



# 당뇨병을 동반한 간이식 환자에서 수술 전 심장초음파를 이용한 수축 및 이완기능 평가: 성향점수를 이용한 매칭 연구

권혜미 · 정영일 · 김경선 · 정겨운 · 문영진 · 황규삼

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과, 심혈관역동 연구실

## Preoperative echocardiographic evaluation of cardiac systolic and diastolic function in liver transplant recipients with diabetes mellitus: a propensity-score matched analysis

Hye-Mee Kwon, Youngil Jeong, Kyoung-Sun Kim, Kyeo-Woon Jung, Young-Jin Moon, and Gyu-Sam Hwang

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Laboratory for Cardiovascular Dynamics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received February 8, 2019

Revised April 13, 2019

Accepted May 1, 2019

### Corresponding author

Gyu-Sam Hwang, M.D., Ph.D.  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Laboratory for Cardiovascular Dynamics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 82-2-3010-3868

Fax: 82-2-470-1363

E-mail: kshwang@amc.seoul.kr

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3627-1107>

**Background:** Diabetes mellitus (DM) increases risk of heart failure. It has been shown that diabetes leads to DM-cardiomyopathy, characterized by systolic and diastolic dysfunction. Pre-transplant diastolic dysfunction, has been associated with poor graft outcome and mortality. We assessed the hypothesis that end-stage liver disease (ESLD) patients with diabetes (DM-ESLD), have more advanced cardiac systolic and diastolic dysfunction, compared to ESLD patients without diabetes (Non DM-ESLD).

**Methods:** We retrospectively evaluated preoperative echocardiography of 1,319 consecutive liver transplant recipients (1,007 Non DM-ESLD vs. 312 DM-ESLD [23.7%]) January 2012–May 2016. Systolic and diastolic indices, such as left ventricular ejection fraction, transmitral E/A ratio, tissue doppler s', e' velocity, and E/e' ratio (index of left ventricular end-diastolic pressure), were compared using 1:2 propensity-score matching.

**Results:** DM-ESLD patients showed no differences in systolic indices of left ventricular ejection fraction and s' velocity, whereas diastolic indices of E/A ratio  $\leq 1$  (49.0% vs. 40.2%  $P = 0.014$ ), e' velocity (median = 7.0 vs. 7.4 cm/s,  $P < 0.001$ ) and E/e' ratio ( $10.9 \pm 3.2$  vs.  $10.1 \pm 3.0$ ,  $P < 0.001$ ), showed worse diastolic function compare with Non DM-ESLD patients, respectively.

**Conclusions:** DM-ESLD patients suffer higher degree of diastolic dysfunction compared with Non DM-ESLD patients. Based on this, careful preoperative screening for diastolic dysfunction in DM-ESLD patients is encouraged, because poor transplant outcomes have been noted in patients with preoperative diastolic dysfunction.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Diastolic heart failure; Echocardiography; Liver cirrhosis; Propensity score; Systolic heart failure.

## 서론

당뇨병(diabetes mellitus, DM)은 가장 대표적인 대사질환이며, 유병률이 점점 증가하는 추세이다. 말기 간질환(end-stage liver disease, ESLD)은 흔히 대사장애를 유발시키며 DM같은 당 대사 질환을 자주 동반한다[1]. 더욱이 최근 말기 간기능 부전의 원인으로 대사성 장애와 연관된 비알콜성 지방간질환 non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)이 급격히 늘어나면서 이 때문에 간이식을 받은 환자가 증가하고 있는 실정이다[2,3]. 따라서 이러한 DM과 같은 대표적인 당 대사 질환과 말기 간기능 부전과의 상호 관계가 환자에게 미치는 영향에 대한 관심이 최근 증가하고 있다[4,5].

말기 간기능 부전에서 관찰되는 특징적인 만성 심기능 이상을 간경화성 심근병증이라 하며 이는 기저 심박출량의 증가, 전신 혈관저항의 감소, 그리고 심박수의 증가와 같은 특징을 보인다. 기저 간 기능부전이 악화될수록 교감신경이 활성화되며, 이로 인해 심장의 기저 수축기능은 다소 증가하지만 심근내 콜라겐 축적으로 좌심실 비대를 야기해 심근의 뻣뻣함(stiffness)이 증가하며 이로 인해 심장의 이완 기능은 저하된다고 알려져 있다[6]. 이러한 심장의 변화, 특히 이완 기능의 변화와 말기 간이식 환자의 예후와의 관련성에 관한 연구가 최근 활발히 보고되고 있다 [6-8].

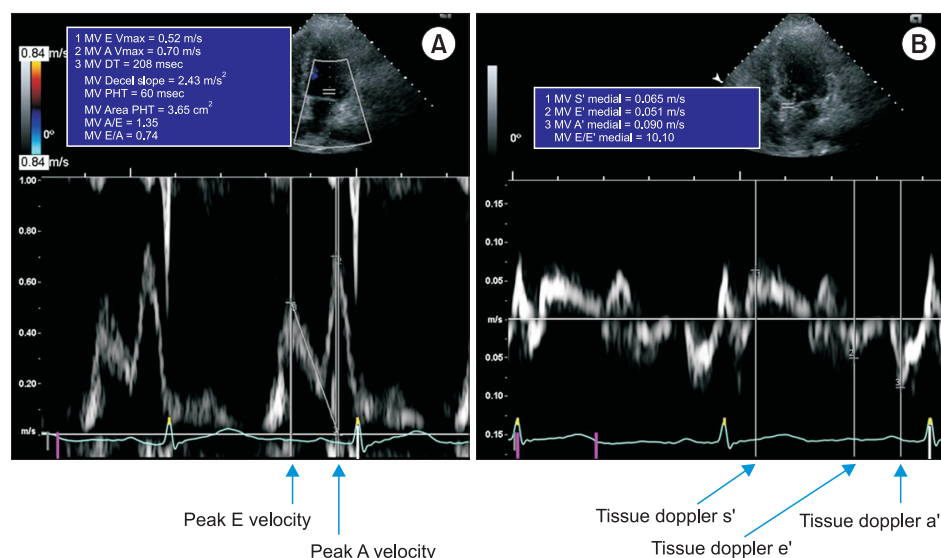
당뇨는 심부전과 강한 연관성을 보이며 이들 환자에서 특징적으로 발생하는 만성 심기능 이상으로 당뇨병 심근병증(DM-related cardiomyopathy, DM-CMP)이 알려져 있다[9]. DM-CMP는 선행하는 이완기능 이상, 수축기능 이상 및 좌심실 비대와 같은 특징을 보이게 된다. 이러한 DM-CMP는 당뇨와 연관된 대사장애, 심근섬유화, 소혈관질환(small vessel disease), 심장 자율신경질환(cardiac autonomic neuropathy) 그리고 인슐린

저항성으로 인해 발생한다고 알려져 있다[10].

그러나 당뇨병을 가진 말기간질환 환자(DM-ESLD)의 심장의 수축 및 이완 기능이 당뇨병이 없는 말기간질환 환자(Non DM-ESLD)의 그것과는 어떤 차이가 있는지에 대한 연구는 미약하다. 따라서 저자들은 간이식 수혜자에서 수술 전 심초음파와 검사를 통해 얻은 결과를 이용하여 두 군 사이의 수축기 및 이완기 심기능을 비교하고자 하였다.

## 대상 및 방법

이 연구는 아산병원 기관생명윤리위원회의 승인 후(no. 2019-0107)에 2012년 1월부터 2016년 6월까지 간이식을 시행 받은 1,572명의 성인 말기 간기능 부전 환자의 심초음파 결과를 후향적으로 분석하였으며 1975년 헬싱키 선언에 요약된 인체 피험대상 의학 연구 윤리 원칙에 따라 수행되었다. 환자들은 간 이식 수술 전에 내분비내과와 외래를 통해 당뇨로 진단받거나 공복기 혈당이 126 mg/dl 이상이거나, 무작위로 측정된 혈당이 200 mg/dl 이상, 경구로 75 g의 당을 투여 후 2시간 이내 혈당이 200 mg/dl 이상, 혹은 hemoglobin A<sub>1c</sub>이 6.5% 이상 중한 가지의 이상에 해당하는 경우 당뇨군으로 진단되었으며 진단 검사 결과가 전혀 없는 경우 대조군으로 분류하였다. 환자의 말기 간 질환의 중증도에 대한 평가는 혈중 빌리루빈, 크레아티닌, 혈액 응고 수치(international normalized ratio)를 사용하여 계산된 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score를 사용하였다. 제외기준은 환자의 나이가 18세 미만인 경우, 이전 간이식 수술을 받았던 경우, 만성 신장질환의 동반된 경우, 심장 수술의 기왕력 혹은 중증도 이상의 심장 판막 질환을 가진 경우, 술 전 심초음파를 시행하지 않은 경우로 하였다. 인구통계학적 데이터와 간이식 수술 전 환자의 상태와 혈액검사 혈액학



**Fig. 1.** Representative of echocardiographic measurement of (A) transmitral peak E velocity, peak A velocity and (B) tissue doppler image of s', e' and a' velocity. DT: deceleration time, PHT: pressure half-time.

적 자료는 전자의무기록을 통해 수집하였다. 경흥부 심초음파는 2.5 MHz transducer가 있는 Hewlett-Packard Sonos 2500 or 5500 imaging system (Hewlett-Packard Inc., USA)을 사용하여 숙련된 심초음파 기사가 측정하였고, 심장내과 전문가가 측정 및 판독의 정확성을 재확인하였다. 측정된 2D 변수에는 수축기말 좌심실 내경(end-systolic interventricular diameter [IVDs]), 이완기말 좌심실 내경(end-diastolic interventricular diameter [IVDd]), 수축기말 좌심실 후벽 두께(end-systolic left ventricular posterior wall thickness [LVPWs]), 이완기말 좌심실 후벽 두께(end-diastolic LV posterior wall thickness [LVPWd]), 좌심실 질량 지수(left ventricular mass index [LVMI]), 좌심방 내경(diameter of the left atrium [LA])이 있다. Teichholz 방법이나 biplane modified Simpson's rule을 적절히 이용하여 이완기말 좌심실용적(left ventricular end-diastolic volume [EDV])과 수축기말좌심실 용적(left ventricular end-systolic volume [ESV])을 측정하였으며 이를 통해 심박출량(stroke volume [SV = EDV - ESV])과 좌심실 구출분획(left ventricular ejection fraction [LVEF])을 계산하였다. 각 측정치를 체표면적으로 나누어 각 측정치의 지표(index)를 계산하였다. 심첨 4방도(apical four-chamber view)에서 간헐파(pulsed-wave) 도플러를 이용하여 초기 승모판 혈류진입 속도(early mitral inflow velocity, E)와 말기 승모판 혈류 진입 속도(late mitral inflow velocity, A) 그리고, E 파의 감속시간(deceleration time [DT]), E/A ratio를 측정하였다. 심

중격 승모판륜(septal mitral annulus)에서 조직 도플러 영상(tissue doppler image)을 이용하여 승모판륜 내측에서 수축기파(s'), 조기 이완기파(e'), 후기 이완기파(a')의 승모판륜의 속도를 측정하고, 좌심실 이완기말 압력을 반영하는 E/e' ratio를 계산하였다(Fig. 1). 좀 더 복잡한 좌심실 수축기말 기능을 평가하기 위하여, 수축말기 탄성도(end systolic elastance)를 수축말기압/ESV로 계산하였다. 여기서 수축말기압(end systolic pressure, reflection of aortic pressure)은 비침습적 수축기 혈압 × 0.9로 계산하였다. 혈관저항을 평가하기 위하여 혈관탄성도(arterial elastance)는 수축말기압/SV로 계산하였다[11].

모든 값은 평균 ± 표준편차, 중앙값(1사분위수 - 3사분위수), 또는 환자수(%)로 기술하였다. 연속형 변수는 Shapiro-Wilk normality test 후 Student's t-test나 Mann-Whitney test을 시행하고 범주형 변수는 chi-square test, 혹은 Fisher's exact test를 적절히 선택하여 분석하였다. 두 군의 기저 특성의 차이를 최소화하기 위해 성향점수 분석(propensity score analysis) [12]을 이용하여 1:2 매칭을 시행하였다. 성향점수의 생성은 Table 1에 기술된 변수 중 환자의 나이, 성별, 체질량지수, MELD 점수, 고혈압, 심혈관계 질환의 과거력, 베타차단제 복용유무, b-type natriuretic protein을 이용하여 로지스틱 회귀 분석을 시행하여 성향 점수의 모델을 추정하여 각 대상이 주어진 공변량에 의해 처치군에 포함될 확률로 성향 점수가 산출되었다. 이렇게 형성된 성향점수를 이용하여 matching은 R의 nonrandom package (<http://www.rdocumentation.org/packages/>

**Table 1.** Demographic of Enrolled Liver Transplant Recipients, Compared according to Prevalence of Diabetes

Variable	Without diabetes (n = 1,007)	Diabetes (n = 312)	P value	SMD
Age (yr)	53 (48, 58)	55 (51, 61)	< 0.001	0.383
Sex (male)	742 (74)	246 (79)	0.078	0.122
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 (21.6, 25.6)	23.4 (21.1, 25.6)	0.340	0.062
Model for end-stage liver disease score	13 (9, 20)	12 (9, 18)	0.213	0.180
Cardiovascular disease	40 (4)	29 (9)	< 0.001	0.215
Hypertension	129 (13)	83 (27)	< 0.001	0.352
Beta blocker use	200 (20)	89 (29)	0.002	0.203
Etiology of liver cirrhosis				
Hepatitis B virus	615 (61)	178 (57)	0.230	0.082
Hepatitis C virus	75 (7)	29 (9)	0.348	0.067
Alcoholic cirrhosis	190 (19)	67 (21)	0.350	0.065
Biliary disease	30 (3)	6 (2)	0.423	0.068
Other disease	112 (11)	42 (13)	0.306	0.071
Combined hepatocellular carcinoma	491 (49)	163 (52)	0.312	0.070
Laboratory variables				
Prothrombin time, INR	1.36 (1.17, 1.76)	1.36 (1.18, 1.58)	0.258	0.193
Total bilirubin (mg/dl)	1.9 (1.0, 5.9)	1.8 (1.0, 3.8)	0.116	0.258
Creatinine (mg/dl)	0.75 (0.63, 0.92)	0.76 (0.64, 1.00)	0.286	0.006
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	45 (20, 99)	49 (25, 104)	0.352	0.019

Values are presented as median (1Q, 3Q) or number (%). SMD: standardized mean difference, INR: international normalized ratio.

nonrandom)을 이용하여 caliper matching을 시행하였고 이때 caliper는 표준오차\*0.2로 설정하여 검정대상자수 1:2로 매칭하였다. 성향 점수의 모델 검정은 c-statistics와 Hosmer-Lemeshow test를 이용하였다. 통계 분석은 R (version 3.3.1, R foundation for statistical Computing, Austria)을 이용하였고, 매칭된 두 군의 차이는 paired t-test를 사용하였다.  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

## 결 과

간이식을 예정으로 하는 1,572명 중 제외기준을 만족하는 환자는 1,319명이었다. 이중 당뇨병 환자는 312명(23.7%)이었다.

Table 1은 DM-ESLD 환자와 Non DM-ESLD 환자의 인류통계학적 자료, ESLD의 원인, 혈액검사, 혈액학적 소견과 심장초음파 소견을 요약하였다. DM-ESLD 환자는 Non DM-ESLD 환자에 비해 나이가 많았고, 고혈압, 관상동맥질환, 뇌혈관 질환과 같은 심혈관 질환의 동반이 많았고, 베타차단제의 사용빈도도 높았다. 심장초음파 검사결과에서 보면 DM-ESLD 환자는 Non DM-ESLD 환자에 비해 LVEF ( $64.6 \pm 4.2\%$  vs.  $64.0 \pm 4.2\%$ ,  $P = 0.042$ )와 조직 도플러 이미지의 수축기 s' 속도 감소( $8.4$  [7.5-9.5] cm/s vs.  $8.2$  [7.2-9.1] cm/s,  $P = 0.003$ )가 관찰되어 좌심실 수축기능이 감소하는 소견을 보였다. 심장 확장기 장애의 지표인 E/A ratio ( $1.16$  [0.90-1.40] vs.  $1.02$  [0.84-1.27],  $P < 0.001$ ), e' velocity ( $7.7$  [6.5-8.9] cm/s vs.  $7.0$  [5.9-8.1],  $P$

**Table 2.** Echocardiography of Enrolled Liver Transplant Recipients, Compared according to Prevalence of Diabetes

Variable	Without diabetes (n = 1,007)	Diabetes (n = 312)	P value
Hemodynamic values			
Systolic blood pressure (mmHg)	106 (97, 118)	106 (98, 116)	0.943
Diastolic blood pressure (mmHg)	67 (61, 75)	68 (61, 74)	0.987
End systolic pressure (mmHg)	95 (87, 106)	96 (88, 104)	0.943
Arterial elastance	1.38 (1.12, 1.70)	1.37 (1.12, 1.71)	0.948
End-systolic elastance	2.52 (2.03, 3.16)	2.45 (2.03, 3.09)	0.467
Left ventricular structures and Systolic Functional values			
LV dimension in systole (mm)	30 (27, 33)	30 (27, 33)	0.830
LV dimension in diastole (mm)	50 (47, 54)	50 (47, 53)	0.385
LV posterior wall thickness in systole (mm)	14 (13, 15)	14 (13, 15)	0.684
LV posterior wall thickness in diastole (mm)	9 (8, 10)	9 (8, 10)	0.417
Interventricular septal thickness in systole (mm)	13 (12, 14)	14 (12, 15)	0.137
Interventricular septal thickness in diastole (mm)	9 (8, 10)	9 (8, 10)	0.472
Left atrium (mm)	39 (36, 43)	39 (36, 43)	0.190
Aorta (mm)	33 (30, 35)	33 (31, 36)	0.001
End-systolic volume (ml)	39 (31, 46)	40 (31, 48)	0.393
End-diastolic volume (ml)	109 (90, 132)	109 (90, 132)	0.843
Stroke volume (ml)	69 (58, 85)	71 (57, 84)	0.908
Stroke volume index	41 (34, 48)	41 (34, 48)	0.830
LVMI ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	88 (76, 102)	90 (76, 102)	0.842
LV ejection fraction (%)	$64.6 \pm 4.2$	$64.0 \pm 4.2$	0.042
s' medial (cm/s)	8.4 (7.5, 9.5)	8.2 (7.2, 9.1)	0.003
Diastolic function and RV function			
E/A ratio	1.16 (0.90, 1.40)	1.02 (0.84, 1.27)	
E/A ratio $\leq 1.0$	354 (35.2)	154 (49.4)	$< 0.001$
E/A ratio $> 1.0$	653 (64.8)	158 (50.6)	$< 0.001$
Peak E velocity (cm/s)	74 (61, 88)	72 (62, 85)	0.268
Peak A velocity (cm/s)	64 (54, 76)	69 (58, 82)	$< 0.001$
Deceleration time (ms)	210 (183, 238)	214 (185, 240)	0.358
e' medial (cm/s)	7.7 (6.5, 8.9)	7.0 (5.9, 8.1)	$< 0.001$
a' medial (cm/s)	9.4 (8.1, 10.7)	9.4 (8.1, 10.5)	0.810
E/e'	9.0 (8.0, 12.0)	10.0 (9.0, 13.0)	$< 0.001$
Peak TR velocity (m/s)	2.4 (2.2, 2.5)	2.3 (2.2, 2.5)	0.411
RV PGsys (mmHg)	23 (19, 25)	21 (19, 25)	0.411

Values are presented as median (1Q, 3Q), mean  $\pm$  SD, or number (%). LV: left ventricle, LVMI: left ventricular mass index, E/A: early and late diastolic velocity ratio, E/e': ratio of early diastolic to tissue doppler imaging velocities, TR: tricuspid regurgitation, RV: right ventricle, PGsys: systolic pressure gradient.

< 0.001)는 낮았으며, 좌심실 확장기말 압력의 지표인 E/e' (9.0 [8.0-12.0] vs. 10.0 [9.0-13.0], P < 0.001)는 높았다(Table 2).

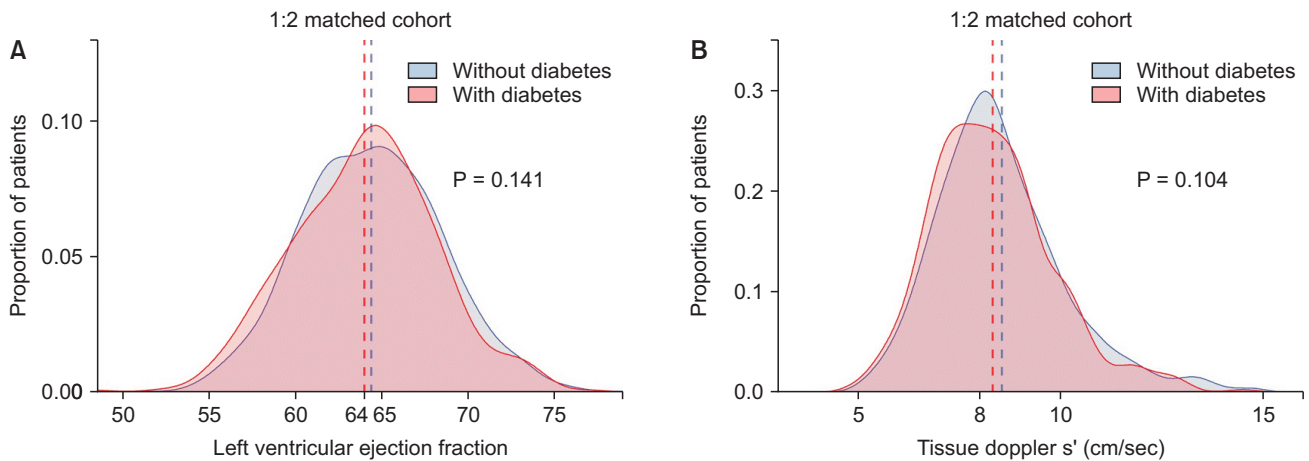
Table 3은 성향점수를 이용하여 1:2로 매칭한 결과 DM-ESLD 306명과 Non DM-ESLD 607명(1:1.98)이 선정되었다. 성향 점수 모델의 c-statistics은 0.662이며 Hosmer-Lemeshow statistics을 이용한 모델 검정결과는 X-squared = 12.113, df = 8, P value = 0.1462였다. 매칭하기 전에 두 군 간 차이를 보였던 기저질환의 변수는 매칭 후 P > 0.05의 결과를 보

였다(Table 3). 심장초음파 검사결과는 매칭 전 유의했던 심장 수축기 기능인 LVEF, s' velocity (both P > 0.05)는 유의한 차이가 발견되지 않았다(Fig. 2). 그러나 확장기 장애를 나타내는 E/A ratio (1.09 [0.87-1.37] vs. 1.02 [0.85-1.28], P = 0.017), e' velocity (7.4 [6.4-8.5] cm/s vs. 7.0 [5.9-8.1] cm/s, P < 0.001)는 DM-ESLD 환자에서 여전히 낮았으며, 좌심실 확장기말 압력의 지표인 E/e' ratio (10.1 ± 3.0 vs. 10.9 ± 3.2, P < 0.001)는 높았다(Table 4, Fig. 3).

**Table 3.** Demographic Liver Transplant Recipients after 1:2 Propensity Score Matching, Compared according to Prevalence of Diabetes

Variable	Without diabetes (n = 607)	Diabetes (n = 306)	P value	SMD
Age (yr)	55 ± 6.9	55 ± 7.5	0.880	0.010
Sex (male)	491 (81)	241 (79)	0.500	0.053
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 (21.4, 25.5)	23.4 (21.0, 25.6)	0.675	0.020
Model for end-stage liver disease score	12 (8, 18)	12 (9, 18)	0.348	0.011
Cardiovascular disease	37 (6)	26 (8)	0.225	0.092
Hypertension	125 (21)	77 (25)	0.137	0.109
Beta blocker use	159 (26)	86 (28)	0.592	0.043
Etiology of liver cirrhosis				
Hepatitis B virus	377 (62)	177 (58)	0.240	0.087
Hepatitis C virus	56 (9)	29 (9)	0.998	0.009
Alcoholic cirrhosis	116 (19)	65 (21)	0.500	0.053
Biliary disease	11 (2)	6 (2)	1.000	0.011
Other disease	58 (10)	39 (13)	0.173	0.101
Combined hepatocellular carcinoma	323 (53)	162 (53)	0.994	0.005
Laboratory variables				
Prothrombin time, INR	1.32 (1.14, 1.60)	1.36 (1.18, 1.58)	0.315	0.025
Total bilirubin (mg/dl)	1.6 (0.9, 4.2)	1.8 (1.0, 3.9)	0.553	0.112
Creatinine (mg/dl)	0.77 (0.66, 0.92)	0.76 (0.63, 1.00)	0.854	0.014
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	47 (22, 103)	49 (23, 104)	0.956	0.053

Values are presented as mean ± SD, number (%), or median (1Q, 3Q). Propensity score model discrimination was evaluated with c-statistics (c = 0.662) and calibration was assessed with Hosmer–Lemeshow statistics (X-squared = 12.113, df = 8, P value = 0.1462). SMD: standardized mean difference, INR: international normalized ratio.



**Fig. 2.** Comparison of systolic function in matched set. Density histograms depict frequency of (A) left ventricular ejection fraction and (B) tissue doppler s' velocity. Vertical dashed lines show mean value for left ventricular ejection fraction and median for tissue doppler s' velocity (both P > 0.1).

## 고찰

본 연구의 주된 결과는 DM-ESLD 환자는 Non DM-ESLD 환자에 비해 좌심실 수축기 기능은 군 간 차이가 없으나, 좌심실 이완기 기능은 더욱 손상된 소견을 보인다는 점이다. 일반적으로 ESLD 환자는 이완기 확장장애를 보이는 것이 특징이지만, DM-ESLD 환자가 더욱 손상된 이완기 장애의 소견을 보인다는 것은 DM이 ESLD 환자의 심장의 이완기 기능을 더욱 악화시킨다는 것을 의미한다. 그 반면, 좌심실 수축 기능은 환자들을 매칭하기 전에는 Non DM-ESLD 환자가 다소 낮았으나, 환자들의 나이, 성별, 베타차단제 등의 변수를 매칭한 후에는 두 군 간에 유의한

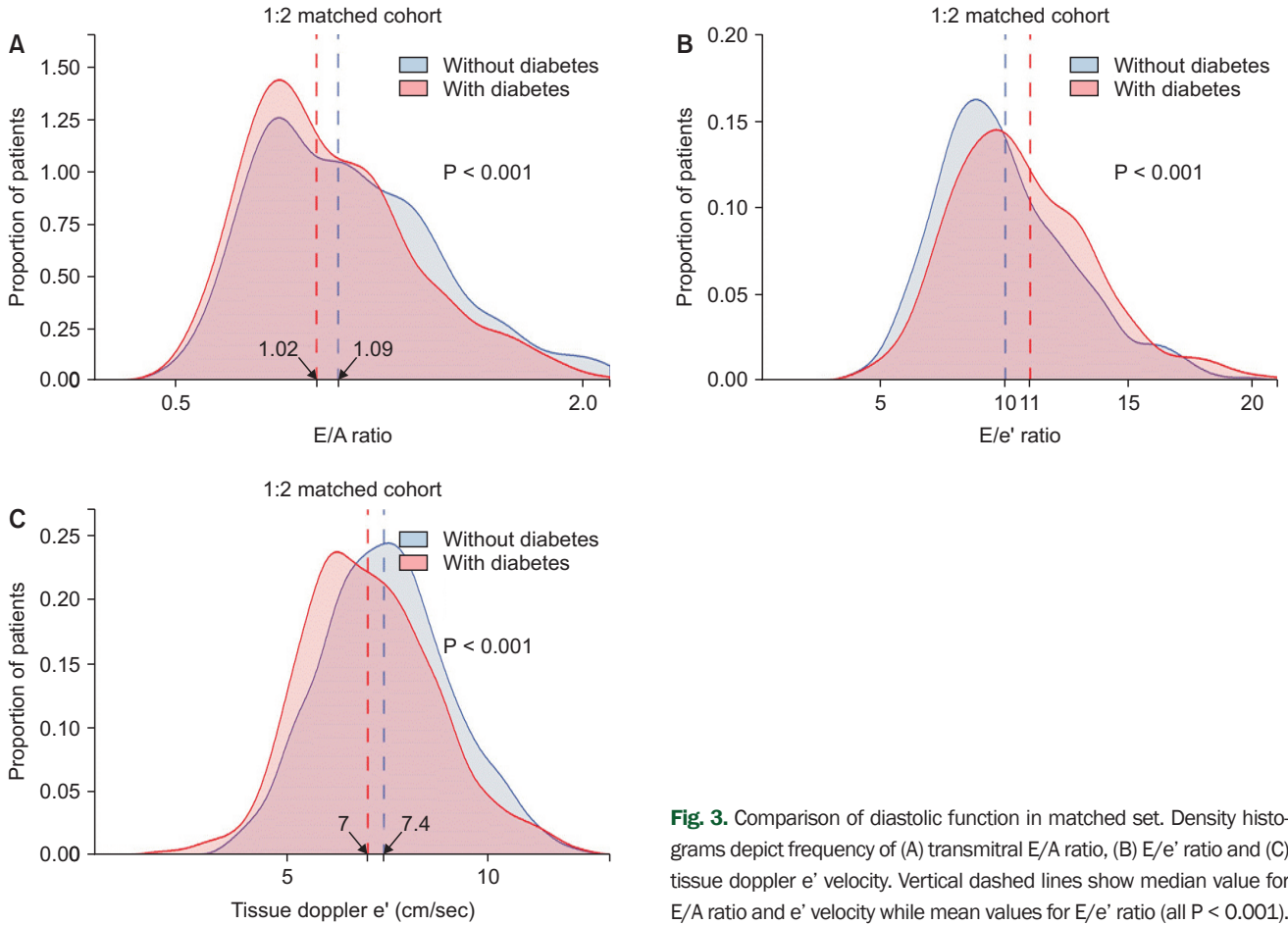
차이는 없었다.

최근의 간이식 수술은 수술 술기의 발달과 수술 중 성공적인 마취관리에 힘입어 수술 후 이식 거부율과 사망률이 크게 감소하였으며, 간이식 수술 후 조기 합병증과 조기 사망 원인의 대부분은 수술 전 간경화성 심근병증의 정도와 관상동맥 질환 등의 심혈관계 질환 유무에 따라 크게 좌우된다[13]. 그러므로 간이식 수술 전 심기능 평가는 매우 중요하며 현재 모든 환자에서 간이식 수술 전 심장초음파 검사가 시행되고 있다. 특히, 최근 많은 연구들은 심장의 이완기 기능에 초점을 두고 있으며[6,14], Mittal 등[8]에 따르면 간이식 수술 전 좌심실 이완기 기능 장애를 동반한 환자는 이식간의 거부율과 사망률이 증가한다고 보고

**Table 4.** Echocardiography of Liver Transplant Recipients after 1:2 Propensity Score Matching, Compared according to Prevalence of Diabetes

Variable	Without diabetes (n = 607)	Diabetes (n = 306)	P value
Hemodynamic values			
Systolic blood pressure (mmHg)	106 (97, 117)	107 (98, 117)	0.390
Diastolic blood pressure (mmHg)	67 (60, 75)	68 (61, 74)	0.879
End systolic pressure (mmHg)	95 (87, 105)	96 (88, 105)	0.390
Arterial elastance	1.39 (1.14, 1.70)	1.37 (1.12, 1.71)	0.799
End-systolic elastance	2.53 (2.04, 3.14)	2.45 (2.02, 3.09)	0.477
Left ventricular structures and Systolic Functional values			
LV dimension in systole (mm)	30 ± 4	30 ± 5	0.303
LV dimension in diastole (mm)	50 (47, 53)	50 (47, 53)	0.748
LV posterior wall thickness in systole (mm)	14 (13, 15)	14 (13, 15)	0.911
LV posterior wall thickness in diastole (mm)	9 (8, 10)	9 (8, 10)	0.826
Interventricular septal thickness in systole (mm)	13 (12, 14)	14 (12, 15)	0.380
Interventricular septal thickness in diastole (mm)	9 (8, 10)	9 (8, 10)	0.905
Left atrium (mm)	39 (36, 43)	39 (36, 43)	0.742
Aorta (mm)	33 (30, 35)	33 (31, 36)	0.099
End-systolic volume (ml)	39 (31, 46)	40 (31, 48)	0.251
End-diastolic volume (ml)	108 (91, 128)	109 (90, 132)	0.387
Stroke volume (ml)	68 (58, 84)	71 (57, 84)	0.496
Stroke volume index	40 (34, 47)	41 (34, 48)	0.581
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	89 (76, 103)	90 (76, 102)	0.995
LV ejection fraction (%)	64.4 ± 4.1	64.0 ± 4.2	0.141
s' medial (cm/s)	8.3 (7.5, 9.4)	8.2 (7.2, 9.1)	0.104
Diastolic function and RV function			
E/A ratio	1.09 (0.87, 1.37)	1.02 (0.85, 1.28)	
E/A ratio ≤ 1	244 (40.2)	150 (49.0)	0.017
E/A ratio > 1	363 (59.8)	156 (51.0)	0.014
Peak E velocity (cm/s)	71 (60, 86)	72 (62, 85)	0.475
Peak A velocity (cm/s)	64 (54, 76)	68 (58, 81)	< 0.001
Deceleration time (ms)	214 (186, 244)	214 (185, 239)	0.679
e' medial (cm/s)	7.4 (6.4, 8.5)	7.0 (5.9, 8.1)	< 0.001
a' medial (cm/s)	9.4 (8.2, 10.6)	9.4 (8.1, 10.5)	0.427
E/e'	10.1 ± 3.0	10.9 ± 3.2	< 0.001
Peak TR velocity (m/s)	2.4 (2.2, 2.5)	2.3 (2.2, 2.5)	0.516
RV PGsys (mmHg)	23 (19, 25)	21 (19, 25)	0.516

Values are presented as median (1Q, 3Q), mean ± SD, or number (%). LV: left ventricle, LVMI: left ventricular mass index, E/A: early and late diastolic velocity ratio, E/e': ratio of early diastolic to tissue doppler imaging velocities, TR: tricuspid regurgitation, RV: right ventricle, PGsys: systolic pressure gradient.



**Fig. 3.** Comparison of diastolic function in matched set. Density histograms depict frequency of (A) transmitral E/A ratio, (B) E/e' ratio and (C) tissue doppler e' velocity. Vertical dashed lines show median value for E/A ratio and e' velocity while mean values for E/e' ratio (all P < 0.001).

하였다[15]. 따라서 이런 연구 들과 저자들의 결과를 감안하면 DM-ESLD 환자의 심장기능 저하는 간이식 수술 후 심부전 발생과 이식간 생존율에 더욱 나쁜 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사하므로 이에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

DM-CMP는 1954년 Lundbaek [16]에 의해 제창된 이후, 이 진단명에 대한 연구가 지속되어 20년 후 Rubler 등[17]에 의해 DM-CMP는 관상동맥 질환과 같은 DM의 합병증으로부터 유발되는 것이 아니라 DM에 의해 직접적으로 영향을 받아 발생한다는 많은 근거가 제시되었다. 즉 DM-CMP의 발생 기전은 DM에 기인한 미세혈관 질환과 심근대사의 장애로 추정하였으며 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy)과 병태생리가 비슷한, 즉 eccentric LV remodeling과 수축기 장애를 동반한 dilated phenotype으로 분류되었다[9]. 그러나 제 2형 DM의 발생 비율이 증가함에 따라 나이든 비만형의 여자 환자가 DM 환자군의 대다수를 이루고 있으며 이러한 환자들은 작은 좌심실 크기, 두꺼운 심실벽, 큰 좌심방, 그리고 정상 LVEF와 같은 특성을 가지고 있다. 즉, 최근 DM-CMP는 과거에 알려진 바와 달리, concentric LV remodeling과 확장기 장애를 동반한 restrictive phenotype이 주로 관찰되고 있으며[18], 이러한 특징들은 최근

심부전 환자의 대부분을 차지하는 좌심실 수축 기능 보전 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)에 합당한 소견으로 보인다[19].

종합하면 최근 restrictive phenotype의 DM-CMP는 증상이 나타나면 HFpEF와 비슷한 양상으로 발현된다[9]. 저자들은 본 연구에서 ESLD 환자는 좌심실의 크기가 증가되는 간경화성 심근병증을 겪게 되므로 이를 감안할 때 DM을 동반한 환자에서 이완기능 장애가 다소 완화될 가능성도 있다고 보았으나, DM-ESLD 환자가 더욱 손상된 이완기 장애의 소견을 보인다는 점을 발견하였다. 이는 DM이 ESLD 환자의 심장의 이완기 기능을 더욱 악화시키기 때문이라고 볼 수 있겠다. 또한, 매칭하기 전 DM-ESLD 환자는 Non DM-ESLD 환자보다 관상동맥질환 등의 심혈관 질환도 많이 동반하였으나, 본 연구에서는 DM 그 자체의 영향만을 고려하기 위하여 심혈관 질환의 유무는 성향점수를 이용한 매칭을 통하여 유의한 차이를 없애고 난 후 분석하였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 본 연구는 후향적 연구이므로, ESLD 환자에서 DM이 선행했는지, 간질환의 진행 정도에 따라 이차적으로 DM이 발생했는지에 대한 인과 관계가 분명치 않다.

향후 이를 세분한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 둘째, 본 연구는 단일 병원 연구이므로 다기관 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 셋째, 도플러 심장 초음파 검사의 E/A ratio < 1의 의미는 경증 이완기 장애를 의미하지만, E/A > 1 이상인 경우는 정상이거나 중등도 이완기 장애(pseudo-normalization)의 두 가지 의미를 가질 수 있다. 비록 2005년에 발표된 간경화성 심근병증의 정의에 이완기 장애의 기준으로 E/A ratio < 1가 명시되어 있기는 하지만, E/A ratio를 이완기 장애의 기준으로 받아들이기에는 다른 이완기 장애의 지표를 동시에 이용한 감별진단이 필요하다고 생각된다. 넷째, 심장 이완기학(diastology)은 아직 많은 부분이 정립되어 있지 않으며 계속해서 grading에 관한 guideline이 미국 및 유럽 심장학회에서 새로이 발표되고 있다 [20,21]. 향후 이를 적용하여 구체적 수술 결과를 비교하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 다섯째, 본 연구는 DM-ESLD 환자에서 더 많은 이완기 장애가 발생하는 것을 밝혔지만, 그 기전과 병태생리에 대해서는 연구하지 않았다. 향후 이에 대한 연구가 필요하리라고 생각된다.

결론적으로 수술 전 심장초음파 검사로 DM-ESLD 환자와 Non DM-ESLD 환자의 심장 수축기 기능과 이완기 기능을 비교한 결과 DM-ESLD 환자는 수축기 기능에는 차이가 없으나 이완기 기능이 더 많이 손상되어 있음을 확인하였다. 따라서 ESLD 환자가 좌심실 이완기 기능장애를 동반하면 이식수술 후 사망률과 이식 거부율이 높아진다는 연구 결과를 감안하면 DM-ESLD 환자는 더욱 수술 후 심장기능 악화와 이식간의 보존에 유의하여야 하며 향후 이에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ORCID

Hye-Mee Kwon: <https://orcid.org/0000-0001-7788-9555>

Youngil Jeong: <https://orcid.org/0000-0003-2157-2369>

Kyoung-Sun Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6643-9177>

Kyeo-Woon Jung: <https://orcid.org/0000-0001-6305-6296>

Young-Jin Moon: <https://orcid.org/0000-0003-3719-1691>

## REFERENCES

- Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; 36: 936-48.
- Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014; 59: 2188-95.
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-53.
- Lim S, Oh TJ, Koh KK. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *Int J Cardiol* 2015; 201: 408-14.
- Lim S, Taskinen MR, Borén J. Crosstalk between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obes Rev* 2019; 20: 599-611.
- Kwon HM, Hwang GS. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2018; 71: 85-91.
- Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013; 58: 1732-41.
- Mittal C, Qureshi W, Singla S, Ahmad U, Huang MA. Pre-transplant left ventricular diastolic dysfunction is associated with post transplant acute graft rejection and graft failure. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 674-80.
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015; 36: 1718-27, 1727a-1727c.
- Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1749-54.
- Shin WJ, Song JG, Jun IG, Moon YJ, Kwon HM, Jung K, et al. Effect of ventriculo-arterial coupling on transplant outcomes in cirrhotics: analysis of pressure-volume curve relations. *J Hepatol* 2017; 66: 328-37.
- Lee DK. An introduction to propensity score matching methods. *Anesth Pain Med* 2016; 11: 130-48.
- VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1306-16.
- Steadman RH, Wray CL. Cardiovascular assessment of the liver transplantation candidate. *Int Anesthesiol Clin* 2017; 55: 42-66.
- Sang BH, Kim JW, Yoo JI, Bang YS, Choi YS, Moon YJ, et al. Pre-transplant diastolic wall strain assessed by transthoracic echocardiography and its implication on posttransplant survival rate in liver transplantation. *Anesth Pain Med* 2017; 12: 159-64.
- Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet* 1954; 266: 377-9.



17. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
18. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137-88.
19. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-60.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.