

당뇨병성 신증의 조기 예측 인자로서의
혈중 cystatin C 및 β 2-microglobulin
의 유용성

연세대학교 대학원

의 학 과

채 현 옥

당뇨병성 신증의 조기 예측 인자로서의
혈중 cystatin C 및 β 2-microglobulin
의 유용성

지도교수 김 덕 희

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

채 현 욱

채현욱의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 덕 희 인

심사위원 김 호 성 인

심사위원 김 범 석 인

연세대학교 대학원

2008 년 12 월

감사의 글

논문이 나오기까지 많은 보살핌과 가르침을 주신 김덕희 교수님께 먼저 깊은 감사의 인사를 올립니다. 선생님께서는 가르침을 넘어, 학문과 진료, 생활에서 평생을 살아갈 영감을 주셨습니다. 바쁘신 가운데서도 항상 배려해주시고, 도움을 주시고, 이끌어 주시는 김호성 교수님께 깊은 감사의 인사를 올립니다. 또한, 기꺼이 부심을 맡아주시고, 조언을 아끼지 않으신 김범석 교수님께도 깊은 감사의 인사를 올립니다.

마지막으로, 어린 날부터 지금까지 든든한 버팀목이셨던 부모님과 가족들, 옆에서 항상 힘이 되어주는 아내에게 감사의 말씀을 올립니다.

저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론.....	2
II. 재료 및 방법	5
1. 연구 대상.....	5
2. 연구 방법.....	5
3. 통계.....	7
III. 결과	8
1. 대상 환자의 특성.....	8
2. 24시간 알부민뇨 배출 정도에 따른 각 임상 지표들의 차이	9
3. creatinine 청소율과 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2- microglobulin의 관계 비교	12
4. 신기능의 감소 정도에 따른 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin의 농도	15
IV. 고찰.....	17
V. 결론	22
참고문헌.....	23
영문요약.....	27

그림 차례

Fig. 1A. Correlation between creatinine clearance and 1/serum creatinine	12
Fig. 1B. Correlation between creatinine clearance and 1/serum cystatine C	13
Fig. 1C. Correlation between creatinine clearance and 1/serum β 2-microglobulin.....	14

표 차례

Table 1. Characteristics of patients with type 1 and 2 diabetes	9
Table 2. Clinical data according to severity of albuminuria ·	11
Table 3. Serum creatinine, cystatin C and β 2-microglobulin values according to creatinine clearance.....	16

<국문 요약>

당뇨병성 신증의 조기 예측 인자로서의 혈중 cystatin C 및 β 2-microglobulin의 유용성

서론: 당뇨병성 신증의 조기 진단은 신부전의 예방에 매우 중요하다. 미세 알부민뇨의 검출이 당뇨병성 신증의 조기 발견 인자로 사용되고 있으나, 소아 당뇨 환자는 요 채집 과정에서 불편함과 부정확할 가능성이 있다. 본 연구의 목적은 소아기 당뇨 환자에서 신 기능의 평가에 있어서, 미세 알부민뇨의 검출과 더불어 내인성 인자인 혈청 cystatin C와 β 2-microglobulin의 유용성을 보고자 함이다.

재료 및 방법: 정상 알부민뇨(78명), 미세 알부민뇨(15명) 및 거대 알부민뇨(1명)를 보이는 94명의 1형 및 2형 당뇨 환자를 대상으로 하였다. 혈청 cystatin C, β 2-microglobulin, creatinine, 요 알부민 배출, creatinine 청소율을 측정하였다.

결과: 미세 알부민뇨를 보이는 환자에서, 혈청 cystatin C는 정상 알부민뇨를 보이는 환자에 비해 의미있게 증가되었으며 거대 알부민뇨 환자에서도 증가되었다. 반면, β 2-microglobulin은 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 혈청 creatinine 농도는 미세 알부민뇨 군과 정상군에서 차이가 없었다. 혈청 cystatin C는 β 2-microglobulin 및 creatinine과 양의 상관 관계를 보였다. 혈청 β 2-microglobulin은 신 기능의 감소와 의미있는 상관 관계를 보이지 않았다.

결론: 혈청 cystatin C는 소아기 당뇨 환자에서 신 기능의 평가에 유용한 내인성 물질로 생각된다.

핵심되는 말 : 당뇨병성 신증, cystatin C, β 2-microglobulin, creatinine

당뇨병성 신증의 조기 예측 인자로서의 혈중 cystatin C 및
 β 2-microglobulin의 유용성

<지도교수 김 덕 희>

연세대학교 대학원 의학과

채 현 욱

I. 서론

소아 연령에 발생하는 당뇨병은 조기에 발병함에 따라 이환 기간이 길어지고, 이에 따라 합병증 또한 조기에 발생할 가능성이 많다. 당뇨의 만성 합병증으로는 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증으로 나눌 수 있고, 미세혈관 합병증에는 당뇨병성 신증, 망막병증, 신경병증이 생길 수 있다. 소아 연령에서는 혈관 합병증이 거의 나타나지 않지만, 성인에 이르면서 만성 합병증으로 혈관 합병증이 많이 나타나게 되면서 유병율과 사망률이 증가하게 된다. 이중 당뇨병성 신증은 말기 신장질환의 가장 흔한 원인이 될 정도로 증가되며, 1형 당뇨병 환자에서 발병 10년이 경과되면 약

20-40%에서 발병하여 말기 신장 질환으로 진행하게 된다¹.

현재로서는 환자의 소변 채집을 통해 알부민뇨를 측정해서 당뇨병성 신증이 발견되었을 때 혈당 조절을 더욱 철저히 하여 더 이상 진행을 막는 것이 치료 방침으로 되어 있다. 그러나, 소아 연령에서 24시간 요 채집을 통한 미세 알부민뇨의 검출은 검사에 시간이 소요되고 불편하며, 부적절한 채집이 되었을 경우 부정확한 결과가 나올 우려가 있다. 또한 미세 알부민뇨 (30-300 mg/day)가 발견되었을 때는 이미 오랫동안 혈당 조절이 잘 안된 상태이며, 혈압이 상승하면서 고혈압이 신장 기능을 더욱 악화시키는 악순환이 나타나게 된다². 따라서 당뇨병성 신증을 조기에 발견할 수 있다면 신장 합병증의 진행을 초기에 막을 수 있어 신장 기능의 저하와 당뇨병성 신증을 조기에 예측할 수 있는 인자의 발견은 임상적으로 중요한 의미를 지닌다³.

현재 신기능을 평가할 수 있는 내인성 인자로 혈중 creatinine을 보편적으로 사용하고 있다. 그러나, creatinine은 신장 이외에도 장이나 피부를 통해서 소량 배설되며, 특히 신 침범의 초기 단계를 민감하게 반영하지 못하는 것으로 알려지고 있다. 이와 같은 단점을 극복하고, 신 침범의 초기 단계를 발견하기 위해 저분자량 단백질의 측정이 도움이 된다고 보고되었다. 이러한 물질들 중 혈청

cystatin C와 β 2-microglobulin은 각각 13.3 kDa, 11.8 kDa의 저분자량 단백질로, creatinine보다 사구체 여과율을 더 민감하게 반영하는 표지자로 제시되었다⁴⁻⁶.

본 연구에서는 소아 연령에 진단된 당뇨병 환자 중 유병 기간이 경과하며 합병증 발병의 가능성이 높아지고 있는 환자에서 혈중 cystatin C 및 β 2-microglobulin을 측정하여 이들 물질이 혈중 creatinine과 비교하여 미세 알부민뇨 검출 이전에 신기능 손상 정도를 더 조기에 반영할 수 있는지를 살펴보고자 하며, 이를 통한 당뇨병성 신증의 조기 발견의 유용성에 대해 알아보하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2008년 현재 연세의료원 소아청소년과에서 당뇨 진단 이후 당뇨병성 신증 병발 여부를 알기 위해 24시간 요 채집 검사를 시행한 94명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 1형 당뇨병 환자가 84명이었으며, 2형 당뇨병 환자가 10명이었으며, 남자가 37명, 여자가 57명이었다. 환자들의 평균 연령은 18.2세로 1형과 2형 당뇨병 환자에서 차이가 없었다. 평균 유병 기간은 8.7년으로, 1형 당뇨병 환자가 9.3년이었고, 2형 당뇨병 환자에서 5.3년으로 1형 당뇨병 환자에 비해 짧았다. 진단 당시 및 검사 당시 환자들의 혈압은 같은 연령의 정상 평균과 비교하여 이상 소견을 보이지 않았으며 14명의 환자들이 angiotensin converting enzyme inhibitor를 복용하고 있었다. 기타 특이 약물 복용력은 없었으며, 기타 심혈관계 이상, 신기능 이상 소견을 보이지 않았다.

2. 연구 방법

환자들의 진단 당시 연령, 진단 이후 유병 기간, 성별, 최근 5년간 평균 당화혈색소를 조사하였고, serum creatinine, cystatin C,

β2-microglobulin, high sensitivity C-reactive protein(CRP)를 측정하였다. 환자들은 24 시간 요 검사를 시행하여 요 중 알부민, creatinine을 측정하였고, 이를 통해 creatinine 청소율을 구하였다. Creatinine은 Daiichi사의 Daiichi CRE시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan)으로 통상적인 Jaffe reaction을 이용하여 HITACHI 7600 auto analyzer(Hitachi Co., Ltd., Tokyo, Japan)로 측정하였다. 혈중 cystatin C, β2-microglobulin은 particle enhanced nephelometric immunoassay(Dade Behring, Marburg, Germany) 방법으로 측정하였다. 예측 신사구체 여과율(estimated GFR)은 modified Modification of Diet in Renal Disease(MDRD II) 공식[estimated GFR (mL/min/1.73 m²) = 186 × (혈중 creatinine)^{-1.154}×(Age)^{-0.203}×0.742 (여성인 경우)]을 이용하여 구하였다⁷.

환자들은 24시간 요채집 검사 상 알부민 배출 정도에 따라 정상 알부민뇨군, 미세 알부민뇨군, 거대 알부민뇨군의 3군으로 나누어 측정값을 비교하였으며, 혈중 Cystatin C, β2-microglobulin와 creatinine의 혈중농도를 측정하고 creatinine 청소율을 계산한 후, creatinine 청소율과 1/cystatin C, 1/β2-microglobulin 및 1/creatinine과의 상관성을 각각 살펴보았다. 또한 creatinine

청소율이 감소한 정도에 따라 2군으로 나누었으며(제 1군: $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 제 2군: $\text{CrCl} > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 각 군별 혈중 cystatinC, $\beta 2$ -microglobulin와 creatinine의 평균치를 비교하였다.

3. 통계

통계학적 처리는 SPSS for Windows(version 13.0, SPSS, Chicago, IL, USA)으로 independent t-test와 Pearson 상관분석을 이용하였고, $P < 0.05$ 를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

총 94명의 환자를 대상으로 하였다. 연구 당시 1형 당뇨병 환자의 유병 기간은 9.3년으로, 2형 당뇨병 환자의 5.3년에 비해 길었다. 이는 2형 당뇨병 환자들이 당뇨 진단 이후 조기에 합병증 발생의 가능성이 있어 24시간 요 채집 검사를 1형 당뇨병 환자들보다 조기에 시행하는데 기인한 것으로 생각된다. 1형 및 2형 당뇨병 환자 군 간에 당화혈색소(HgbA1c) 차이는 없었다. 혈중 creatinine은 평균 0.79 mg/dL 였으며, 1형과 2형 당뇨병 간에 차이는 없었다. 예측 사구체 여과율은 평균 98.4 mL/min/1.73m², creatinine 청소율은 80.5 mL/min/1.73m²였으며 1형과 2형 당뇨병에 따른 차이는 없었다. 혈중 cystatin C와 β 2-microglobulin은 각각 0.59 mg/L와 1.52 mg/L로 1형과 2형에 따른 차이는 없었다. 다른 염증 소견이 병합되어 있는지 확인하기 위해 high sensitivity CRP 를 측정하였고, 평균 0.58 mg/dL로 정상 소견을 보였다. 알부민뇨 배출 정도는 유병 기간이 더 오래된 1형 당뇨병 환자 군에서 다소 높게 나타났지만, 통계적으로 유의미한 차이는 없었고, 24시간 알부민뇨 배출량은

평균 29.8 mg/day로 나타났다(Table 1).

Table 1. Characteristics of patients with type 1 and 2 diabetes

	Type 1 DM	Type 2 DM	Total	<i>P</i> value
No	84	10	94	
Male/female	35/49	3/7	38/56	
Age(years)	18.7±6.3	16.9±5.2	18.2±5.9	NS
Duration(years)	9.3±6.2	5.3±3.5	8.7±6.1	<0.05
HgbA1c(%)	8.2±2.5	7.9±2.8	8.1±2.7	NS
Serum creatinine (mg/dL)	0.78±0.36	0.83±0.38	0.79±0.35	NS
Estimated GFR (mL/min/1.73m ²)	101.4±43.9	95.9±35.6	98.4±37.5	NS
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)	83.1±34.8	71.2±39.6	80.5±36.3	NS
Serum cystatine C (mg/L)	0.58±0.30	0.62±0.39	0.59±0.34	NS
Serum β2-microglobulin(mg/L)	1.49±0.94	1.61±0.96	1.52±0.94	NS
hs CRP(mg/dL)	0.57±0.42	0.62±0.50	0.58±0.43	NS
Albuminuria(mg/day)	32.6±26.4	22.3±16.7	29.8±25.7	NS

Abbreviations: No, Number; NS, not significant; GFR, glomerular filtration rate; hs CRP, high sensitivity C reactive protein.

P values are calculated between type 1 DM and type 2 DM.

Data are presented as mean ± SD.

2. 24시간 알부민뇨 배출 정도에 따른 각 임상 지표들의 차이

환자들을 24시간 알부민뇨 배출 정도에 따라서 정상 알부민뇨

배출군 (Normoalbuminuria: <30 mg/day), 미세 알부민뇨 배출군 (Microalbuminuria; 30-300 mg/day), 거대 알부민뇨 배출군 (Macroalbuminuria: >300 mg/day)으로 구분하여 각 임상 지표들의 차이를 비교하였다. 거대 알부민뇨 군은 환자가 1명 밖에 없어 통계에서 제외하였고, 정상 알부민뇨 군과 미세 알부민뇨 군을 비교하여 통계 분석하였다. 미세 알부민뇨 군은 정상군에 비해 연령과 유병 기간이 통계적으로 의미있게 높아 당뇨병의 유병 기간이 오래 될수록 신기능의 손상과 신장 합병증의 위험성이 높아진다는 기존의 연구와 일치하였다⁸.

평균 당화혈색소는 정상 알부민뇨 군에서 미세 알부민뇨 군보다 낮게 측정되어 혈당 조절이 되지 않을수록 미세 알부민뇨가 증가되고 신장 합병증이 병발되는 사실과 일치하였다. 혈중 creatinine은 정상 알부민뇨 군보다 미세 알부민뇨 군에서 높았으나 통계적으로 의미있지 않았고, 정상 참고치(0.55-0.95 mg/L)에 비해서도 높지 않았다($P=0.078$). 혈중 creatinine을 바탕으로 한 MDRD II 공식⁷을 통해서 구한 예측 신사구체 여과율 역시 두 군에서 차이가 나타나지 않았으나 24시간 소변 creatinine을 통해 구한 creatinine 여과율은 미세 알부민뇨 군에서 통계적으로 의미있게 감소되었다. 혈중 cystatin C는 미세 알부민뇨 군에서 정상군보다 증가되었으며

통계적으로 의미있게 증가하였다($P<0.05$). 혈중 $\beta 2$ -microglobulin은 미세 알부민뇨 군에서 높았으나 통계적으로 의미가 있지 않았다($P=0.069$). 혈중 high sensitivity CRP는 두 군 모두에서 정상 범위를 보였고, 두 군간의 차이도 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Clinical data according to severity of albuminuria

	NormoA (n=78)	MicroA (n=15)	MacroA (n=1)	<i>P</i> value
No of type 1/2 diabetes	70/8	13/2	1/0	
Male/female	31/47	5/10	1/0	
Age(years)	16.8±4.7	21.3±5.6	28	<0.05
Duration(years)	6.4±3.9	9.2±4.6	18	<0.05
HgbA1c(%)	7.9±2.8	8.6±3.4	9.4	<0.05
Serum creatinine (mg/dL)	0.75±0.27	0.84±0.38	1.7	0.078
Estimated GFR (mL/min/1.73m ²)	104.7±47.2	97.9±32.3	49.6	0.106
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)	87.5±32.3	66.2±37.3	26.7	<0.05
Serum cystatine C (mg/L)	0.55±0.36	0.75±0.43	1.1	<0.05
Serum $\beta 2$ -microglobulin(mg/L)	1.47±0.94	1.72±0.81	2.7	0.069
hs CRP(mg/dL)	0.61±0.48	0.57±0.41	0.51	0.283

Abbreviations: NormoA, Normoalbuminuria; MicroA, Microalbuminuria; MacroA, Macroalbuminuria; GFR, glomerular filtration rate; hs CRP, high sensitivity C reactive protein.

P values are calculated between NormoA and MicroA

Data are presented as mean ± SD.

3. creatinine 청소율과 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin의 관계 비교

환자들의 creatinine 청소율과 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin 각각의 상관성을 살펴 보았다. 양의 상관 관계로 측정하기 위해 $1/\text{creatinine}$, $1/\text{cystatin C}$ 및 $1/\beta$ 2-microglobulin를 취해 creatinine 청소율과의 상관 계수를 분석하였다.

먼저 $1/\text{creatinine}$ 과 creatinine 청소율과의 상관 계수는 0.546 ($P < 0.001$)로 분석되었다(Fig. 1A).

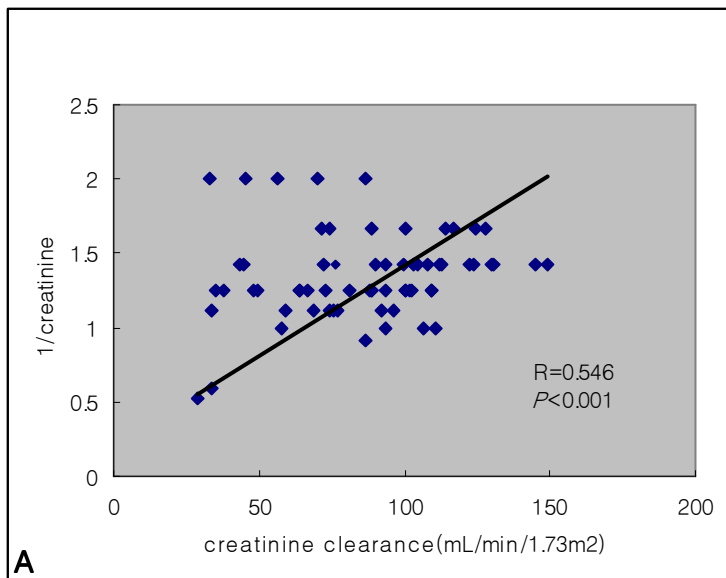


Fig. 1A. Correlation between creatinine clearance and $1/\text{serum creatinine}$. Correlation coefficient was 0.0546 ($P < 0.001$).

1/cystatin C와 creatinine 청소율과의 상관 계수는 0.598($P<0.001$)로 분석되었다(Fig. 1B). 이는 1/creatinine과 creatinine 청소율과의 상관 계수 0.546보다 높은 값으로, 혈중 cystatin C가 creatinine보다 creatinine 청소율과 보다 높은 상관성을 보인다고 할 수 있다.

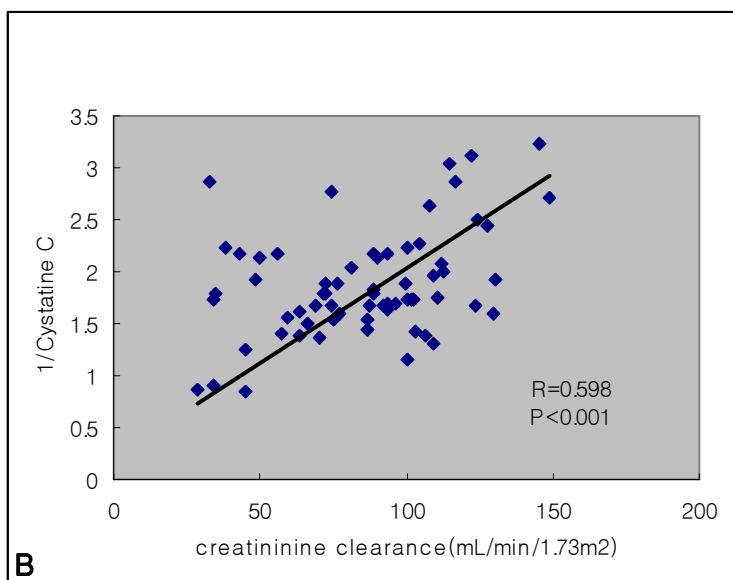


Fig. 1B. Correlation between creatinine clearance and 1/serum cystatine C. Correlation coefficient was 0.598($P<0.001$).

1/ β 2-microglobulin과 creatinine 청소율과의 상관 계수는 0.513 ($P<0.001$)로 분석되었다(Fig. 1C). 이는 1/creatinine과 creatinine

청소율과의 상관 계수 0.546보다 낮은 값으로, 혈중 β 2-microglobulin이 creatinine과 creatinine 청소율과의 상관성 보다 낮은 상관 관계를 보인다고 할 수 있다. 이에 따라 혈중 β 2-microglobulin은 혈중 cystatin C 보다도 creatinine 청소율과 낮은 상관성을 보였다.

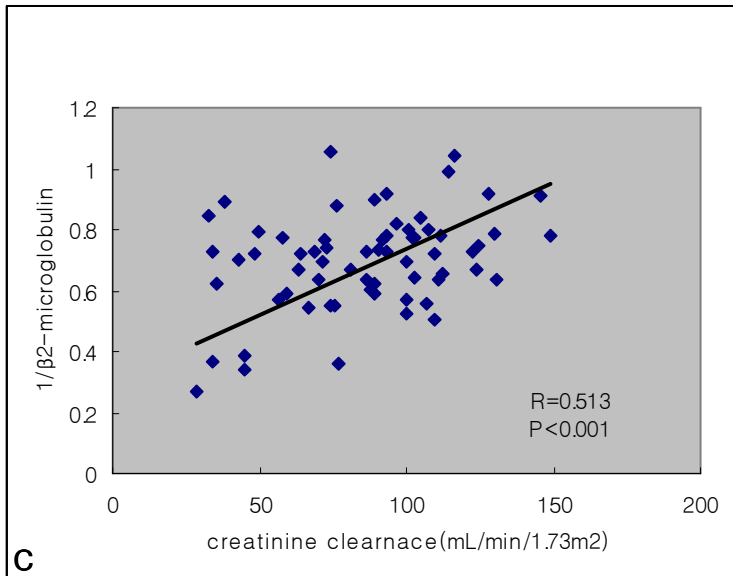


Fig. 1C. Correlation between creatinine clearance and 1/serum β 2-microglobulin. Correlation coefficient was 0.0513($P<0.001$).

이상의 결과에서 creatinine 청소율과의 상관성은 혈중 cystatin C가 가장 높고, 혈중 creatinine, 혈중 β 2-microglobulin순으로 높은

상관성을 보이는 것으로 분석되었다.

4. 신기능의 감소 정도에 따른 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin의 농도

신기능의 감소 정도에 따른 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin의 차이를 알기 위해 creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이하인 군과 60 mL/min/1.73m² 이상인 군으로 나누어 분석하였다.

혈중 creatinine은 creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이하인 군에서 평균 0.83이었으며, creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이상인 군에서 0.76으로 측정되었으나 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다.

혈중 cystatin C는 creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이하인 군에서 평균 0.68이었으며, creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이상인 군에서 0.49으로 측정되어 두 군간에 의미있는 차이가 있었다. 이는 혈중 cystatin C가 creatinine 신기능 감소를 더 효과적으로 반영하는 것으로 추정할 수 있다.

혈중 $\beta 2$ -microglobulin은 creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이하인 군에서 평균 1.72이였으며, creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이상인 군에서 1.42로 측정되어 신기능의 저하를 보이는 군에서 증가하였으나, 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다 (Table 3).

Table 3. Serum creatinine, cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin values according to creatinine clearance

	CrCl <60	CrCl >60	<i>P</i> value
No	31	63	
Serum creatinine(mg/dL)	0.83±0.49	0.76±0.31	0.072
Serum cystatin C(mg/L)	0.68±0.35	0.49±0.27	<0.05
Serum $\beta 2$ -microglobulin(mg/L)	1.72±0.93	1.42±0.78	0.068

Abbreviations: No, number; CrCl<60, creatinine clearance<60 mL/min/1.73m²; CrCl >60, creatinine clearance>60 mL/min/1.73m²
Data are presented as mean ± SD.

IV. 고찰

당뇨 환자에서 신장 기능의 저하는 신사구체 여과율의 감소로 나타나고, 이는 미세알부민뇨의 증가로 이어진다. 미세알부민뇨는 당뇨병성 신증의 위험인자로 알려져 있으나 미세알부민뇨가 신사구체 여과율의 감소와 신장 기능의 감소를 정확히 반영하는지에 대해서는 논란의 여지가 있다³. Schmitz 등의 보고에 따르면, 신장을 통한 알부민의 배출은 혈압과 운동에 따라 변화가 크며, 혈당에 따라서 변동될 수 있다⁹. 또한 Phillipou 등은 알부민의 요 배설이 일중 변동 폭이 커서 한 개인 안에서도 일별 차이가 40-50%에 달한다고 보고하였다¹⁰.

그러나, 24시간 요 채집을 통한 미세 알부민뇨의 검출은 검사에 시간이 소요되고 환자에게 불편하며, 환자가 채집 방법을 정확히 숙지하지 못하고 부적절한 채집이 되었을 경우 부정확한 결과가 나올 우려가 있다. 이에 따라 이용에 간편하면서도 신 기능을 정확히 반영할 수 있는 내인성 물질이 사용되고 있으며, 혈청 creatinine이 대표적으로 사용하고 있다. 그러나, 혈중 creatinine이 신장 기능을 정확히 반영할 수 있는지에 대해서 논란의 여지가 있으며, 특히 신 침범의 초기 단계를 민감하게 반영하지 못하는 것으로 알려지고

있다^{4, 11}.

이와 같은 단점을 보완할 수 있는 저분자량 단백 물질로서 β 2-microglobulin과 cystatin C가 의미있는 것으로 보고 되고 있다^{5,6}. β 2-microglobulin과 cystatin C는 각각 11.8 kDa, 13.3 kDa의 저분자량 단백질로, creatinine보다 사구체 여과율을 더 민감하게 반영하는 표지자로 제시되었다. 이후 2000년 Coll 등은 cystatin C가 creatinine보다 사구체 여과율을 더 민감하게 반영한다고 보고하였으며¹², Randers 등은 혈청 cystatin C가 정상에 가까운 신손상 정도를 보이는 환자에서 더욱 민감한 신침범의 표지자라는 보고를 하였다¹³. 또한 당뇨병성 신증의 초기 평가에 혈청 cystatin C가 유용하다는 기존의 많은 보고들이 있었다^{3,4,12}.

본 연구에서 정상 알부민뇨 배출군과 미세 알부민뇨 배출군 모두에서 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin 값은 통상적으로 사용되는 정상값보다 증가하지는 않았다. 본 연구에서 혈중 creatinine의 참고범위는 0.5-1.2 mg/dL로 설정하였다. 혈중 cystatin C의 경우, 정확한 참고 범위가 존재하지는 않으나, 15세 미만의 소아에서는 참고범위를 0.512-1.104 mg/L로 설정하였고, 15세 이상에서는 정상 성인 참고치(0.55-0.95 mg/L)를 적용하였다¹⁴. 혈중 β 2-microglobulin는 정상 성인 참고치 (0-2.74 mg/L)를

적용하였다. 향후 보다 많은 환자를 대상으로 사구체 여과율 변화와 함께 측정값의 변화를 관찰하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

정상 알부민뇨 군과 미세 알부민뇨 군에 따라 혈중 creatinine, cystatin C 및 β 2-microglobulin를 비교하였을 때, cystatin C의 경우에만 통계적으로 유의미한 차이를 보였고, 미세 알부민뇨 군에서 의미있는 증가 소견을 보였다. 이는 미세 알부민뇨가 시작되었으나 혈중 creatinine은 정상 소견을 보여 신 기능 감소를 정확히 반영하지 못했던 환자들에게서 cystatin C가 보다 민감하게 신 기능 감소를 반영한다는 것을 의미한다. 이는 cystatin C가 creatinine보다 정확히 신기능을 반영할 수 있는 지표라는 기존 연구들의 보고와 일치한다¹⁵⁻¹⁹. 혈중 β 2-microglobulin은 두 군 간에 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 못해 신 침범의 초기 단계를 민감하게 반영하지 못하는 것으로 나타났다. 그러나 기존의 연구 들에서 β 2-microglobulin가 creatinine보다 신장 기능의 저하를 조기에 반영할 수 있다는 보고들도 많아^{6,20}, 향후 보다 많은 환자를 대상으로 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다. 또한, 본 연구에서는 거대 알부민뇨 배출 환자가 1명 밖에 없어서 통계적 비교가 불가능하였으나, 향후 신장 기능의 손상이 많이 진행되고 있는 환자까지 포함하여 연구한다면 보다 의미 있는 결과를 얻을 것으로

예상할 수 있다.

미세 알부민뇨의 출현은 당뇨병성 신증의 진행이 제 3단계를 지나면서 나타나게 된다. 당뇨병성 신증은 5단계로 구분되는데, 1단계에서 사구체 여과율 증가와 신장비대가 일어나기 시작하며 2단계에서 사구체 기저막의 비후가 일어나며 3단계에서 미세 알부민뇨가 나타나게 된다. 4단계에서 알부민뇨가 진행되면서 신기능 감소가 일어나게 되고 5 단계에서는 말기 신장질환에 이르게 된다²¹. 따라서, 24시간 소변 검사에서 미세 단백뇨가 보이지 않았더라도 이미 신장 기능의 저하가 진행되고 있을 가능성이 있으며 이는 미세 알부민뇨의 출현이 신기능 저하를 반영하는 데에 한계점이 있다는 것을 시사한다^{3,17,18}. 현재까지 당뇨 환자에서 신 기능 저하의 평가는 신손상의 정도와 진행을 예측하는 척도로 이용되는 사구체 여과율을 통해서 알 수 있는데, creatinine 청소율이 사구체 여과율의 대표적인 지표로 이용되고 있다.

본 연구에서 creatinine 청소율과의 상관성 분석을 통해 cystatin C가 creatinine보다 상관성이 높음을 알 수 있었고, β 2-microglobulin은 creatinine보다 상관성이 낮음을 알 수 있었다. 또한 creatinine 청소율 60 mL/min/1.73m² 이하인 군과 60 mL/min/1.73m² 이상인 군으로 나누어 분석하였을 때, 혈중

creatinine과 β 2-microglobulin는 의미있는 차이를 보이지 않았으나 혈중 cystatine C만 의미있는 차이를 나타내 신 침범의 정도를 잘 반영하는 것으로 생각할 수 있었다. 따라서, 향후 현재 많이 사용되고 있는 creatinine 근거 사구체 여과율 외에 cystatine C 근거 사구체 여과율을 구한다면 보다 정확히 신장 기능을 평가할 수 있는 지표로 의미가 있을 것으로 생각된다^{7,22}.

본 연구에서 한계점으로, 신기능을 정확히 평가하여 기준으로 삼기 위해 inulin, iohexol, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{mTc-DTPA}}$ 혹은 $^{125}\text{I-iothalamate}$ 등 외인성 물질의 청소율 측정이 필요하나²³ 이를 구하지 않아, 사구체 여과율을 정확하게 반영할 수 없었다는 한계점이 있다. 그러나 이들 방법을 실제 임상에서 적용하기가 어렵고, 더욱이 당뇨병자와 같이 지속적인 추적 검사가 필요한 경우, 혈청 cystatin C와 같은 내인성 물질을 측정하는 것이 훨씬 용이할 것이다.

V. 결론

소아 연령에 진단 받은 당뇨 환자에서 혈청 cystatin C는 미세 알부민뇨 군에서 의미있게 증가하여 creatinine보다 신 기능 저하를 보다 민감하게 반영하였고, 거대 알부민뇨 군에서도 증가되었다. 혈청 β_2 -microglobulin은 미세 알부민뇨 배출군에서 의미있게 증가하지 않았다. 혈청 cystatin C는 당뇨병성 신증으로 인한 신 기능 감소를 조기에 반영할 수 있는 내인성 물질로 유용할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep.* 2006 ;6:479-83.
2. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005 16 Suppl 1:S30-3.
3. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: a new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep.* 2005;5:455-63.
4. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal.* 2001;24:835-42.
5. Donadio C, Lucchesi A. Serum cystatin as a marker of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:448-51.
6. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail.* 2001;23:419-29.
7. Kim Y, Min WK, Rhew J. Assessment of the accuracy and

precision of cystatin C-based GFR estimates and Cr-based GFR estimates in comparison with Cr51-EDTA GFR. Korean J Lab Med. 2007;27:34-9.

8. Kilaru P, Bakris GL. Microalbuminuria and progressive renal disease. J Hum Hypertens. 1994;8:809-17.

9. Schmitz A, Vaeth M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. Diabetologia. 1994;37:1251-8.

10. Phillipou G, Phillips PJ. Variability of urinary albumin excretion in patients with microalbuminuria. Diabetes Care. 1994;17:425-7.

11. Kim KJ, Kim JA, Shin JI, Hwang YS, Cheung IC, Lee JS et al. The Clinical Usefulness of Cystatin C in Evaluating Renal Function in Children with Various Renal Diseases. J Korean Soc Pediatr Nephrol. 2007;11:161-7.

12. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis. 2000;36:29-34.

13. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H.

Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol.* 2000;54:203-9.

14. Hahn H, Park KM, Ha IS, Cheong HI, Choi Y, Song JH. Reference value for cystatin C serum concentrations in children. *Korean J Nephrol.* 2001;20:75-9.

15. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:971-3.

16. 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.* 2007 ;78:428-34.

17. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007;53:480-8.

18. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD et al. Detection of renal function decline in patients with

- diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1404-12.
19. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2024-31.
20. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 ;112:195-200.
21. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am.* 1988;72:1465-92.
22. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci.* 2007 ;105:1-5.
23. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999;17:309-17.

Abstract

Effectiveness of serum cystatin C and β 2-microglobulin as early predictive markers of diabetic nephropathy

Hyun Wook Chae

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Duk Hee Kim)

Introduction: Early detection of diabetic nephropathy is very important for prevention of renal failure. Determination of microalbuminuria has been suggested as an early predictor of diabetic nephropathy, but it is tend to be erroneous and inaccurate, especially in childhood. The aim of this study is to show clinical values of serum cystatin C and β 2-microglobulin in the assessment of renal function in diabetic children and adolescents.

Materials and Methods: Ninety four type 1 and 2 diabetic patients with normoalbuminuria(n=78), microalbuminuria (n=15) and macroalbuminuria(n=1) were enrolled. Serum concentration of cystatine C, β 2-microglobulin, creatinine, urinary microalbumin levels and creatinine clearances were determined.

Results: In patients with microalbuminuria, serum concentration of cystatine C was increased significantly in comparison to patients with normoalbuminuria($P < 0.05$), while no differences were observed for β_2 -microglobulin levels. Serum creatinine concentrations were not different between both groups. Serum concentration of cystatine C was positively correlated with serum β_2 -microglobulin and serum creatinine. The serum concentration of β_2 -microglobulin was not correlated with the decrease of renal function significantly.

Conclusions: Serum cystatine C is a useful endogenous marker in assessment of renal function in pediatric diabetic patients.

Key Words : diabetic nephropathy, cystatine C, β_2 -microglobulin, creatinine