

## 한국 성인에서 혈청 Cystatin C와 대사증후군 및 구성인자의 연관성

부산대학교 의과대학 내과학교실

김선영 · 송상현 · 전윤경 · 김지량 · 배정호 · 김상수 · 이수형 · 손석만 · 김인주 · 김용기 · 강양호

### Association of Serum Cystatin C with Metabolic Syndrome and Its Related Components in Korean Adults

Sun Young Kim, Sang Heon Song, Yun Kyung Jeon, Ji Ryang Kim, Jung Ho Bae, Sang Soo Kim, Soo Hyung Lee, Seok Man Son, In Ju Kim, Yong Ki Kim, Yang Ho Kang

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pusan National University

#### Abstract

**Background:** Serum cystatin C has been reported as a better marker than serum creatinine for estimation of kidney function and may be associated with cardiovascular disease. The aim of this study was to elucidate the association of serum cystatin C with metabolic syndrome (MS), a constellation of cardiovascular risk factors, and its related components and the usefulness of serum cystatin C for the cardiovascular risk assessment.

**Methods:** 1,468 healthy subjects (814 men and 655 women), who visited health promotion center of Pusan National University Hospital for routine medical checkup were included. MS was defined by modified, revised National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III criteria.

**Results:** Mean serum cystatin C value was  $0.87 \pm 0.17$  mg/L. In partial correlation analysis adjusted by age, sex and Glomerular Filtration Rate (GFR), cystatin C was associated with most of metabolic parameters and especially had significant positive correlation with waist circumference ( $r = 0.215$ ), triglyceride (TG) ( $r = 0.141$ ), diastolic blood pressure (BP) ( $r = 0.116$ ), and correlated negatively with high density lipoprotein (HDL) cholesterol ( $r = -0.152$ ) (all  $P < 0.001$ ). There were increasing trends of prevalence of MS with the increase of quartiles of cystatin C and as the number of MS components increased, cystatin C values significantly increased. Serum cystatin C was also significantly increased in MS ( $0.90 \pm 0.19$  mg/L vs.  $0.86 \pm 0.16$  mg/L). In stepwise multiple regression analysis including the components of MS, Waist circumference, diastolic BP, triglyceride, and HDL cholesterol were independent determinants of serum cystatin C, but with creatinine, only waist circumference was independent determinant.

**Conclusions:** Serum cystatin C was closely associated with MS and its related cardiovascular risk factors and might be useful as a tool of cardiovascular risk assessment. (KOREAN DIABETES J 32:409-417, 2008)

**Key Words:** Cardiovascular risk, Metabolic syndrome, Serum cystatin C

접수일자: 2008년 8월 12일, 통과일자: 2008년 9월 22일, 책임저자: 강양호, 부산대학교 의과대학 내과학교실

\*본 연구는 2007년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어짐.

## 서 론

혈청 cystatin C는 핵을 가진 모든 종류의 세포에서 합성 및 분비되는 cysteine protease inhibitors 족(family)에 속하는 저 분자(13 kD)단백질로서 세포에서의 합성 정도가 거의 일정하다<sup>1)</sup>. 이는 크기가 작아서 사구체로 자유롭게 여과되고 신세관 세포에 의해 거의 완전히 재흡수되어 결국 이화되기 때문에 혈류 내로는 다시 돌아가지는 않는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 이러한 특성으로 혈청 cystatin C는 혈청 크레아티닌보다 사구체여과율(Glomerular Filtration Rate, GFR)을 계산하는데 더 민감하고 정확하기 때문에 최근에는 신기능 평가에 더 우수한 인자로 부각되고 있다<sup>1-3)</sup>. 혈청 cystatin C는 근육량, 나이, 성별에 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있으나 최근에는 나이에 따른 사구체 여과율 감소에 비례하여 증가하는 것으로 보고되고 있고<sup>1)</sup> 특히 고령에서 신기능을 파악하는데 유용하다고 한다<sup>4)</sup>.

최근 보고에 의하면, Larsson 등<sup>5)</sup>은 고령의 남자를 대상으로 혈청 cystatin C가 당뇨병과 심혈관계질환이 있는 군에서 높게 나타나 심혈관계 위험도의 선별에 유용할 수 있을 것이라고 하였고, Ogawa 등<sup>6)</sup>은 당뇨병환자에서 혈청 cystatin C가 신증이 있는 군에서 신기능 이상을 알 수 있는 지표가 될 뿐만 아니라 신증이 없는 군에서도 심혈관계질환의 위험도와 연관성이 있다고 하였다.

대사증후군<sup>7)</sup>은 복부비만, 고중성지방혈증, 저high density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤혈증, 고혈압, 공복혈당 장애 등의 대사적 이상이 같이 나타나는 경우를 총칭하는 것으로 총 사망률 및 심혈관계질환과 연관된 사망률이 높다<sup>8,9)</sup> 여전히 사회적 문제가 되고 있고, 또한 신기능 장애가 발생할 위험도도 높다고 한다<sup>10,11)</sup>. 따라서 대사증후군에서 심혈관계 질환 또는 신기능 장애의 위험도 증가에 혈청 cystatin C가 관여할 것으로 추측할 수 있고, 대사증후군의 개별 구성질환인 고혈압<sup>12,13)</sup>이나 당뇨병성 신증<sup>6,14)</sup>과 cystatin C의 연관성에 대한 보고는 있으나 심혈관계 위험인자들을 포괄하는 개념인 대사증후군과 각 구성하는 인자들과의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 한국 성인에서 대사증후군 및 관련 심혈관계 위험인자들과 혈청 cystatin C의 연관성을 알아보고 대사증후군에서 심혈관계질환의 위험도를 예측하는 척도로서 혈청 cystatin C의 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 7월부터 12월까지 본원 건강검진센터에서 검진

을 받은 20세에서 70세 사이의 성인을 조사하여 급성 또는 만성 간염이 의심되는 경우(간효소 수치가 정상 기준치의 3배 이상, HBS Ag 또는 HCV Ab 양성), 급성 또는 만성 감염질환이 의심되는 경우(백혈구 수치가 10,000 cells/uL 이상 또는 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)가 10 mg/dL 이상), 만성 신질환이 의심되는 경우(혈청 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상) 등을 제외한 1,468명(남자 813명, 여자 655명)을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

키와 체중, 허리둘레 등의 신체계측과 혈압은 각각 표준화된 방법으로 측정하였고, 체질량지수(Body Mass Index, BMI)는  $\text{kg/m}^2$ 로 계산하였으며, 8시간 이상의 공복상태를 확인한 후, 혈액을 채취하여 혈구검사, 혈당, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyltransferase (GGT), 중성지방, hs-CRP 등을 측정하였다<sup>15)</sup>. 혈청 cystatin C는 latex agglutination test (Modular P800, Roche, Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다. 사구체 여과율은 다음과 같은 수정된 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 이용하여 계산하였다<sup>16)</sup>.

사구체 여과율(GFR)

$$= 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$$

대사증후군은 수정된 National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP)-III 기준으로 기존의 허리둘레 기준(남자  $\geq 102$  cm, 여자  $\geq 88$  cm) 대신 WHO에서 정한 아시아, 태평양 지역의 허리둘레 기준<sup>17)</sup>을 사용하였고 공복혈당도 2005년에 개정된 기준<sup>7)</sup>을 사용하여 (1) 복부비만: 허리둘레  $\geq 90$  cm (남자),  $\geq 80$  cm (여자), (2) 고중성지방혈증: 중성지방  $\geq 150$  mg/dL, (3) 저 HDL 콜레스테롤혈증:  $< 40$  mg/dL (남자),  $< 50$  mg/dL (여자) (4) 고혈압: 수축기혈압  $\geq 130$  mmHg 또는 이완기혈압  $\geq 85$  mmHg 이거나 항고혈압 약제를 복용하고 있는 경우 (5) 공복혈당장애: 공복혈당  $\geq 100$  mg/dL이거나 당뇨병 치료를 하고 있는 경우 등 5가지 중 3가지 이상 해당되는 경우로 정의하였다. 인슐린저항성의 지표인 homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)은 다음과 같은 공식으로 산출하였다.

HOMA-IR

$$= \text{공복인슐린} (\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당} (\text{mmol/L}) / 22.5$$

### 3. 통계 분석

자료의 처리는 SPSS for Windows version 13.0을 사용

하였다. 모든 자료는 평균  $\pm$  표준오차로 표시하였고 일부 유병률에 대한 통계결과는 퍼센트(%)로 표시하였다. 연속 변수의 분석은 unpaired student's t-test 또는 one way ANOVA test (with Student-Newman-Keuls test for post-hoc analysis)를 사용하였고 명목변수 분석은 Chai-square test를 사용하였다. 혈청 cystatin C와 대사적 지표의 상관관계는 나이와 성별을 보정한 Spearman 편상관분석을 이용하였고 정규 분포를 만족하지 못한 일부 연속변수(중성지방, 혈청 GGT, HOMA-IR)들은 로그(log)로 치환하여 분석하였다. 상관분석에서 연관성이 확인된 변수들을 이용하여 혈청 cystatin C에 영향을 주는 독립적 요인을 찾기 위해 단계적 다중회귀분석(stepwise multiple linear regression)을 시행하였다. P-values가 0.05미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 전체 대상자들의 임상적 특징

본 연구에 포함된 성인의 평균 나이는  $50.8 \pm 8.8$ 세(남자,  $50.7 \pm 9.0$ ; 여자,  $50.9 \pm 8.6$ )였다. 대사증후군의 빈도는 19.3% (남자, 20.4%; 여자, 18.0%)였고 제2형 당뇨병의 빈도는 5.4% (남자, 7.1%; 여자, 3.2%)였다. 평균 혈청 cystatin C는  $0.87 \pm 0.17$  mg/L이었고 남자( $0.92 \pm 0.17$  mg/L)에서 여자( $0.81 \pm 0.15$  mg/L)보다 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다( $P = 0.070$ ) (Table 1).

### 2. 혈청 Cystatin C와 대사적 지표의 상관관계

나이, 성별, 그리고 사구체 여과율을 보정한 편상관분석에서 혈청 크레아티닌( $r = 0.429$ ,  $P < 0.001$ ) 및 요산( $r = 0.317$ ,  $P < 0.001$ )과 가장 높은 양의 상관관계를 보였다. 대사증후군 구성인자 중에서는 허리둘레( $r = 0.215$ ,  $P < 0.001$ )와 가장 높은 양의 상관관계를 보였다.

**Table 1.** Characteristics of metabolic and laboratory parameters in total subjects

	Total	Men	Women	P value
Number (n)	1,468	813	655	
Age (year)	$50.8 \pm 8.8$	$50.7 \pm 9.0$	$50.9 \pm 8.6$	0.143
WC (cm)	$83.7 \pm 8.5$	$86.9 \pm 7.3$	$79.7 \pm 8.1$	0.005
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.4 \pm 3.4$	$24.7 \pm 2.7$	$24.1 \pm 4.0$	0.074
SBP (mmHg)	$124.7 \pm 16.0$	$126.3 \pm 14.4$	$122.7 \pm 17.6$	$< 0.001$
DBP (mmHg)	$77.2 \pm 11.0$	$80.3 \pm 10.2$	$73.4 \pm 10.7$	0.011
FBS (mg/dL)	$92.9 \pm 19.7$	$95.4 \pm 22.0$	$89.7 \pm 15.8$	$< 0.001$
Fasting Insulin ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	$5.36 \pm 3.72$	$5.69 \pm 3.90$	$4.95 \pm 3.43$	0.012
TG (mg/dL)	$122.4 \pm 70.3$	$135.7 \pm 76.6$	$105.9 \pm 57.6$	$< 0.001$
HDL-C (mg/dL)	$55.0 \pm 13.5$	$51.9 \pm 12.1$	$58.9 \pm 14.2$	$< 0.001$
AST (IU/L)	$25.4 \pm 12.9$	$27.2 \pm 15.4$	$23.1 \pm 8.4$	$< 0.001$
ALT (IU/L)	$26.5 \pm 20.4$	$30.7 \pm 23.1$	$21.2 \pm 14.9$	$< 0.001$
GGT (mg/dL)	$34.5 \pm 32.2$	$45.6 \pm 36.5$	$20.7 \pm 18.2$	$< 0.001$
WBC ( $\times 10^3$ cells/uL)	$6.16 \pm 1.73$	$6.56 \pm 1.84$	$5.66 \pm 1.45$	$< 0.001$
hs-CRP (mg/dL)	$0.16 \pm 0.54$	$0.21 \pm 0.69$	$0.11 \pm 0.21$	$< 0.001$
Cystatin C (mg/L)	$0.87 \pm 0.17$	$0.92 \pm 0.17$	$0.81 \pm 0.15$	0.070
Uric acid (mg/dL)	$5.4 \pm 1.4$	$6.1 \pm 1.2$	$4.5 \pm 0.9$	$< 0.001$
BUN (mg/dL)	$14.4 \pm 3.6$	$15.1 \pm 3.6$	$13.6 \pm 3.3$	$< 0.001$
Creatinine (mg/dL)	$0.86 \pm 0.15$	$0.95 \pm 0.11$	$0.74 \pm 0.99$	$< 0.001$
GFR (MDRD equation)	$90.3 \pm 13.6$	$90.6 \pm 13.1$	$89.9 \pm 14.3$	0.487
HOMA-IR	$1.28 \pm 1.13$	$1.39 \pm 1.21$	$1.14 \pm 1.01$	$< 0.001$
MS (%)	19.3	20.4	18.0	0.137*
T2DM (%)	5.4	7.1	3.2	0.001*

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, unless otherwise indicated. P values by independent samples t-test and chi-square test\*. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; GFR, glomerular filtration rate; GGT, gamma glutamyltransferase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; MDRD, modification of diet in renal disease; MS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; WBC, white blood cell; WC, Waist circumference.

0.001), 중성지방 ( $r = 0.141$ ,  $P < 0.001$ ), 이완기 혈압 ( $r = 0.116$ ,  $P < 0.001$ )과 유의한 양의 상관관계를 보였고 HDL 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 보였다( $r = -0.152$ ,  $P < 0.001$ ). Cystatin C는 공복혈당을 제외한 대부분의 대사증후군 구성인자들과 통계학적으로 유의한 연관성을 보였고 이 외에도 혈청 GGT ( $r = 0.209$ ,  $P < 0.001$ ), hs-CRP ( $r = 0.118$ ,  $P < 0.001$ )와 유의한 연관성을 보였다 (Table 2).

### 3. 혈청 Cystatin C와 대사증후군의 연관성

혈청 cystatin C를 전체 분포에 따라 4분위로 나누어 분석하였을 때 전체적으로 cystatin C가 증가함에 따라 대사증후군의 빈도가 높아지는 추세를 보였고 가장 높은 4분위 (23.3%)에서 가장 낮은 4분위 (14.3%)에 비해 유의하게 대사증후군의 빈도가 높았다 (Fig. 1A). 또한, 대사증후군 구

성인자 수가 증가함에 따라 혈청 cystatin C는 증가하는 추세를 보였고 구성인자 수가 3개 이상 ( $0.90 \pm 0.19$  mg/L)에서 0개 ( $0.84 \pm 0.15$  mg/L)에 비해 유의하게 cystatin C가 높았다 (Fig. 1B).

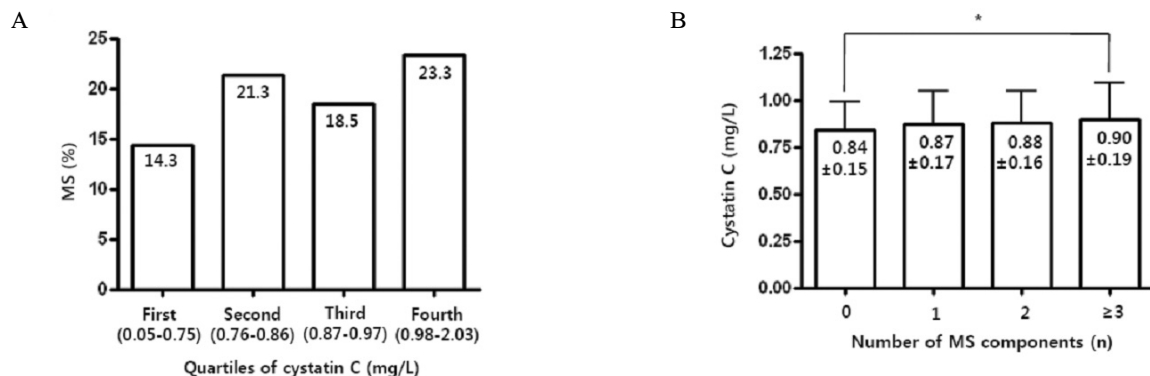
### 4. 나이, 대사증후군 및 연관된 질환 유무에 따른 혈청 Cystatin C의 비교

전체 연구에 포함된 성인 (20~70세)의 평균 나이 이상인 50~70세 군 (50대 38.7%, 60대 16.3%)을 고연령으로 간주하여 비교하였을 때 50세 이상 ( $0.91 \pm 0.18$  mg/L)에서 50세 미만 ( $0.83 \pm 0.14$  mg/L)에 비해 평균 혈청 cystatin C가 유의하게 높았고 대사증후군 ( $0.90 \pm 0.19$  mg/L)에서도 정상 ( $0.86 \pm 0.16$  mg/L)보다 유의하게 높았다. 대사증후군 관련 질환에 있어서는 복부비만 ( $0.89 \pm 0.18$  vs.  $0.86 \pm 0.16$  mg/L), 고중성지방혈증 ( $0.90 \pm 0.16$  vs.  $0.86 \pm 0.17$

**Table 2.** Partial correlation analyses of serum cystatin C with metabolic syndrome related parameters after adjustment for age, sex and GFR

Parameters	R	P	Parameters	R	P
WC	0.215	< 0.001	LogGGT	0.209	< 0.001
BMI	0.069	0.008	hs-CRP	0.118	< 0.001
SBP	0.078	0.003	Uric acid	0.317	< 0.001
DBP	0.116	< 0.001	Creatinine	0.429	< 0.001
LogTG	0.141	< 0.001	FBS	0.018	0.483
HDL-C	-0.152	< 0.001	LogHOMA-IR	0.082	0.002

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; GFR, glomerular filtration rate; GGT, gamma glutamyltransferase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; WC, Waist circumference.



**Fig. 1.** Associations of serum cystatin C with metabolic syndrome. Prevalence of metabolic syndrome according to the quartiles of serum cystatin C (A) and mean serum cystatin C levels according to the increase of the number of metabolic syndrome components (B). MS, metabolic syndrome; \*  $P < 0.001$ .

**Table 3.** Difference of serum cystatin C levels according to the age, metabolic syndrome, and metabolic syndrome related disorders

	Serum cystatin C		P value
Old Age	YES (808)	NO (660)	
≥ 50 years old	0.91 ± 0.18	0.83 ± 0.14	< 0.001
Central Obesity	YES (602)	NO (866)	
M; ≥90, F; ≥ 80 cm	0.89 ± 0.18	0.86 ± 0.16	0.008
HyperTG	YES (368)	NO (1,100)	
≥ 150 mg/dL	0.90 ± 0.16	0.86 ± 0.17	< 0.001
High BP	YES (556)	NO (912)	
≥ 130/85 mmHg	0.89 ± 0.18	0.85 ± 0.16	< 0.001
Low HDL-C	YES (274)	NO (1,194)	
M; < 40, F; < 50 mg/dL	0.88 ± 0.16	0.87 ± 0.17	0.193
IFG	YES (278)	NO (1,190)	
FBS ≥100 mg/dL	0.88 ± 0.19	0.87 ± 0.18	0.433
MS	YES (284)	NO (1,184)	
	0.90 ± 0.19	0.86 ± 0.16	0.004

Data are expressed as mean ± standard deviation, P values by independent samples t-test. BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IFG: Impaired fasting glucose; MS, metabolic syndrome; TG, triglyceride.

**Table 4.** Stepwise multiple regression analyses using the individual components of metabolic syndrome with or without serum creatinine as the independent variables and serum cystatin C as the dependent variable

Variables	Unstandardized coefficients	Standardized coefficients	P value
Without creatinine			
Age	0.005	0.268	< 0.001
Waist circumference	0.003	0.157	< 0.001
DBP	0.001	0.065	< 0.001
LogTG	0.000	0.063	< 0.001
HDL-C	-0.001	-0.091	< 0.001
With creatinine			
Creatinine	0.005	0.340	< 0.001
Age	0.005	0.235	< 0.001
Waist circumference	0.003	0.154	< 0.001

DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride.

mg/L), 고혈압 ( $0.89 \pm 0.18$  vs.  $0.85 \pm 0.16$  mg/L)에서 유의하게 높았다 (Table 3).

### 5. 혈청 Cystatin C에 영향을 미치는 독립변수

나이를 포함하여 대사증후군 관련 인자인 허리둘레, 체질량지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 공복혈당, HOMA-IR을 선택하여 단계적 다중회귀분석을 시행한 결과 허리둘레, 이완기 혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤이 cystatin C의 유의한 독립변수들로 나타났다. 그러나 크레아티닌을 같이 포함하여 분석하였을 때는 대사증후군 구성인자 중 허리둘레만 혈청 cystatin C의 유의한 독립변수였다 (Table 4).

## 고 찰

혈청 cystatin C는 이전에는 나이, 성별, 키, 신체 구성 등에 영향을 받지 않는 것으로 알려졌으나<sup>18-22)</sup>, 최근 대규모 임상 연구에서 고령, 남자, 과체중, 고신장, 흡연, 그리고 CRP와 같은 염증인자 등과 연관성이 있다고 보고하였고<sup>23)</sup>, 각 인종과의 연관성에 대해서는 알려진 바가 거의 없었지만 미국 제3차 국민건강영양조사(The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 자료를 이용한 혈청 cystatin C치는 인종에 따라 차이가 있는 것으로 나타났다<sup>24)</sup>. 본 연구에서 평균 혈청 cystatin C는  $0.87 \pm 0.17$  mg/L (남자,  $0.92 \pm 0.17$  mg/L; 여자,  $0.81 \pm 0.15$  mg/L)로 미국 자료 (전체, 0.85 mg/L; 남자, 0.88 mg/L; 여

자, 0.81 mg/L)와 비교하여 약간 높게 나타났는데<sup>24)</sup> 이는 본 연구는 대상이 20세 이상이고 미국 자료는 12세 이상이므로 연령에 의한 차이 또는 인종적 차이 때문으로 생각된다. 본 연구에서도 남자에서 여자보다 cystatin C치가 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다.

혈청 cystatin C는 역시 본 연구에서도 신기능 저하에 따라 증가할 수 있는 혈청 크레아티닌 및 요산치와 가장 높은 연관성을 보였다. Cystatin C와 대사증후군의 연관성에 대한 보고는 많지 않으나 최근 2007년 Retnakaran 등<sup>25)</sup>은 나이가 10~19세인 230명의 캐나다 토착민 아동을 대상으로 cystatin C와 대사증후군의 연관성을 조사하였는데 이 연구에서 나이, 성별, 사구체여과율을 보정한 cystatin C는 허리둘레, 체질량지수, 수축기혈압, 중성지방, 랩틴 등과 유의한 양의 상관관계(all,  $r \geq 0.18$ ,  $P < 0.05$ )를 보였고, HDL 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계( $r = -0.21$ ,  $P = 0.0023$ )를 보였다. 본 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였는데 역시 나이, 성별, 사구체여과율을 보정하여 분석한 혈청 cystatin C는 허리둘레( $r = 0.215$ ), 중성지방( $r = 0.141$ ), 이완기 혈압( $r = 0.116$ )과 유의한 양의 상관관계, 그리고 HDL 콜레스테롤과 음의 상관관계( $r = -0.152$ )를 보였고 공복혈당을 제외한 대부분의 대사증후군 구성인자와 유의한 연관성이 있었다. 부가적으로 본 연구에서는 최근 대사증후군과 연관성이 높은 것으로 보고되고 있는 혈청 GGT<sup>26)</sup>( $r = 0.209$ ), 염증인자인 hs-CRP( $r = 0.118$ )와도 통계학적 유의성이 관찰되었다. 2008년 Servais 등<sup>27)</sup>은 935명의 지질이상혈증이 있는 프랑스인을 대상으로 연구를 시행하여 대사증후군에서 혈청 cystatin C가 유의하게 증가되어 있음(대사증후군,  $0.86 \pm 0.23$ ; 대조군,  $0.79 \pm 0.20$  mg/L,  $P < 0.0001$ )을 보고하였다. 본 연구에서도 역시 혈청 cystatin C가 증가함에 따라 대사증후군의 빈도도 높아지는 것으로 나타났고 대사증후군 구성인자 수가 많아질수록 cystatin C치는 유의하게 증가하였으며 대사증후군에서 유의한 증가가 관찰되었다.

본 자료에서 혈청 cystatin C는 전체적으로 대사증후군 구성인자 질환군에서 증가되어 나타났고, 특히 50세 이상군, 복부비만군, 고중성지방혈증군, 고혈압군, 그리고 대사증후군에서 유의하게 높게 나타났는데 그 이유로 가능성이 있는 기전으로는 먼저, 대사증후군을 구성하고 있는 질환들 및 인슐린저항성이 각각 신기능의 저하와 연관성이 있는 것으로 알려져 있으므로<sup>12,13,28-31)</sup> 신기능 장애를 잘 반영할 수 있는 cystatin C가 증가할 수 있고 따라서 각 질환의 집합체인 대사증후군에서도 신기능 장애<sup>32)</sup>와 이와 관련된 심혈관질환

들의 위험도가 높기 때문에 cystatin C는 이를 반영하는 것으로 생각된다. 또한 1998년 WHO<sup>33)</sup>에서 처음으로 대사증후군을 정의할 때 신기능 저하 및 심혈관계 위험도와 밀접한 관련이 있는 미세단백뇨(microalbuminuria)가 대사증후군의 구성인자로 포함되어 있었던 것을 고려하면 대사증후군은 신기능저하와 밀접한 연관성을 가지는 것으로 생각되고 향후 미세단백뇨와 혈청 cystatin C의 연관성에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 두 번째로, cystatin C는 산화스트레스(oxidative stress)와 연관이 있고<sup>34)</sup> 산화스트레스 유도성 세포 사멸을 막아주는 항산화 효과를 가지고 있어서<sup>35)</sup> 산화스트레스가 증가되어 있는 대사증후군 및 관련 질환들에서 수치가 증가되어 나타날 수 있다<sup>36)</sup>. 본 연구에서 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레, 이완기 혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤 등이 혈청 cystatin C의 유의한 독립변수들로 나타나서 Servais 등<sup>27)</sup>의 연구와 유사성을 보였지만 크레아티닌을 같이 포함하여 분석하였을 때는 허리둘레만 유의한 독립변수였다. 따라서 허리둘레는 본 연구뿐만 아니라 이전 연구<sup>25,27)</sup> 모두에서 유의한 독립변수로 나타나는 특징을 보였다.

본 연구에서는 대사증후군의 기준으로 가장 최근 발표되어 사용되고 있는 International Diabetes Federation (IDF) 가이드라인<sup>37)</sup> 대신에 수정된 NCEP ATP III 가이드라인을 이용하여 분석하였는데 그 이유로 복부비만이 구성인자로 반드시 포함되는 IDF 기준에 비해서 NCEP ATP III 기준이 비만을 제외한 다른 인자들로 구성되는 대사증후군을 조기에 파악하는데 더 유용성이 높을 것으로 생각되고 이는 이전 국내 연구<sup>38,39)</sup>에서도 한국 성인에서 NCEP ATP III 기준이 심혈관질환과 더 밀접한 연관이 있는 것으로 보고된 바 있어 수정된 NCEP ATP III 기준을 이용하였다. 또한 허리둘레 기준으로 본 연구에서는 일반적인 아시아, 태평양 지역 허리둘레 기준(남자 90 cm 이상, 여자 80 cm 이상)을 사용하였으나 최근 국내 연구<sup>40)</sup>에서 한국인의 복부비만에 대한 허리둘레 기준치를 남자 90 cm 이상, 여자 85 cm 이상으로 할 때 가장 적절한 것으로 보고하여 이 수치가 한국 기준으로 확립된다면 향후 부가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 건강검진센터를 방문한 수검자를 대상으로 한 단면적 연구이므로 연구 결과의 인과적 관계를 알 수 없고, 대상 성인의 흡연력, 음주력 및 약제 복용력 등에 대한 자료를 확보하지 못하여 이들 변수가 cystatin C에 미치는 영향이 반영되지 못했다는 점을 들 수 있겠고 특히 HDL 콜레스테롤의 경우 편상관 분석에서는 cystatin C와

통계학적 유의성을 보였으나 저HDL 콜레스테롤군에서 혈청 cystatin C가 증가되어 있었지만 통계학적 유의성을 보이지는 못한 점 등에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

결론적으로, 혈청 cystatin C는 한국 성인에서 대사증후군 및 이와 연관된 심혈관계질환으로 복부비만, 고혈압, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 등과 연관성이 높았고 특히 허리둘레는 유의한 독립변수로 나타났다. 그러므로 대사증후군 및 신기능 장애, 심혈관계질환의 위험도를 예측할 수 있는 부가적인 인자로서 유용할 수 있을 것으로 생각되고, 이에 대해서는 향후 전향적인 연구를 포함한 많은 임상적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구 배경:** 혈청 cystatin C는 핵을 가진 모든 종류의 세포에서 합성 및 분비되는 저 분자 단백질로서 사구체로 자유롭게 여과되고 신세관 세포에 의해 거의 완전히 재흡수되어 이화되는 특성으로 혈청 크레아티닌보다 사구체 여과율을 계산하는데 더 민감하고 정확하기 때문에 최근에는 신기능 평가에 더 우수한 인자로 부각되고 있다. 최근에는, 당뇨병과 심혈관계질환에서 높게 나타나 심혈관계 위험도 증가와 연관성이 있을 것으로 보고되고 있으나 심혈관계 위험인자들을 포괄하는 개념인 대사증후군과 각 구성하는 인자들과의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구는 한국 성인에서 대사증후군 및 관련 심혈관계 위험인자들과 혈청 cystatin C의 연관성과 심혈관계질환의 위험도 예측에 대한 혈청 cystatin C의 유용성을 알아보고자 하였다.

**방법:** 2007년 7월부터 12월까지 본원 건강검진센터에서 검진을 받은 20세에서 70세 사이의 성인을 조사하여 급성 또는 만성 간염, 감염질환, 신질환이 의심되는 경우를 제외한 1,468명(남자 813명, 여자 655명)을 대상으로 하였다. 키와 체중, 허리둘레 등의 신체계측과 혈압을 측정하였고 체질량지수를 계산하였으며 혈구검사와 혈당, 혈청 간 효소, 지질 검사를 포함한 생화학적 검사, 그리고 기타 임상지표들을 검사하였다. 대사증후군 정의는 수정 및 개정된 NCEP ATP-III 기준(허리둘레: 남자,  $\geq 90$  cm; 여자,  $\geq 80$  cm, 공복혈당:  $\geq 100$  mg/dL)으로 하였다.

**결과:** 평균 혈청 cystatin C는  $0.87 \pm 0.17$  mg/L이었고 남자( $0.92 \pm 0.17$  mg/L)에서 여자( $0.81 \pm 0.15$  mg/L)보다 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다( $P = 0.070$ ). 나이, 성별, 사구체 여과율을 보정한 편상관분석에서 허리둘레( $r = 0.215$ ,  $P < 0.001$ ), 중성지방( $r = 0.141$ ,  $P < 0.001$ ), 이

완기 혈압( $r = 0.116$ ,  $P < 0.001$ )과 유의한 양의 상관관계를 보였고 공복혈당을 제외한 대부분의 대사증후군 구성인자들과 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다. HDL 콜레스테롤과는 유의한 음의 상관관계를 보였다( $r = -0.152$ ,  $P < 0.001$ ). 혈청 cystatin C를 4분위로 나누어 분석하였을 때 cystatin C가 증가함에 따라 대사증후군의 빈도가 높아지는 추세를 보였고 가장 높은 4분위(23.3 %)에서 가장 낮은 1분위(14.3 %)에 비해 유의하게 대사증후군의 빈도가 높았다. 대사증후군 구성인자 수가 증가함에 따라 혈청 cystatin C는 증가하는 추세를 보였고 구성인자 수가 3개 이상( $0.90 \pm 0.19$  mg/L)에서 0개( $0.84 \pm 0.15$  mg/L)에 비해 유의하게 cystatin C가 높았다. 대사증후군 구성인자들을 포함하여 단계적 다중회귀분석을 시행하였을 때 허리둘레, 이완기 혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤이 cystatin C의 유의한 독립변수들로 나타났으나 크레아티닌을 포함하여 분석하였을 때는 허리둘레만 유의한 독립변수였다.

**결론:** 혈청 cystatin C는 한국 성인에서 대사증후군 및 이와 연관된 심혈관계질환으로 복부비만, 고혈압, 고중성지방혈증, 저HDL 콜레스테롤혈증 등과 연관성이 높았고 특히 허리둘레는 유의한 독립변수였다. 따라서 대사증후군 및 신기능 장애, 심혈관계질환의 위험도를 예측할 수 있는 유용한 인자가 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Tanaka A, Suemaru K, Araki H: A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci* 105:1-5, 2007
2. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699-707, 2002
3. Dharnidharka 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
4. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, Hasegawa H, Inoue T, Murase M, Yasukawa M, Araki H: Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit* 29:261-4, 2007
5. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S:

- Serum cystatin C is associated with other cardiovascular risk markers and cardiovascular disease in elderly men. Int J Cardiol* 125:263-4, 2008
6. 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* 2008 79:357-61, 2008
  7. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: *American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation* 112:2735-52, 2005
  8. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA* 288: 2709-16, 2002
  9. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR: *Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation* 110:1245-50, 2004
  10. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med* 140:167-74, 2004
  11. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, Batuman V, Lee CH, Whelton PK, He J: *Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. Nephrol Dial Transplant* 22:1100-6, 2007
  12. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J: *Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. Hypertens Res* 26:895-9, 2003
  13. Rodilla E, Costa JA, Pérez Lahiguera F, González C, Miralles A, Pascual JM: *Cystatin C and other cardiovascular markers in hypertension. Med Clin (Barc)* 130:1-5, 2008
  14. 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
  15. Kang YH, Min HK, Son SM, Kim IJ, Kim YK: *The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. Diabetes Res Clin Pract* 77:306-13, 2007
  16. Levy AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS: *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol* 11(abstr):A0828, 2000
  17. WHO Expert Consultation: *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet* 363:157-63, 2004
  18. Finney H, Newman DJ, Price CP: *Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. Ann Clin Biochem* 37(Pt 1):49 -59, 2000
  19. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP: *Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child* 82:71-5, 2000
  20. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A: *Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. Scand J Clin Lab Invest* 59:587-92, 1999
  21. Sjöström P, Tidman M, Jones I: *Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. Scand J Clin Lab Invest* 65:111-24, 2005
  22. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, Grubb A: *Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta*



- 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 57:463-70, 1997
23. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, 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
24. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J: *Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis* 51:385-94, 2008
25. Retnakaran R, Connelly PW, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ: *Cystatin C is associated with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Aboriginal youth. Pediatr Nephrol* 22:1007-13, 2007
26. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS: *Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:127-33, 2007
27. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C: *Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? Am J Med* 121:426-32, 2008
28. 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* 65:1870-6, 2004
29. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: *Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int* 58:293-301, 2000
30. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S: *Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. Diabetes* 51:1226-32, 2002
31. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J: *Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults J Am Soc Nephrol* 14:469-77, 2003
32. Kurella M, Lo JC, Chertow GM: *Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol* 16:2134-40, 2005
33. 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* 15:539-53, 1998
34. Koçak H, Oner-Iyidoğan Y, Gürdöl F, Koçak T, Esin D: *The relation between serum MDA and cystatin C levels in chronic spinal cord injury patients. Clin Biochem* 38:1034-7, 2005
35. Nishiyama K, Konishi A, Nishio C, Araki-Yoshida K, Hatanaka H, Kojima M, Ohmiya Y, Yamada M, Koshimizu H: *Expression of cystatin C prevents oxidative stress-induced death in PC12 cells Brain Res Bull* 67:94-9, 2005
36. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H: *The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. Med Sci Monit* 14:CR97-101, 2008
37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: *The metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet* 366:1059-62, 2005
38. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J: *International Diabetes Federation: Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. Metabolism* 56:552-8, 2007
39. Yoon YS, Lee ES, Park C, Lee S, Oh SW: *The new definition of metabolic syndrome by the international diabetes federation is less likely to identify metabolically abnormal but non-obese individuals than the definition by the revised national cholesterol education program: the Korea NHANES study. Int J Obes (Lond)* 31:528-34, 2007
40. 이상엽, 박혜순, 김선미, 권혁상, 김대영, 김대중, 조금주, 한지혜, 김성래, 박철영, 오승준, 이창범, 김경수, 오상우, 김용성, 최웅환, 유형준: *한국인의 복부비만 기준을 위한 허리둘레 분별점. 대한비만학회지* 15:1-9, 2006