

혈액투석 환자에서 심혈관계 사망률 및 유병율의 위험인자

가톨릭의대 성바오로병원 신장내과

김 병 수

The Cardiovascular Risk Factors for Mortality and Morbidity in Hemodialysis Patients

Byung-Soo Kim, M.D.

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
The Catholic University of Korea, St. Paul's Hospital, Korea*

〈요 약〉

혈액투석 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망률은 점차 증가하고 있으며 우리나라에서도 그 빈도수는 50% 이상에 달한다. 혈액투석 환자에서 심혈관계 질환의 발생이 많은 이유는 신부전증과 투석 과정 중에 나타나는 혈관손상과 심비대 및 심부전의 증가와 더불어 혈관내 동맥경화 등에 의한 허혈성 변화가 주된 것이다. 심혈관계 질환의 사망률 및 유병율에 대한 위험인자는 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증 및 가족력등과 같은 전통적인 위험인자와 최근에 그 중요도가 증가하고 있는 비전통적인 위험인자로 나누어 볼 수 있다. 비전통적인 위험인자로는 CRP 등으로 측정되어지는 만성염증 소견, Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, vascular calcification, malnutrition, anemia, advanced glycation end products 등으로서 이런 인자들은 혈관내 내피세포의 손상과 관련된 동맥경화성 변화를 주로 유발하고 심비대 등을 촉진시켜서 심혈관계 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다. 특히 malnutrition, inflammation 및 artherosclerosis 등은 긴밀히 연결되어 나타나는 질환군으로서 MIA syndrome으로 불리기도 한다. 이와 같은 위험인자를 최소화하기 위해서는 적절한 투석, 빈혈교정 및 충분한 영양섭취 이외에 적절한 식이요법 및 약물치료 등이 고려되어야 한다.

서 론

혈액투석 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망률은 전체 사망의 60-70%에 달하며, 일반 인구에 비해 10-20배 이상의 위험율을 가진다고 알려져 있다¹⁾. 우리나라의 경우도 2004년 조사에 의하면 전체 투석 환자의 50% 이상이 심혈관계 질환으로 사망하였으며 이는 점차 증가하고 있는 추세이다²⁾.

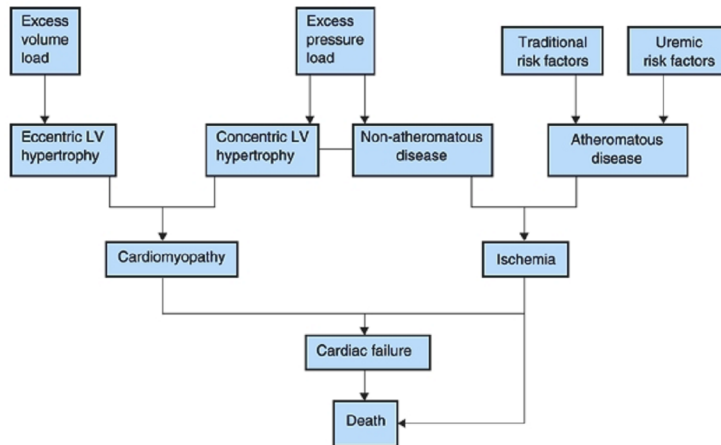
혈액투석 환자에서 심혈관계 질환의 발생이 많은 이유는 Volume 및 pressure 상승에 의한 혈관손상과 심비대 및 심부전의 증가가 중요한 원인이고 동시에 혈관내 동맥경화 등에 의한 말초혈관의 허혈성 변

화로 인한 것으로 여겨진다 (Fig. 1). 이때 심혈관계 특히 말초혈관의 손상 및 동맥경화성 변화를 유발시키는 인자들이 많이 알려져 있으며 이를 최대한 줄이는 것이 혈액투석 환자에서 심혈관계 사망율을 줄이는 중요한 치료 전략으로 제기되고 있다.

심혈관계 사망률의 위험인자

1. 전통적 위험인자 (Traditional risk factors)

혈액투석 환자에서 심혈관계 사망률의 전통적 위험인자는 일반환자에서 알려진 바와 같다 (Fig. 2). Hypertension, DM, dyslipidemia, smoking, obesity, family history 등으로 그 동안 많은 연구결과



© 2004, 2000, 1998, 1991, 1988, 1991, 1976, Elsevier Inc. All rights reserved.

Fig. 1. The pathophysiology of cardiovascular death in hemodialysis patients.

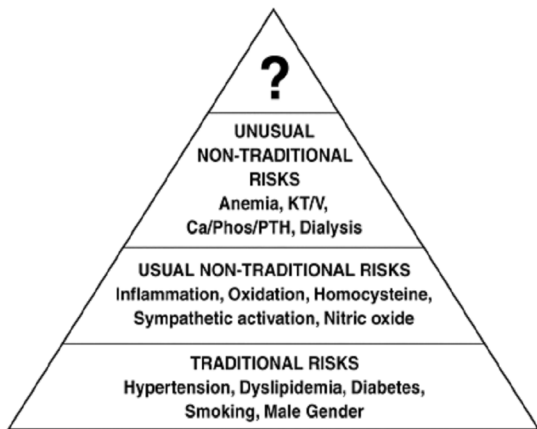


Fig. 2. The cardiovascular risk factors for mortality in hemodialysis patients.

확립된 인자로서 일반환자와 마찬가지로 혈액투석 환자에서도 적극적인 관리와 치료가 요구된다.

2. 비전통적 위험인자 (Non-traditional risk factors)

1) Inflammation

혈액투석 환자에서 만성 염증소견의 원인은 다양한데, 투석자체, 신기능 감소, 수분의 증가 및 미세감염 등의 반복적인 임상 상황 등에 의해 나타날 수 있으며 이와 같은 만성 염증소견은 안슬린 저항성의 증가, oxidative stress, 및 내피세포 기능부전 등과 연관되어 심혈관계 사망률을 높이는 원인이 된다³⁾.

대표적인 만성 염증을 나타내는 인자는 CRP (C-reactive protein)으로서 광범위한 연구^{4, 5)}를 통해 CRP가 혈액투석 환자의 심혈관계 사망률 및 유병율을 높이는 데 관여하는 것이 알려져 있다. 이는 혈관 질환의 marker 일 뿐만 아니라 mediator로서도 기능한다 (Fig. 3).

2) Vascular calcification

혈관 석회화 소견은 혈액투석 환자에서 동맥경화 정도를 알 수 있는 지표이면서 심혈관계 질환에 대한 예측인자⁶⁾이다. 혈관 석회화는 vascular smooth muscle cell의 osteoblast 로의 전환 (transdifferentiation)의 결과로 주로 이루어지는데 주된 원인인자는 hyperphosphatemia와 hypercalcemia 이다 (Fig. 4). 석회화를 억제하는 것으로 알려진 Fetuin A⁷⁾와 Osteoprotegerin (OPG)⁸⁾이 증가하는 경우 역설적으로 혈관 석회화의 정도가 증가된 것을 의미하며 이것이 혈액투석 환자에서 심혈관계 사망률에 강한 예후인자로 기능한다.

최근에는 혈관 석회화의 정도를 직접 Electron Beam CT (EBCT)나 Multislice Spiral CT (MSCT) 등으로 확인하거나 혈관의 pulse wave velocity (PWV)⁹⁾ (Fig. 5)를 측정함으로써 간접적으로 알 수 있는데 이것들 모두 혈액투석 환자의 심혈관계 사망률을 예견할 수 있다.

3) Oxidative stress

Reactive oxygen species (ROS)는 vascular

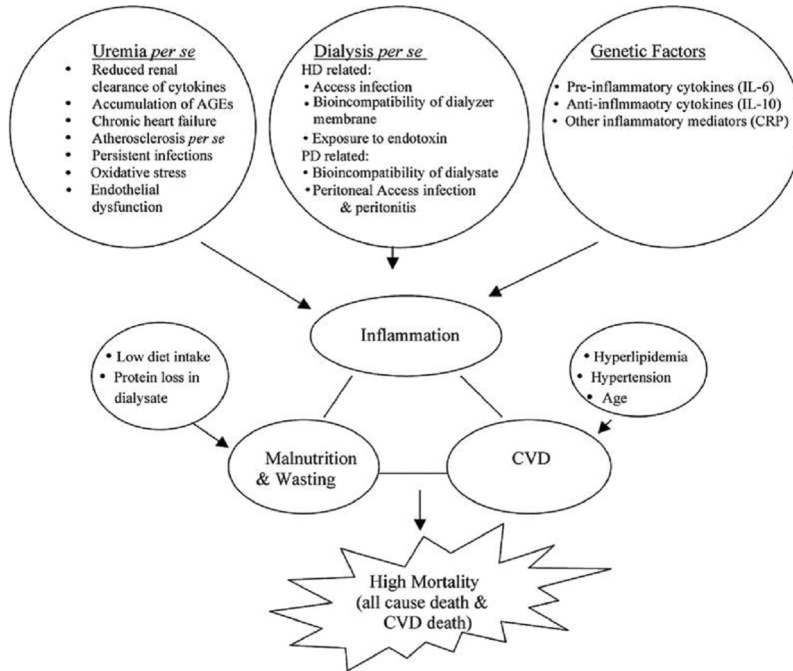


Fig. 3. The causes and effects of Inflammation on mortality in hemodialysis patients.

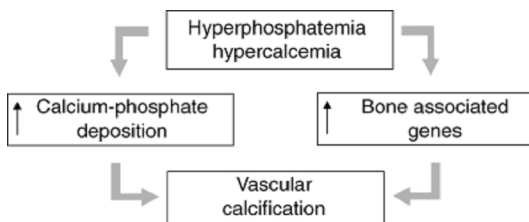


Fig. 4. The effects of hyperphosphatemia and hypercalcemia on vascular calcification

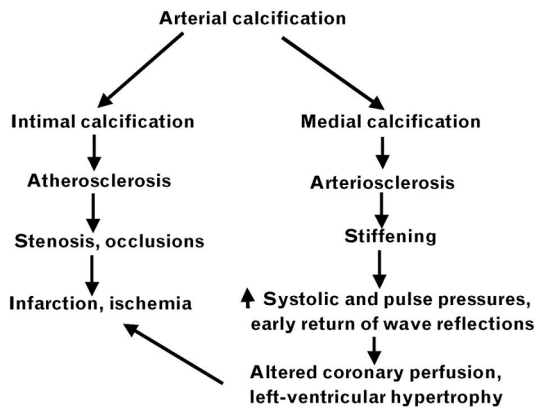


Fig. 5. The relationship between PWV and arterial calcification.

smooth muscle cell의 proliferation과 migration을 자극하고 proinflammatory cytokines 등의 분비를 증가시켜서 결국 atherosclerotic plaque의 불안정과 파열에 관여한다¹⁰⁾.

이 중 Asymmetric dimethylarginine (ADMA)¹¹⁾는 심혈관계 사망률과 깊은 관련이 있다고 잘 알려져 있는데 이는 left ventricular hypertrophy와 경동맥의 intima-media thickness와 관련이 있다. 그 외 ADMA는 다양한 세포에 toxic effect를 보이고 뇌혈류의 감소와 신경세포 기능저하 등에도 영향을 미친다. 한 연구¹²⁾에 의하면 antioxidant로 기능하는 vitamin C가 낮은 혈액투석환자가 심혈관계 사망률 및 유병율이 높았다고 보고한 바 있다.

4) Homocysteine

Hyperhomocysteinemia는 일반 환자에서와 같이 혈액투석 환자에서 심혈관계 질환에 대한 위험인자다. 신부전증 환자에서는 신기능의 homocysteine의 증가를 가져오게 되는데 hyperhomocysteinemia는 oxidative stress를 증가시키고 내피세포 기능손상과 혈액의 혈전성향 (thrombotic potential)의 증가를 보일 수 있다고 알려져 있다. 혈액투석 환자의 hyperho-

mocysteinemia에 대해 folic acid 등의 투여가 심혈관계 질환을 감소시켰다는 보고^{13, 14)}가 있으나 그 결과는 보고자에 따라 차이를 보인다.

5) Malnutrition

혈액투석 환자에서 body mass index의 증가는 사망률을 감소시키고 비만은 inflammatory cytokines의 증가를 유발한다^{15, 16)}고 알려져 있다. 특히 albumin과 prealbumin의 감소는 중요한 예후인자이다. 또한 Dyslipidemia 개념과 달리 낮은 혈중 콜레스테롤 수치는 혈액투석 환자의 심혈관계 사망률을 증가시키는 데 관여하는데 이는 malnutrition과 관련이 있는 것으로 여겨진다.

Malnutrition은 inflammation, atherosclerosis 등과 밀접한 연관 관계를 가지며 발현하는 것으로 여겨진다 (Fig. 6, 7).

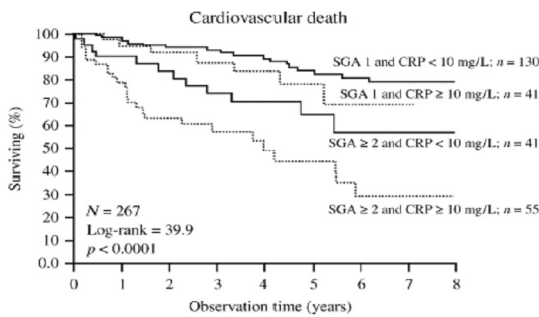


Fig. 6. The cardiovascular mortality according to inflammation and malnutrition in hemodialysis patients (Semin Dial 17:505-515, 2004).

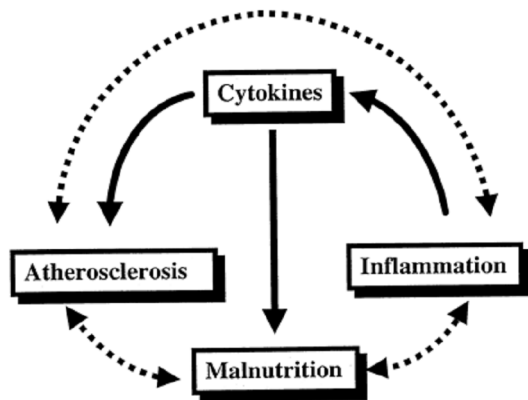


Fig. 7. MIA syndrome: malnutrition, inflammation, and atherosclerosis.

6) Anemia

만성신부전 환자에서 빈혈은 심혈관계 구조 특히 심장의 left ventricular hypertrophy을 유발시킬 수 있으며 결국 심혈관계 사망률을 높이는 데 관여한다.

7) Advanced glycation end products (AGEs)

AGEs는 만성신부전증 환자에서 신기능의 감소와 oxidative stress의 증가가 주된 상승 원인인데 이는 내피세포에 직접 작용해서 동맥경화에 관여한다¹⁷⁾. 또한 glycotoxin 등의 음식 섭취가 혈액투석 환자에서 AGEs 상승에 영향을 미친다.

결론

혈액투석 환자에서 심혈관계 사망률의 증가와 함께 전통적인 심혈관계 질환의 위험인자이외에 비전통적인 위험인자에 대한 관심과 연구가 증가하고 있고 동시에 이를 감소시키기 위한 노력이 광범위하게 진행되고 있다. 우선 적절한 혈액투석을 시행하면서 빈

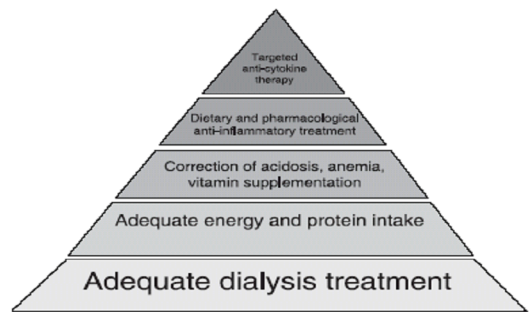


Fig. 8. Integrated therapy for decreasing of cardiovascular risk factors in hemodialysis patients.

Table 1. Life Style and Dietary Modification that may have Anti-inflammatory Effects

- Soy (phytoestrogen)
- Fiber-rich food
- Fish (eicosapentaenoic acid)
- Nuts and seeds (γ -tocopherol)
- Moderate alcohol consumption
- Diets rich in antioxidants (living food)
- Probiotics (living microorganisms)
- Diets low in advanced glycation end-products
- Weight reduction
- Exercise training

Table 2. Drugs that may have Secondary Anti-cytokine Effects

HMG-CoA reductase inhibitors
ACE inhibitors
PPAR- γ activators (glitazones)
Diuretics
Tocopherol
N-acetylcysteine
NSAIDs
COX-2 inhibitors
Macrolides
Anti-AGEs
Testosterone

혈 교정, 칼슘과 인 수치 조절이 필수적이며 비타민 제제를 포함한 충분한 영양섭취가 동반되어야 한다 (Fig. 8). 더불어 anti-inflammation 및 anti-oxidation effect를 보이는 식이요법과 약물치료 (Table 1, 2)에 대해서도 관심을 기울일 필요가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Moe SM: Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic disease. *Eur J Clin Invest* **36**(Suppl 2):51-62, 2006
- 2) 대한신장학회 등록위원회: 우리나라 신대체요법의 현황. 대한신장학회지 추계학술대회 자료집 **24**: S367-S395, 2005
- 3) Stenvinkel P: Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology* **11**:36-41, 2006
- 4) van der Sane FM, Kooman JP, Leunissen KM: The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant? *Blood Purif* **24**:335-341, 2006
- 5) Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C: Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* **16**(Suppl 1):S83-88, 2005
- 6) Schwaiger JP, Neyer U, Sprenger-Mahr H, Kollerits B, Mundle M, Langle M, Kronenberg F: A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney Int* **70**:543-548, 2006
- 7) Hermans MM, Brandenburg V, Ketterler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U,

- Rensma PL, Bartelet K, Konings CJ, Hoeks AP, Floege J, Leunissen KM: Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **21**:1293-1299, 2006
- 8) Morena M, Terrier N, Jausset I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM: Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **17**:262-270, 2006
- 9) 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 patients. *J Nephrol* **18**:388-396, 2005
- 10) Himmelfarb J: Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease. *Semin Dial* **17**: 449-454, 2004
- 11) Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C: Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **16**:2449-2455, 2005
- 12) Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M, Horl WH: Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **16**:1811-1818, 2005
- 13) Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G: Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* **24**:379-386, 2006
- 14) Cetin O, Bekpinar S, Unlucerci Y, Turkmen A, Bayram C, Ulutin T: Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. *Clin Nephrol* **65**: 97-102, 2006
- 15) Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E: Body composition and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* **16**:241-244, 2006
- 16) Kaysen GA: Association between inflammation and malnutrition as risk factors of cardiovascular disease. *Blood Purif* **24**:51-55, 2006
- 17) Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O: Novel approach in an integrated therapy of inflammation-associated wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial* **17**:505-515, 2004