

제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환 예측인자로서 혈중 Cystatin C의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이승환 · 이강우 · 김은숙 · 박예리 · 김현성 · 박신애 · 강미자 · 안유배 · 윤건호 · 차봉연 · 손호영 · 권혁상

Cystatin C is a Valuable Marker for Predicting Future Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetic Patients

Seung-Hwan Lee, Kang-Woo Lee, Eun Sook Kim, Ye Ree Park, Hun-Sung Kim, Shin-Ae Park, Mi Ja Kang, Yu-Bai Ahn, Kun-Ho Yoon, Bong-Yun Cha, Ho-Young Son, Hyuk-Sang Kwon

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

Abstract

Background: Recent studies suggest that serum Cystatin C is both a sensitive marker for renal dysfunction and a predictive marker for cardiovascular diseases. We aimed to evaluate the association between Cystatin C and various biomarkers and to find out its utility in estimating risk for cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients.

Methods: From June 2006 to March 2008, anthropometric measurements and biochemical studies including biomarkers for risk factors of cardiovascular diseases were done in 520 type 2 diabetic patients. A 10-year risk for coronary heart diseases and stroke was estimated using Framingham risk score and UKPDS risk engine.

Results: The independent variables showing statistically significant associations with Cystatin C were age ($\beta = 0.009$, $P < 0.0001$), hemoglobin ($\beta = -0.038$, $P = 0.0006$), serum creatinine ($\beta = 0.719$, $\beta < 0.0001$), uric acid ($\beta = 0.048$, $P = 0.0004$), log hsCRP ($\beta = 0.035$, $P = 0.0021$) and homocysteine ($\beta = 0.005$, $P = 0.0228$). The levels of microalbuminuria, carotid intima-media thickness, fibrinogen and lipoprotein (a) also correlated with Cystatin C, although the significance was lost after multivariate adjustment. Calculated risk for coronary heart diseases increased in proportion to Cystatin C quartiles: 3.3 ± 0.4 , 6.2 ± 0.6 , 7.6 ± 0.7 , $8.4 \pm 0.7\%$ from Framingham risk score ($P < 0.0001$); 13.1 ± 0.9 , 21.2 ± 1.6 , 26.1 ± 1.7 , $35.4 \pm 2.0\%$ from UKPDS risk engine ($P < 0.0001$) (means \pm SE).

Conclusions: Cystatin C is significantly correlated with various emerging biomarkers for cardiovascular diseases. It was also in accordance with the calculated risk for cardiovascular diseases. These findings verify Cystatin C as a valuable and useful marker for predicting future cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. (KOREAN DIABETES J 32:488-497, 2008)

Key Words: Biomarkers, Cardiovascular disease, Cystatin C, Type 2 diabetes

서 론

심혈관계질환은 제2형 당뇨병환자에서 발생하는 대표적인 합병증의 하나로 많게는 80%에서 나타나 사망의 주된 원인이 된다^{1,2)}. 이는 당뇨병환자들의 수명을 단축시키고 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라 막대한 의료비용의 상승으로 이어지기 때문에 심혈관질환의 위험인자를 평가하고 예방하는 것은 당뇨병 관리의 중요한 요소 중 하나이다. 전통적인 위험 인자로 나이, 조기 심혈관질환의 가족력, 고혈압, 흡연, 이상지질증, 비만 등이 잘 알려져 있으나 최근에는 혈역학적 스트레스, 혈청 생성, 염증성 반응, 신기능의 이상 등을 반영하는 다양한 생체표지자가 심혈관질환의 예측에 부가적인 도움을 줄 수 있을 것이라는 연구 결과들이 발표되고 있다^{3,4)}.

신기능의 저하는 그 기전이 명확하지는 않지만 심혈관질환의 독립적인 위험인자로 받아들여지고 있다⁵⁾. 그러나 일상 진료에서 많이 사용되는 혈청 크레아티닌은 경도나 중등도의 신기능 이상을 진단하는데에 예민하지 못하며 나이, 성별, 근육량 등의 영향을 받기 때문에 해석에 주의할 기울여야 한다⁶⁾. 또한 사구체 여과율을 예측하기 위해 다양한 공식을 이용한 계산법이 사용되고 있으나 그 정확성에 대해서는 아직도 논란이 있기 때문에 이러한 단점을 극복하고 신기능을 보다 정확히 반영하는 표지자를 발견하기 위한 노력이 있어왔다. 최근 소개된 Cystatin C는 모든 유핵세포에서 일정한 속도로 생성되는 저분자량(13.3 kD)의 비당화 단백질로 사구체에서 자유롭게 여과되며 근위세뇨관에서 거의 대부분 재흡수되고 분해되는 특징을 가지고 있기 때문에 사구체 여과율을 반영하는 표지자로 제안되었으며 신기능을 평가하는 지표로 2004년에 미국식품의약국의 승인을 받았다. 이러한 Cystatin C의 혈청 농도가 크레아티닌에 비해 사구체 여과율을 정확히 반영하는지에 대해서는 상반된 보고들이 있어왔으나 최근 이루어진 대규모의 메타분석에서는 그 우월성이 증명되었다⁷⁾. 또한 경도의 신기능 장애를 조기에 발견해내며^{8,9)} 사망률, 심혈관질환의 발생^{10,11)}, 당뇨병 전 단계로의 진행¹²⁾과 관련되어 있다는 보고들이 나오면서 그 사용이 증가되고 있는 추세이다.

언급한 바와 같이 노인인구를 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 혈청 Cystatin C의 농도와 사망률, 심혈관질환과의 관련성을 증명하였으나^{10,11)} 아직 제2형 당뇨병환자만을 대상으로 한 연구는 없는 상태이다. 이에 본 연구자들은 제2형 당뇨병환자에서 혈청 Cystatin C 농도를 측정하여 Cystatin C에 영향을 미치는 요인 및 다른 생체표지자들과

의 연관성을 분석하고, 심혈관질환을 예측하는데에 가치가 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2006년 6월부터 2008년 3월까지 가톨릭대학교 강남성모병원 내분비내과에 입원한 20세 이상의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. C-펩타이드 농도가 공복 시 0.6 ng/mL 이하 또는 자극 후 1.8 ng/mL 이하로 인슐린 분비가 저하되어 있으면서 글루타민산카르복실라제 항체나 IA-2 항체가 양성이거나 진단 시부터 인슐린 의존적이었던 환자 38명은 제1형 당뇨병으로 진단하고 제외하였다. 그 외에 임신성 당뇨병환자 3명, 만성췌장염이나 약물 유발성 당뇨병환자 4명, 신대체요법 중인 환자 2명을 제외한 후 총 520명을 대상으로 분석하였다.

2. 신체계측, 생화학적 검사 및 합병증 검사

신체검사를 통해 신장, 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레를 측정하고 이를 통해 체질량지수와 허리-엉덩이둘레비를 계산하였다. 문진과 의무기록 검색을 통해 당뇨병의 유병기간, 가족력, 흡연 여부를 조사하였다. 섬유소원(fibrinogen)은 응고법, 지단백(lipoprotein) (a)는 면역비탁법, 플라즈미노겐활성인자억제제-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)은 비색법을 이용해 측정하였다. 고감도 C반응성단백(high-sensitive CRP, hsCRP)은 Wako (Osaka, Japan)사의 kit를 이용하여 면역비탁법으로, 호모시스테인(homocysteine)은 HBI Co. (Anyang, Korea)사의 kit를 이용하여 효소법으로 측정하였다. Cystatin C는 HiSense™ Cystatin C kit (HBI Co., Anyang, Korea)를 이용하여 자동생화학분석기에서 라텍스응집 면역 비탁법으로 측정하였으며 측정 내 변이계수는 4.49%였다. 당뇨병성 망막병증은 안과 검진을 통해 비증식성 또는 증식성 망막병증이 있는 경우로 정의하였고 당뇨병성 말초신경병증은 전형적인 증상이 있거나 신경학적 검사(10 g 모노필라멘트 검사, 진동감각검사, 통각검사, 발목반사)에서 이상 소견을 보일 때 진단하였다. 심혈관질환은 과거에 협심증 또는 심근경색을 진단받고 치료 중이거나 관상동맥 컴퓨터단층촬영 또는 심혈관 조영술에서 50% 이상의 협착이 관찰되는 경우로 정의하였다¹³⁾. 대사증후군의 진단은 National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) 기준을 이용하였으나¹⁴⁾ 허리둘레는 아시아-태평양 지역의 기준인 남

자 90 cm, 여자 80 cm을 이용하였다. 경동맥 내막-중막 두께는 B-mode 초음파를 이용해 경동맥팽대부에서 1 cm 간격으로 네 지점에서 측정하여 최대치, 평균치와 plaque 유무를 기술하였다.

3. 심혈관질환 발생 위험도의 평가

향후 10년 동안의 심혈관질환 발생 위험을 예측하기 위해 프래밍험 위험지수¹⁴⁾와 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) engine¹⁵⁾을 사용하였다. 프래밍험 위험지수는 나이, 흡연 여부, 수축기혈압, 총 콜레스테롤 농도, 고밀도지단백콜레스테롤 농도 등의 위험 인자에 따라 점수화하여 위험도를 %로 표시하였다. UKPDS engine에 의한 위험도의 평가는 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간, 인종, 흡연 여부, 심방세동 여부, 당화혈색소 수치, 수축기혈압, 총 콜레스테롤 농도, 고밀도지단백콜레스테롤 농도를 UKPDS risk engine v2.0 (www.dtu.ox.ac.uk)에 입력하여 계산하였다. 이를 통해 전체 관상동맥질환, 치명적인 관상동맥질환, 뇌졸중, 치명적인 뇌졸중의 위험도를 각각 얻을 수 있었다.

4. 통계분석

모든 통계 분석은 SAS 프로그램 version 8.0 (SAS institute, NC)을 이용하였다. 왜곡 분포를 보이는 변수는 로그 변형하여 분석하였으며 대상자들의 특성은 평균 ± 표준편차 또는 %로 기술하였다. Cystatin C 농도와 심혈관질환 위험도는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. Cystatin C 농도의 사분위수에 따른 각 군의 특성 및 심혈관질환 발생 위험도 비교를 위해 GLM (general linear model)으로 분석하였고 다중비교는 Scheffe법을 이용하였다. Cystatin C 농도와 각 변수들과의 상관분석을 위해 Pearson, Spearman 상관분석 및 나이를 보정한 편상관분석을 시행하였고 다중선형회귀분석을 통해 Cystatin C 농도에 독립적으로 영향을 미치는 인자를 알아보았다. 이 때 변수의 선택은 후진제거법 (backward elimination)을 사용하였다. 심혈관질환의 유무에 따른 Cystatin C 농도의 비교는 t-test를 이용하였다. 결과 해석에 있어 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상자들의 임상적 특성

본 연구에 포함된 대상자 520명의 평균 나이는 62.0 ±

14.2세로 남성이 44%였고 당뇨병의 유병기간은 12.9 ± 10.2년이었다. 측정된 Cystatin C 값의 사분위수에 의해 네 군(Q1, quartile 1; Q2, quartile 2; Q3, quartile 3; Q4, quartile 4)으로 나누어 대상자들의 특성을 비교해 보았을 때 Cystatin C 농도가 높을수록 나이가 많았고 당뇨병의 유병기간이 길었으며 심혈관질환, 고혈압, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증 및 대사증후군의 유병률이 높았다. 허리둘레, 엉덩이둘레 및 그 비도 Cystatin C 농도가 높을수록 컸으나 각 군 간의 체질량지수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 크레아티닌, 미세단백뇨, 요산, 섬유소원, hsCRP, 호모시스테인, 지단백(a)와는 유의하게 비례 관계를 보였으며 혈색소, 당화혈색소, 고밀도지단백콜레스테롤과는 유의하게 반비례 관계를 보였다. 경동맥 내막-중막 두께와 plaque도 Cystatin C 농도와 밀접한 연관성을 보였으나 흡연 여부, 갑상선 호르몬 수치는 유의한 관련성을 보이지 않았다 (Table 1).

2. Cystatin C 농도와 다른 변수들과의 상관 관계

단순상관분석에서 Cystatin C는 나이 ($r = 0.342, P < 0.0001$), 당뇨병의 유병기간 ($r = 0.236, P < 0.0001$), 수축기혈압 ($r = 0.243, P < 0.0001$), 이완기혈압 ($r = 0.092, P = 0.034$), 허리둘레 ($r = 0.151, P = 0.003$), 엉덩이둘레 ($r = 0.149, P = 0.003$) 및 심혈관질환 ($r = 0.158, P = 0.0003$), 고혈압 ($r = 0.287, P < 0.0001$), 당뇨병성 망막병증 ($r = 0.196, P < 0.0001$), 당뇨병성 신경병증 ($r = 0.133, P = 0.003$), 대사증후군 ($r = 0.226, P < 0.0001$)의 존재와 양의 상관관계를 보였으며 신장 ($r = -0.102, P = 0.020$), 당뇨병의 가족력 ($r = -0.150, P = 0.001$)과는 음의 상관관계를 보였다. 생화학 검사와 생체표지자 중 혈청 크레아티닌 ($r = 0.829, P < 0.0001$), 미세단백뇨 ($r = 0.450, P < 0.0001$), 요산 ($r = 0.549, P < 0.0001$), 섬유소원 ($r = 0.358, P < 0.0001$), hsCRP ($r = 0.258, P < 0.0001$), 호모시스테인 ($r = 0.321, P < 0.0001$), 지단백(a) ($r = 0.155, P = 0.001$)와는 양의 상관관계를 혈색소 ($r = -0.402, P < 0.0001$), 당화혈색소 ($r = -0.170, P < 0.0001$), 고밀도지단백콜레스테롤 ($r = -0.181, P < 0.0001$)과는 음의 상관관계를 보였다. 경동맥 내막-중막 두께의 최대치 ($r = 0.179, P = 0.0002$), 평균치 ($r = 0.179, P = 0.0002$), plaque의 존재 ($r = 0.252, P < 0.0001$)도 유의한 상관관계를 보였다. 심혈관질환의 과거력이 있는 환자를 제외한 분석에서는 신장 및 이완기혈압을 제외한 모든 변수들의 상관관계가 유지되었다. 나이로 보정한 이후에도 혈압, 미세혈관 합병증, 대사증후군, 혈색소, 혈청 크레아티닌, 요산, 고밀도지단백콜레스테롤, 당화혈색소 및

Table 1. Baseline characteristics according to Cystatin C quartiles

Cystatin C (mg/L)	Q1 (n = 125) (< 0.82)	Q2 (n = 135) ($0.82 \leq, < 1.045$)	Q3 (n = 130) ($1.045 \leq, < 1.385$)	Q4 (n = 130) (≥ 1.385)	P
Age (years)	51.4 ± 12.0	60.2 ± 12.3*	65.0 ± 12.8**	70.8 ± 12.1**‡	< 0.0001
Sex (M/F)	42.4/57.6	46.7/53.3	49.2/50.8	37.7/62.3	0.540
DM duration (years)	9.0 ± 8.2	11.1 ± 9.0	14.2 ± 10.2*	17.2 ± 11.1**	< 0.0001
Height (cm)	162.3 ± 8.4	162.5 ± 9.1	161.8 ± 9.2	159.6 ± 8.0*	0.026
Weight (kg)	63.7 ± 12.8	63.0 ± 10.5	63.2 ± 12.6	62.1 ± 10.8	0.735
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.7	23.9 ± 3.5	24.1 ± 3.8	24.4 ± 3.8	0.715
WC (cm)	87.4 ± 11.5	87.7 ± 8.2	89.5 ± 10.1	92.3 ± 12.1**	0.004
HC (cm)	94.0 ± 8.2	92.5 ± 6.9	94.1 ± 6.4	95.7 ± 8.7†	0.039
WHR	0.93 ± 0.08	0.95 ± 0.07	0.95 ± 0.08	0.96 ± 0.09*	0.027
Systolic BP (mmHg)	113 ± 14	117 ± 15	116 ± 16	123 ± 16**‡	< 0.0001
Diastolic BP (mmHg)	72 ± 9	75 ± 9	72 ± 9	74 ± 10	0.058
Hypertension (no/yes)	66.1/33.9	57.0/43.0	41.9/58.1**	33.1/66.9**	< 0.0001
Family History (no/yes)	50.4/49.6	58.2/41.8	62.0/38.0	69.1/30.9*	0.003
Smoking (no/yes)	80.5/19.5	73.1/26.9	79.1/20.9	88.5/11.5	0.051
CAD (no/yes)	90.4/9.6	85.2/14.8	82.3/17.7	73.1/26.9**	0.0002
Retinopathy (no/yes)	66.1/33.9	58.0/42.0	51.6/48.4*	39.8/60.2**	< 0.0001
Neuropathy (no/yes)	78.2/21.8	66.9/33.1*	62.8/37.2*	59.1/40.9*	0.001
Metabolic syndrome (no/yes)	46.0/54.1	33.9/66.1	28.8/71.2*	19.2/80.8**	< 0.0001
Mean IMT (mm)	0.60 ± 0.14	0.69 ± 0.18*	0.77 ± 0.24**	0.77 ± 0.21*	< 0.0001
Maximal IMT (mm)	0.70 ± 0.20	0.82 ± 0.25*	0.95 ± 0.36**	0.95 ± 0.33**	< 0.0001
Plaque on carotid a. (no/yes)	79.6/20.4	60.5/39.5*	48.2/51.9*	45.4/54.6**	< 0.0001
TSH (mU/L)	2.15 ± 1.84	2.46 ± 3.55	2.47 ± 2.32	2.34 ± 1.87	0.724
Free T4 (ng/dL)	1.38 ± 0.30	1.33 ± 0.28	1.40 ± 0.41	1.35 ± 0.42	0.301
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ± 1.7	13.1 ± 1.7	12.4 ± 1.9**	11.3 ± 1.9**‡	< 0.0001
Serum creatinine (mg/dL)	0.83 ± 0.14	0.89 ± 0.15	1.01 ± 0.21*	1.66 ± 0.80**‡	< 0.0001
Uric acid (mg/dL)	4.2 ± 1.3	4.3 ± 1.2	4.8 ± 1.5*	6.6 ± 1.9**‡	< 0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	179.6 ± 44.3	171.9 ± 49.6	168.4 ± 40.1	166.3 ± 44.5	0.090
Triglyceride (mg/dL)	156.9 ± 132.8	146.9 ± 115.2	158.6 ± 123.0	159.1 ± 95.1	0.811
HDL-cholesterol (mg/dL)	47.9 ± 14.7	47.8 ± 15.8	44.7 ± 13.1	40.6 ± 12.6**	< 0.0001
LDL-cholesterol (mg/dL)	105.4 ± 35.8	96.0 ± 42.1	96.0 ± 35.1	96.6 ± 37.7	0.134
HbA1c (%)	9.94 ± 2.17	9.74 ± 2.53	9.26 ± 2.16	8.86 ± 2.23**	0.001
Log ACR	2.83 ± 1.32	2.64 ± 1.42	3.10 ± 1.46	4.44 ± 1.79**‡	< 0.0001
Fibrinogen (mg/dL)	283.8 ± 71.1	294.1 ± 85.8	305.0 ± 91.0	360.0 ± 98.3**‡	< 0.0001
Log hsCRP	-2.22 ± 1.42	-1.92 ± 1.70	-1.86 ± 1.70	-0.95 ± 1.92**‡	< 0.0001
Homocysteine (umol/L)	9.66 ± 3.35	10.30 ± 3.32	13.25 ± 9.91**	15.83 ± 7.85**‡	< 0.0001
Lipoprotein (a) (mg/dL)	23.3 ± 25.3	25.4 ± 26.5	28.1 ± 27.9	33.2 ± 32.2*	0.035
PAI-1 (ng/mL)	39.3 ± 25.3	39.6 ± 26.6	38.6 ± 26.4	41.7 ± 25.7	0.808

Data are expressed as mean ± SD or %. ACR, albumin-creatinine ratio; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HC, hip circumference; hsCRP, high-sensitive C-reactive protein; IMT, intima-media thickness; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; WHR, waist-hip ratio. * $P < 0.05$ vs Q1, † $P < 0.05$ vs Q2, ‡ $P < 0.05$ vs Q3.

미세단백뇨, 섬유소원, hsCRP, 호모시스테인, 지단백(a) 등의 생체표지자는 유의한 상관관계를 나타내었다(Table 2).

다중선형회귀분석을 통해 분석한 결과 Cystatin C에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 나이($\beta = 0.009$, $P < 0.0001$),

혈색소($\beta = -0.038$, $P = 0.0006$), 혈청 크레아티닌($\beta = 0.719$, $P < 0.0001$), 요산($\beta = 0.048$, $P = 0.0004$), hsCRP($\beta = 0.035$, $P = 0.0021$), 호모시스테인($\beta = 0.005$, $P = 0.0228$)이었다(Table 3).

Table 2. Correlation between Cystatin C and other variables

	All patients		CAD (-) patients		All patients *	
	r	P	r	P	r	P
Age	0.342	< 0.0001	0.298	< 0.0001		
Sex	0.034	0.444	0.015	0.756	-0.099	0.057
DM duration	0.236	< 0.0001	0.253	< 0.0001	0.082	0.191
Height	-0.102	0.020	-0.081	0.097	0.099	0.114
Weight	-0.017	0.706	-0.012	0.806	0.116	0.065
BMI	0.060	0.174	0.047	0.340	0.067	0.287
WC	0.151	0.003	0.132	0.017	0.068	0.280
HC	0.149	0.003	0.132	0.017	0.118	0.059
WHR	0.065	0.195	0.056	0.317	-0.027	0.672
Systolic BP	0.243	< 0.0001	0.233	< 0.0001	0.243	< 0.0001
Diastolic BP	0.093	0.035	0.091	0.061	0.119	0.057
Hypertension	0.287	< 0.0001	0.289	< 0.0001	0.206	< 0.0001
Family History	-0.150	0.001	-0.163	0.0008	-0.095	0.069
Smoking	-0.078	0.076	-0.056	0.247	0.059	0.257
CAD	0.158	0.0003			0.039	0.451
Retinopathy	0.196	< 0.0001	0.195	< 0.0001	0.171	0.001
Neuropathy	0.133	0.003	0.133	0.006	0.189	0.0003
Metabolic syndrome	0.226	< 0.0001	0.224	< 0.0001	0.142	0.006
Mean IMT	0.179	0.0002	0.182	0.0005	-0.027	0.668
Maximal IMT	0.179	0.0002	0.196	0.0002	-0.004	0.954
Plaque on carotid a.	0.252	< 0.0001	0.255	< 0.0001	0.030	0.567
TSH	0.030	0.492	0.040	0.415	-0.002	0.977
Free T4	-0.042	0.341	-0.047	0.335	-0.004	0.948
Hemoglobin	-0.402	< 0.0001	-0.390	< 0.0001	-0.358	< 0.0001
Serum creatinine	0.829	< 0.0001	0.839	< 0.0001	0.850	< 0.0001
Uric acid	0.549	< 0.0001	0.542	< 0.0001	0.573	< 0.0001
Total cholesterol	-0.021	0.638	0.003	0.957	-0.017	0.786
Triglyceride	0.055	0.211	0.036	0.454	0.051	0.415
HDL-cholesterol	-0.181	< 0.0001	-0.167	0.0005	-0.189	0.003
LDL-cholesterol	0.008	0.865	0.016	0.735	0.040	0.524
HbA1c	-0.170	< 0.0001	-0.147	0.002	-0.133	0.034
Log ACR	0.450	< 0.0001	0.450	< 0.0001	0.491	< 0.0001
Fibrinogen	0.358	< 0.0001	0.399	< 0.0001	0.341	< 0.0001
Log hsCRP	0.258	< 0.0001	0.255	< 0.0001	0.206	0.001
Homocysteine	0.321	< 0.0001	0.326	< 0.0001	0.258	< 0.0001
Lipoprotein (a)	0.155	0.001	0.174	0.0004	0.219	0.0004
PAI-1	0.006	0.899	-0.044	0.371	-0.0004	0.995

* Adjusted for age. ACR, albumin-creatinine ratio; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HC, hip circumference; hsCRP, high-sensitive C-reactive protein; IMT, intima-media thickness; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TSH, thyroid stimulating hormone; WC, waist circumference; WHR, waist-hip ratio.

Table 3. Variables independently associated with Cystatin C

	β	P	R ² (adjusted R ²)
Age	0.009	< 0.0001	
Hemoglobin	-0.038	0.0006	
Serum creatinine	0.719	< 0.0001	
Uric acid	0.048	0.0004	
Log hsCRP	0.035	0.0021	
Homocysteine	0.005	0.0228	
			0.786 (0.779)

hsCRP, high-sensitive C-reactive protein.

3. 심혈관질환 유무에 따른 Cystatin C 농도의 차이

심혈관질환의 과거력이 있는 군은 그렇지 않은 군에 비해 Cystatin C 농도가 유의하게 높았다 (1.33 ± 0.06 vs 1.18 ± 0.03 mg/L, $P = 0.039$) (Fig. 1). 그러나 나이, 체질량지수, 고혈압 유무 등 전통적인 위험인자를 보정한 이후에는 그 차이가 소실되었다. 그 외에 경동맥 내막-중막 두께 (평균치 0.79 ± 0.22 vs 0.69 ± 0.20 mm, $P = 0.001$; 최대치 1.00 ± 0.37 vs 0.83 ± 0.29 mm, $P = 0.001$), PAI-1 (45.0 ± 26.5 vs 38.7 ± 25.7 ng/mL, $P = 0.046$)도 두 군간에 유의한 차이를 나타내었다.

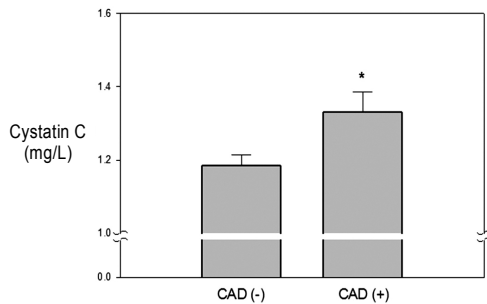


Fig. 1. Cystatin C values according to the history of CAD (coronary artery disease). Data are means \pm SE. * $P = 0.039$ vs CAD (-).

4. 심혈관질환 발생위험도

심혈관질환의 과거력이 없는 430명을 대상으로 향후 10년 동안의 심혈관질환 발생 가능성을 예측하기 위해 프래밍험 위험지수와 UKPDS engine을 이용하여 위험도를 계산하였다. Cystatin C 값의 사분위수에 의해 네 군으로 나누어 위험도를 비교해 보았을 때 Cystatin C 농도가 높을수록 프래밍험 위험지수 (3.3 ± 0.4 , 6.2 ± 0.6 , 7.6 ± 0.7 , $8.4 \pm 0.7\%$)와 UKPDS engine을 이용한 관상동맥질환 (13.1 ± 0.9 , 21.2 ± 1.6 , 26.1 ± 1.7 , $35.4 \pm 2.0\%$), 치명적 관상동맥질환 (8.6 ± 0.7 , 16.0 ± 1.5 , 20.5 ± 1.6 , $30.5 \pm 2.1\%$), 뇌졸중 (4.7 ± 0.6 , 12.6 ± 1.7 , 17.4 ± 1.8 , $32.6 \pm 2.8\%$), 치명적 뇌졸중 (0.5 ± 0.1 , 1.4 ± 0.2 , 2.0 ± 0.2 , $4.1 \pm 0.4\%$)의 위험도가 모두 통계적으로 유의하게 증가하였다 (Fig. 2). UKPDS engine에 의한 위험도의 경우 Q4에 해당하는 군은 나머지 세 군에 비해 모두 유의하게 높은 위험도를 나타내었으며 이는 나이를 보정한 이후에도 같은 양상을 보였다 (data not shown).

고 찰

신기능의 저하는 심혈관질환이나 사망률 증가의 위험 요인으로 알려져 있는데 이는 만성신부전에 다다른 환자뿐만

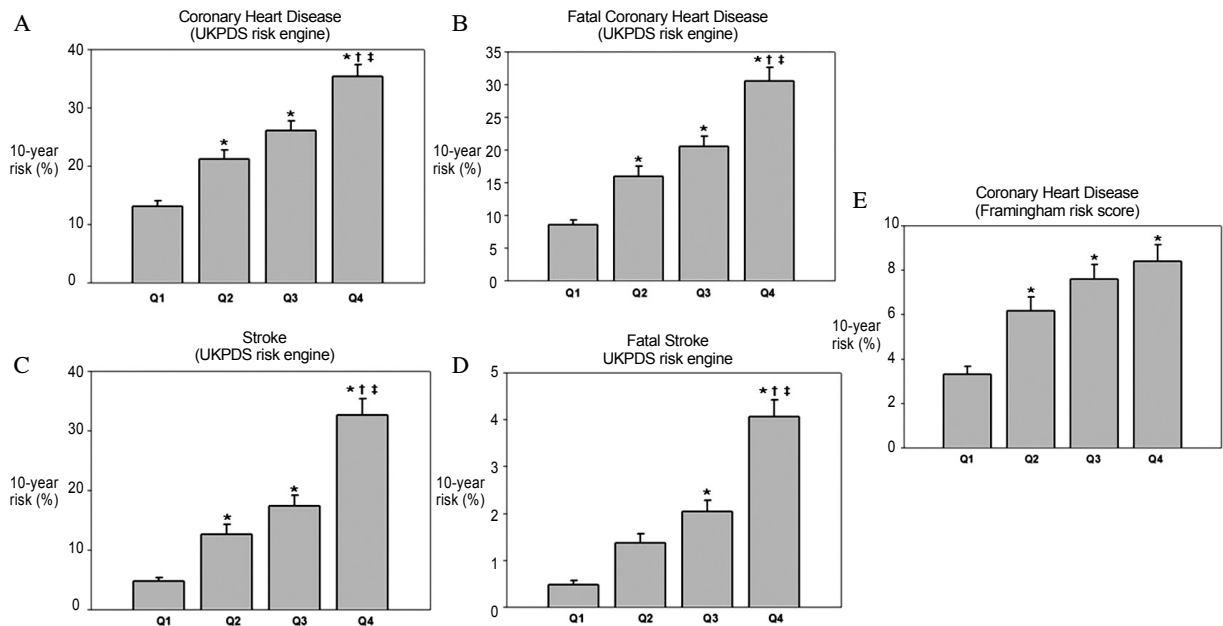


Fig. 2. 10-year risk of cardiovascular diseases estimated by UKPDS risk engine (A, B, C, D) and Framingham risk score (E), according to Cystatin C (mg/L) quartile (Q1 < 0.81, $0.81 \leq Q2 < 1.01$, $1.01 \leq Q3 < 1.33$, $1.33 \leq Q4$). Data are means \pm SE. * $P < 0.05$ vs Q1, † $P < 0.05$ vs Q2, ‡ $P < 0.05$ vs Q3.

아니라 경도나 중등도의 이상을 나타내는 환자에게도 해당 된다는 사실이 여러 연구에서 밝혀지고 있다^{5,16,17}. 그 이유에 대해서는 신기능 저하 자체가 전반적인 죽상경화화 및 혈관 손상을 반영하는 표지자일 뿐만 아니라, 또한 혈액학적 변화, 이상지혈증, 염증성 반응 등을 촉진하여 죽상경화를 더욱 악화시키는 원인이 된다는 것으로 설명하고 있으나 아직 정확한 기전은 알려지지 않았다^{8,19}. 이에 심혈관질환의 예측 및 예방을 위해 N-말단 전구-B형 나트륨이뇨 펩타이드 (Nt-proBNP), 섬유소원, 호모시스테인, hsCRP, 인터루킨-6 (interleukin-6), 알부민뇨, Cystatin C 등 혈액학적 스트레스, 혈전 생성, 염증성 반응, 신기능의 이상 등을 반영하는 생체표지자들의 역할에 대한 관심이 커지면서 최근 임상에서 사용이 증가되고 있다.

Cystatin C는 사구체 여과율을 대변할 수 있는 표지자로 1980년대에 처음 제안된 이후²⁰, 다양한 연구를 통해 기존의 방법들에 비해 장점을 가지고 있음이 알려졌다^{7,9}. 나이, 성별, 신장, 근육량, 영양 상태의 영향을 받지 않기 때문에 소아나 노인의 신기능 평가에 유용하며 특히 조기에 신기능 이상을 발견해내는 데에 예민하여 혈청 크레아티닌에 비해 우월한데 이는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 한 연구에서도 일치된 결과를 보였다^{8,9}. 최근 국내에서도 Cystatin C와 이를 이용하여 계산한 사구체 여과율이 혈청 크레아티닌을 이용해 계산한 사구체 여과율에 비해 제2형 당뇨병환자의 미세단백뇨를 예측하는데에 가치가 있다는 결과가 발표된 바 있다²¹. 본 연구 대상자들에서 혈청 크레아티닌 농도가 Cystatin C 삼사분위수까지는 정상 범위에 있다가 사사분위수에서 급격히 증가하는 것 역시 이러한 점을 시사한다. Cystatin C는 또한 노인^{10,11}, 관상동맥질환 환자^{22,23}, 심부전 환자²⁴ 등의 다양한 대상에서 심혈관질환과 사망을 예측하는 독립적인 표지자로 알려졌다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자만을 대상으로 하여 Cystatin C의 농도와 심혈관질환의 연관성을 관찰한 결과 기존에 심혈관질환을 진단받은 기왕력이 있는 군에서 Cystatin C 농도가 유의하게 상승되어 있음을 알 수 있었다. 또한 프래밍험 위험지수와 UKPDS engine을 통해 간접적으로 향후 관상동맥질환 및 뇌혈관질환의 발생 가능성을 예측해 보았을 때 현재의 Cystatin C 농도와 유의한 비례 관계를 보였으며 이는 나이로 보정한 이후에도 같은 양상을 보여 제2형 당뇨병을 가진 한국인에서도 미래의 심혈관질환을 예측하는 표지자로 Cystatin C가 가치를 가지고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 Cystatin C가 가장 높은 사사분위수에 해당하는 군은 나머지 세 군에 비해 위험도가 크게 증가하는 것으로 나타나 이

들에 대한 적극적인 관리의 필요성을 시사한다. 이러한 관련성이 단순히 Cystatin C가 신기능을 더 잘 반영하기 때문인지, 아니면 직접적인 독성 효과나 염증 반응과의 관련성 때문인지는 명확하지 않다. 하지만 사구체 여과율로 신기능을 보정한 이후에도 독립적으로 영향을 미치며, 섬유소원이나 hsCRP 등과 상관성을 보인다는 점을 고려할 때 후자의 가능성이 클 것으로 생각된다^{4,25-27}. 본 연구에서도 Cystatin C는 섬유소원, hsCRP, 호모시스테인, 알부민뇨 등의 생체 표지자와 상관관계가 있었으며 hsCRP와 호모시스테인은 다른 변수들을 보정한 후에도 독립적인 연관성을 보였다. 호모시스테인 농도는 신기능의 영향을 받으며 그 자체가 사구체 손상을 유발할 수 있다는 사실로 Cystatin C와의 관계를 일부 설명할 수 있을 것이다^{28,29}. 그 외에 요산, 혈압, 고밀도지단백콜레스테롤, 지단백 (a), 허리 둘레, 경동맥 내막-중막 두께 등과의 연관성은 Cystatin C와 심혈관질환의 관련성에 대사증후군, 인슐린저항성, 죽상경화증 등이 매개 인자로 작용할 가능성을 시사해 준다. 실제로 Servais 등³⁰은 대사증후군의 요소가 많을수록 Cystatin C의 농도가 높음을 관찰하여 보고하였다.

당뇨병의 유병 기간에 따른 Cystatin C 농도의 증가와 이에 비례하여 망막병증, 신경병증, 알부민뇨, 심혈관질환의 유병률이 증가하는 것은 질병 경과를 반영하는 것으로 해석할 수 있다. 혈색소와의 연관성 역시 신기능을 매개로 설명할 수 있을 것이다. 앞서 언급했듯이 일반적으로 Cystatin C는 나이, 성별, 신장 등의 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있으나 일부 연구에서는 상반되는 의견을 제시하기도 했다³¹. 저자들의 연구에서도 나이가 독립적으로 Cystatin C에 영향을 미치는 것으로 나타났는데 이것이 나이 자체 때문인지 아니면 노화에 따른 신기능의 저하 때문인지에 관한 논란에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 다만 일부 연구에서 성별, 흡연이나 갑상선기능과의 연관성을 보고한 것과 달리 본 연구에서는 이러한 인자들과의 유의성을 관찰할 수 없었다.

본 연구는 심혈관질환의 발생률을 관찰하는 대신 그 위험도를 간접적으로 계산한 단면연구였다는 점에서 제한점이 있다. 한편 프래밍험 위험지수는 당뇨병환자를 위해 만들어진 것이 아니며 인종에 따른 차이를 고려하지 못했기에 결과를 그대로 받아들이기에는 무리가 있을 수 있다. 또한 상대적으로 혈당 조절이 불량하고 유병 기간이 긴 입원 환자들을 대상으로 하였기 때문에 전체 당뇨병환자 집단과는 다른 특성을 보일 수 있어 이러한 점들을 보완하기 위해서는 전향적인 연구가 계획되어야 할 것이다.

결론적으로 Cystatin C는 한국인 제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환을 예측하는 표지자로 유용하며 가치가 있을 것으로 생각된다. 그러나 이러한 관련성의 정확한 기전 및 다른 생체표지자들과의 연관성을 밝혀내기 위해서는 향후 많은 연구가 이루어져야 할 것이며, 또한 실질적인 임상 적용을 위한 근거를 마련하기 위해서는 대규모 역학 연구가 동반되어야 할 것이다.

요 약

연구배경: 최근 연구들에 의하면 혈청 Cystatin C는 신기능의 이상을 반영하는 예민한 표지자일 뿐만 아니라 심혈관질환의 발생을 예측하는데에 도움이 되는 것으로 알려지고 있다. 본 연구는 제2형 당뇨병환자에서 Cystatin C와 다양한 생체표지자들 간의 연관성을 알아보고 심혈관질환의 위험도를 예측하는데에 유용성이 있는지를 알아보고자 계획되었다.

방법: 2006년 6월부터 2008년 3월까지 520명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 신체 계측과 심혈관질환의 위험 요인으로 알려진 생체표지자를 포함한 생화학 검사를 시행하였다. 향후 10년간의 관상동맥질환과 뇌졸중 발생의 위험도는 프래밍험 위험지수와 UKPDS engine을 이용해 계산하였다.

결과: Cystatin C와 유의하게 독립적인 연관성을 보였던 변수는 나이 ($\beta = 0.009, P < 0.0001$), 혈색소 ($\beta = -0.038, P = 0.0006$), 혈청 크레아티닌 ($\beta = 0.719, P < 0.0001$), 요산 ($\beta = 0.048, P = 0.0004$), log hsCRP ($\beta = 0.035, P = 0.0021$)와 호모시스테인 ($\beta = 0.005, P = 0.0228$)이었다. 미세단백뇨, 경동맥 내막-중막 두께, 섬유소원, 지단백(a)도 단순선형회귀분석에서는 Cystatin C와 상관성을 보였다. 관상동맥질환의 위험도는 Cystatin C 사분위수에 따라 프래밍험 위험지수로 $3.3 \pm 0.4, 6.2 \pm 0.6, 7.6 \pm 0.7, 8.4 \pm 0.7\%$ ($P < 0.0001$), UKPDS engine으로 $13.1 \pm 0.9, 21.2 \pm 1.6, 26.1 \pm 1.7, 35.4 \pm 2.0\%$ ($P < 0.0001$)로 유의한 비례 관계를 나타내었다.

결론: Cystatin C는 심혈관질환의 위험도와 관련된 다양한 생체표지자와 유의한 연관성을 보였다. 또한 계산된 심혈관질환 위험도와도 유의한 비례관계를 나타내었다. 이러한 결과는 Cystatin C가 제2형 당뇨병환자에서 미래의 심혈관질환을 예측하는 표지자로 유용하고 가치가 있음을 의미한다.

참 고 문 헌

1. Laakso M: *Hyperglycemia and cardiovascular disease*

in type 2 diabetes. Diabetes 48:937-42, 1999

2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ: *American Heart Association; American Diabetes Association: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 30:162-72, 2007*
3. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Ärnlöv J: *Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med 358:2107-16, 2008*
4. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA: *Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. Am J Med 121:50-7, 2008*
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: *Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351:1296-305, 2004*
6. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 38:1933-53, 1992*
7. Dharmidharka VR, Kwon C, Stevens G: *Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 40:221-6, 2002*
8. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M: *Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. Kidney Int 61:1453-61, 2002*
9. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Poon A, Jenkins MA, Ratnaik SI, Power DA, Jerums G: *The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. Diabet Med 24:443-8, 2007*

10. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C: *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med* 352:2049-60, 2005
11. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Satterfield S, Cummings SR, Newman AB, Fried LF: *Cystatin C and mortality risk in elderly: the health, aging, and body composition study. J Am Soc Nephrol* 17:254-61, 2006
12. Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Trevisan M: *Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes: the Western New York study. Diabetes Care* 30:1724-9, 2007
13. Larson DM, Messen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, Meland JT, Unger BT, Henry TD: *"False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA* 298:2754-60, 2007
14. 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* 285:2486-97, 2001
15. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR: *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond)* 101:671-9, 2001
16. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med* 134:629-36, 2001
17. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK: *Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. J Am Soc Nephrol* 13:745-53, 2002
18. Cerne D, Kaplan-Pavlovic S, Kranjec I, Jurgens G: *Mildly elevated serum creatinine concentration correlates with the extent of coronary atherosclerosis. Ren Fail* 22:799-808, 2000
19. Baigent C, Burbury K, Wheeler D: *Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet* 356:147-52, 2000
20. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A: *Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. Clin Biochem* 38:1-8, 2005
21. Lee BW, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ: *The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Res Clin Pract* 78:428-34, 2007
22. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson L, Wallentin L: *Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation* 110:2342-8, 2004
23. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D: *Plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. Clin Chem* 51:321-7, 2005
24. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, Siscovick D, Psaty BM, Sarnak MJ: *Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. J Am Coll Cardiol* 45:268-71, 2005
25. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L: *Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. Am J Med* 118:1416.e25-31, 2005
26. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG: *Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. Nephrol Dial Transplant* 22:1087-92, 2007
27. Ogawa Y, Goto T, Tamasawa N, Matsui J, Tando Y, Sugimoto K, Tomotsune K, Kimura M, Yasujima M,

- Suda T: *Serum cystatin C in diabetic patients: not only an indicator for renal dysfunction in patients with overt nephropathy but also a predictor for cardiovascular events in patients without nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 79:357-61, 2008*
28. Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, Liaugaudas G, Selhub J, Rosenberg IH: *Cystatin C as a determinant of fasting plasma total homocysteine levels in coronary artery disease patients with normal serum creatinine. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:2241-4, 1999*
29. Yi F, Li PL: *Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis. Am J Nephrol 28:254-64, 2008*
30. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis CI: *Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? Am J Med 121:426-32, 2008*
31. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, Zeeuw DD, Curhan GC, De Jong PE: *Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 65:1416-21, 2004*