



# 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환

박 정 탁 · 오 형 중 · 강 신 욱\* | 연세대학교 의과대학 내과학교실

## Cardiovascular disease in end-stage renal disease

Jung Tak Park, MD · Hyung Jung Oh, MD · Shin-Wook Kang, MD\*

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Shin-Wook Kang, E-mail: kswkidney@yuhs.ac.kr

Received April 8, 2013 · Accepted April 22, 2013

The number of end-stage renal disease (ESRD) patients is progressively growing with more than 60,000 ESRD patients on renal replacement therapy in Korea. The mortality risk in ESRD patients is approximately 10 to 20-fold higher compared to the general population, which is mainly attributed to prevalent cardiovascular disease in these patients. However, the risk factors for cardiovascular disease in ESRD patients are different from the general population, and useful biomarkers for predicting cardiovascular mortality are not completely defined. The nationwide multicenter Clinical Research Center (CRC) for ESRD program was initiated in Korea not only to elucidate the incidence and prevalence of cardiovascular disease in ESRD patients but also to identify potential risk factors including various biomarkers for cardiovascular disease. A prospective cohort of 864 incident hemodialysis patients, from 34 dialysis centers of the CRC for ESRD in Korea, was followed up for 36 months, and the clinical outcome of these patients was reviewed. This article presents the recent data from the CRC for ESRD program, and, in addition, brief reviews on key risk factors and potential biomarkers for cardiovascular disease in ESRD patients.

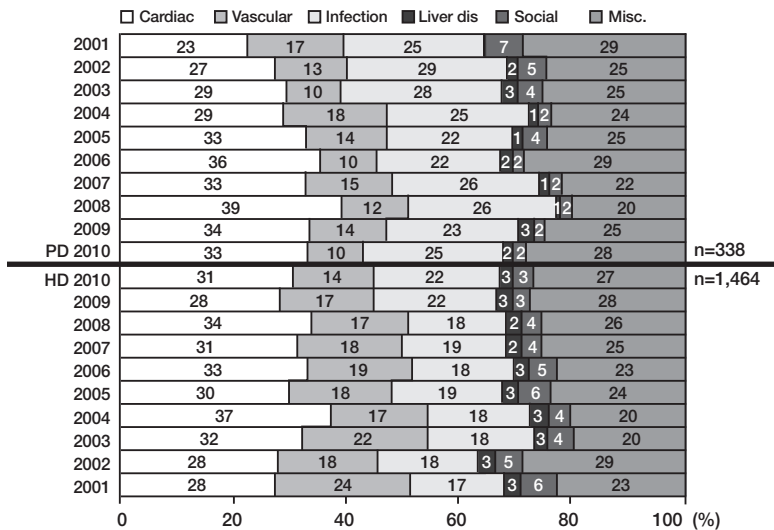
**Keywords:** Chronic kidney failure; Cardiovascular diseases; Risk factors; Biological markers

### 서 론

신장기능의 저하로 인하여 혈액투석, 복막투석, 또는 신장 이식과 같은 신대체요법을 시행 받아야만 하는 경우를 말기신부전증이라 하는데, 국내의 경우 2011년에 말기신부전증 환자의 수가 63,000명으로 전체 인구의 0.1%를 상회하고 있다. 말기신부전증 환자의 수는 1986년에 2,500명이었던 것을 감안하면 그 증가율은 매년 5% 정도로 빠른 증가율을 보이고 있으며, 2011년에만 10,000명 이상의 말기신부전

증 환자가 새로 발생하였다. 또한, 말기신부전증은 당뇨병과 고혈압 등을 포함한 성인병의 증가와 평균수명의 증가에 따라 그 발생률이 지속적으로 증가하고 있으며, 특히 국내에서의 발생률은 다른 나라와 비교해서도 증가속도가 빠른 편이다[1].

말기신부전증 환자의 기대수명은 같은 연령의 일반인에 비하여 30% 이상 낮은 것으로 알려져 있는데, 이는 말기신부전증과 동반된 합병증의 증가에 기인한다. 국내의 최근 연구에 의하면, 말기신부전증으로 혈액투석을 시행 받는 환자의 47%, 그리고 복막투석을 시행 받는 환자의 46%가 심



**Figure 1.** Cause of death in end-stage renal disease patients. Cardiovascular disease is the most common cause of death in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis in Korea (From Jin DC. Kidney Res Clin Pract 2012;31:62-71) [1]. liver dis, liver disease; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis.

혈관계 질환으로 인하여 사망하는 것으로 밝혀져(Figure 1), 심혈관계 질환이 말기신부전증 환자의 임상적 예후에 미치는 영향이 큰 것을 알 수 있다[1]. 이러한 말기신부전증 환자에서의 심혈관계 질환은, 고령, 당뇨병, 고혈압 및 지질대사 이상 등의 이미 잘 알려진 일반 인구집단에서와 같은 전통적인 위험인자는 물론 신성빈혈, 체액과다, 칼슘-인 대사장애, 만성 염증, 그리고 감염 등의 비전통적인 위험인자들로 인하여 증가하게 된다[2]. 특히, 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환과 관련이 있는 위험인자의 경우, 일반인과 비슷한 양상을 보이는 경우도 있으나, 경우에 따라 일반인의 위험인자와는 정반대인 역역학적(reverse epidemiology) 양상을 보일 때가 있어 일반인의 위험인자를 그대로 적용하는 데에 문제가 있을 수 있다[3]. 또한, 말기신부전증 환자는 많은 수에서 심혈관계 질환으로 인하여 사망에 이르게 될 때까지 특별한 증상을 나타내지 않는 경우가 많아 심혈관계 질환을 예측하고 예방하는 것이 일반인에 비하여 더욱 어렵다[4]. 외국의 경우 이러한 문제점을 극복하기 위하여 말기신부전증 환자를 대상으로 한 심혈관계 질환에 대한 대규모 전향적 코호트연구가 이미 보고된 바 있으며, 대표적으로, DMMS (Dialysis Morbidity and Mortality Study) 연구를 통하여 투석치료

를 시작하는 말기신부전증 환자의 52%에서 이미 심혈관계 질환을 동반하고 있으며, 2년간의 추적관찰 기간 동안 급성관상동맥질환, 울혈성심부전증, 뇌졸중 및 말초혈관질환이 각각 10.2%, 13.6%, 2.2%, 그리고 14.0%에서 새로 발생함을 보고하였다[5].

많은 수의 외국연구와는 달리, 아직 국내에서는 말기신부전증 환자의 심혈관계 질환에 대한 역학연구나 심혈관계 질환에 대한 위험인자 분석이 미비한 실정이기 때문에, 국내 말기신부전증 환자를 대상으로 심혈관계 질환에 대한 역학조사 및 위험인자에 대한 정확한 파악은 심혈관계 질환의 적절한 예방과 치료방법 개발에 있어 필수적인 기초자

료를 활용할 수 있을 것으로 생각한다.

## 심혈관계 질환 위험인자

말기신부전증 임상연구센터(Clinical Research Center for End-stage Renal Disease in Korea)는 우리나라 말기신부전증 환자의 역학조사 및 말기신부전증 환자에 맞는 진료 지침 개발을 위하여 전국 34개 참여병원을 대상으로 진행하고 있는 전향적 코호트연구이다. 말기신부전증 임상연구센터에 등록된 환자 중 2009년 8월에서 2012년 2월 사이에 혈액투석을 새로 시작한 환자 864명을 대상으로 심혈관계 질환의 위험인자를 분석한 결과 혈액투석을 처음 시행 받은 나이는 평균  $59.7 \pm 14.4$ 세이었으며, 513명(59.4%)이 남성이었다. 당뇨병의 병력은 486명(56.3%)의 환자가 가지고 있었으며, 415명(48.0%)의 환자는 고혈압으로 치료를 받고 있었던 상태로, 심혈관계 질환의 주된 위험인자인 당뇨병과 고혈압의 유병률이 말기신부전증 진단 당시부터 높았음을 알 수 있다. 또한, 혈액투석 시작 당시 이미 131명(15.3%)과 87명(10.1%)의 환자에서 각각 관상동맥질환과 말초혈관질환의 기왕력이 있었다(Table 1).

**Table 1.** Baseline clinical and biochemical characteristics of the study population

Variables	Total (n=864)
Age (yr)	59.7±14.4
Male	513 (59.4)
Comorbid diseases	
DM	486 (56.3)
Hypertension	415 (48.0)
Coronary arterial disease	131 (15.2)
Peripheral arterial disease	87 (10.1)
Charlson comorbidity index	5.5±2.3
Urine output (mL/day)	1014.0±554.7
Biochemical parameters	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7 126.6±3032.5
Hb (g/dL)	8.7±2.4
Ca (mg/dL)	8.2±1.3
P (mg/dL)	4.8±1.7
Albumin (g/dL)	3.3±0.6
Total cholesterol (mg/dL)	156.0±47.1
Triglyceride (mg/dL)	126.6±77.8
All-cause mortality	64 (7.4)
Cardiovascular mortality	28 (3.2)

Data are presented as n (%) or mean±SD.

DM, diabetes mellitus; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Ca, calcium; P, phosphorus.

당뇨병이 동반된 말기신부전증 환자는 당뇨가 없는 환자에 비하여 심혈관계 질환 및 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다[6,7]. 그러나, 미국의 메디케어 자료를 바탕으로 한 최근 분석을 보면, 투석을 시행 중인 환자의 경우에는 당뇨병의 유무가 사망률에 미치는 영향이 미미한 것으로 나타나 말기신부전증 환자에서 당뇨병과 심혈관계 질환의 연관성을 규명하기 위해서는 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다[8].

말기신부전증 환자에서는 신기능 저하로 인하여 인슐린의 배설 감소와 더불어 신장에서의 포도당신합성(gluconeogenesis)이 감소된다. 뿐만 아니라, 말기신부전증 환자에서 흔히 동반되는 영양섭취 저하로 인하여 말기신부전증 당뇨 환자에서는 혈당이 정상범주로 유지되거나 오히려 낮은 경우가 종종 발견된다[9]. 그런데, 이렇게 혈당이 낮게 유지되는 말기신부전증 당뇨 환자에서 사망률이 오히려 높은 것으로 보고되고 있어 특별한 주의가 필요할 것으로 생각된다[10].

한편, 말기신부전증 환자에서 혈압과 심혈관계 질환 사이의 연관관계도 일반인과는 다른 양상을 보이고 있다. 일반인에서는 혈압이 높을수록 심혈관계 질환의 유병률이 증가하는 양의 상관관계를 나타내는 반면, 투석 환자에서는 혈압이 높은 경우뿐만 아니라 혈압이 너무 낮은 경우에도 사망률이 증가하는 U자 형태의 관련성을 보인다. 기존의 보고들을 보면, 투석 전 수축기 혈압이 130 mmHg 이하인 경우에 사망률이 가장 높으며, 수축기 혈압이 180 mmHg보다 높은 경우에도 사망률이 증가하는데, 그 연관성은 혈압이 낮은 경우에 비하여 약한 것으로 되어 있다[11,12].

분석에 포함된 환자들에서 혈액투석 시작 당시 시행한 혈액검사상 평균 혈색소는 8.7±2.4 g/dL로 일반인에 비하여 빈혈이 심한 상태이었으며, 평균 혈중알부민농도도 3.3±0.6 g/dL로 낮은 편이었다. 반면, 평균 혈중콜레스테롤과 중성지방농도는 각각 평균 156±47.1 mg/dL와 126.6±77.8 mg/dL로 일반인과 비교하여 큰 차이가 없었다 (Table 1).

말기신부전증 환자에서 빈혈은 좌심실 비대(left ventricular hypertrophy)를 악화 시키고 사망률을 증가시키는데 [13,14], 이는 빈혈로 인한 심근부하의 증가 때문인 것으로 알려져 있다[15]. 따라서, 말기신부전증 환자에서 혈색소를 최소한 11 g/dL로 유지하도록 권장하고 있다. 그러나, 혈색소가 13 g/dL 이상으로 유지될 경우 환자의 임상적 예후나 좌심방 비대의 호전이 없을 뿐만 아니라, 보고자에 따라서는 심근경색이나 뇌혈관질환의 발생이 증가하는 것으로 나타나 특별한 주의를 요한다[16,17].

콜레스테롤 농도가 심혈관계 질환에 미치는 영향 또한 일반인과는 다른 양상을 보인다. 혈중 저밀도 콜레스테롤과 심혈관계 질환 사이의 상관관계는 혈압과 유사한 U자 형태의 연관성을 보이는데, 미국 메디케어 자료를 분석한 연구상 혈중 저밀도 콜레스테롤 농도가 200에서 250 mg/dL 사이인 경우 사망률이 가장 낮았으며, 250 mg/dL 이상인 경우 사망률이 점진적으로 증가하였다[18]. 뿐만 아니라, 혈중 저밀도 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 미만인 경우에도 예후가 불량한 것으로 나타났는데[18], 이는 말기신부전증 환자에서 낮은 콜레스테롤 농도가 영양결핍 및 만성염증과 관련

**Table 2.** Echocardiographic findings of the study population

Variables	Total (n=864)	NT-proBNP (pg/mL)		P-value
		High (n=431)	Low (n=433)	
LAD (cm)	4.2±0.7	4.4±0.7	4.0±0.6	<0.001
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	185.4±75.0	212.2±80.5	170.8±68.1	<0.001
LVEF (%)	58.5±10.6	53.1±12.0	61.7±7.9	<0.001

Data are presented as mean±SD.

NT-proBNP, N-terminal proB-type natriuretic peptide; LAD, left atrial dimension; LVMI, left ventricular mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction.

이 있기 때문인 것으로 생각된다. 한편, 높은 혈중 콜레스테롤 농도에서의 심혈관계 질환의 점진적 증가 양상에도 불구하고, 최근에 시행된 2개의 대규모연구에서는 혈액투석을 시행 중인 말기신부전증 환자에게 스타틴(statins)을 사용하여 저밀도 콜레스테롤 농도를 낮추었음에도 불구하고 사망률이 감소되지는 않았다[19,20]. 이와는 반대로, 3,023명의 투석환자를 대상으로 스타틴과 에제티미브(ezetimibe)를 동시에 투여하면서 4.9년간 추적관찰한 최근 연구에서는 이러한 치료가 이들 환자에서 심혈관계 질환은 물론 사망률도 감소키는 것으로 나타나, 기존의 연구와는 서로 상반된 결과를 보였다[21]. 따라서, 말기신부전증 환자에서 혈중 콜레스테롤과 심혈관계 질환 사이의 관련성에 대해서는 추후 더 많은 논의가 필요할 것으로 생각된다.

## 좌심실 비대

말기신부전증 임상연구센터 연구에 등록된 환자의 30.6%에서 심전도상 좌심실 비대 소견이 있었으며, 심초음파상 평균 좌심실 질량계수는 185.4±75.0 g/m<sup>2</sup>로 증가되어 있었다(Table 2). 좌심실 비대는 말기신부전증 환자에서 가장 흔히 발견되는 심혈관계 질환으로[22,23], 보고에 따라서는 혈액투석을 시행 받는 환자의 70%에서 좌심실 비대가 동반되는 것으로 알려져 있다[24]. 이러한 좌심실 비대는 말기신부전증 환자에서의 고혈압과 빈혈에 의하여 진행되며, 허혈성심장질환과 울혈성심부전증의 위험을 증가시키는 인자로 말기신부전증 환자에 있어서 심혈관계 합병증을 증가

시키는 주된 원인 중 하나이다[25,26]. 이미 투석을 시행 받고 있는 말기신부전증 환자에서 좌심실 질량계수는 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 유용한 지표로 알려져 있을 뿐만 아니라, 좌심실 질량계수의 호전이 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었기 때문에 말기신부전증 환자에서 좌심실 비대를 진단하고 치료하는 것이 심혈관계 질환을 예방하는 데에 중요할 것으로 생각된다[27,28]. 국내 말기신부전증 환자에서도 심전도상 좌심실 비대 소견이 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 독립적 위험인자로 밝혀진 바 있다[29]. 혈액투석을 새로 시작한 317명의 말기신부전증 환자를 대상으로 한 연구에서 심전도상 좌심실 비대를 진단하는 기준에 따라 좌심실 비대 소견이 없었던 환자에 비하여 좌심실 비대 소견이 있었던 환자에서 5년간 심혈관계 질환의 위험도가 3배에서 11배 증가하는 것으로 나타났다[29]. 이러한 결과는 향후 말기신부전증 환자에서 보다 용이하고 정확하게 좌심실 비대를 진단하는 것이 심혈관계 질환을 예방하는 데에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

## 경과 및 예후

분석에 포함된 환자들을 평균 17.9±8.8개월의 추적 관찰 기간 동안 64명(7.4%)의 환자가 사망하였으며, 이 중 28명(3.2%)의 환자가 심혈관계 질환으로 사망하였다. 미국의 경우, 혈액투석을 시행 받는 말기신부전증 환자의 연평균 사망률이 20% 정도이며, 이 중 절반 이상이 심혈관계 질환으로 사망하는 것으로 보고되고 있는데, 이와 비교하여 국내 말기신부전증 환자의 사망률은 다소 낮은 것으로 생각된다[30]. 이는 인종의 차이에 기인한다고 생각되는데, 실제로 일본 말기신부전증 환자를 대상으로 한 연구에서는 국내와 유사한 사망률을 보고하고 있다[31].

## 심혈관계 질환 예측을 위한 바이오마커

일반적으로 심혈관계 질환과 밀접한 연관이 있는 고령, 고혈압, 당뇨병, 그리고 고지혈증 등과 같은 위험요소의 대부분이 말기신부전증 환자에서도 존재한다. 그러나, 이러한



**Table 3.** Pearson's correlation between NT-proBNP and echocardiographic findings

	LAD (cm)	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	LVEF (%)
NT-proBNP (pg/mL)	0.179 <i>P</i> <0.001	0.245 <i>P</i> <0.001	-0.441 <i>P</i> <0.001

NT-proBNP, N-terminal proB-type natriuretic peptide; LAD, left atrial dimension; LVMI, left ventricular mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction.

전통적인 위험인자만으로는 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환의 높은 유병률을 모두 설명하고 예측할 수 없다. 또한, 대부분의 말기신부전증 환자에서 동반되는 심혈관계 질환은 일반인과는 달리 증상이 없는 경우가 많기 때문에 조기 진단하기가 쉽지 않다. 따라서, 심혈관계 질환을 미리 예측할 수 있는 적합한 바이오마커(biomarker)의 개발은 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환을 조기에 진단하고 조기에 적절한 치료가 가능하게 할 것으로 생각된다.

proBNP는 좌심실의 부하에 반응하여 좌심실 심근에서 분비되는 단백질로, 혈중에서 비활성화된 NT-proBNP로 변환되는데, 혈중 NT-proBNP의 농도는 좌심실의 구조와 기능 이상을 반영하는 것으로 알려져 있다[32,33]. 또한, 기존의 여러 연구를 통하여 일반인 및 각종 질환을 동반한 환자군에서 혈중 NT-proBNP가 심혈관계 질환 및 예후를 예측할 수 있는 유용한 바이오마커임이 보고된 바 있다[34].

말기신부전증 환자의 심혈관계 질환은 단계적인 병리생리적 기전을 거쳐 발생하게 되는데, 좌심실의 구조 및 기능 이상이 먼저 초래된 후에 심근의 허혈성 변화가 나타나게 된다[35]. 따라서, 뚜렷한 호전을 기대하기 어려운 심근의 허혈성 변화가 일어나기 전에 심장의 기능 이상을 반영할 수 있는 바이오마커의 개발은 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환을 조기에 진단하고 예방하는 데에 큰 도움이 될 것으로 사료된다. 이러한 관점에서 심실의 기능과 구조에 따라 혈중농도가 변화되는 혈중 NT-proBNP는 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 잠재적 바이오마커들 중의 하나로 고려할 수 있다. 그러나, 국내 말기신부전증 환자에서 혈중 NT-proBNP의 바이오마커로서의 유용성을 평가한 연구가 극히 미미한 실정이며, 외국의 연구에서도 혈액투석을 처음 시작하는 말기신부전증 환자를 대상으로

NT-proBNP가 심혈관계 질환을 예측하는 데에 매우 유용한 지표인 지 여부는 아직 확고하지 않다.

말기신부전증 임상연구센터에 등록된 환자를 대상으로 분석한 결과, 혈중 N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) 농도는 심초음파상의 좌심방 지름( $r=0.179$ ,  $P<0.001$ )과 좌심실 질량계수( $r=0.245$ ,  $P<0.001$ )와는 의미 있는 양의 상관관계가 있었던 것으로 미루어 보아, 투석을 처음 시작하는 말기신부전증 환자에서도 혈중 NT-proBNP 농도가 좌심실 비대를 반영하는 지표임을 알 수 있었다. 또한, 혈중 NT-proBNP는 좌심실 구혈률과는 유의한 음의 상관관계를 보여( $r=-0.441$ ,  $P<0.001$ ), 말기신부전증 환자의 심장 구조뿐만 아니라 기능과도 밀접한 연관이 있음을 확인하였다(Table 3).

한편, 추적관찰 기간 동안에 사망한 환자를 분석하였을 때, 사망 환자 64명(7.4%)의 평균 혈중 NT-proBNP 농도는 23,864.2 pg/mL로, 생존 환자들의 평균 혈중 NT-proBNP 농도 1,385.4 pg/mL에 비하여 유의하게 높았다( $P=0.01$ ). 뿐만 아니라, 생존 분석상으로도 혈중 NT-proBNP 농도가 심혈관계 질환(HR=2.228,  $P=0.002$ )과 전체 사망(HR=1.329,  $P=0.012$ )을 예측할 수 있는 것으로 나타나, 투석을 처음 시작하는 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환을 예측할 수 있는 바이오마커로서의 가능성을 확인할 수 있었다.

## 결론

당뇨 및 고혈압 등의 성인병 증가와 더불어 말기신부전증 환자의 수가 급격히 증가함에 따라 말기신부전증 환자에서의 주된 사망원인인 심혈관계 질환에 대한 관심이 높아지고 있다. 이러한 시기에 맞추어, 국내에서 처음으로 말기신부전증 환자 등록사업 및 다기관 공동연구를 진행하고 있으며, 이를 토대로 국내 말기신부전증 환자에서의 심혈관계 질환의 역학 조사 및 진단과 예방을 위한 바이오마커 연구가 진전될 것으로 생각된다. 특히, 많은 말기신부전증 환자들에서 투석 시작 당시에 이미 각종 심혈관계 질환이 동반되어 있으며, 당뇨 및 고혈압을 포함한 심혈관계 질환에 대한 위험인자 역시 만연하기 때문에 이들 환자에서의 임상적 예후

는 불량한 것이 당연하다. 따라서, 말기신부전증 환자에서 심혈관계 질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 위험인자에 대한 임상학자들의 적극적인 관심뿐만 아니라 이에 대한 지속적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

**핵심용어:** 말기신부전증; 심혈관계 질환; 위험인자; 바이오마커

## REFERENCES

- Jin DC, Ha IS, Kim NH, Lee SW, Lee JS, Yoon SR, Kim BS. Brief report: renal replacement therapy in Korea. *Kidney Res Clin Pract* 2012;31:62-71.
- Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:672-681.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
- Hickman PE. Biomarkers and cardiac disease in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Clin Biochem Rev* 2011;32:115-119.
- The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997;30(2 Suppl 1):S67-S85.
- Kim KS, Kim JG, Woo ST, Suh SY, Kim H, Kwon YJ, Pyo HJ, Kim YS, Cha DR, Jo WY, Kim HK, Kim CS, Park SE, Mun CH, Park KS, Kim MB, Koo JR. Factors contributing to mortality in chronic hemodialysis patients. *Korean J Med* 1998;54:355-362.
- Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Amarashinge A, Mishkin GJ, Cruz I, Veis JH. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000;57:1141-1151.
- Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003;(87):S24-S31.
- Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic dialysis patients and the burnt-out diabetes phenomenon. *Curr Diab Rep* 2012;12:432-439.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007;30:1049-1055.
- Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG, Ofsthun NJ, Kuhlmann MK, Lazarus JM, Levin NW. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;48:606-615.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002;61:717-726.
- Ryu DR, Ryu JH, Bae KS, Yu M, Lim JB, Kim SJ, Pyun WB, Choi KB, Shin GJ, Yoon KI, Kang DH. Effects of short-term partial correction of anemia in end-stage renal disease (ESRD) patients on maintenance hemodialysis: changes of amino-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) and echocardiographic parameters. *Korean J Nephrol* 2006;25:803-811.
- Sikole A, Polenakovic M, Spirovskva V, Polenakovic B, Masin G. Analysis of heart morphology and function following erythropoietin treatment of anemic dialysis patients. *Artif Organs* 1993;17:977-984.
- Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mule G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011;24:1-10.
- Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2180-2189.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482.
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Kairaitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of

lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.

22. Lee SH, Ryu HY, Song MS, Kang HS, Hong SP, Lee TW, Lim CG, Kim MJ. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Korean J Med* 1998;55:383-392.
23. Chang T, Park JT, Lee JE, Lee SC, Kim JS, Kim HJ, Ryu DR, Yoo TH, Choi HY, Choi KH, Lee HY, Han DS, Kang SW. The comparison of 99mTc-sestamibi SPECT (MIBI) and echocardiographic findings between diabetic and non-diabetic patients starting dialysis treatment. *Korean J Nephrol* 2004;23: 577-585.
24. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
25. Chung SJ, Moon KH, Song IS, Lee MS, Shin YT, Chae DW, Hong CD, Park JS. Cardiac disease and its risk factors in patients starting hemodialysis. *Korean J Nephrol* 1999;18:284-292.
26. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-134.
27. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759-2767.
28. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS. Left ventricular mass

monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492-1498.

29. Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, Shin DH, Lee MJ, Kim HR, Park JT, Han SH, Yoo TH, Choi KH, Kang SW. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and outcome in hemodialysis patients. *PLoS One* 2012;7:e35534.
30. US Renal Data System. USRDS 2010 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010.
31. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3270-3277.
32. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-994.
33. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132: 1961-1970.
34. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1643-1652.
35. Roberts MA, Hedley AJ, Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:251-260.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 말기신부전 환자의 가장 흔한 사망 원인인 심혈관계 질환의 위험인자를 기술한 논문이다. 현재까지 대부분의 역학 조사와 이의 분석이 한국인을 대상으로 하지 않아 그 결과를 임상에 적용하기 어려웠으나, 본 논문은 2009년부터 우리나라의 전향적 코호트 연구인 말기 신부전증 임상 연구 센터의 자료를 바탕으로 하고 있으며 한국인에서 말기신부전 환자의 심혈관계 질환의 적절한 예방과 치료방법 개발에 있어 필수적인 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]