 NPCR이 낮은 환자에서 Lp(a) 농도의 규칙적인 검사와 허혈성 심질환 발생에 관한 주의 깊은 관찰이 요구되며 이들 환자에서 Lp(a) 농도의 증가 기전 및 투석요법의 강화와 지질 강하제 사용 후의 Lp(a) 농도의 변화에 대해서는 계속적인 연구가 있어야 할 것이다.

= Abstract =

**Lipoprotein (a) and Ischemic Heart Disease in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)**

Duk Hee Kang, M.D.\*  
Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.  
Ho Yung Lee, M.D., Kyun Il Yoon, M.D.\*  
and Dae Suk Han, M.D.

*Department of Internal Medicine,  
Yonsei University and Ewha Women's University\*,  
College of Medicine, Seoul, Korea*

Atherosclerotic vascular disease is a leading cause of morbidity and mortality in ESRD patients undergoing maintenance dialysis. Although deranged lipoprotein metabolism is considered as a cardiovascular risk factor in these patients, it is not clear which abnormality is indeed atherogenic. Some epidemiologic studies revealed that increased lipoprotein (a) [Lp(a)] concentration is an independent risk factor for development of coronary heart disease. In this study, we examined the concentration of Lp(a) of 88 CAPD patient (male:female 55:33, mean age 46.6 years) in our center and compared the Lp(a) level between patients with and without ischemic heart disease (IHD) to see whether a high Lp(a) could be a marker of atherogenic risk in CAPD patients. We also analyzed factors which affect Lp(a) concentration with a particular emphasis on the role of nutritional status and dialysis adequacy.

Mean Lp(a) in our CAPD patients was  $37.7 \pm 27.3$  mg/dl. Mean concentration of cholesterol and triglyceride was  $202 \pm 39$  mg/dl,  $152 \pm 107$  mg/dl, respectively. Forteen patients with IHD had a significantly higher median value of Lp(a) than those without it ( $72.8$  vs.  $39.8$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). In IHD group, TC/HDL-cholesterol ratio was significantly increased ( $6.2 \pm 2.5$  vs.  $4.9 \pm 1.6$ ,  $p < 0.05$ ) with a significant decrease of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ( $82.7 \pm 36.6$  vs.  $179.6 \pm 69.3$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). Calculated arm muscle area (CAMA) and total body muscle (TBM) were also significantly decreased in IHD patients. NPCR was decreased in patients with IHD ( $0.70 \pm 0.31$  vs.  $0.92 \pm 0.32$  g/kg/day,  $p < 0.05$ ). According to the stepwise multiple regression analysis, Lp(a) and IGF-1 were the significant risk factors of IHD. Thirty two (36.3%) out of 88

patients had Lp(a) concentration above 30 mg/dl. In these high Lp(a) patients group, LBM and TBM were decreased with the increased TC/HDL ratio. There was no significant correlation between Lp(a) and age, duration of CAPD, lean body mass, percent body fat, total cholesterol, triglyceride and albumin.

In conclusion, high level of Lp(a) may contribute to the increased risk for ischemic heart disease in CAPD patients, and there may be a relationship between the presence of ischemic heart disease, the increase Lp(a) level and nutritional status of patients. Further study are needed to confirm these relationship and to clarify the effects of intensification of dialysis and lipid lowering agents.

**Key Words:** Lipoprotein (a), CAPD, Ischemic Heart Disease

**REFERENCES**

- 1) Ma KW, Greene EL, Raij L: *Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations*. Am J Kid Dis 14 (6): 505-513, 1992
- 2) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*. N Eng J Med 290 :697-701, 1974
- 3) Ponticelli C, Barbi C, Cataluppi A, Donati C, Annini G, Brancacci D: *Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and transplant recipients*. Kidney Int 13 :572-579, 1978
- 4) Huting J, Kramer W, Schutterle G: *Analysis of left ventricular changes with chronic hemodialysis*. Nephron 49 :284, 1988
- 5) Ritz E, Querfeld U: *Atherogenesis-is it accelerated in uremia?* Semin Dial 2 :246, 1989
- 6) Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS: *Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end stage renal disease*. Kidney Int 36 :286, 1989
- 7) Mall G, Huther W, Schneider J: *Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients*. Nephron Dial Transplant 5 :39, 1990
- 8) Bagdade J, Casarett A, Albers J: *Effects of chronic uremia, hemodialysis, and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man*. J Lab Clin Med 87 :37-38, 1976
- 9) Norbeck HE, Oro L, Carlson LA: *Serum lipid and lipoprotein concentration in chronic uremia*.

- Acta Med Scand 200 :487-92, 1976*
- 10) Norbeck HE, Carlson LA: *The uremic dyslipoproteinemia: its characteristics and relations to clinical factors.* *Acta Med Scand 209 :489-503, 1981*
- 11) Attman PO, Gustafson A, Alaupovic P, Wang CS: *Effects of protein reduced diet on plasma lipid, apolipoprotein and lipolytic activities in patients with chronic renal failure.* *Am J Nephrol 4 :92-98, 1984*
- 12) Gokal R, Ramos JM, McGurk JG, Ward MK, Kerr DNS: *Hyperlipidemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Advances in peritoneal dialysis, Experta Medica, Amsterdam, pp 434-436, 1981*
- 13) Keusch G, Bammert F, Mordisini R, Bingswanger U: *Serum lipoprotein concentrations during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Advances in peritoneal dialysis, Experta Medica, Amsterdam, pp 427-429, 1981*
- 14) Ramos JM, Heaton A, McGurk JG, Ward MK, Kerr DNS: *Sequential changes in serum lipids and their subfraction in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis.* *Nephron 35 20-23, 1983*
- 15) Berg K: *A new serum type system in man: the LP system.* *Acta Pathol Microbiol Scand 59 :369-382, 1963*
- 16) McBewu AD, Durrington PN: *Lipoprotein (a): Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherosclerosis.* *Atherosclerosis 85 :1-14, 1990*
- 17) Armstrong VW, Cremer P, Eberle E: *The association between serum LP (a) concentration and angiographically assessed coronary atherosclerosis.* *Atherosclerosis 62 :249-257, 1986*
- 18) Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D: *Apolipoprotein (a), A1, and B and parental history in men with early onset ischemic heart disease.* *Lancet 1 :132-137, 1988*
- 19) McLean JW, Tomlinson JE, Kaung WJ: *cDNA sequence of human apoprotein (a) is homologous to plasminogen.* *nature 300 :123-137, 1987*
- 20) Miles LA, Fless JM, Leven EG, Scanu AM, Plow EF: *A potential basis for the thrombogenic risks associated with lipoprotein (a).* *Nature 339 :301-303, 1989*
- 21) Stenvinkel P, Heimburger O, Pettersson E, Berglund L, Alvestrent A: *Lipoprotein (a) in renal disease.* *J Am Soc Nephrol 4 (3):258, 1994*
- 22) Takegoshi T, Kitoh C, Shimada T, Kawai K, Yamazaki Y, Mabuchi H: *Alteration of Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis.* *Nippon Jinzo Gakkai Shi 35 (6):757-763, 1993*
- 23) Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakaya M, Morii H: *High serum lipoprotein (a) concentration in uremic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis.* *Clin Nephrol 38 (5):271-276, 1992*
- 24) Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V, Galione A, Caputo F, Scafidi V, Amato S, Mancino C, Cefalu AB, Notarbartolo A: *Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation.* *Nephron 64 (4):560-564, 1993*
- 25) Thillet J, Faucher C, Issad B, Allouache M, Chapman J, Jacobs C: *Lipoprotein (a) in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis.* *Am J Kidney Dis 22 (1):226-232, 1993*
- 26) Anwar N, Bhatnagar D, Short CD, Mackness ML, Durrington PN, Praus H, Gokal R: *Serum lipoprotein (a) concentration in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.* *Nephrol Dial Transplant 71 (1):71-74, 1993*
- 27) Kandoussi A, Cachera C, Reade R, Pagniea, D, Fruchart JC, Tacquet A: *Apo AIV in plasma and dialysate fluid of CAPD patients : comparison with other apolipoproteins.* *Nephrol Dial Transplant 7 (10):1026-1029, 1992*
- 28) Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, Fruchart JC, Tacquet A: *Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis of hemodialysis, but not in CAPD.* *Kidney Int 42 (2):424-425, 1992*
- 29) 하성규, 조한선, 박종훈, 남수연, 이귀순, 이병권, 김홍수, 이호영, 한대석, 정석호: 투석 치료를 받고 있는 만성 신부전증 환자의 Lipoprotein (a) 및 자질 대사 이상에 관한 연구. 대한 신장 학회지 12 (4):649-657, 1994
- 30) Freidewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein concentration in plasma without use of preparative ultracentrifuge.* *Clin Chem 18 :499, 1972*
- 31) Powell DR, Rosenfeld RG, Baker BK, Hintz RL: *Serum somatomedin levels in adult with chronic renal failure: The importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in*

- acid-chromatographed uremic serum. *J Clin Endocrinol Metab* 63 : 1186, 1986
- 32) Soreide R, Dracup B, Svarstad E, Iversen BM: Increased total body fat during PD treatment. *Adv Perit Dial*, 173, 1988
- 33) Heymsfield SB, McManus C, Stevens V, Smith J: Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 35 : 1192, 1992
- 34) Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult male and female estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33 : 27, 1980
- 35) Randerson DH, Chapman GV, Farrell PC: Amino acid and dietary status in long-term CAPD patients. In: Atkins RC, Farrel PC, Thomson N, eds. *Peritoneal Dialysis*, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 1985
- 36) Gokal R, Jabubowski C, King J: Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: 4-year analysis of a prospective multicenter study. *Lancet* 2 : 1105-1108, 1987
- 37) Steele J, Billington T, Janus E, Moran J: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins A1 and B and apolipoprotein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Atherosclerosis* 79 : 47-50, 1989
- 38) Lindholme B, Norbeck He: Serum lipids and lipoproteins during CAPD. *Acta Med Scand* 220 : 143-151, 1986
- 39) Saku K, Sasaki J, Naito S, Arakawa K: Lipoprotein and apolipoprotein losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 51 : 220-224, 1989
- 40) Kagna A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M: Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: II. Lipoprotein leakage and its impact on plasma levels. *Kidney Int* 37 : 980-990, 1990
- 41) Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibibski CI, Hoff HF: Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 86 : 475-482, 1992
- 42) Mordasini R, Frey F, Flury W, Klose G, Greten H: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in CAPD patients. *New Eng J Med* 297 : 1362-1366, 1977
- 43) Bolzano K, Klempler F, Sandofer F: Hepatic and extrahepatic lipase activity in uremic patients on chronic hemodialysis. *Eur J Clin Invest* 8 : 289-293, 1978
- 45) Kostner G, Klein G, Klempler F: Can serum Lp (a) concentration be lowered by drugs and/or diet. *Treatment of hyperlipoproteinemia*, Raven Press, New York, pp313-319, 1984
- 46) Klempler VWF, Koster GM, Roscher A, Haslauer F, Bolzano KJ: Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 65 : 1483-1490, 1980
- 47) Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintaup MS, Breslow JL: HMG Co-A reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 80 : 313-319, 1989
- 48) Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Uterman G: Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications of apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 83 : 137-142, 1989
- 49) Klempler VWF, Koster GM, Bolzano KJ, Sandhofer F: Turnover of lipoprotein(a) in man. *J Clin Invest* 65 : 1483-1490, 1980
- 50) Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, Triffet J, Giral P, Doumith R, Thervet F, De Gennes JL: Increased serum level of lipoprotein (a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *JAMA* 263 : 35-36, 1990
- 51) Turgan C, Feehally J, Bennet S, Davies TJ, Walls J: Accelerated hypertriglyceridemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis - A preventable abnormality. *Int J Artif Organs* 4 : 158-160, 1981
- 52) Goldwasser P, Michel MA, Collier J, Mittman N Fein P, Gusik SA, Avram MM: Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationships with patient and vascular access survival. *Am J Kid Dis* 22 (1): 215-225, 1993
- 53) Guraker A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB: Lipoprotein (a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57 : 293-301, 1985
- 54) Wanner C, Horl WH, Lyley CH, Wieland H: Effects of HMG Co-A reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 754, 1991
- 55) Matthys E, Schurgers M, Lamberigts G: Effects of simvastatin treatment on the dyslipoproteinemia

- in CAPD patients. *Atherosclerosis* 86 :183-192, 1991
- 56) Wanner C, Birkner IL, Summ O, Wieland H, Schollmeyer P: Effects of simvastatin on qualitative and quantitative changes of lipoprotein metabolism in CAPD patients. *Nephron* 62 :40-46, 1992
- 57) Traindl O, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Pidlich H, Widhalm K, Pohanka E, Kovarik J: Treatments of hyperlipidemic kidney graft recipients with lovastatin: Effect on LDL-cholesterol and lipoprotein (a). *Nephron* 62 :394-398, 1992
- 58) Jacob V, LeCarpentier JE, Salzano S, Naylor V, Wild G, Brown CB, El Nahas AM: IGF-I, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 32, 1990