

## 제2형 당뇨병환자에서 심혈관계질환 예측인자로서 혈중 Cystatin C의 유용성

성균관대학교 의과대학 내과학교실

오기원

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

Ki Won Oh

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

Cystatin C는 122 아미노산과 13 kD의 작은 단백질로서 시스테인 단백질분해효소의 억제제이다<sup>1)</sup>. Cystatin C는 세포 외 단백질분해 제어, 면역계 조절, 항균 및 항바이러스 활성, 뇌손상에 대한 신체 반응 등 다수의 생물학적 기능을 가지고 있다<sup>2,3)</sup>. Cystatin C는 일정한 속도로 생산되며, 연령, 성별, 근육량이 Cystatin C의 생산에 영향을 미치지 않고, 작은 크기와 염기성으로 인하여 사구체에서 자유롭게 여과되며, 근위부 세뇨관에서 대부분 재흡수되고, 신세뇨관 분비와 혈액으로의 재흡수가 거의 없으며, 분해에 있어 간접현상이 매우 적어, 사구체 여과율의 내인성 표지자로서 혈청 크레아티닌과 비교하여 많은 장점을 가지고 있다<sup>4)</sup>. 실제로 대부분의 신기능 관련 표지자의 비교 논문들에서는 혈청 Cystatin C가 혈청 크레아티닌 보다 사구체 여과율과 신기능에 대한 더욱 우월한 표지자로 일관되게 보고되고 있으며, 이에 대한 대규모의 메타분석에서도 혈청 Cystatin C가 혈청 크레아티닌 보다 우수하게 관찰되었다<sup>5)</sup>.

최근 Cystatin C는 신기능뿐만 아니라 심혈관계질환의 위험인자로도 보고되어, 825명의 만성신장질환 환자를 평균 10년간 추적 관찰한 연구에서 1/Cystatin C의 1 표준편차 감소는 신부전의 위험도는 2.36배, 심혈관계질환 사망률은 1.64배, 전체 사망률은 1.41배 증가하는 것으로 관찰되었다<sup>6)</sup>. 4,637명의 65세 이상의 노인을 평균 7.4년간 추적 관찰한 Cardiovascular Health Study에서는 Cystatin C 농도가 높아질수록 전체 사망률이 증가되었으며, Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 심혈관계질환으로 인한 사망, 심근경색증, 뇌졸중의 위험도가 높게 관찰되었다<sup>7)</sup>. 특히 Cystatin C는 신기능 이상이 없는 대상에서도 심혈관계질환의 위험인자로도 보고되어, Cardiovascular Health Study에서 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상인 만성신장질

환이 없는 3,659명에 대한 추가 조사에서, Cystatin C 농도는 전체 사망, 심혈관계질환으로 인한 사망, 심부전, 심근경색증, 뇌졸중과 연관되었으며, Cystatin C 농도가 1.0 mg/L보다 높은 군이 낮은 군보다 만성신장질환 위험도가 4배 높게 관찰되었다<sup>8)</sup>. 미국의 3차 National Health and Nutritional Examination Survey에서 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상이고 알부민뇨가 없는 4,991명을 대상으로 시행한 연구에서는 Cystatin C 농도가 1 표준편차 증가할수록 심혈관계질환의 위험도가 1.55배, 심근경색증은 1.44배, 뇌졸중은 1.65배 증가하는 것으로 관찰되었다<sup>9)</sup>. Framingham Offspring Study에서도 3,241명의 대상에서 높은 Cystatin C 농도는 만성신장질환이 없는 상태에서 다양한 심혈관계질환의 위험인자와 연관됨이 관찰되었다<sup>10)</sup>.

심혈관계질환 및 심부전 환자에서도 Cystatin C는 사망률과 추가적인 심혈관계질환의 위험과 관련되어, Heart and Soul Study에서는 990명의 관상동맥질환 환자를 평균 37개월간 추적 관찰한 연구에서 Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 전체 사망률이 3.6배, 심혈관계질환의 위험도는 2.0배, 심부전의 위험도는 2.6배 증가하는 것으로 관찰되었다<sup>11)</sup>. 1,033명의 관상동맥질환 환자를 대상으로 시행된 다른 연구에서도 Cystatin C는 속발성 심혈관계질환의 발생과 강력하게 연관되었으며, Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 속발성 심혈관계질환의 위험도가 2.27배 증가하는 것으로 관찰되었다<sup>12)</sup>. 293명의 중국인 뇌졸중 환자와 894명의 대조군을 대상으로 시행한 연구에서 Cystatin C 농도는 높은 뇌졸중의 위험도와 연관되었으며, Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 뇌졸중의 위험도가 높았고, 추적 관찰연구에서는 심혈관계질환 발생 및 사망률도 높게 관찰되었다<sup>13)</sup>. Cardiovascular Health Study에서 연구시작 시

점에 말초동맥질환이 없었던 4,025명에서 Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 우회로수술, 혈관성형술, 절단수술 등의 말초동맥질환으로 인한 시술이 두 배정도 많게 관찰되었다<sup>14)</sup>. Cardiovascular Health Study에서 연구시작 시점에 심부전이 없었던 4,384명에서 평균 7.4년간 추적 관찰한 결과에서는 Cystatin C 농도가 증가할수록 심부전의 위험도도 단계적으로 상승하였다<sup>15)</sup>. Cardiovascular Health Study에서 심부전이 있었던 279명에서는 Cystatin C 농도가 1 표준편차 증가하면 사망률이 31% 증가하는 것으로 관찰되었다<sup>16)</sup>.

Cystatin C는 전당뇨병, 대사증후군, 비만과도 관련되어, 미국의 3차 National Health and Nutritional Examination Survey에서 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 이상이고 알부민뇨가 없는 5,083명을 대상으로 시행한 연구에서는 비만도가 증가할수록 높은 Cystatin C 농도를 가진 자의 빈도가 증가하였고 높은 Cystatin C 농도의 위험도도 단계적으로 상승되었다<sup>17)</sup>. 925명의 이상지질혈증 환자를 대상으로 시행한 연구에서 대사증후군 환자에서 Cystatin C 농도가 유의하게 높게 관찰되었으며, 대사증후군 구성요소의 수가 증가할수록 Cystatin C 농도가 점진적으로 증가되었다<sup>18)</sup>. Western New York Study에서는 정상공복혈당을 가진 1,455명의 대상에서 Cystatin C 농도가 높은 군이 낮은 군보다 전당뇨병으로 진행의 위험도가 3.28배 높게 관찰되었다<sup>19)</sup>. 509명의 제1형 당뇨병환자에서 혈청 Cystatin C 농도는 관상동맥석회화 평가나 임상적인 관상동맥질환으로 평가한 무증상 관상동맥 죽상경화증을 예측하는 것으로 관찰되었다<sup>20)</sup>.

본 학회지에 게재된 이 등<sup>21)</sup>의 연구에 의하면 520명의 제2형 당뇨병환자에서 Cystatin C 농도가 증가할수록 Framingham Risk Score와 UKPDS Risk Engine으로 계산한 관상동맥질환과 뇌졸중의 위험도가 상승되었으며, Cystatin C 농도는 잘 알려진 기존의 심혈관계질환의 위험인자인 hsCRP 및 호모시스테인과 유의한 연관성이 관찰되었다. 이 등의 연구는 한국인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 Cystatin C와 심혈관계질환의 위험도의 연관성을 최초로 관찰한 연구로, 한국인 제2형 당뇨병환자에서 Cystatin C가 심혈관계질환의 위험도를 예측하는 표지자로의 유용성을 제시하였으며, Cystatin C와 다른 기존의 심혈관계질환의 위험인자와의 관련됨을 확인하였다. 하지만 이 등의 연구는 계산된 예측 위험도와는 관찰로, 제2형 당뇨병환자에서 실제로 발생하는 심혈관계질환인 관상동맥질환, 뇌졸중, 말초동맥질환의 위험도와의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생

각된다.

## 참 고 문 헌

1. Barrett AJ: *The cystatins: small protein inhibitors of cysteine proteinases*. *Prog Clin Biol Res* 180:105-16, 1985
2. Warfel AH, Zucker-Franklin D, Frangione B, Ghiso J: *Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation*. *J Exp Med* 166:1912-7, 1987
3. Abrahamson M, Dalbøge H, Olafsson I, Carlsen S, Grubb A: *Efficient production of native, biologically active human cystatin C by Escherichia coli*. *FEBS Lett* 236:14-8, 1988
4. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA: *Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:610-6, 2006
5. 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
6. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, Kusek JW, Beck GJ, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ: *Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease*. *Ann Intern Med* 147:19-27, 2007
7. 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
8. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS: *Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease*. *Ann Intern Med* 145:237-46, 2006
9. Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME: *Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease*. *Am J Cardiol* 102:54-7, 2008

10. Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, Larson MG, Guo CY, Robins SJ, Sutherland P, Benjamin EJ, Levy D, Fox CS: *Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study)*. *Am J Cardiol* 102:1194-8, 2008
11. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA: *Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study*. *Circulation* 115:173-9, 2007
12. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D: *Plasma concentrations 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
13. Ni L, Lü J, Hou LB, Yan JT, Fan Q, Hui R, Cianflone K, Wang W, Wang DW: *Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese*. *Stroke* 38:3287-8, 2007
14. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL, Siscovick DS, Shlipak MG: *Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study*. *Arch Intern Med* 165:2666-70, 2005
15. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, Newman AB, Siscovick D, Shlipak MG; Cardiovascular Health Study: *Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults*. *Ann Intern Med* 142:497-505, 2005
16. 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
17. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS: *Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States*. *Am J Med* 121:341-8, 2008
18. 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
19. Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafelson 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
20. Maahs DM, Ogden LG, Kretowski A, Snell-Bergeon JK, Kinney GL, Berl T, Rewers M: *Serum cystatin C predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals with type 1 diabetes*. *Diabetes* 56:2774-9, 2007
21. 이승환, 이강우, 김은숙, 박예리, 김현성, 박신애, 강미자, 안유배, 윤건호, 차봉연, 손호영, 권혁상: 제2형 당뇨병환자에서 심혈관질환 예측인자로서 혈중 Cystatin C의 유용성. *당뇨병* 32:488-97, 2008