

이차성 고혈압 찾아내기

인제대학교 의과대학 내과학교실

고 경 수

최근 들어 사망원인으로서 심혈관질환의 중요성이 점점 커지고 있으며 향후 대부분의 국가에서 가장 중요한 사망원인이 될 것으로 전망된다. 현재 심혈관질환의 가장 중요한 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 유병률이 증가하고 있을 뿐 아니라 치료목표를 만족 시키는 환자의 수도 크게 부족한 실정이다.

대부분의 고혈압환자는 여러 가지 복잡한 원인에 의하여 발생하는 일차성 고혈압이지만, 일부 환자의 경우 기저 원인 질환에 의해 이차적으로 고혈압이 발생하는 경우가 있는데, 이를 이차성 고혈압이라고 하며, 대표적인 원인 질환으로서 신장질환과 내분비 질환이 있다.

이차성 고혈압의 임상적 의의는 원인 치료가 가능하다는 것과, 완치가 되지 않더라도 통상적인 고혈압 치료에 반응할 수 있다는 점, 그리고 학문적으로는 이차성 고혈압 연구를 통하여 일차성 고혈압의 기전을 이해하고 치료법을 개발하는데 도움을 줄 수 있다.

내분비질환에 의한 고혈압 발생은 여러 가지 호르몬 이상에 의해 혈압이 상승하게 되는데 대표적인 호르몬으로 부신피질호르몬(카테콜라민, 알도스테론, 당질코르티코

이드), 갑상선호르몬, 인슐린, 부갑상선호르몬 등이 있다.

통상적인 진료상황에서 이차성 고혈압을 의심하여야 하는 경우는 다음과 같다.

- 1) 대부분의 일차성 고혈압은 서서히 발병하는 양상인데, 갑작스럽게 발병하고 혈압의 변동 폭이 크면 이차성 고혈압을 의심하여야 한다.
- 2) 통상적인 위험인자가 없는 경우
- 3) 비전형적 임상상 또는 특징적 검사소견
- 4) 일반적인 항고혈압제 치료에 대한 저항성
- 5) 유전 성향

이차성 고혈압을 찾아내는 것은 원인 치료가 가능한 측면도 있지만, 모르고 지내다가 급작스런 혈압의 상승 등으로 인한 응급상황을 피할 수 있는 의미도 있다. 또한 일부 질환의 경우 불필요한 또는 피해야 할 약물이 있고, 가족성으로 유전되는 질환도 있으므로 이에 대한 임상 증상과 징후, 진단적 접근법에 대한 숙지가 필요하다.

만성신장질환에서의 대사증후군

순천향대학교 의과대학 내과학교실

박은경 · 한동철

만성신장질환(chronic kidney disease)은 사구체여과율(glomerular filtration rate : GFR)의 감소와 상관없이 3개월 이상 신장의 구조와 기능에 이상이 있는 신손상을 의미한다¹⁾. 신손상의 병리 혹은 소변, 혈액, 신화상(renal imaging) 검사 이상을 보이며, 결과적으로 GFR이 감소한다. 또한 신손상이 증명되지 않더라도 3개월 이상 GFR이 60 ml/min/1.73 m² 이하일 때도 만성신장질환이라고 한다¹⁾. 2002년 National Kidney Foundation (NKF)에서 제안한 만성신장질환의 분류법¹⁾은 임상적으로 측정된 사구체여과율을 체표면적으로 표준화하여 다섯 단계로 구분한다(표 1). 이러한 분류법은 미세알부민뇨부터 시작하여 신이식과 말기신부전 환자를 포함하며, 만성사구체신염, 고혈압 및 당뇨병성신증 등에 의한 광범위한 신손상에 적용한다. 이 분류법은 최근 Kidney Disease

Improving Global Outcomes에 의하여 보완되었으며, 투석을 하는 만성신장질환 5기 환자에는 D 집미사를, 1-4기의 신이식환자는 T를 붙이기를 제안하였다(표 1)²⁾.

만성신장질환의 역학

만성신장질환의 유병율은 최근 10년에 걸쳐 매우 심각하게 증가하고 있다. 2006년 United States Renal Data System (USRDS) 자료에 의하면 65-74세와 75세 이상의 만성신장질환 유병인구는 1997-98년에 각각 31만과 47만 명에서 2003-04년에 59만과 98만 명으로 증가하였다. 인종별로 백인, 흑인, 토착미국인, 동양인 등 모든 군에서 두 배 정도 증가하였다(http://www.usrds.org/2006/pdf/01_ckd_06.pdf). 최근 국내에서 고혈압, 당뇨병, 비만, 인슐린저항성 같은 질환 등의 유병인구가 증가하고 있으며

Table 1. Staging of chronic kidney disease

Stage	Description	GFR ml/min/1.73 m ²	Related terms	
1	Kidney damage with normal and ↑ GFR	≥ 90	albuminuria, proteinuria, hematuria	T if kidney transplant recipient
2	Kidney damage with mildly ↓ GFR	89-60	albuminuria, proteinuria, hematuria	
3	Moderately ↓ GFR	59-30	chronic renal insufficiency, early renal insufficiency	
4	Severely ↓ GFR	29-15	chronic renal insufficiency, late renal insufficiency, pre-ESRD	
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	renal failure, uremia, ESRD	D if dialysis (HD, PD)

from ref. 1, 2

로, 앞으로 이들 질환이 만성신장질환에 미치는 영향은 심대하리라 생각한다. 하지만 아직까지 국내에서는 만성신장질환에 대한 광범위한 자료조사가 되지 않고 있다.

한국의 말기신부전 유병인구는 1994년 1만 3천명에서 2004년 4만 1천명으로 3배 이상 증가하였고, 말기신부전의 발병율은 인구 백만 명 당 2000년 93명에서 2004년 171명으로 약 80% 가까이 증가하였다³⁾. 이는 매년 환자 증가율 변화가 없는 대부분의 중, 선진국과 비교하여(2006년 USRDS 자료, http://www.usrds.org/2006/pdf/12_intl_06.pdf) 한국은 현저한 전년도 대비 증가율이 나타나므로, 향후 국민건강과 의료보험재정에 심각한 영향을 줄 것은 자명한 일이다. 참고로 1994년과 2004년의 미국 투석환자 유병인구는 27만 명에서 47만 명으로 증가하였고, Medicare 치료비용은 80.9억 달러에서 183.6억 달러로 각각 약 1.7배, 2.3배 증가하였다(2006년 USRDS 자료, http://www.usrds.org/2006/pdf/11_econ_06.pdf).

원발성신질환 뿐만 아니라 고혈압 및 당뇨병이 만성신장질환을 유발하는 것은 잘 알려져 있는 사실이지만, 구미 각국에서 만성신장질환이 증가하고 있어 그 이외 다른 질환 혹은 유발인자들에 대한 연구가 진행되고 있다. 최근의 자료에 의하면 비만과 대사증후군을 만성신장질환의 발병과 진행의 위험인자들로 인식하고 있다⁴⁾.

대사증후군의 정의

대사증후군의 중심 인자들은 인슐린저항성, 내당능장애, 고혈압, 동맥경화성 지질이상혈증, 비만, 고요산혈증, 미세알부민뇨, 고응고장애(fibrinogen과 plasminogen activator inhibitor 1의 증가)등이라 할 수 있다⁵⁾. 네 가지 대사증후군 기준이 있으며 그 중 두 가지는 다음과 같다. National Cholesterol Education Program(NCEP)의 Adult Treatment Panel III(ATP III) 기준에 따르면 대사증후군은 복부비만, 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증, 고혈당, 고혈압 중 적어도 세 가지 이상을 만족하는 경우로 정의한다(표 2)⁶⁾. World Health Organization의 기준은 2형 당뇨병, 내당능장애, 인슐린저항성의 주(major) 인자 중 적어도 한 가지 이상이 있어야 하며, 고혈압, 비만, 고중성지방혈증, 미세알부민뇨 등의 부(minor) 인자 중에 적어도 두 가지 이상이 있어야 한다⁷⁾.

Table 2. Clinical identification of the metabolic syndrome

Risk Factor	Defining level
Abdominal obesity (Waist circumference)	
Men	> 102 cm (> 40 in)
Women	> 88 cm (> 35 in)
Triglyceride	≥ 150 mg/dL
HDL cholesterol	
Men	< 40 mg/dL
Women	< 50 mg/dL
Blood pressure	≥ 130/85 mmHg
Fasting glucose	≥ 110 mg/dL

NCEP ATP III criteria

비만과 대사증후군에 의한 만성신장질환

1987년부터 1989년까지 등록된 중년어른을 9년간 추적검사한 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 연구를 재조사한 결과 대사증후군 환자에서 3기 이상의 만성신장질환(<60 ml/min/1.73 m²) odds ratio는 1.43 이었다⁸⁾. 연구시작 시 당뇨병과 만성신장질환이 없는 것을 확인하였으며 만성신장질환은 대사증후군이 있는 환자에서 10%가 발병되어 대사증후군이 없는 환자의 4%에 비하여 현저하게 증가되어 있었다. 1988년부터 1994년까지 시행한 Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)의 대사증후군 환자에서 3기 이상 만성신장질환 odds ratio는 2.6 이었다(표 3)⁹⁾. 최근 일본 오키나와에서 시행한 연구에서도 미국의 결과와 비슷하게 대사증후군 환자에서 3기 이상 만성신장질환 odds ratio는 1.54 이었다(표 3)¹⁰⁾. 모든 연구에서 보는 바와 같이 대사증후군이 있으면 만성신장질환의 위험도가 증가하고, 대사증후군의 심한 정도에 따라 단계적으로 만성신장질환의 빈도가 증가하는 양상을 관찰할 수 있다(그림 1, 표 3).

1964년부터 1985년까지 시행한 코호트 연구¹¹⁾에서 정상 체중군(body mass index:BMI 18.5-24.9 kg/m²)과 비교하여 과체중(BMI 25-29.9 kg/m²)시 말기신부전 odds ratio는 1.87 이었고, 비만 Class I(BMI 30-34.9 kg/m²) 3.57, Class II(BMI 35-39.9 kg/m²) 6.12, Class III(BMI 40 kg/m² 이상) 7.07의 단계적 증가를 보였다. 일본¹²⁾에서는 BMI를

Table 3. Odds ratio of chronic kidney disease (lesser than 60 ml/min GFR) by metabolic syndrome

	n	Odd ratio						
		Metabolic syndrome components					SBP	Plasma Glucose
		Total	2	3	4	5	≥130/85 mmHg	≥110 mg/dL
ARIC ⁸⁾ (1987-1998)	10,096	1.43	1.53	1.75	1.84	2.45	1.99	1.11
NHANES III ⁹⁾ (1989-1994)	6,217	2.60	2.21	3.38	4.23	5.85	2.66	1.40
Okinawa ¹⁰⁾ (2003-2004)	6,980	1.54	1.06	1.21	1.74	2.11	-	-

21 이하, 21.0-23.1, 23.2-25.4, 25.5 이상 4군을 인위적으로 구분하여 비교한 결과 BMI가 높을수록 말기신부전 odds ratio가 증가하였다. 이러한 결과로 미루어 보아 한국도 일본과 비슷하게 비만이전의 과체중상태에서도 말기신부전 발병이 증가하는지를 조사하여야 할 것으로 예측된다. 최근 스웨덴에서 1998년부터 2006년까지 시행한 중등도의 만성신장질환 환자 조사에서도 BMI 25이상인 20세에서 3배의 만성신부전 odds ratio를 보였다¹³⁾. 또한 Class I 이상의 비만 남성과 Class II 이상의 비만 여성은 모든 세대에서 만성신부전 odds ratio가 3-4배 증가하였다¹³⁾. 이러한 결과는 비만이 신손상이 없는 경우에서 만성신장질환의 위험도를 높일 뿐만 아니라, 신손상이 진행되어 있는 경우에도 지속적으로 만성신장질환을 악화시키는 것으로 생각된다.

고중성지방혈증 및 저HDL혈증 등의 대사증후군의 일부 인자들이 만성신장질환의 발병 및 진행에 독립적인 위험인자로 작용하는 것을 확인하였다^{14, 15)}. Modification of Diet in Renal Disease 연구의 840명 신질환 환자에서 저HDL혈증이 독립적 신손상 진행인자인 것을 확인하였다¹⁶⁾. ARIC 연구의 baseline creatinine <2.0 mg/dL인 환자에서도 2.9년간 추적검사한 결과, 신손상(기저 혈청 크레아티닌보다 0.4 mg/dL 증가) odds ratio는 고중성지방혈증 1.65, 고HDL혈증 0.47를 보였다⁸⁾.

비만과 대사증후군에서의 만성신장질환에 대한 역학조사는 상당수의 연구가 primary endpoint로 만성신장질환의 발병을 조사한 것이 아니고 posthoc 분석이기 때문에, 통계학적인 채택편견이나 원치 않는 혼동이 있을 수 있으므로 해석에 주의해야 한다⁴⁾. 대부분의 연구가 10년 이상의 추적기간을 필요로 하므로 향후 만성신장질환의 발병을 primary endpoint로 하는 전향적 역학조사의 결과는 상당

기간 기다려야 할 것 같다.

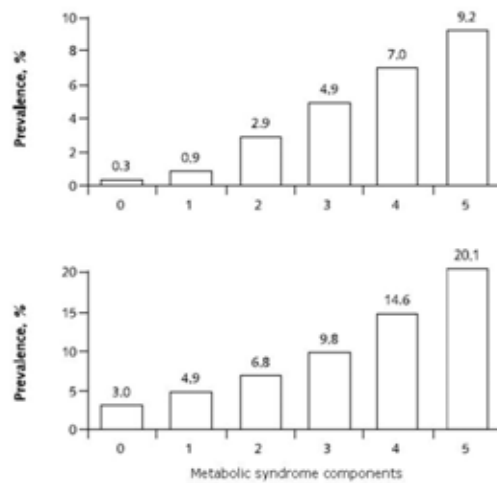


Figure 1. Prevalence of chronic kidney disease (top) and microalbuminuria (bottom) in NHANES III (from ref. 9)

대사증후군과 미세알부민뇨

미세알부민뇨는 전신적인 내피세포의 기능부전을 알리는 표지인자이며, 심혈관계질환의 강력한 사망예측 인자이다¹⁷⁾. 대사증후군과 미세알부민뇨와의 관련성에 대한 조사는 초기 신손상에 대한 대사증후군의 영향을 의미한다. 5,659명의 NHANES III에서 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 대사증후군과 미세알부민뇨 사이에 의미있는 연관관계가 있는 것을 발견하였다¹⁸⁾. 대사증후군이 없는 군과 비교하여 대사증후군 환자의 미세알부민뇨 odds ratio는 남자 4.1, 여자 2.2 이었다. 대사증후군의 요인들을 조사한 결과 고혈압, 고혈당과 미세알부민뇨에 현저한 상관관계가 있었으나, 저HDL혈증과

고중성지질혈증과는 연관관계가 없었다. 복부비만은 남자에서만 미세알부민뇨가 관련이 있었고, 여자에서는 관찰할 수 없었다. 또한 대사증후군의 인자가 많을수록 미세알부민뇨의 유병율도 증가하였다(그림 1)⁹⁾.

당뇨병이 없고 치료하지 않은 본태성고혈압 환자 447명에서 나이와 수축기혈압의 인자를 조절한 후에도 대사증후군 환자에서 미세알부민뇨 평균배설량이 높았다¹⁹⁾. 심혈관계질환과 신질환이 없는 청, 장년 고혈압 환자 353명을 대상으로 한 연구에서도 대사증후군이 있는 환자에서 36.2%의 미세알부민뇨가 발병되었고 대사증후군이 없는 환자는 19.3% 이었다²⁰⁾. 또한 934명의 비당뇨성 토착미국인에서 인슐린저항성과 심혈관계 합병증을 조사한 결과²¹⁾, 대사증후군이 없는 환자에 비하여 대사증후군 환자에서 미세알부민뇨 odds ratio는 2.3 이었다.

미세알부민뇨를 교정하면 심혈관계 합병증 위험도가 감소되므로, 대사증후군의 각종 인자들을 교정하는 것이 중요하다. 체중 5%를 감량하면 미세알부민뇨가 현저하게 감소하며²²⁾, 인슐린민감성증진²³⁾, 혈압조절²²⁾, 혈당조절²⁴⁾ 역시 효과적이다. 또한 statin으로 이상지질혈증을 조절하여도 내피세포기능이 호전되고 미세알부민뇨가 감소한다²⁵⁾.

만성신장질환의 심혈관계 위험도

말기신장질환 환자에서 심혈관계질환은 사망의 가장 중요한 원인이며²⁶⁾, 이로 인한 사망률은 일반인에 비하여 약 10-20 배 증가한다²⁷⁾. 최근 신기능 부전 자체가 심혈관계질환의 독립적인 위험 인자로 인식되고 있으며²⁸⁾, 단백뇨가 증가하고 신기능이 감소할수록 이러한 심혈관계의 위험은 더 커지게 된다²⁷⁾.

최근 65세 이상의 5,808명에서 남자(혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL) 15.9%와 여자(≥ 1.3 mg/dL) 7.6%에서 신기능저하를 보였다. 신기능저하가 있는 환자에서 심혈관계질환의 유병율은 64%이었고 신기능저하가 없는 군은 43% 이었다²⁹⁾. Cardiovascular Health Study에서 4,893명의 노인을 대상으로 4년 동안 추적하여 549명의 사망을 관찰하였고 그 중 43.8%가 심혈관 혹은 뇌혈관계질환에 의한 사망이었다. 이 연구에서 GFR과 전통적인 심혈관계질환 위험인자로 조절한 뒤에도 단변량 분석결과 GFR저하가 심혈관계질환의 의미있는 위험인이었다³⁰⁾.

평균 나이 52세, 여성 55%인 1,120,295명의 미국 건강

관리기구 자료에서 1996년부터 2000년까지 경, 중등도의 신기능 저하가 심혈관계질환에 미치는 영향을 조사하였다³¹⁾. 평균 2.84년 추적한 결과, GFR 60 ml/min/1.73 m² 이하이면 사망위험도가 증가하였다. GFR 59-45 ml/min/1.73 m²의 사망 adjusted hazard ratio는 1.2, 44-30 ml/min/1.73 m² 1.8, 29-15 ml/min/1.73 m² 3.2, 15 ml/min/1.73 m² 이하 5.9 이었다. 또한 심혈관계질환의 adjusted hazard ratio는 각각 1.4, 2.0, 2.8, 3.4 이었다. 신기능저하의 단계에 따라 심혈관계질환과 사망 위험도가 증가한 것으로 보아 그 결과를 일반화 할 수 있을 것 같다³²⁾.

2006년 USRDS의 만성신장질환 심혈관계 연구는 66세 이상의 만성신장질환, 혈액투석, 복막투석, 신이식등 4 환자군을 대상으로 급성심근경색, 울혈성심부전과 심정지(cardiac arrest)를 primary endpoint로 조사하였다(http://www.usrds.org/2006/pdf/09_cv_06.pdf). 급성심근경색은 이식환자에서 제일 낮은 발병율을 보였고 투석환자와 만성신장질환 환자는 비슷한 발병율을 보였다. 유병율은 투석이 제일 높았고 만성신장질환이 중간이며 이식이 제일 낮았다. 울혈성심부전의 발병율과 유병율은 만성신장질환과 투석이 비슷하였고 이식이 제일 낮았다. 심정지는 투석환자가 현저히 높았고 만성신장질환과 이식은 비슷하였다. 이상의 결과는 만성신장질환의 심혈관계 위험도가 투석환자와 비슷하게 증가되어 있어, 만성신장질환 심혈관계질환 예방의 필요성을 강조하고 있다.

만성신장질환에서 심혈관계질환의 위험 인자는 전통적인 인자와 비전통적인 인자의 두가지로 구분된다(표 4)³²⁾. 전자에는 고혈압, 당뇨, LDL콜레스테롤의 증가, 흡연, 심혈관계 질환의 가족력과 같이 일반인에서의 심혈관계질환의 위험인들이 포함된다. 이러한 전통적인 인자들만으로 만성신장질환환자에서의 심혈관계 위험을 설명하는 데는 한계가 있다. 최근 만성신장질환 환자에서 심혈관계질환의 위험을 증가시키는 중요한 비전통적인 위험 인자들이 소개되고 있다(표 4)³²⁾. 이들의 대부분은 만성신장질환 환자에서 증가되어 있고, 동맥경화를 촉진시킨다고 여겨지지만, 이들이 심혈관계질환을 유발하는 독립적인 예후 인자인지 그리고 이러한 위험인자들을 교정하는 것이 실제로 예방적인 역할을 할 것인지에 대해서는 확실한 근거가 부족하다³²⁾.

예를 들면 빈혈은 만성신장질환 환자에서 좌심실 비

Table 4. Traditional and novel risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease

Traditional	Nontraditional Risk Factors
High blood pressure	Anemia
Left ventricular hypertrophy	C-reactive protein
Dyslipidemia	Lipoprotein(a)
Diabetes	Fibrinogen
Smoking	Factor VIII
Low physical activity	Interleukin 6
Alcohol use	

from ref. 32

후 및 울혈성 심부전, 허혈성 심질환의 발생 및 진행과 사망률에 중요한 역할을 하는 독립적인 위험인자로 알려져 왔다³³. 임상 연구에서 빈혈의 교정이 심혈관계질환의 예후를 호전시키는데 대해서는 아직까지 확립된 바가 없다. 평균 GFR 29 ml/min/1.73 m² 인 환자를 대상으로 빈혈을 초기 및 후기에 교정하였을 경우와, 높은 hemoglobin 목표치(12.0-14.0 g/dL)와 낮은 목표치(9.0-10.4 g/dL)로 교정하였을 경우를 비교하였다³⁴. 평균 24 개월간 추적관찰 하여 두 군 간에 의미있는 차이가 없었다. 1998년에 시행된 Normal Hematocrit Study³⁵에서는 부정적인 결과를 보였는데, 1,300명의 혈액투석 환자를 대상으로 hematocrit 목표를 30%와 42% 두 가지로 정하고 재조합 erythropoietin을 투여하였다. 추적기간 중 hematocrit 수치가 높을수록 사망률과 심근 경색의 발병률이 더 높게 나타났다. 현재 말기신부전 환자에 대한 미국과 유럽의 기준에 따라 hemoglobin \geq 11 g/dL 의 목표치를 투석전의 만성신장질환 환자에게까지 확대하여 적용하는 것이 바람직하며, 명백한 관상동맥 질환이 있는 환자에서는 erythropoietin 투여 후 경과관찰에 대한 주의를 요한다³².

만성신장질환의 이상지질혈증

신증후군환자는 과다한 단백뇨 배설에 따른 이상지질혈증이 동반되므로 다른 만성신장질환과 구분된다²⁷. 신증후군환자에서는 LDL콜레스테롤의 생성증가와 VLDL 이화감소로 총콜레스테롤 및 LDL콜레스테롤이 증가한다³⁶. 신증후군 환자에서 HDL콜레스테롤은 정상이거나 낮은 수치를 보인다³⁷. 고중성지방혈증이 나타나기도 하

는 데, 이는 중성지방의 이화저하와 관련있다²⁷.

신증후군이 없는 만성신장질환 환자에서는 LDL콜레스테롤은 주로 정상이며, 저HDL콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증을 보인다. 이러한 변화는 지질단백 지방분해효소 활성도의 저하와 관련된 것으로 보인다²⁷. 또한 apo B, apo C-III, apo E 와 같이 중성 지방이 풍부한 지질단백이 증가하게 된다³⁸. 이들 환자에서는 VLDL중성지방의 분해가 저하되고 이로 인해 VLDL remnant가 축적되는데 이들이 동맥경화증을 유발할 수 있다³⁹. 비HDL콜레스테롤은 동맥경화성 지방단백의 대표적인 인자로 작용하는 것으로 보인다⁴⁰.

만성신장질환의 대부분이 당뇨병에 의하여 신장이 손상되는 경우가 많으나 현재 만성신장질환을 가진 환자군에서 당뇨병과 비당뇨군에 의한 이상지질혈증의 차이에 대한 자료는 부족하다. Hirano 등에 의하면 정상신기능을 가진 2형 당뇨병에서 정상알부민뇨, 미세알부민뇨, 현성단백뇨 3군으로 구분하여 검사한 결과 비당뇨군에 비하여 모든 군에서 LDL콜레스테롤과 중성지방이 증가되어 있었고 HDL콜레스테롤은 감소되어 있었다⁴¹. Pravastatin pooling project에는 당뇨와 만성신장질환의 유무에 따라 4군(비만성신장질환/비당뇨, 만성신장질환/비당뇨, 비만성신장질환/당뇨, 만성신장질환/당뇨)으로 나누어 비교한 결과 LDL콜레스테롤 평균수치는 166.1, 152.6, 143.6, 140.2 mg/dL 였고, 중성지방수치는 158.0, 160.9, 175.7, 181.1 mg/dL 이었다⁴².

만성신장질환의 일반적인 치료(표 5)

치료의 목표는 비만이나 당뇨 고혈압 등 주요 원인을 교정하는 데 우선을 두어야 한다. 특히, 비만시에는 식이요법과 규칙적인 운동(주 3회 최소 30분 이상 유산소운동)으로 체중 감량을 해야 한다. 여러 연구에서 혈압의 증가는 만성신장질환의 진행에 위험인자로 작용하며, 혈압을 감소시키는 것이 당뇨성 및 비당뇨성 만성신장질환 환자에서 신보호 역할을 한다고 보고하였다³². 2000년 Bakris 등의 보고에 의하면 당뇨 및 비당뇨성 신장질환 환자에서 혈압을 낮게 유지할수록 만성신장질환의 진행을 늦출 수 있으며, 혈압을 130/80mmHg 이하로 유지하는 것이 신기능을 가장 잘 보존할 수 있다고 하였다⁴³. NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)에서는 만성신장질환 환자에서 목표 혈압을 <130/80 mmHg 이하로 낮출 것을 권하였다⁴⁴. 최근 보고된 Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial에서는

Table 5. Remission clinic targets for a multidrug approach to chronic kidney disease

Blood pressure	
no proteinuria	<130/80 mmHg
proteinuria > 1g/d	<120/80 mmHg
Proteinuria	<0.5 g/d
Glycemic control (HbA1c)	<7%
LDL cholesterol	<100mg/dL
Lifestyle changes	Stop smoking Moderate physical activity Keep ideal body weight

from ref. 32

수축기 혈압을 120 mmHg 까지, 이완기 혈압을 85 mmHg 까지 조절하는 것이 심혈관계 위험으로부터 최상으로 보호할 수 있고, 이보다 낮게 유지하는 것은 심혈관계 사망률을 높인다고 하였다⁴⁵⁾. 일부 환자에서는 목표 혈압에 도달하기에 어려움이 있으며, 대부분에서 한가지 이상의 약제가 필요하다. 최근의 Italian study에서는 신장내과 외래에서 만성신장질환 3, 4기 환자의 단 20-25%에서 목표 혈압인 130/80 미만으로 조절되었으며, 가정의에 의해 치료받는 환자에서는 5-7%에 불과하였다⁴⁶⁾. 가정의들은 전문의에 비해 적은 수의 약제를 사용하는 경향이 있었다⁴⁶⁾. 한 가지 약제의 사용으로 적절한 혈압을 유지하기 어렵다는 인식이 늘어나면서, 이제는 어떤 한 가지 약을 쓰는 것이 최상인지보다, 어떤 조합의 약을 사용하는 것이 가장 좋을 것인지가 관건이 되고 있다³²⁾. 이러한 일반적인 치료와 함께 대사증후군의 요소를 교정하고 심혈관계질환예방을 위하여 지질개선의 노력이 만성신장질환에서도 시작되고 있다.

만성신장질환의 이상지질혈증 치료

동물실험에서는 증가된 지질이상을 교정하면 신손상이 호전되는 것으로 알려져 있으나 신장질환의 진행을 억제하기 위하여 이상지질혈증을 조절한 전향적연구는 부족하다. 56명의 만성신장질환 환자에서 atorvastatin을 1년간 투여하여 단백질과 신손상 진행을 조사하였다⁴⁷⁾. Angiotensin converting enzyme 억제제나 angiotensin receptor blocker를 모든 환자에서 투여하였다. 1년 뒤

atorvastatin 투여군에서 일일단백뇨가 2.2 g에서 1.2 g으로 감소하였고 크레아티닌 청소율은 차이가 없었다. atorvastatin을 투여하지 않은 군에서는 크레아티닌 청소율이 50에서 44 ml/min로 의미있게 감소되었다.

만성 신장질환에서 이상지질혈증을 치료하는 주 목적은 실제로 심혈관계질환을 예방하기 위함이다⁴⁸⁾. 만성신장질환 환자들은 심혈관계질환의 고위험군으로 간주되기 때문에 K/DOQI 가이드라인⁴⁹⁾의 LDL콜레스테롤 목표치보다 더 낮추어 치료해야 할 것 같다³²⁾. 이러한 환자들에서 이상지질혈증의 치료가 심혈관계질환에 직접적으로 유익한 결과를 가져올 지에 대해서는 현재 진행되고 있는 연구들의 결과를 기다려야 한다³²⁾.

대사증후군이 있는 만성신장질환은 좀더 적극적으로 이상지질혈증을 치료해야 할 것으로 예측된다. Atherogenic dyslipidemia이 있는 환자는 LDL저하를 치료목표로 한다. 중성지방이 상승되어 있는 환자는 VLDL콜레스테롤의 증가가 관상동맥 질환을 유발할 수 있기 때문에, 비HDL콜레스테롤(총콜레스테롤 - HDL콜레스테롤) 저하가 이차적인 목표가 된다⁵⁰⁾. 만성신장질환 환자에서 심혈관계 위험인자가 없고 임상적으로 명백한 동맥경화증이 없다면 LDL 콜레스테롤의 목표는 <130 mg/dL (비HDL콜레스테롤 <160 mg/dL)로 한다⁶⁾. 2003년 발표된 K/DOQI 가이드라인에서는 만성신장질환 환자에서 LDL 수치가 100 mg/dL 시 식이요법과 statin으로 치료할 것을 권장하고 있다⁴⁹⁾.

GFR이 30 ml/min/1.73 mm² 이하로 저하되어 있는 만성신장질환 환자에서는 atorvastatin 이나 fluvastatin은 용량조절 없이 사용할 수 있다(표 6)²⁷⁾. 또한 LDL을 낮추고자 할 때는 ezetimibe를 추가할 수 있는데, 신부전이 심한 환자에서도 용량의 조절 없이 사용할 수 있다⁵¹⁾. Bile acid sequestrants 또한 도움이 될 수 있으며⁴⁹⁾, 만성신장질환 환자에서 인결합유도제로 사용되고 있는 sevelamer 또한 LDL 수치를 낮추고 동맥경화를 억제하는 역할을 한다⁵²⁾. 혈당을 조절하고 지방 식이 및 알코올 섭취를 제한해도 고중성지방혈증이 지속되는 경우에는 fibric acid를 고려한다^{27, 53)}. 중성지방이 >1000 mg/dL 이상 시에는 채장염의 위험도가 높아지며, Farbakhsh 등은 중성지방이 500 mg/dL 이상 시 치료할 것을 권장하고 있다³⁶⁾. Gemfibrozil 은 만성신부전 환자에서도 용량 조절이 필요 없으나, 600 mg/d 이상 사용시 creatinine phosphokinase를 증가시킬 수 있다^{27,36)}. 실제로 임상에서

Table 6. Drug dosages for dyslipidemia in patients with chronic kidney disease

Drugs	CKD stage			
	1 to 2	3	4 to 5	Transplant
Atorvastatin	10 to 80	10 to 80	10 to 80	10 to 20
Fluvastatin	20 to 80	20 to 80	10 to 80	10 to 80
Pravastatin	20 to 80	20 to 40	10 to 20	10 to 20
Rosuvastatin	10 to 40	10 to 20	5 to 10	5 to 20
Simvastatin	20 to 80	10 to 40	10 to 20	5 to 20
Ezetimibe	10	10	10	?
Gemfibrozil	1200	1200	1200	1200
Fenofibrate	96	48	0	0
Nicotinic acid	2000	2000	1000	?

from ref. 27

는 중성지방이 높은 경우가 많기 때문에 statin에 비해서 많이 사용된다.

만성신장질환 환자들은 신기능이 저하되어 있고 일반적으로 복용하고 있는 약이 많기 때문에 statin 사용시 근육병이 생길 위험이 높아서 고용량은 피하는 것이 좋다. 특히 statin과 fibric acid의 병용 투여 시 횡문근용혈증의 위험이 높다²⁷⁾. 이러한 부작용은 신장질환이 있는 환자에서는 myoglobulinuria나 급성 세뇨관 괴사를 유발할 수 있어 병용투여가 권장되지 않으며, 용량의 조절이 필요하다³⁰⁾. 혈당을 조절한 후에도 HDL 수치가 계속 저하되어 있는 경우에는 지속형의 nicotinic acid를 사용해 볼 수 있다²⁷⁾. 이 또한 대부분의 만성신장질환 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으며, 만성신장질환 5기에서는 50%의 감량이 필요하다⁴⁹⁾. 가능한 초기에 대사성산증을 교정하고 statin 등의 치료를 통해 apo profile을 교정하는 것이 도움이 될 것으로 보인다⁵⁴⁾.

만성신장질환 환자에서 statin으로 이상지질혈증을 치료하였을 때 심혈관계 위험도를 억제하는가에 대한 연구 결과가 최근 발표되었다. Heart Protection Study에서 simvastatin 40mg을 신손상이 있는 환자(혈청 creatinine 여성 1.24-2.26 mg/dL, 남성 1.47-2.26 mg/dL)에 사용하였을 때, 심혈관계 위험도를 비당뇨에서 29.6%, 당뇨에서 22.6% 감소시켰다⁵⁵⁾. 중성지방 교정에 의한 만성 신장질환에 대한 연구는 부족하나 정상 신기능을 가진 환자에서는 연구가 발표된 바 있다. 또한 gemfibrozil을 사용하였을 때 심혈관계질환으로 인한 사망률을 32%에서 감소시켰다⁵⁶⁾. 2형 당뇨병환자에서

fenofibrate를 사용한 연구에서는 심근경색증을 24% 감소시키고, 심혈관계질환으로 인한 이차적인 합병증을 11% 감소시켰다⁵⁷⁾. 그러므로 만성신장질환에서 statin이 다른 기전을 가진 지질강화제의 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

신이식환자에서의 대사증후군

신이식환자가 복용하는 면역억제제들은 인슐린 저항성을 증가시키는 중요한 원인이다. 스테로이드는 인슐린 저항성을 증가시킨다. 간에서 포도당의 분비를 증가시켜 고혈당을 유발하는데, 이는 또 중성지방의 증가를 더 악화시키게 한다⁵⁸⁾. Cyclosporine과 tacrolimus도 인슐린 저항성을 유발하고 인슐린 분비를 방해하며, 이는 cyclosporine보다 tacrolimus를 사용시 더 크게 작용한다⁵⁹⁾.

신이식을 받은 환자에서는 일반적으로 LDL콜레스테롤 수치가 오르는 경향이 있다. 심혈관계의 위험인자가 없다면 LDL콜레스테롤의 치료목표를 <130 mg/dL, 고위험군에서는 100 mg/dL로 하는 것이 권장된다^{36), 49), 54)}. 이들 환자에서는 일차 약제로서 statin이 선호되며 LDL과 VLDL 콜레스테롤을 낮추는 데 더 효과적이다. Cyclosporine이 CYP3A4 경로에 작용하기 때문에, 일부 statin 계열의 약제와 상호 작용을 유발할 수 있다²⁷⁾. Cyclosporine은 atorvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin의 혈중 약물농도를 증가시켜 근육병이나 횡문근용혈증의 위험을 높일 수 있으므로 주의해야 한다²⁷⁾. 반대로, atorvastatin, pravastatin, simvastatin은 cyclosporine의 혈중 농도를

올릴 수 있기 때문에 약물 농도 모니터링이 필요하다²⁷⁾. 한편, fluvastatin 은 여러 경로를 통해 대사되기 때문에 cyclosporine과 병용 시에도 용량을 조절할 필요가 없다⁶⁰⁾. Cyclosporine을 복용 중인 환자에서 하루 simvastatin 10mg, rosuvastatin 5mg 을 넘지 않도록 추천되고 있다^{27, 60)}.

투석환자에서의 대사증후군

만성 신질환 환자에서 혈압은 동맥벽의 두께 및 경화도와 상관관계를 가지며, 투석을 받는 환자에서 혈압과 사망률과의 관계는 U자 형태를 나타낸다⁶¹⁾. 저혈압 환자에서 사망률이 높은 이유는 심장 기능의 저하와 관련이 있으며, 투석 중 발생하는 저혈압은 2년 사망률을 예측하는 데 중요한 인자가 된다⁴⁰⁾.

투석 환자에서도 주로 VLDL콜레스테롤과 중성지방의 증가가 주로 나타나며, 이는 특히 복막투석을 받는 환자에서 더 흔하게 나타난다³⁹⁾. 이는 복막투석액의 고포도당에 의하여 간에서 VLDL중성지방의 생성이 증가하고, 신질환 자체에 의해 VLDL의 제거에 장애가 오기 때문인 것 같다³⁹⁾. 혈액투석을 받고 있는 환자의 55.7% 에서, 복막투석을 받고 있는 환자의 73.2% 에서 LDL콜레스테롤 수치가 >100 mg/dL 이상으로, 혈액투석 보다는 복막투석 환자에서 더 높게 나타났다⁴⁹⁾. 혈액투석이나 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 5기 환자에서는 HDL콜레스테롤의 감소가 더 현저하게 나타나며, 이 중에서도 HDL2 의 감소가 두드러진다⁴⁰⁾. HDL의 주 단백질 아포지방단백 A-I 을 분석한 결과 혈액투석 환자에서 A-I의 이화작용의 속도가 증가하였다⁴⁰⁾. 고중성지방혈증과 lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase와 lecithin cholesterol acyltransferase 등이 저HDL콜레스테롤혈증에 영향을 미치며, 이러한 효소의 변화는 일부에서는 칼슘 대사의 변화와 연관이 있는 것으로 보인다⁴⁰⁾.

Koch 등은 혈중 총 콜레스테롤 및 LDL콜레스테롤, 아포지방단백 B 의 수치가 높을수록 심근 경색의 위험이 증가한다고 보고하였다⁶²⁾. 또한 항산화성 LDL 항체의 증가는 혈액투석 환자에서 경동맥의 intima-media두께와 역상관관계를 보였다⁶³⁾. 이렇듯이 이상지질혈증은 큰 동맥들에 형태학적 및 기능적 이상을 초래하며 투석을 받는 환자에서 심혈관계 위험을 높이는 것으로 보인다.

혈액투석을 받는 환자에서 혈중 지질 수치가 실제로 심혈관계 위험을 높이는지에 대해서는 몇 가지 논란

이 있다. 이전의 혈액투석 환자를 대상으로 한 연구에서는 혈중 콜레스테롤의 증가가 심혈관계 사망률을 낮춘다고 보고된 바 있다⁶⁴⁾. 최근 Liu 등의 보고에 의하면 혈액투석 환자에서 혈중 콜레스테롤 수치와 사망률의 위험은 역상관관계를 보이는 것으로 나타났다⁶⁵⁾. 환자들을 염증 및 영양결핍이 있는 군과 없는 군으로 나누었을 때, 염증 및 영양결핍이 있는 군에서는 콜레스테롤 수치와 사망률이 음의 상관관계를 보였고, 염증 및 영양결핍이 없는 군에서는 양의 상관관계를 이루는 것으로 나타났다^{40, 65)}. 영양결핍은 콜레스테롤을 낮추고 사망률을 증가시키는 주요 인자로 작용하는 것으로 보인다. 염증 및 영양결핍이 동반되지 않은 투석 환자에서는 고콜레스테롤혈증을 일반인에서와 마찬가지로 조절할 필요가 있으나, 영양결핍이 동반된 대사증후군 환자에서는 이상지질혈증 자체보다는 영양 상태 및 환자의 체중을 더 중요하게 고려할 필요가 있다. 혈중 콜레스테롤과 사망률의 관계는 염증 및 영양상태에 따라 보정되어야 할 것으로 보인다.

투석을 받는 환자에서 저체중 또한 낮은 생존율을 예측하는 인자로 여겨진다⁶⁶⁾. 일반인에서와는 달리, 혈액투석을 받는 환자에서 BMI가 높을수록 사망률 및 심혈관계 위험이 낮다고 보고되었다⁶⁴⁾. BMI는 다른 영양지표들을 교정한 후에도 생존율을 예측하는 독립적인 인자로 작용하는 것으로 보이며, BMI가 높은 환자에서 영양 상태가 좋다는 점 이외에도 다른 기전이 작용함을 시사한다⁴⁰⁾. 투석 환자뿐만 아니라 고령 환자에서도 BMI가 높을수록 생존율이 향상된다고 보고되었으며⁶⁷⁾, 체지방 및 근육량의 증가가 질환이 있는 사람에서는 생존율에 있어 보호 역할을 하는 것으로 보이며⁴⁰⁾, 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

결 론

대사증후군이 만성신장질환의 선행인자로 작용하지 아니면 신기능의 저하로 인한 결과로 발생하는 것인지에 대해서는 아직 논란이 있다. 대사증후군은 당뇨나 고혈압과는 독립적으로 신손상을 유발하며, 미세알부민뇨 뿐만 아니라 신기능의 저하를 유발하는 것으로 보인다. 심혈관계 위험인자들인 대사증후군의 각 요소들을 교정하려는 노력이 신손상에 예방효과가 있는지는 대규모의 연구가 되어야 하겠다. 또한 각종 대사증후군의 주

된 타겟 분자들에 대한 연구에 의하여 인슐린저항성과 이상지질혈증의 보다 나은 교정방법 모색은 향후 만성신장질환의 유병율을 줄이는 데 도움이 되리라 생각한다.

REFERENCES

- 1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002
- 2) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100, 2005
- 3) 대한신장학회 등록위원회 : 우리나라 신대체요법의 현황-인산 민병석교수 기념 말기신부전환자 등록사업 2004- 대한신장학회지 24: 부록 2 S367-S395, 2005
- 4) Sedor JR, Schelling JR : Association of metabolic syndrome in nondiabetic patients with increased risk for chronic kidney disease: the fat lady sings. *J Am Soc Nephrol* 16:1880-1882, 2005
- 5) Guan Y : Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15:2801-2815, 2004
- 6) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2508-2509, 2001
- 7) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553, 1998
- 8) Kurella M, Lo JC, Chertow GM : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16:2134-2140, 2005
- 9) Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 140:167-174, 2004
- 10) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K : Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 69:369-374, 2006
- 11) Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS : Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144:21-28, 2006
- 12) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65:1870-1876, 2004
- 13) Ejerblad E, Forede CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O : Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17:695-702, 2006
- 14) Muntner P, Coresh J, Smith JC, et al : Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 58:293-301, 2000
- 15) Bagby SP : Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 15:2775-2791, 2005
- 16) Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997
- 17) Yudkin JS : Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 28:433-438, 1996
- 18) Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP : Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 16:952-958, 2003
- 19) Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A : Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 22:1991-1998, 2004
- 20) Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G : Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 257:503-513, 2005
- 21) Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM : Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol* 13:1626-1634, 2002
- 22) Castro JP, El-Atat FA, McFarlane SI, Aneja A, Sowers JR : Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Hypertens Rep* 5:393-401, 2003
- 23) Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED : Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37:1053-9, 2001
- 24) Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993
- 25) McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR : Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86:713-718, 2001
- 26) Foley RN, Parfrey PS, Samak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J*

- Kid Dis* 32:S112-S119, 1998
- 27) Molitch ME : *Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol* 1:1090-1099, 2006
- 28) Mann JFE, Gerstein HC, Dulau-Florea I, Lonn E : *Cardio-vascular risk in patients with mild renal insufficiency. Kidney Int* 63[Suppl 84]:S192-S196, 2003
- 29) Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB : *Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: Findings from the Cardiovascular Health Study. Am J Geriatr Cardiol* 13: 81-90, 2004
- 30) Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ : *Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int* 63:1121-1129, 2003
- 31) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY : *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004
- 32) Hsu C, Schieppati A : *Chronic kidney disease and progression. Nephsp* 5:141-187, 2006
- 33) Abramson JL, Jurkovits CT, Vaccarino V : *Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The A2Z study. Kidney Int* 64:610-615, 2003
- 34) Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Brett B, Ethier J, Carlisle E, Barre P, Magner P, Muirhead N, Tobe S, Tam P, Wadgymar JA, Kappel J, Holland D, Pichette V, Shoker A, Soltys G, Verrelli M, Singer J : *Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delayed left ventricular mass growth in patients with CKD. Am J Kidney Dis* 46:799-811, 2005
- 35) Besarab A, Bolton WK, Browne JK : *The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Eng J Med* 339:584-590, 1998
- 36) Farbakhsh K, Kasiske BL : *Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. Med Clin N Am* 89:689-699, 2005
- 37) Chan CM : *Hyperlipidemia in chronic kidney disease. Ann Acad Med Aingapore* 35:31-35, 2005
- 38) Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C : *Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. Am J Kidney Dis* 38:S14-S19, 2001
- 39) Toto R, Vega CL, Grundy SM : *Cholesterol management in patients with chronic kidney disease. In Brady HR, Wilcox CS, editors. Therapy in nephrology and hypertension. Philadelphia, Saunders, 2003. pp655-663.*
- 40) Shoji T, Nishizaa Y : *Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition-Need for strict control of risk factors. Internal Medicine* 44:179-187, 2005
- 41) Hirano T, Sakaue T, Misaki A, Murayama S, Takahashi T, Okada K, Takeuchi H, Yoshino G, Adachi M : *Very low-density lipoprotein-apoprotein CI is increased in diabetic nephropathy: Comparison with apoprotein CIII. Kidney Int* 63: 2171-2177, 2003
- 42) Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G : *Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol* 16:3748-3754, 2005
- 43) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Ebstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J : *Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000
- 44) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative : *K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis* 43[suppl 1]:S1-S290, 2004
- 45) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ : *The Collaborative Study Group: Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol* 16:2170-2179, 2005
- 46) Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, Chiodini P, Signoriello G, Toderico C, Arfe G, Boschi G, Brancati C, Iaccarino P, Conte G : *Management of hypertension in patients with CKD: Differences between primary and tertiary care settings. Am J Kidney Dis* 46:18-25, 2005
- 47) Buemi M, Senatore M, Corica F, Aloisi C, Romeo A, Cavallaro E, Floccari F, Tramontana D, Frisina N : *Statins and progressive renal disease. Med Res Rev* 22: 76-84, 2002
- 48) Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J : *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation* 108:2154, 2003
- 49) National Kidney Foundation : *K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis* 41[suppl]:S1-S91, 2003
- 50) Henrich WL : *Principles and practices of dialysis. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004*
- 51) Landary M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altman P, Armitage J, Ball S, Baxter A, Blackwell L, Camis HS,

- Carr S, Collins R, Kourelis K, Rogerson M, Scobie JE, Tomson CRV, Warwick G, Wheeler DC: The Second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study : A randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 47:385-395, 2005
- 52) Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taer S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P : Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 149:820-825, 2005
- 53) Pasternack A, Vantinen T, Solakivi T, Kuusi T, Koerte T : Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 27:163-168, 1987
- 54) Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T : Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45:275-280, 2004
- 55) Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002
- 56) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Fass FH, Anderson JW : Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 162:2597-2604, 2002
- 57) Field Study Investigators : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomized controlled trial. *Lancet* 366:1849-1861, 2005
- 58) Trencle DL : Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: An endocrine perspective. *Prim Care* 30:533-605, 2003
- 59) Salvadori M, Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M : Post-transplantation diabetes Mellitus. *J Nephrol* 16:626-634, 2003
- 60) Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G : Statin's dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interaction in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 101:9-17, 2005
- 61) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al : "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 54:561-569, 1998
- 62) Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, Kronenberg F : Apoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8:1889-1898, 1997
- 63) Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Okuno Y, Nishizawa Y : Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vascu Biol* 20:703-707, 2000
- 64) Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C : Mortality Risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31:103-110, 1982
- 65) Liu Y, Coresh J, Eustacc JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ : Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291:451-459, 2004
- 66) Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM : Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 80:324-332, 2004
- 67) Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carbonin P, Bernabei R : Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 160:2641-2644, 2000