

투석환자의 동맥 경직-염증-영양실조의 관계

한림대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

노정우 · 구자룡

Relationship Among Arterial Stiffness-Inflammation-Malnutrition

Jung Woo Noh, M.D., Ja Ryong Koo, M.D.

*Department of Internal Medicine, Hanlim University School of Medicine,
Kidney Institute, Chunchon, Korea*

서 론

죽상동맥경화증(atherosclerosis)에 의한 심혈관질환과 영양장애(malnutrition)는 말기신부전, 투석 환자들에서 이환 및 사망의 가장 중요한 두 가지 원인으로 알려져 있다. 이 환자들에서 이러한 심혈관질환과 영양장애의 발병기전으로는 여러 가지가 제시되고 있으나, 최근의 여러 연구들에서 염증(inflammation)과 이들 질환과의 밀접한 연관관계가 밝혀지면서 말기신부전 환자들에서 사망률을 증가시키는 주요 원인으로 MIA(malnutrition, inflammation and atherosclerosis)증후군의 존재 및 임상적 중요성이 강조되고 있다[1-5]. 이 MIA증후군은 말기신부전 환자, 특히 투석 환자에서 잘 동반되며, 그 자체가 만성신부전, 투석 환자의 중요한 사망 원인이자, 또한 가장 중요한 사망 원인인 심혈관계 질환(cardiovascular disease)의 발생 원인으로 이미 잘 알려져 있다. 말기신부전 환자에서 발생하는 심혈관계 질환으로는 MIA증후군의 한 구성요소로 잘 알려진 죽상동맥경화증에 의한 허혈성 심혈관 질환과, 동맥의 경직(arterial

stiffness)으로 혈관의 완충기능(cushioning function)의 장애를 유발하여 결과적으로 심장에 압력 부하를 가져와 좌심실 비대 등을 초래하는 동맥경화증(arteriosclerosis)을 들 수 있다[6]. 동맥경화증(arteriosclerosis)은 만성신부전, 투석 환자의 심혈관계 질환 발생에 있어서 이미 위에서 언급한 MIA 증후군의 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 같이, 또는 단독으로 동반될 수 있는 다른 하나의 중요한 심혈관계 질환의 병리기전인데, 실제로 최근의 여러 연구들에서 말기신부전환자에서 동맥경직의 정도가 심혈관계 질환 및 사망의 중요한 위험인자임이 보고 된 바 있어[7-11] 동맥경화증에 의한 동맥경직도 MIA증후군의 죽상동맥경화증과 마찬가지로 심장 및 심혈관계에 영향을 미쳐 말기신부전, 투석 환자의 높은 사망률에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다. MIA 증후군의 죽상경화증은 MIA증후군의 타 구성요소인 영양장애(malnutrition), 염증(inflammation)과 밀접한 인과 관계 및 상호 관계를 가지고 높은 심혈관계 질환 발생 및 사망률을 보이게 하는 것으로 잘 알려져 있는데, 최근 말기신부전환자에서 심혈관계

질환 및 사망의 중요한 위험인자로 보고 된 동맥경화증에 의한 동맥 경직(arterial stiffness)도 MIA 증후군의 타 구성 요소인 영양장애(malnutrition), 염증(inflammation)과 인과 관계 및 상호 관계를 가지고 높은 심혈관계 질환 발생 및 사망률을 보일 것으로 추측되어 이에 대하여 알아보려고 하였다.

본 론

만성신부전, 투석환자에서 MIA 증후군은 혈관이 손상을 받아 회복되는 이미 잘 알려진 과정에 의해 혈관 내경이 좁아져서, 혈액 순환이 지장을 받아 여러 중요 장기에 허혈성 병변이 초래되어 사망률이 높아지는 죽상동맥경화증(atherosclerosis)에만 주안점을 두었으며 [1], 혈관 자체에 경화가 발생하여 동맥의 탄력성이 감소되고, 경직도가 증가하여 혈관의 cushioning effect가 감소되어 결과적으로 심장에 대한 압력부하가 증가되어 좌심실 비대 및 심부전, 나아가 관상동맥의 순환장애까지 유발되고 궁극적으로 사망률을 높이게 되는 동맥경화증(arteriosclerosis)에 대한 의미 [6]는 거의 고려되지 않고 있다. 이것은 동맥경화가 발생하는 경우 죽상동맥경화증과 동맥경화증이 환자마다 구분되어 따로 발생하지 않고 대부분 같이 발생하여 존재하는 경우가 많은 것을 고려할 때 더욱 양자가 같이 고려되어야 할 것으로 판단되고, 죽상동맥경화증과 동맥경화증이 각각의 환자마다 따로 발생하는 경우에, 동맥경화증만 발생한 환자의 경우에는 MIA 증후군에 해당되지 않으나 역시 예후가 좋지 않을 것으로 판단된다. 따라서 동맥경화증과 영양 장애 및 염증과의 관계를 확인하고 그 의미를 알아보는 것은 만성신부전, 투석 환자의 높은 사망률과 그의 가장 중요한 원인이 심혈관계 질환임을 감안할 때 매우 의미 있는 일로 생각된다.

동맥경직도(arterial stiffness)는 맥압(pulse pressure)이나 PWV(pulse wave velocity)의 측정을 통해서 비교적 용이하게 비 침습적으로 측정할 수 있는데 [12-14], 기존의 여러 연구에서 맥압

이나 PWV의 증가가 말기신부전 환자에서 사망률을 증가시키는 중요한 위험인자임이 알려져 있고 [7-11], 특히 최근 맥압(pulse pressure)이나 PWV(pulse wave velocity)가 투석 환자와 정상인에서 관상동맥, 경동맥 질환 등과 의미 있는 연관관계가 보고 되고 있어 [15-19] 말기신부전환자 또는 투석 환자에서 발생하는 MIA 증후군에서 이들의 측정이 동맥경화증(arteriosclerosis)만이 아니라 죽상동맥경화증(atherosclerosis)까지도 반영할 수 있을 것으로 사료되어 이들의 측정이 더욱 의미 있을 것으로 판단된다. 특히 만성신부전, 투석 환자의 높은 사망률과 관련하여 MIA 증후군의 부족한 면을 채워주는 중요한 의미가 있을 것으로 생각된다.

말기신부전 환자에서 동맥경직도가 증가되어 맥압(pulse pressure)이나 PWV(pulse wave velocity)가 증가하는 원인으로는 최근의 연구에서 염증, [20,21] 이외 체액과다 [22]나 요독증과 동반된 내피세포 기능 장애, 칼슘-인 대사 장애 [23] 등 여러 가지 원인들이 제시되고 있다. 그러나 MIA 증후군 또는 염증과 영양불량을 동맥경화증을 연관지어 연구한 논문은 드물어 [24] 이에 대한 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

주 등은 3개월 이상 안정적으로 유지혈액투석을 받고 있는 70명의 말기신부전 환자들에서 malnutrition, inflammation과 atherosclerosis가 아닌 arteriosclerosis의 상관관계를 확인하여 보았으며, MIA 증후군의 "M"에 해당하는 영양장애의 정도를 평가하기 위해서 혈청 알부민 농도, 주관적 전신상태평가(subjective global assessment, SGA), normalized protein catabolic rate(nPCR) 등을 이용하였으며, "I"에 해당하는 염증상태를 평가하기 위해 고민감도 C-반응단백(high-sensitivity CRP; hs CRP)을 측정하였다. "A"에 해당되는 동맥의 경직정도를 평가하기 위해 상완-발목 맥박파전파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)를 측정하였다. 용적 변화에 의한 혈청 알부민 농도와 맥박파전파속도의 변화를 보정하기 위해 생체전기임피던스 분석법을 이용해서 상대적인 용적 분포를 계산하였

Table 1. Correlation matrix for cardiovascular risk factors (r)

Variables	PWV index	Serum albumin
PWV index	—	-0.458 †
Serum albumin	-0.458 †	—
ECF/ICF	0.594±	-0.578 †
Ln hsCRP	0.697±	-0.640 †
Total CO2	0.253 *	-0.286 *
Age	0.152	-0.574 †
PTH	-0.107	0.127
Ca x P	-0.046	0.273
SGA	-0.543 †	0.834 †
nPCR	-0.306 *	0.560 †
Hemoglobin	-0.174	0.290 *
Mean BP	0.239 *	-0.148

Abbreviations : PWV, pulse wave velocity; ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid; Ln hsCRP, log-transformed high-sensitivity CRP; PTH, parathyroid hormone; SGA, subjective global assessment; nPCR, normalized protein catabolic rate; BP, blood pressure

* p < 0.05, † p < 0.001

다. PWV는 연령, 성별, 혈압 같은 비특이적 변수에 의해서도 변화되기 때문에 [13] 저자들은 이들의 영향을 보정하기 위해서, 같은 연령, 성별, 혈압을 갖는 비요독 대조군 집단으로부터 얻은 PWV nomogram [14]을 이용하여 이를 보정하였다. 즉 각각의 환자들에서 PWV nomogram을 이용하여 연령, 성별 그리고 혈압에 따라 예상되는 추정 PWV값을 구한 후 측정된 baPWV를 추정 baPWV로 나누어서 PWV index를 구하였고 이를 동맥경직도의 지표로 사용하였다. 즉 측정된 baPWV는 각 환자의 연령, 성별 그리고 혈압에서 추정된 예상 PWV로 나누어서 PWV index를 구함으로써 이들의 효과를 보정하여 다음과 같은 결과를 확인하였다. PWV index 및 혈청 알부민 농도와 여러 가지 심혈관계질환 및 영양장애 관련 위험인자들 간의 상관관계는 Table 1과 같았으며 당뇨병 유무에 따

라서 유의한 차이가 있는 심혈관계 질환 및 영양장애 관련 위험인자들은 Table 2와 같았다.

단변량분석 결과에서 PWV index와 혈청 알부민 농도는 당뇨병 유무, 영양과 체액상태 및 염증에 관련된 여러 인자들과 유의한 상관관계를 보여주고 있었으나 부갑상선 호르몬 농도, 칼슘 x 인 (calcium X phosphorus) 수치와는 상관관계가 없었다.

Table 1 및 2의 단변량분석에서 유의한 상관관계가 있었던 변수들을 사용하여 PWV index와 혈청 알부민 농도에 영향을 미칠 수 있는 위험인자들을 찾기 위해 다변량분석을 실시한 결과는 Table 3과 같다. PWV index를 증가시키는 유의한 위험인자들은 로그변환된 혈청 hsCRP 농도 및 혈액투석 기간의 증가였고, 저알부민혈증을 유발시키는 유의한 위험인자들은 로그변환된 혈청 hsCRP농도 증

Table 2. Differences in PWV index, inflammation and nutritional parameters between patients with and without diabetes

Variables	DM	Non-DM	p
PWV index	1.34 ± 0.29	1.12 ± 0.21	<0.001
Albumin (g/dL)	3.65 ± 0.38	3.98 ± 0.31	<0.001
ECF/ICF	0.618 ± 0.050	0.531 ± 0.040	<0.001
hsCRP (mg/L)	3.59 ± 3.31	0.54 ± 1.04	<0.001
nPCR (g/kg/day)	0.99 ± 0.16	1.10 ± 0.15	<0.01

Abbreviation : PWV, pulse wave velocity; ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid; hsCRP, high-sensitivity CRP; nPCR, normalized protein catabolic rate

Table 3. Multivariate analysis: Determinants of PWV index and serum albumin level (regression coefficients)

Variables	PWV index	Serum albumin
Ln hsCRP	0.726 ‡	-0.450 †
HD duration	0.273 *	-0.265
Age	-0.070	-0.539 ‡
nPCR	-0.031	0.271 *
Mean BP	0.029	-0.224
DM or non-DM	0.070	-0.337 *
Hemoglobin	-0.027	0.254 *
ECF/ICF	0.088	-0.103
Sex (female)	-0.054	-0.088
Total CO ²	0.130	0.026
Kt/V	0.078	0.067

Abbreviation : Ln hsCRP, log-transformed high-sensitivity CRP; HD, hemodialysis; nPCR, normalized protein catabolic rate; BP, blood pressure; DM, diabetes mellitus; ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid

* p < 0.05, † p < 0.005, ‡ p < 0.001

가, 고령, 낮은 nPCR, 당뇨병 그리고 낮은 혈색소 수치들이었다. 유의한 여러 가지 위험인자들 중 로 그변환된 혈청 hsCRP 농도만이 PWV index를 증가시키고 동시에 혈청 알부민 농도를 감소시키는

공통된 위험인자이었다. 이에 비해 ECF/ICF 비율은 단변량분석에서와는 달리 다변량분석에서는 PWV index를 증가시키거나 혈청 알부민 농도를 감소시키는 유의한 위험인자가 아니었다.

이상으로 미루어 보아 염증이 동맥경직도 (arterial stiffness)의 증가와 영양장애의 공통적인 연결인자로서 작용하는 것을 확인할 수 있었는데 이같은 arterial stiffening을 감소시키기 위하여 어떠한 조치들이 필요한가에 대하여 소수의 연구가 보고 되어있다. Perindopril을 비롯한 ACE inhibitor 단독 또는 indapamide같은 이뇨제와 복합 투여하는 경우, angiotensin receptor blocker, calcium channel blocker, 일부의 beta-blocker와 statin을 이용한 고지혈증 치료들이 arterial stiffening을 완화시킨다는 보고들이 있어 [25-29] 이들을 이용한 적절한 혈압 치료가 동맥경화증에 의한 arterial stiffening을 완화시켜 투석, 만성 신부전 환자의 높은 심혈관계 질환 및 사망률을 감소시킬 수 있을 것으로 생각 된다.

결 론

기존의 MIA증후군과 유사하게 염증이 동맥경직도 (arterial stiffness)의 증가와 영양장애의 공통적인 연결인자로서 작용하는 것으로 생각되며 따라서 기존의 MIA증후군 이외에 영양장애 (malnutrition), 염증 (inflammation), 그리고 경직성 동맥경화증 (arteriosclerosis)으로 이루어지는 새로운 형태의 MIA증후군이 존재할 가능성도 있을 것으로 사료된다. 또한 죽상 동맥경화증이 동시에 존재하는지의 여부를 같이 연구하지는 않았으나 최근의 연구 결과들이 맥압 (pulse pressure)이나 PWV (pulse wave velocity)의 측정이 심장의 관상동맥 죽상경화증도 상당히 예측할 수 있다고 보고되는 바 arterial stiffness가 있는 것으로 판정된 상당수의 환자에서 죽상동맥경화증을 같이 갖고 있을 것으로 생각되고, 따라서 과거의 MIA 증후군의 의미인 malnutrition, inflammation, atherosclerosis중 atherosclerosis에 맥압 (pulse pressure) 검사, 특히 PWV (pulse wave velocity) arteriosclerosis 검사를 추가 실시하면 보다 정확하고 의미있는 MIA 증후군, 또는 보다 진전된 개념의 MIA증후군을 진단하여 적절한 치료

를 통해 만성신부전 또는 투석환자들중 보다 심혈관계의 합병증 과 사망위험이 높은 군을 확인할 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**(7):953-60.
2. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17** (Suppl 11):28-31.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;**340**(2):115-26.
4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17** (Suppl 8):33-8;discussion 40.
5. Shahab I, Nolph KD. MIA syndrome in peritoneal dialysis: prevention and treatment. *Contrib Nephrol* 2006;**150**:135-43.
6. London GM. Alterations of arterial function in end-stage renal disease. *Nephron* 2000 Feb;**84**(2):111-8.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999 May 11;**99**(18):2434-9.
8. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jun;**14**(6):1591-8.
9. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *Am J Hypertens* 2002 Aug;**15**(8):754-8.
10. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B,

- Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 May; **63**(5):1852-60.
11. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 Mar; **10**(2):257-61.
 12. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, *et al.* Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002 May; **25**(3):359-64.
 13. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, *et al.* Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis*. 2003 Feb; **166**(2):303-9. *Erratum in: Atherosclerosis* 2003; **30**(1):3.
 14. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, *et al.* Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 2003 Oct; **26**(10):801-6.
 15. Lee YS, Kim KS, Nam CW, Han SW, Hur SH, Kim YN, *et al.* Clinical Implication of Carotid-Radial Pulse Wave Velocity for Patients with Coronary Artery Disease *Korean Circulation J* 2006; **36**(8):565-72.
 16. Imanishi R, Seto S, Toda G, Yoshida M, Ohtsuru A, Koide Y, *et al.* High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens Res* 2004 Feb; **27**(2):71-8.
 17. SH, Park SW, *et al.* High aortic stiffness assessed by pulse wave velocity is an independent predictor of presence of coronary artery calcification and stenosis in suspected coronary artery disease patients. *Korean Circ J* 2004; **34**:468-76.
 18. Stompor T, Rajzer M, Pasowicz M, Krasniak A, Sulowicz W, Kawecka-Jaszcz K, *et al.* Coronary artery calcification, common carotid artery intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2006 Aug; **29**(8):736-44.
 19. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005 Jul-Aug; **18**(4):388-96.
 20. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 May; **24**(5):969-74.
 21. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Vaudo G, Siepi D, *et al.* Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2004 May; **34**(5):335-41.
 22. Safar ME, Asmar RG, Benetos A, London GM, Levy BI. Sodium, large arteries and diuretic compounds in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1992 Aug; **10**(6):S133-6.
 23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 Oct; **38**(4):938-42.
 24. 주민하, 구자룡, 노정우 외. 혈액투석 중인 만성 신부전 환자에서 염증과 동맥경직 및 영양장애와의 상관관계. *대한신장학회지* 2006; **25**(3): 431-7.
 25. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, *et al.* Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20; **39**(6):1020-5.
 26. Lacourciere Y, Beliveau R, Conter HS, Burgess ED, Lepage S, Pesant Y, *et al.* Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004 Jun; **20**(8):795-9.

27. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1(5):387-97.
28. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Mallion JM, Romero R, Rahn KH, *et al.* Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination. *J Hypertens Suppl* 2001 Nov;19(4):S15-20.
29. Park CG, Ahn JC, Hong SJ, Kim EJ, Lee SJ, Park SM, *et al.* Efficacy of irbesartan on left ventricular mass and arterial stiffness in hypertensive patients. *Korean J Intern Med* 2006 Jun;21(2):103-8.