

## 당화알부민의 검사수행능력 및 혈액투석 중인 당뇨병 환자에서의 임상적 유용성

박해일<sup>1</sup> · 김영식<sup>1</sup> · 이제훈<sup>1</sup> · 김용구<sup>1</sup> · 신석준<sup>2</sup>

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup> · 내과학교실<sup>2</sup>

### Performance Characteristics of Glycated Albumin and Its Clinical Usefulness in Diabetic Patients on Hemodialysis

Hae-il Park, M.D.<sup>1</sup>, Yeong Sic Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jehoon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yonggoo Kim, M.D.<sup>1</sup>, and Seok Joon Shin, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background :** The HbA1c has been considered to underestimate glucose level in diabetic patients on hemodialysis, therefore, glycated albumin (GA) was recently introduced to assess the glycemic control for those cases. We evaluated the performance of GA assay kit of Lucica GA-L (Asahi Kasei Pharma Co., Japan) and compare it with HbA1c for estimating glucose levels.

**Methods :** Tests for precision, linearity and interference were performed and reference interval was determined. Thirty eight of non-hemodialysis and seventy of hemodialysis patients were recruited, whose glucose levels of three-, two- and one-month prior to this study were available for calculating weighted means of glucose (WMGs). The correlation coefficients and the slopes of regression equation between WMG and HbA1c or GA were compared between two groups. Multiple linear regression analyses were used to determine significant predictor for HbA1c and GA.

**Results :** Total CV was 2.2% at concentration of 13.7% and 2.8% at 24.6%. The dilution curve between 15.7% and 62.1% was linear. Reference intervals were 10.0% to 16.5% for male and 11.4% to 17.6% for female. The correlation coefficients between WMG and GA were 0.682-0.713 in hemodialysis and 0.640-0.677 in non-hemodialysis. Those between WMG and HbA1c were 0.568-0.625 in hemodialysis and 0.735-0.783 in non-hemodialysis. The slopes of regression equation between GA and WMG in hemodialysis were 0.080-0.090 and 0.130-0.147 in non-hemodialysis. Those between HbA1c and WMG in hemodialysis were 0.012-0.014 and 0.029-0.032 in non-hemodialysis. GA was not influenced by hemodialysis status while HbA1c was.

**Conclusions :** The claimed performance characteristic of Lucica GA-L were verified. WMG were better reflected by GA rather than HbA1c in patients on hemodialysis. (*Korean J Lab Med* 2009;29:406-14)

**Key Words :** Glycated albumin, HbA1c, Glucose, Hemodialysis, Diabetes mellitus

## 서 론

Received : July 25, 2008  
Revision received : August 24, 2009  
Accepted : August 24, 2009

Corresponding author : Jehoon Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62 Yoidodong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel : +82-2-3779-1297, Fax : +82-2-3779-2285  
E-mail : lyejh@catholic.ac.kr

Manuscript No : KJLM2152

당뇨병 환자에서 합병증의 발생의 가능성을 감소시키고 예후를 증진시키기 위해서는 철저한 혈당조절이 필수적이다. Diabetes Control and Complications Trial, Kumamoto Study와 U.K Prospective Diabetes Study를 통해 당뇨병성 미세혈관병증의 발생과 진행을 방지하기 위한 인슐린과 경구 혈당 강하제 치료가 확립되었고 여기에는 HbA1c가 이전 2-3개월 동

안의 평균 혈당을 반영하는 지표로써 쓰이고 있다[1-5]. 최근에는 혈당조절이 당뇨병증으로 이미 혈액투석을 받게 된 환자에서도 생존기간과 예후에 영향을 주거나 당뇨병이 없는 만성 신질환 환자들에서도 HbA1c가 사망률과 연관이 있다는 사실이 알려져 혈당조절이 강조되고 있다[6-9]. 그런데 혈액투석을 받는 환자에서는 만성신부전의 상태, 혈액투석과정, 잦은 채혈 등으로 적혈구의 수명이 감소하고 적혈구생성인자의 투여 등으로 인한 망상적혈구의 생성으로 인해 HbA1c가 낮게 측정되는 경향이 있어[10-13] 혈당조절도를 제대로 반영하지 못한다는 연구 결과들이 있다[14-17]. 그러나 당화알부민은 짧은 반감기로 인해 혈당의 증감을 HbA1c보다 앞서 반영하며 적혈구의 수명에 영향 받지 않아 만성신부전환자의 혈당조절 지표로서 유용하다고 평가되고 있다[11, 13, 18-21]. 당화알부민의 측정법으로는 크로마토그래피, thiobarbituric acid colorimetry, 면역화학적 분석 등이 있었으나 분석에 오랜 시간이 소요되고 정밀도도 좋지 않아[22-26] 임상검사실에서 사용하기에는 어려웠다. 근래에 개발된 시약은 알부민 특이 단백분해효소와 ketoamine 산화효소로 당화알부민을 측정하고 bromocresol green (BCG)로 총 알부민을 측정하여 당화알부민의 분율을 계산하였으나 이후에는 당화아미노산 제거단계가 추가되고 bromocresol purple (BCP)로 알부민을 측정하는 방법으로 개선되었다[27-29].

저자들은 그러한 원리를 이용한 당화알부민 시약 Lucica GA-L (Asahi Kasei Pharma Co., Tokyo, Japan)의 검사 수행능을 평가하고 혈액투석 환자들에서 당화알부민과 혈당, HbA1c와의 관계를 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 당화알부민의 검사 수행능

#### 1) 정밀도

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP5-A2 [30]을 참고하여 저농도와 고농도의 정도관리물질(Asahi Kasei Pharma Co., Tokyo, Japan) 각각을 10일 동안, 1일 2회, 1회 2번씩 반복 측정하여 검사차레내 변이계수(within-run CV), 검사차레 간 변이계수(between-run CV), 검사일 간 변이계수(between-day CV), 총 변이계수(total CV)를 구하였다. 허용정밀도(allowable imprecision)은 2.6% [31]로 하였다.

#### 2) 직선성

직선성의 검증은 CLSI EP6-A를 참고하여 시행하였다[32].

HbA1c를 검사한 환자 검체 중 당화알부민이 최고값과 최저값을 갖는 검체를 각각 1개씩 선택하고 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 부피비율로 혼합하여 5단계 농도 수준으로 만들어 각각 4회 측정하였다. 직선성 여부의 판정을 위한 허용오차(allowable bias)는 2.9% [31]로 하였다.

#### 3) 간섭물질의 영향

CLSI EP7-A2 [33]을 참조하여 빌리루빈, 혈색소, 지질에 의한 간섭현상을 평가하였다. 빌리루빈 400 mg/dL, 혈색소 10,000 mg/dL (International Reagent Corp., Kobe, Japan), IntraLipose 10,000 mg/dL (Green Cross, Yongin, Korea)을 혼합된(pooled) 환자 검체에 1:19의 부피비율로 첨가하여 간섭물질의 농도가 각각 20 mg/dL, 500 mg/dL, 500 mg/dL인 검체를 제조하였다. 간섭물질을 첨가한 검체와 첨가하지 않은 검체 7개에서 측정된 당화알부민의 %차이([간섭물질 첨가검체-대조검체]/대조검체)를 총허용오차(allowable total error) 7.2% [31]와 비교하는 one-sample t test를 시행하였다.

#### 4) 혈장과 혈청에서 측정한 당화알부민

HbA1c의 범위를 고려하여 임의로 선택한 환자 9명의 EDTA 혈장과 serum separator tube (SST) 혈청에서 각각 1회 측정된 당화알부민의 %차이([혈장-혈청]/혈청)를 총허용오차(allowable total error) 7.2% [31]와 비교하는 one-sample t test를 시행하였다.

#### 5) 참고치

참고치는 CLSI C28-A2을 참고하여 설정하였다[34]. 대상 검체는 외래에 내원한 환자로서 당뇨병 진단을 받은 적이 없고 경구용 혈당강하제나 인슐린을 투여 받고 있지 않은 20세 이상의 남성 60명과 여성 60명의 SST 혈청으로 하였다. 측정된 당화알부민의 2.5-97.5 percentile에 해당하는 범위를 구하였다.

### 2. 당화알부민의 검사의 임상적 유용성

#### 1) 대상

2008년 1월 2일부터 2월 28일까지의 기간 동안, 가톨릭대학교 인천성모병원과 성빈센트병원의 신장내과와 내분비내과 외래에 내원하여 EDTA 진공채혈관과 SST 검체가 동시에 채혈된 환자들을 대상으로 하였다. Laboratory Information System (LIS) 조회를 통해, 이들 중 1개월 전( $\pm 2$ 일), 2개월 전( $\pm 2$ 일), 3개월 전( $\pm 2$ 일)에 측정된 혈당 결과(각각 Glc1, Glc2, Glc3)가

존재하는 경우를 선택하고 상병명 조회에서 만성신부전이 없는 것으로 확인된 38명은 '비투석군'으로, 혈액투석을 받는 70명은 '혈액투석군'으로 할당하였다. 환자들로부터 검체 이용에 대한 서면 동의를 받았으며 연구의 계획과 진행은 가톨릭대학교 임상시험심사위원회(IRB)가 승인하였다.

## 2) 검사의 시행

대상자들의 검체는 5 mL SST (Vacurette tube, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria)와 3 mL EDTA 채혈관(Vacurette tube, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria)을 이용하여 8시간 이상의 공복 뒤에 채혈되었다. 혈액투석 환자의 채혈은 투석 직전에 이루어졌다. HbA1c는 HPLC법(HLC-723 G7, Tosoh Corporation, Tokyo, Japan)으로 측정하였고 일반혈구검사는 LH750 (Beckman-Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)으로 시행하였다. 알부민은 bromocresol green법(Asan Pharm, Seoul, Korea)으로, 혈당은 glucose oxidase법(Asan Pharm)으로, 당화알부민은 Lucica GA-L (Asahi Kasei Pharma Co., Tokyo, Japan)으로 Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)에서 측정하였다.

## 3) 혈당가중평균의 계산

적혈구의 평균 수명은 120일로 HbA1c는 6-8주 동안의 혈당을 반영하며, 한 시점의 HbA1c에는 이전 4-2개월의 혈당이 25%, 이전 2-1개월의 혈당이 25%, 이전 1개월의 혈당이 50%를 기여한다[35]. 알부민의 반감기는 20일로 당화알부민은 일반적으로 2-3주 동안의 혈당을 반영하는 것으로 알려져 있다. 따라서 아래의 식을 통해 채혈 이전 3개월, 2개월, 1개월 동안 혈당의 가중평균을 구하였다.

$$3\text{개월 동안의 혈당 가중평균} = (1 \times \text{Glc3} + 2 \times \text{Glc2} + 4 \times \text{Glc1} + 8 \times \text{Glc0}) / 15$$

$$2\text{개월 동안의 혈당 가중평균} = (2 \times \text{Glc2} + 4 \times \text{Glc1} + 8 \times \text{Glc0}) / 14$$

$$1\text{개월 동안의 혈당 가중평균} = (4 \times \text{Glc1} + 8 \times \text{Glc0}) / 12$$

Glc3, Glc2, Glc1: 각각 채혈 3개월, 2개월, 1개월 전의 혈당  
Glc0: 채혈 시점의 혈당

## 4) 데이터 분석

### (1) 혈당 평균과 HbA1c, 당화알부민의 비교

비투석군과 혈액투석군의 연령, HbA1c, 혈색소, 당화알부민, 알부민, HbA1c와 당화알부민과 동시에 측정된 혈당, 3개월, 2개월, 1개월 동안의 혈당 가중평균에 대하여 Mann-Whitney U test를 시행했다.

### (2) 혈당 평균과 HbA1c 또는 당화알부민의 상관분석

HbA1c 또는 당화알부민과 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균들 사이에서의 Spearman's 상관분석을 비투석군과 혈액투석군 각각에 대하여 시행하였다.

### (3) 평균 혈당이 HbA1c 및 당화알부민에 미치는 영향

비투석군과 혈액투석군 각각에 대하여 HbA1c 또는 당화알부민을 종속변수로, 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균을 독립변수로 한 단순선형회귀분석을 하고 회귀계수 동질성 검정을 통해 두 군의 회귀식 기울기를 비교하였다.

### (4) HbA1c와 당화알부민의 회귀분석

비투석군과 혈액투석군 각각에 대하여 HbA1c와 당화알부민에 대한 단순선형회귀분석을 하고 회귀계수 동질성 검정을 통해 두 군의 회귀식 기울기를 비교하였다.

### (5) HbA1c와 혈색소, 당화알부민과 알부민의 상관분석

혈색소와 HbA1c, 알부민과 당화알부민에 대한 Spearman's 상관분석을 비투석군과 혈액투석군 각각에 대하여 시행하였다.

### (6) HbA1c와 당화알부민에 영향을 주는 변수

성별, 나이, 혈액투석여부, 혈당 가중평균, 혈색소, 알부민을 독립변수 후보로, HbA1c 또는 당화알부민을 종속변수로 하는 중회귀분석(multiple linear regression analysis)의 단계별(stepwise) 변수선택 통해 HbA1c와 당화알부민에 통계적으로 유의한 영향을 주는 독립변수를 찾았다.

## 3. 통계 분석 도구

데이터에 대한 통계적 분석은 EP Evaluator Release 8 (David G. Rhoads Associates, Inc., PA, USA), MedCalc (MedCalc software, Mariakerke, Belgium), SPSS 12.0.1 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 유의수준은 0.05으로 하였다.

## 결 과

### 1. 당화알부민의 검사 수행능

#### 1) 정밀도

저농도 정도관리물질의 총평균은 13.73%, 검사차레내 변이

계수는 1.9%, 검사차례 간 변이계수는 1.0%, 검사일 간 변이계수는 0.6%, 총 변이계수는 2.2%였다. 고농도 정도관리물질은 총 평균이 24.62%, 검사차례내 변이계수는 2.0%, 검사차례 간 변이계수는 1.8%, 검사일 간 변이계수는 0.3%, 총변이계수는 2.8%였다. 고농도에서의 총변이계수는 2.6%보다 다소 높았지만 두 농도 모두에서 제조사가 제시한 변이계수 3%보다 낮았다.

## 2) 직선성

5개의 농도수준 모두에서 평균 %오차가 2.9% 이하였으며 당화알부민이 15.74–62.09%인 범위에서 직선성을 보였다. 4회 측정값의 평균을 종속변수로, 이론적 기대치를 독립변수로 하여 구한 단순선형회귀식의 기울기는 0.9981,  $y$ 절편은 0.0025였다( $R^2=0.9983$ ,  $P<0.001$ ).

## 3) 간섭물질의 영향

간섭물질이 첨가된 혼합 검체에서의 당화알부민 농도는 빌리루빈 20 mg/dL에서  $15.65 \pm 0.18\%$  (평균 $\pm$ 표준편차), 혈색소 500 mg/dL에서  $12.52 \pm 0.76\%$ , 지질 500 mg/dL에서  $15.65 \pm 0.18\%$ 이었고 이때 각각에 대한 대조검체의 당화알부민의 농도는  $15.77 \pm 0.26\%$ ,  $15.72 \pm 0.33\%$ ,  $15.82 \pm 0.33\%$ 였다. 빌리루빈과 지질을 첨가한 검체와 대조 검체의 당화알부민 차이는 총 허용오차 7.2%보다 유의하게 작아(모두,  $P<0.001$ ) 해당 농도에서 간섭현상이 없는 것으로 보였다. 하지만 혈색소 500 mg/dL인 검체와 대조검체에서의 당화알부민 차이는 총허용오차 7.2%보다 커, 유의한 간섭현상을 보였다( $P<0.001$ ).

## 4) 혈장과 혈청에서 측정한 당화알부민

혈장 당화알부민은  $19.06 \pm 5.74\%$ , 혈청 당화알부민은  $18.57 \pm 5.80\%$ 이었으며 혈장과 혈청 당화알부민의 %차이는 총허용오차 7.2%보다 통계적으로 유의하게 작았다( $P=0.004$ ). 따라서, 혈장과 혈청의 당화알부민은 유의한 차이가 없었다.

## 5) 참고치

남성 60명과 여성 60명에서 측정된 당화알부민은 각각  $13.23 \pm 1.66\%$ ,  $14.09 \pm 1.42\%$ 이었다. 두 성별 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이며( $P=0.003$ ) 여성에서 더 높았다. 각 성별에서의 참고치는 남성에서 9.98–16.49%, 여성에서 11.35–17.55%이었다. 성별을 구분하지 않고 구한 참고치는 10.53–17.62%였다.

## 2. 당화알부민의 검사의 임상적 유용성

### 1) 혈당 평균과 HbA1c, 당화알부민의 비교

비투석군과 혈액투석군 사이에서 3개월, 2개월, 1개월 가중평균은 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었고 알부민과 당화알부민 역시 유의한 차이가 없었다. 하지만 혈색소와 HbA1c는 혈액투석군(각각,  $10.2 \pm 1.2$  g/dL,  $6.3 \pm 1.1\%$ )이 비투석군(각각,  $11.7 \pm 2$  g/dL,  $6.9 \pm 1.7\%$ )보다 통계적으로 유의하게 더 낮았다(Table 1).

### 2) 혈당 평균과 HbA1c 또는 당화알부민의 상관분석

비투석군에서의 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균과 HbA1c의 상관계수(95% 신뢰구간)는 각각 0.735 (0.543–0.854), 0.766 (0.592–0.872), 0.783 (0.618–0.882)이었고 당화알부민과의 상관계수는 각각 0.640 (0.402–0.796), 0.641 (0.404–0.797), 0.677 (0.457–0.820)이었다. 혈액투석군에서 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균과 HbA1c와의 상관계수는 각각 0.625 (0.457–0.750), 0.597 (0.422–0.730), 0.568 (0.385–0.709)이었고 당화알부민과의 상관계수는 각각 0.713 (0.574–0.812), 0.691 (0.544–0.796), 0.682 (0.532–0.790)이었다(모두,  $P<0.001$ ).

### 3) 평균 혈당이 HbA1c 및 당화알부민에 미치는 영향

HbA1c와 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균 사이에 성립하는 단순선형회귀식의 기울기(95% 신뢰구간)는 혈액투석군에서는 각각 0.014 (0.010–0.018), 0.014 (0.009–0.018), 0.012

**Table 1.** Summary of data from non-hemodialysis and hemodialysis groups

Variables	Non-hemodialysis	Hemodialysis	P value
Age (yr)	$56.8 \pm 11.6$	$58.4 \pm 12.8$	0.499
HbA1c (%)	$6.9 \pm 1.7$	$6.3 \pm 1.1$	0.046
Hemoglobin (g/dL)	$11.7 \pm 2$	$10.2 \pm 1.2$	<0.001
Glycated albumin (%)	$20.9 \pm 7.9$	$20.1 \pm 6.8$	0.880
Albumin (g/dL)	$4 \pm 0.4$	$4 \pm 0.4$	0.794
One-time glucose (mg/dL)	$135.1 \pm 55.3$	$151.6 \pm 54.3$	0.060
Weighted mean of glucose in the preceding 3 months (mg/dL)	$137.3 \pm 43.4$	$153.4 \pm 50.1$	0.086
Weighted mean of glucose in the preceding 2 months (mg/dL)	$138.1 \pm 45.1$	$153.1 \pm 49.8$	0.089
Weighted mean of glucose in the preceding 1 month (mg/dL)	$138.6 \pm 48.9$	$153.1 \pm 52.7$	0.096

Mean  $\pm$  SD and P values from Mann-Whitney U test were represented.

(0.008–0.017)이었고 비투석군에서 0.032 (0.024–0.040), 0.031 (0.024–0.038), 0.029 (0.022–0.035)로, 두 군에서의 기율기 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $P=0.001$ , 0.001 and  $<0.001$ ) (Fig. 1). 이때, 혈액투석군의 3종류 혈당가중평균과 HbA1c와의 기율기는 비투석군에서의 기율기에 비해 각각 43.8%, 45.2%, 41.4%였다. 반면, 당화알부민과 3개월, 2개월, 1개월 혈당 가중평균 사이의 단순선형회귀식 기율기는 혈액투석군에서 0.090 (0.066–0.115), 0.089 (0.064–0.114), 0.080 (0.055–0.104)이고 비투석군에서 0.147 (0.111–0.184), 0.141 (0.106–0.176), 0.130 (0.097–0.162)으로, 두 군에서의 기율기 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.224$ , 0.335 and 0.139) (Fig. 2). 이 경우, 혈액투석군의 3종류 혈당가중평균과 당화알부민과의 기율기는 비투석군에서의 기율기에 비해 각각 61.2%, 63.1%, 61.5%였다.

#### 4) HbA1c와 당화알부민의 회귀분석

비투석군에서 HbA1c와 당화알부민(GA) 사이의 회귀식은  $HbA1c = 3.515 + 0.163 \cdot GA$  ( $R^2 = 0.57$ ,  $P < 0.001$ ), 혈액투석군에서는  $HbA1c = 3.853 + 0.119 \cdot GA$  ( $R^2 = 0.51$ ,  $P < 0.001$ )이었다. 회귀식 기율기의 95% 신뢰구간은 비투석군에서 0.115–0.211이

었고 혈액투석군에서는 0.091–0.148로서 두 군에서의 기율기 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.089$ ). 혈액투석군에서의 기율기는 비투석군에 비해 73.0%였다.

#### 5) HbA1c와 혈색소, 당화알부민과 알부민의 상관분석

혈색소와 HbA1c 사이의 상관계수는 비투석군에서 0.026 ( $P=0.876$ ), 혈액투석군에서  $-0.113$  ( $P=0.353$ ), 알부민과 당화알부민 사이의 상관계수는 비투석군에서  $-0.198$  ( $P=0.232$ ), 혈액투석군에서  $-0.045$  ( $P=0.712$ )로 모두 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

#### 6) HbA1c와 당화알부민에 영향을 주는 변수

HbA1c를 종속변수로 했을 경우에는 3개월( $P < 0.001$ ), 2개월( $P < 0.001$ ), 1개월( $P < 0.001$ ) 혈당 가중평균과 함께 혈액투석여부( $P < 0.001$ )가 독립변수로서 유의했다. 당화알부민이 종속변수이면서 2개월, 1개월 혈당 가중평균이 독립변수인 경우에는 혈액투석여부는 독립변수로서 유의하지 않았다(각각,  $P=0.074$ , 0.084). 다만, 3개월 혈당 가중평균( $P < 0.001$ )이 독립변수일 때는 혈액투석여부( $P=0.044$ )도 유의한 독립변수였다.

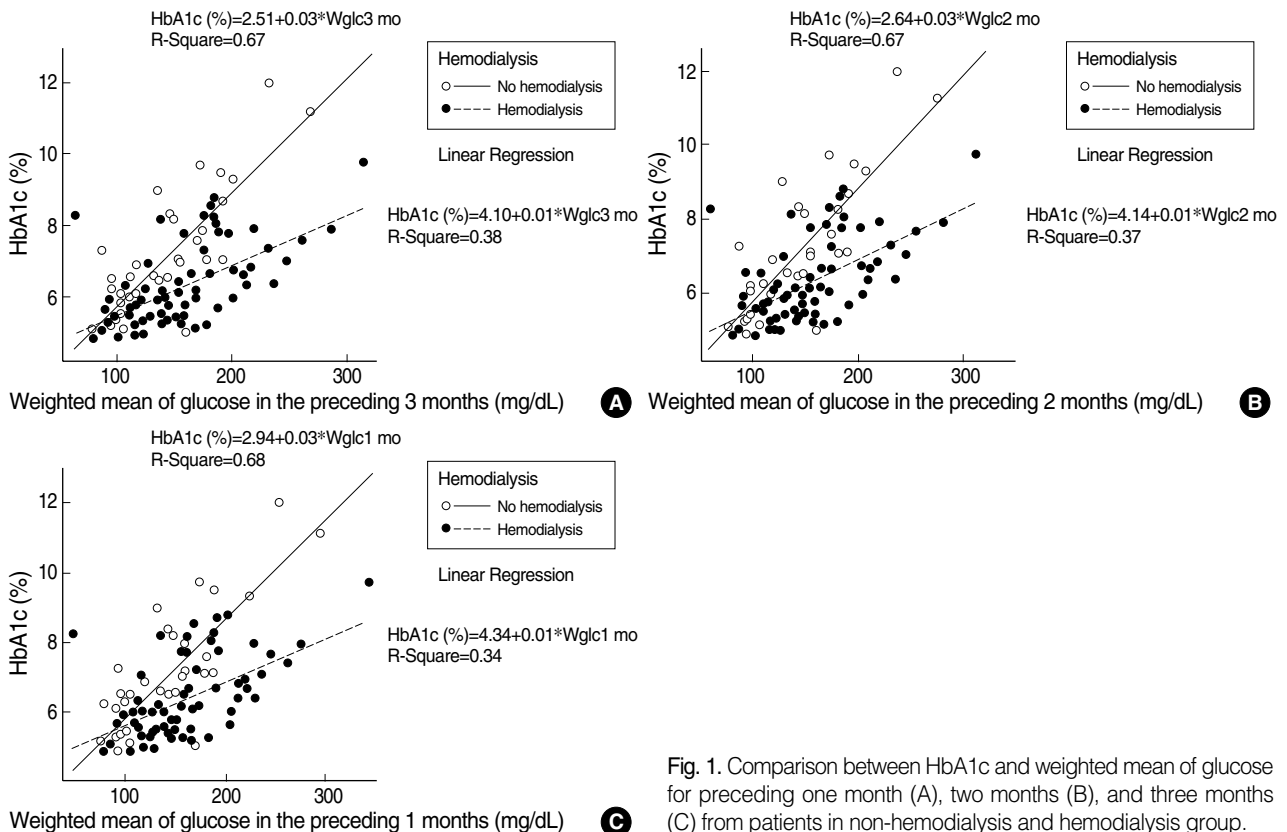


Fig. 1. Comparison between HbA1c and weighted mean of glucose for preceding one month (A), two months (B), and three months (C) from patients in non-hemodialysis and hemodialysis group.

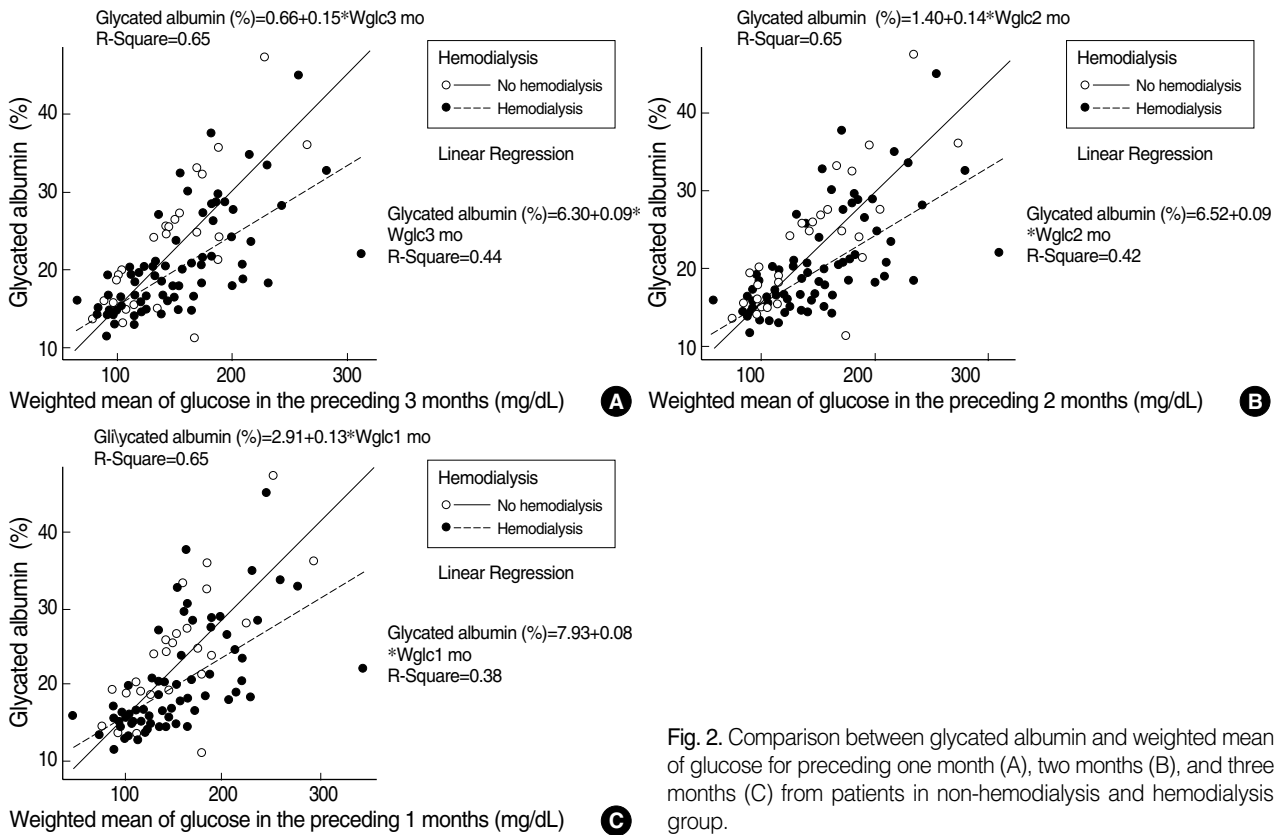


Fig. 2. Comparison between glycated albumin and weighted mean of glucose for preceding one month (A), two months (B), and three months (C) from patients in non-hemodialysis and hemodialysis group.

## 고 찰

당화알부민과 혈당 가중평균 사이의 회귀식 기울기는 혈액투석군이 비투석군의 약 62.0% 수준이었으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 하지만 HbA1c와 혈당 가중평균들 사이의 회귀식에서 혈액투석군에서의 기울기는 비투석군에 비해 약 44.0% 정도로 유의하게 더 낮은 기울기를 보였다. 이를 통해, 혈액투석군의 HbA1c는 비투석군에서 측정되었을 경우보다 평균혈당의 변화에 더 둔감한 것으로 사료된다. Peacock 등[13]도 임의 혈당(random glucose)의 평균과 HbA1c 사이의 선형회귀식이 비투석군과 혈액투석군 사이에서 유의한 차이가 있었던 반면, 당화알부민에 대한 선형회귀식에는 유의한 차이가 없었다는 결과를 제시한 바 있어 저자들의 결과와도 부합되었다.

HbA1c나 당화알부민을 종속변수로 하여 단계별 변수선택법을 사용한 중회귀분석에서 혈액투석여부가 HbA1c에는 통계적으로 유의한 영향을 주었으나 당화알부민에는 유의한 영향이 없었다. 이는 Peacock 등[13]의 연구결과와도 동일한 것으로, 혈액투석을 받는 환자들에서 측정되는 HbA1c가 비투석 환자들에서 기대되는 것과는 다름을 보여준다. 반면, 당화알부민은 혈액투석여부에 영향을 받지 않아 혈액투석환자에서 HbA1c가

가지는 약점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

혈액투석환자에서 당화알부민 측정의 필요성은 상관분석 결과를 통해서도 제기될 수 있다. 혈당 가중평균(3개월, 2개월, 1개월)과 HbA1c의 상관계수는 혈액투석군이 비투석군에 비해 각각 85.0%, 77.9%, 72.5% 수준이었던 반면, 당화알부민의 상관계수는 비투석군에 비해 각각 111.4%, 107.8%, 100.7% 수준으로 더 우수한 상관관계를 가짐을 알 수 있다. 또한 당화알부민과 혈당 가중평균 사이의 상관계수는 HbA1c와의 상관계수에 비해 비투석군 내에서는 87.1%, 83.7%, 86.5% 수준으로 HbA1c보다 열등한 상관관계를 보였으나 혈액투석군에서는 114.1%, 115.7%, 120.1% 수준으로 더 우수한 상관관계를 보였다. 따라서 혈당가중평균과의 상관관계를 고려해도 혈액투석 환자에서는 HbA1c에 비해 당화알부민이 혈당조절정도를 더 잘 반영할 것으로 사료된다. Inaba 등[12]에 의하면, 2개월 동안 3회 측정된 혈당의 평균을 이용한 HbA1c와의 상관계수는 만성신부전 없는 당뇨병 환자에서 0.630 ( $P < 0.001$ )이었고 혈액투석 당뇨병 환자에서 0.520 ( $P < 0.001$ )이었다. 반면, 당화알부민과의 상관계수는 만성신부전 없는 당뇨병 환자에서 0.498 ( $P < 0.001$ )이었고 혈액투석 당뇨병 환자에서 0.539 ( $P < 0.001$ )로, 역시 만성신부전 없는 군에서는 당화알부민보다 HbA1c가 평균혈당과 상관



관계가 더 좋고 혈액투석 군에서는 당화알부민이 HbA1c보다 나은 수준의 상관관계를 보인다고 하였다. 이는 저자들의 결과와도 부합되는 소견이다. Chujo 등[11]은 혈당 평균과 HbA1c의 상관관계가 혈액투석군에서는 0.42, 비투석군에서는 0.67이면서 회귀식의 기울기는 혈액투석군에서 더 낮은 반면, 당화알부민과의 상관관계는 혈액투석군에서는 0.50, 비투석군에서는 0.68이면서 회귀식의 기울기에는 유의한 차이가 없다고 했다. 이들이 제시한 상관관계수가 저자들이 구한 것보다 전반적으로 낮은 것은 하루 동안 7회 측정된 혈당의 평균을 분석에 사용했기 때문인 것으로 생각된다.

Lucica GA-L은 혈색소 500 mg/dL에서 -20.4%의 %차이가 있어 심하게 용혈된 검체에서는 당화알부민의 측정을 피해야 할 것으로 생각되며 용혈에 의한 간섭현상이 없어지는 혈색소의 최대 농도를 구하는 실험이 향후에 추가적으로 필요하다. 또한 혈청과 혈장의 당화알부민은 유의한 차이가 없고 혈청 알부민과 당화알부민에는 유의한 상관관계가 없음을 확인할 수 있었다.

저자들은 혈색소나 알부민의 반감기가 반영된 1-3개월 동안의 혈당 가중평균을 분석에 사용함으로써 HbA1c나 당화알부민의 혈당조절 추정능을 이전 연구자보다 더 적절하게 평가하여 서로 비교할 수 있었다. 이는 이전 연구자들이 구한 상관계수보다 저자들이 구한 상관관계수가 더 큰 것을 통해서도 알 수 있다. 적혈구와 알부민의 수명과 반감기를 고려하면 HbA1c과 3개월 혈당 가중평균, 당화알부민과 1개월 혈당 가중평균이 가장 높은 상관관계를 보일 것으로 예상되지만, 실제로 얻은 분석 결과에서는 그렇지 않았다. 이러한 소견의 원인에 대해서는 향후 면밀한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 망상적혈구의 측정과 적혈구조혈인자의 투여량이나 농도는 측정되지 않아 조혈 상태와 관련된 분석은 하지 못했다.

결론적으로, 혈액투석 환자에서 측정된 HbA1c는 비투석 환자에 비해 혈당 가중평균의 변화에 더 둔감하게 반응하고 혈액투석 여부에 의해 영향을 받으므로 혈액투석 환자에서는 HbA1c의 약점을 보완할 당화알부민의 측정이 추천된다.

## 요 약

**배경 :** HbA1c는 혈액투석환자에서는 혈당을 저평가하는 경향이 있어 근래에는 당화알부민이 혈당조절지표로서 대두되고 있다. 저자들은 당화알부민 시약인 Lucica GA-L (Asahi Kasei Pharma Co., Japan)의 검사수행능을 검증하고 그것의 평균혈당 추정능을 HbA1c와 비교하고자 했다.

**방법 :** 정밀도와 직선성, 간섭물질에 대한 검증을 시행하고 참

고치를 설정했다. 3개월, 2개월, 1개월 전의 혈당 결과를 가진 '비투석군' 38명과 '혈액투석군' 70명에서 HbA1c와 당화알부민을 측정하고 두 군에서 혈당 가중평균과 HbA1c 또는 당화알부민의 상관관계수와 단순선형회귀식의 기울기를 비교하였다. 단계별 변수선택법으로 중회귀분석을 시행하여 혈액투석여부가 HbA1c와 당화알부민에 유의한 영향을 미치는지 보고자 했다.

**결과 :** 총변이계수는 당화알부민 13.73%에서 2.2%였고 24.62%에서 2.8%였다. 15.74-62.09%의 농도 범위에서 직선성이 확인되었다. 참고치는 남성에서 9.98-16.49%, 여성에서 11.35-17.55%이었다. 혈액투석군에서의 혈당 가중평균과 HbA1c의 상관관계수는 0.568-0.625이었고 비투석군에서는 0.735-0.783이었다. 혈당 가중평균과 당화알부민의 상관관계수는 혈액투석군에서 0.682-0.713이었고 비투석군에서는 0.640-0.677이었다. 혈액투석군에서 HbA1c와 혈당가중평균의 회귀식 기울기는 0.012-0.014로 비투석군의 0.029-0.032에 비해 약 44.0% 수준이었고 당화알부민과 혈당가중평균의 회귀식 기울기는 혈액투석군에서 0.080-0.090으로 비투석군에서의 0.130-0.147에 비해 약 62.0% 수준이었다. HbA1c와 당화알부민 사이의 회귀식 기울기는 혈액투석군에서 0.119로 비투석군의 0.163에 비해 약 73.0% 수준이었다. 중회귀분석 상, 혈액투석여부가 HbA1c에는 유의한 영향을 준 반면, 당화알부민에는 그렇지 않았다.

**결론 :** 당화알부민 시약 Lucica GA-L의 검사수행능은 적절한 것으로 확인되었다. 혈액투석군에서 측정된 HbA1c는 비투석군에 비해 혈당가중평균에 둔감하게 반응하고 혈액투석 여부의 영향을 받으므로 혈액투석 환자에서는 HbA1c의 약점을 보완하기 위한 당화알부민의 측정이 추천된다.

## 감 사

본 연구를 위해 (주)와이즈메디텍에서 시약을 제공하였고, 2008년도 가톨릭대학교 인천성모병원 임상의학 연구비에 의해 지원되었다.

## 참고문헌

1. Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE. Reproducibility of hemoglobin A1c and sensitivity to various degrees of glucose intolerance. *Ann Intern Med* 1979;91:390-6.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial

- Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
  4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
  5. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes care* 2004;27:1761-73.
  6. Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2105-10.
  7. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001;24:909-13.
  8. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3411-7.
  9. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006;29:1496-500.
  10. Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Yoshino M, et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med* 1998;37:826-30.
  11. Chujo K, Shima K, Tada H, Oohashi T, Minakuchi J, Kawashima S. Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease: GHb vs. glycated albumin (GA). *J Med Invest* 2006;53:223-8.
  12. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:896-903.
  13. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A (1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008;73:1062-8.
  14. Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med* 1996;13:514-9.
  15. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:297-307.
  16. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41:523-31.
  17. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006;70:1503-9.
  18. Jones IR, Owens DR, Williams S, Ryder RE, Birtwell AJ, Jones MK, et al. Glycosylated serum albumin: an intermediate index of diabetic control. *Diabetes Care* 1983;6:501-3.
  19. Ziel FH and Davidson MB. The role of glucosylated serum albumin in monitoring glycemic control in stable insulin-requiring diabetic out-patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:269-73.
  20. Worner W, Pfeleiderer S, Rietbrock N. Selective determination of non-enzymatic glycosylated serum albumin as a medium term index of diabetic control. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:218-22.
  21. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J* 2007;54:139-44.
  22. Guthrow CE, Morris MA, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW. Enhanced nonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:4258-61.
  23. Dolhofer R and Wieland OH. Improvement of the thiobarbituric acid assay for serum glycosylprotein determination. *Clin Chim Acta* 1981;112:197-204.
  24. Ney KA, Colley KJ, Pizzo SV. The standardization of the thiobarbituric acid assay for nonenzymatic glucosylation of human serum albumin. *Anal Biochem* 1981;118:294-300.
  25. Reed P, Bhatnagar D, Dhar H, Winocour PH. Precise measurement of glycated serum albumin by column affinity chromatography and immunoturbidimetry. *Clin Chim Acta* 1986;161:191-9.
  26. Ikeda K, Sakamoto Y, Kawasaki Y, Miyake T, Tanaka K, Urata T, et



- al. Determination of glycated albumin by enzyme-linked boronate immunoassay (ELBIA). *Clin Chem* 1998;44:256-63.
27. Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta* 2002;324:61-71.
28. Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method. *Clin Chim Acta* 2004;346:135-43.
29. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista Leoni G, Panico A, Scurati E, et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem* 2007;40:1398-405.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline EP5-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
31. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline EP6-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; approved guideline EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline C28-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2000.
35. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, et al., eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006:837-902.