

알츠하이머병에서 혈장 크레아틴과 염증반응, 인지기능과의 연관성

김민애^{1,2} · 오대종³ · 김현정^{1,2} · 조소연^{1,2} · 하정희^{1,2} · 이준영³ · 김어수^{1,2} · 김근유^{1,2}

¹연세대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²연세대학교 의과대학 행동과학연구소,

³서울대학교 의과대학 서울특별시보라매병원 정신건강의학교실

Association of Plasma Creatine With Inflammation and Cognitive Function in Persons With and Without Alzheimer's Disease

Minae Kim, MD,^{1,2} Dae Jong Oh, MD,³ Hyunjeong Kim, PhD,^{1,2} So Yeon Cho, MS,^{1,2} Junghee Ha, MD, PhD,^{1,2} Jun-Young Lee, MD, PhD,³ Eosu Kim, MD, PhD,^{1,2} and Keun You Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Objective: Creatine, energy buffer in high energy demanding systems including muscle and brain, may play a beneficial role against neuroinflammation in Alzheimer's disease (AD), and thus be a potential biomarker. This study aimed to compare the levels of plasma creatine between persons with and without AD and investigate associations of plasma creatine levels with cognitive function and blood-based inflammatory markers.

Methods: We classified elderly participants by cognitive statuses: normal cognition (NC, n=17), mild cognitive impairment (MCI, n=21), and AD (n=21). To assess cognitive function and inflammatory condition, we performed neuropsychological tests and measured plasma C-reactive protein (CRP) levels, respectively.

Results: Plasma creatine levels were comparable among participants with AD, MCI, and NC. In overall participants, plasma creatine levels were not associated with neuropsychological test scores, but negatively associated with plasma CRP levels. In AD group, plasma creatine levels were negatively associated with neuropsychological test scores and, although not significant, CRP levels (p=0.086). In participants without AD (NC plus MCI), these associations disappeared.

Conclusion: Plasma creatine levels may not be useful as a biomarker indicating cognitive statuses. However, our results suggest that, in AD, plasma levels of creatine might reflect the extent of neuroinflammation as well as cognitive deterioration.

Keywords: Creatine; Alzheimer's disease; Dementia; Cognition; Inflammation; C-reactive protein.

서론

대표적 신경퇴행성 뇌질환인 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)에 의한 치매는 임상 증상이 나타나기 이전부터 이미 병태생리가 진행되는 특징을 지닌다. 따라서, AD의 조기 발견과 중재를 위해 병태생리를 표적으로 하는 생체표지자(biomarker)를 발굴하려는 노력은 지속되어왔다. 이미 널리 알려진 베타 아밀로이드(β -amyloid, A β),¹⁾ 타우(tau) 단백질²⁾과 더불어, AD의 "신경 염증 가설"^{3,4)}을 근거로 염증 반응 관련 인자 측정을 통해 AD 발생 위험을 조기에 탐지하려는 여

러 시도들이 있었다. 한 메타 분석에 따르면 정상인에 비해 AD 환자의 뇌척수액 및 말초혈액에서 C반응단백질(C-reactive protein, CRP)을 비롯한 염증 인자 수치가 유의미하게 높은 것으로 알려졌으며,⁵⁾ CRP 농도가 인지 저하 및 AD 임상 증상과 관련성이 있다는 여러 연구 결과가 밝혀져, AD의 신경 염증 가설을 뒷받침하고 있다.^{6,7)}

한편, 치매의 신경 염증 가설에 따라 주목받고 있는 물질이 크레아틴(creatine)이다. 크레아틴은 근골격계, 중추신경계와 같이 에너지 요구량이 많은 기관에서 필요에 따라 에너지를 저장하거나 방출하는, 즉 에너지 완충 역할을 하는 질소 유기산으로,⁸⁾ 이러한 역할 외에 염증반응에도 관여하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 동물 및 세포 연구에서 크레아틴의 항염증 작용이 밝혀졌으며,^{10,11)} 운동 후 증가하는 CRP, 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 인터페론 알파(interferon alpha, INF- α), 프로스타글랜딘 E₂ (prosta-

접수일자: 2021년 9월 1일 / 심사완료: 2021년 9월 13일

게재확정일: 2021년 9월 14일

Address for correspondence

Keun You Kim, M.D., Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82.2-2228-1629, Fax: +82.2-313-0891

E-mail: rlarmsdb@yuhs.ac

glandin E₂)와 같은 염증 지표들이 크레아틴에 의해 감소하는^{12,13} 것으로 알려져 있다.

크레아틴의 전신에 대한 영향에 더불어, 크레아틴과 뇌기능, AD와의 관련성도 밝혀지고 있다. 동물 연구에서 크레아틴의 인지기능 개선 및 항치매 효과가 밝혀졌으며,^{14,15} 크레아틴이 A β 의 활동 및 침착을 억제하는 것으로 알려지기도 했다.^{16,17} 하지만 이러한 크레아틴의 A β 억제 기전 외에도, 염증 반응이 AD에서 주된 병리로 작용한다는 점과 크레아틴의 항염증 효과를 고려할 때, 크레아틴의 신경보호 효과가 항염증 작용에 기인할 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 아직까지 사람을 대상으로 혈중 크레아틴과 염증 정도, 인지기능의 연관성을 동시에 조사한 연구는 없었다.

따라서, 본 연구는 AD, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI), 정상인지군(normal cognition, NC)에서 크레아틴과 인지기능 및 전신 염증 반응 정도와의 연관성을 살펴봄으로써 AD의 염증 가설과 크레아틴의 관계를 사람 대상 연구에서 확인하고자 하였다. 나아가 혈중 크레아틴 농도의 AD 생체표지자로서의 가능성도 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 건강검진 목적 및 기억력 저하를 주소로 내원한 참가자들을 대상으로 한 단면연구이다. 크레아틴을 포함한 혈액검사와 인지기능검사, 뇌영상검사를 모두 시행한 총 72명의 참가자 중 임상치매평가척도(Clinical Dementia Rating, CDR)¹⁸ 2점 이하인 60세부터 80세까지의 참가자 총 59명이 최종적으로 분석에 포함되었다. 인지기능에 영향을 주는 정신병적 혹은 기분 장애가 있는 경우, 뇌졸중, 두부외상, 간질 등 주요 신경과 질환이 있는 경우 연구 대상에서 제외하였다. 정신건강의학과 전문의 2명이 임상적 소견, 인지기능 평가, 뇌자기공명영상 등의 영상의학적 검사, 혈액검사 등을 토대로 참가자들을 AD군, MCI군, NC군으로 분류하였다. 인지기능 평가를 위해 한국형 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-K)와 한국판 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination in the Korean version of CERAD assessment packet, MMSE-KC)¹⁹를 활용했다. AD는 National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)²⁰의 진단 기준에 따라 진단하였고, MCI는 Petersen²¹이 제안한 기준에 따라 진단하였다. NC는 검사를 받은 참가자 중 인지기능 저하가 나타나지 않은 정상인을 대상으로 하였다. 치매 증상의 정도는 전체 CDR 점수(global CDR) 또는 CDR 총점(CDR-Sum of boxes, CDR-SB)으로 측정하였다.

모든 참가자에게 본 연구의 목적 및 방법 등에 대한 설명을 한 후 사전 동의를 받았으며, 본 연구기관 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(IRB no. 4-2021-0261).

인지기능평가

참가자들의 인지기능 평가를 위해 CERAD-K 신경심리평가집의 언어유창성 검사(Verbal Fluency), 보스톤 이름대기 검사(Modified Boston Naming Test), MMSE, 단어목록기억 검사(Word List Learning), 구성행동 검사(Constructive Praxis), 단어목록회상 검사(Word List Recall), 단어목록재인 검사(Word List Recognition), 구성회상 검사(Constructive Praxis Recall), 길 만들기 검사 A (Trail Making Test A, TMT-A), 그리고 길 만들기 검사 B (Trail Making Test B, TMT-B)를 이용하였다. 총 CERAD-K 점수는 0-100점으로 MMSE, 구성회상 검사, TMT-A, TMT-B를 제외한 하위 검사들 점수의 총합이며, 높을수록 좋은 인지기능을 의미한다. 전체 인지기능은 총 CERAD-K 및 MMSE 점수로 측정하였으며, 하위 6개의 인지 영역(주의력, 언어능력, 언어 기억력, 비언어 기억력, 시공간 기능, 집행 기능)으로 나눠 분석하였다. 주의력(attention) 영역은 TMT-A, 언어(language) 영역은 보스톤 이름대기 검사, 언어 기억(verbal memory) 영역은 단어목록기억, 단어목록회상, 단어목록재인 검사 점수의 합, 비언어 기억(nonverbal memory) 영역은 구성회상검사, 시공간 기능(visuospatial function)은 구성행동검사, 집행 기능(executive function) 영역은 TMT-B/TMT-A 점수로 정의하였다. TMT-A와 TMT-B의 원점수는 검사를 완료하는 데 걸린 시간으로 낮은 점수가 인지기능 저하를 의미할 수 있도록, (-1)×원점수로 변환한 점수를 사용하였다.

혈액 샘플링 및 혈장 크레아틴 분석

밤새 금식한 참가자들에게 채혈해 일반혈액검사, 일반화학검사 및 아포지단백질 E(apolipoprotein E, APOE) 유전형질 분석을 시행하였다. 당 대사 및 인슐린 저항성은 당화혈색소(glycosylated hemoglobin, HbA1c) 및 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) 수치로 측정하였으며, 수치가 높을수록 인슐린 저항성이 높은 것을 의미한다. 염증 반응 정도는 CRP 농도로 측정하였으며, 크레아틴과 지방혈증과의 관계를 분석하기 위해 총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도지단백질(high density lipoprotein, HDL), 저밀도지단백질(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 농도를 측정하였다. 혈장 크레아틴 농도는 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 키트(Creatine Assay Kit MAK079-1KT; Sigma Aldrich, St.Louis, MO, USA)를 이용하여 측

정했으며, 측정은 제조사의 측정 지침을 따랐다.

통계 분석

AD, MCI, NC 세 군 간의 인구통계학적 변인 및 임상 특성을 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)과 카이제곱 검정(chi-square test), Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하여 비교하였다. 각 인지 집단과 성별, 그리고 둘의 상호작용이 혈장 크레아틴 농도에 미치는 영향을 분석하기 위해 이원배치 분산분석(two-way ANOVA)을 시행하였다. 분산분석 후 Bonferroni 검정을 이용해 사후분석을 실시하였다. 혈장 크레아틴 농도와 인지기능 점수, CRP를 비롯한 혈액검사 결과와의 상관관계를 분석하기 위해 연령, 성별, 교육수준을 보정하여 편상관분석(partial correlation analysis)을 시행하였다. 통계분석은 SPSS version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)과 GraphPad Prism software version 7.02 (San Diego, CA, USA)을 이용하였으며, 모든 통계적 유의성은 alpha 값 0.05 이하로 설정하였다.

결 과

인구통계학적 정보 및 임상적 특징

본 연구 분석대상 참가자는 총 59명이었으며 이들의 인구

통계학적 및 임상적 특징은 Table 1에 기술하였다. NC군 17명, MCI군 21명, AD군은 21명이었다. 집단 간 연령, 성별의 비율에는 차이가 없었으나, 교육 수준은 유의미한 차이가 있었다($p=0.004$). 사후분석 결과 교육 수준은 AD군이 NC군 보다 유의미하게 낮았지만, AD군과 MCI군, NC군과 MCI군 간에는 유의한 차이가 없었다. 집단 간 MMSE 점수($p<0.001$), CERAD-K 점수($p<0.001$)는 유의한 차이를 보였으나, 집단 간 CRP 수치는 유의미한 차이가 없었다($p=0.573$).

인지 군과 성별에서 혈장 크레아틴의 비교

혈장 크레아틴 농도는 NC군, MCI군, AD군에서 각각 0.9 ± 0.1 , 0.9 ± 0.1 , 1.0 ± 0.1 mg/dL로 유의한 차이를 보이지 않았다($F[2,56]=0.265$, $p=0.768$) (Fig. 1A). 이원배치 분산분석 결과 인지 군의 주효과는 보이지 않았으나($F[2,53]=0.560$, $p=0.575$), 성별에 따른 주효과는 유의하여, 여성이 남성보다 높은 크레아틴 농도를 보였다($F[1,53]=7.393$, $p=0.009$). 그러나 인지 군과 성별 사이에 유의한 상호작용은 없었다($F[2,53]=0.090$, $p=0.914$) (Fig. 1B).

혈장 크레아틴과 인지기능, 혈액검사와의 연관성

혈장 크레아틴 농도와 인지기능, 혈액검사 결과와의 상관관계를 분석하기 위해 연령, 성별, 교육수준을 보정하여 편상관

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participants

Variable	NC (n=17)	MCI (n=21)	AD (n=21)	p	Post hoc analysis
Age (year)	71.2±0.9	71.9±0.9	73.4±1.1	0.278	
Female	13 (76.5)	15 (71.4)	14 (66.7)	0.802	
Education (year)	11.8±0.9	8.3±1.1	6.7±1.0	0.004	NC>AD
MMSE	27.7±0.5	24.0±0.7	17.6±1.0	<0.001	NC>MCI>AD
CDR-SB	0.2±0.1	2.0±0.2	5.0±0.5	<0.001	NC<MCI<AD
CDR global	0.1±0.1	0.5±0.0	0.9±0.1	<0.001	NC<MCI<AD
CERAD-K	71.1±2.1	56.2±2.5	38.1±2.6	<0.001	NC>MCI>AD
Hypertension	8 (47.1)	9 (42.9)	10 (47.6)	0.945	
Diabetes	4 (23.5)	7 (33.3)	4 (19.0)	0.556	
Dyslipidemia	6 (35.3)	6 (28.6)	1 (4.8)	0.041	
Cardiovascular disease	1 (5.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	0.867	
BMI (kg/m ²)	23.7±0.6	24.1±0.5	23.7±0.8	0.895	
APOE ε4 carrier	3 (17.6)	4 (19.0)	10 (47.6)	0.037	
Glucose (mg/dL)	114.5±8.2	100.9±4.0	116.0±10.7	0.339	
HbA1c (%)	6.1±0.3	5.9±0.1	6.3±0.3	0.373	
HOMA-IR	2.0±0.3	2.3±0.4	2.9±0.5	0.249	
Total cholesterol (mg/dL)	181.5±9.1	184.7±9.3	187.7±8.5	0.892	
Triglyceride (mg/dL)	105.1±10.6	116.3±16.4	131.4±18.6	0.528	
HDL-cholesterol (mg/dL)	52.8±2.7	50.6±4.5	52.7±2.8	0.888	
LDL-cholesterol (mg/dL)	110.7±8.9	115.2±7.4	118.8±6.5	0.758	
CRP (mg/dL)*	0.1±0.0	0.2±0.1	0.2±0.1	0.573	

Data are presented as mean±SE or n (%). *Data not available for all participants (n=58). AD, Alzheimer's disease; APOE ε4, apolipoprotein E ε4; BMI, body mass index; CDR-SB, Clinical Dementia Rating Sum of boxes; CERAD-K, Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CRP, C-reactive protein; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; LDL-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; NC, normal cognition

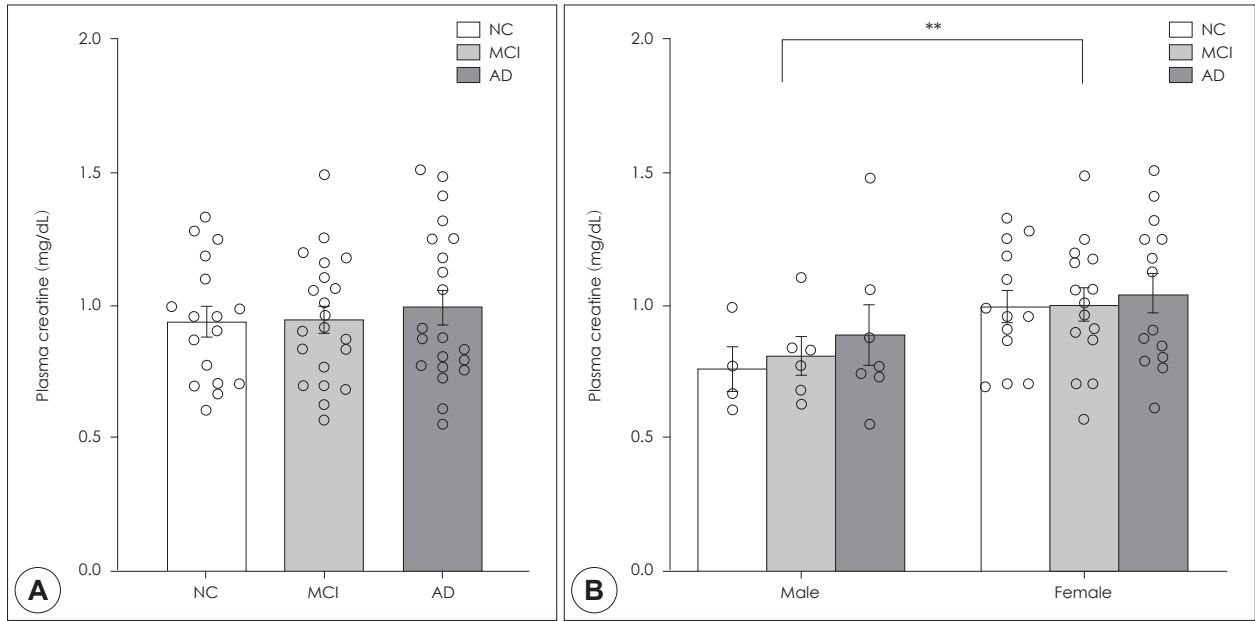


Figure 1. Plasma creatine levels according to cognitive states and sex. A: Plasma creatine levels across cognitive states. B: Plasma creatine levels across sex and cognitive states. Values are expressed as mean \pm SEM. ** $p < 0.01$. Two-way ANOVAs are followed by Bonferroni post-hoc test. AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment; NC, normal cognition.

Table 2. Relationship between plasma creatine levels and cognitive function

Cognitive function	r	p
MMSE	-0.196	0.147
CDR global	0.127	0.353
CDR-SB	0.153	0.260
CERAD-K	-0.160	0.240
Attention	0.008	0.954
Language	-0.069	0.611
Verbal memory	-0.208	0.124
Nonverbal memory	-0.167	0.218
Visuospatial function	0.094	0.490
Executive function	-0.115	0.399

Partial correlation analysis adjusted for age, sex, and years of education were conducted. CDR-SB, Clinical Dementia Rating Sum of boxes; CERAD-K, Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MMSE, Mini-Mental State Examination

분석을 시행하였다. 혈장 크레아틴 농도는 MMSE, 총 CERAD-K 및 6개의 인지 영역 점수와 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2). 혈장 크레아틴 농도는 CRP, 중성지방 농도와 유의한 음의 상관관계가 있었다(Table 3).

AD와 비치매군에서 혈장 크레아틴 농도와 인지기능, CRP의 상관관계에 차이가 있는지 평가하기 위해 세 인지기능 군을 AD군과 non-AD군(NC군+MCI군)으로 분류하고 연령, 성별, 교육수준을 보정하여 편상관분석을 시행하였다(Fig. 2). 혈장 크레아틴 농도와 MMSE 점수가 AD군에서는 유의한 음의 상관관계가 있었으나, non-AD군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 2A). 혈장 크레아틴과 CRP 농도는 AD군에서 통계적으로 유의하지는 않으나 추세 수준의 음의

Table 3. Relationship between plasma levels of creatine and other metabolites

Metabolites	r	p
CRP	-0.339	0.011
Glucose	-0.126	0.355
HbA1c	-0.094	0.490
HOMA-IR	-0.070	0.611
Total cholesterol	0.026	0.847
HDL-cholesterol	0.066	0.629
LDL-cholesterol	0.088	0.519
Triglyceride	-0.359	0.007

Partial correlation analysis adjusted for age, sex, and years of education were conducted. CRP, C-reactive protein; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; LDL-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol

상관관계를 나타내었고, 이와 대조적으로 non-AD군에서는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 2B). 이는 혈중 크레아틴 농도와 인지기능의 관계, 그리고 혈중 크레아틴 농도와 염증반응과의 관계가 AD 여부에 따라 달라짐을 시사한다.

고찰

본 연구는 AD, MCI, NC군에서 혈장 크레아틴 농도와 염증 반응 및 인지기능과의 연관성을 밝히고 혈장 크레아틴의 AD 생체표지자로서의 가능성을 살펴보고자 하였다. 크레아틴의 항염증 효과, 크레아틴과 인지기능 저하에 대한 연구는 다수 있었지만, 현재까지 사람 대상으로 크레아틴과 염증 반응 정도, 인지기능의 연관성을 동시에 밝힌 연구는 없었다.

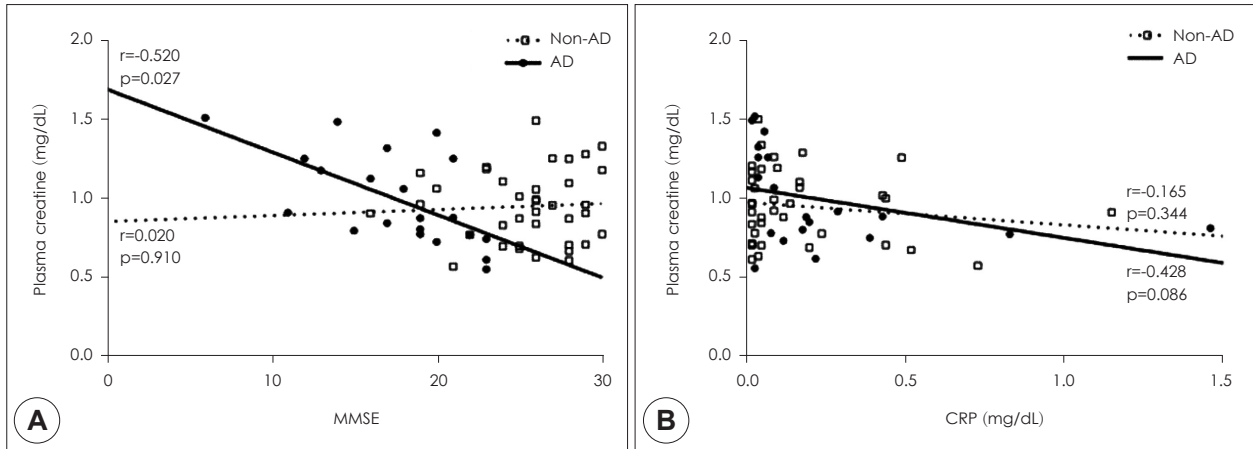


Figure 2. Relationships of plasma creatine levels with MMSE and plasma CRP levels in participants without AD (NC plus MCI) and with AD. Partial correlation analyses stratified by cognitive states (non-AD vs. AD) were performed with adjustment for age, sex, and years of education. A: Correlation between plasma creatine levels and MMSE score. B: Correlation between plasma creatine and CRP levels. AD, Alzheimer's disease; CRP, C-reactive protein; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; NC, normal cognition.

본 연구 결과 AD, MCI, NC 세 군 간에 혈장 크레아틴의 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 혈장 크레아틴 농도가 증가할수록 유의하게 염증 인자(CRP)가 감소하였다. 또한 AD군에서는 혈장 크레아틴이 증가함에 따라 유의하게 인지기능이 감소하였고, 염증 반응 정도는 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. AD군과는 대조적으로 non-AD군에서는 크레아틴과 인지기능, 염증 반응 정도 간에 연관성이 관찰되지 않았다.

AD의 신경염증가설^{3,22}과 크레아틴의 항염증 작용^{9,13}을 근거로 AD, MCI, NC군에서 혈장 크레아틴 농도가 다를 것으로 예상하였으나, 연구 결과 군 간 차이를 보이지 않았다(Fig. 1A). 크레아틴은 크레아틴 인산화효소(creatine kinase, CK)에 의해 에너지를 저장, 방출하는데,²³⁻²⁵ CK 일부 아형(subtype)이 AD 뇌에서 비활성화되어 크레아틴이 에너지 완충 작용을 하지 못하고 뇌에 축적되는 것으로 알려져 있다.^{15,26,27} 본 연구에서는 뇌 조직이나 뇌척수액이 아닌 혈중 크레아틴 수치를 비교하였기 때문에 뇌의 AD 병리 상태를 충분히 반영하지 못했을 가능성이 있다. 또한, 크레아틴은 대부분 근육에 저장되어 전체 크레아틴의 5% 미만만 뇌에 존재하기 때문에,^{8,28} AD에서의 뇌 조직 크레아틴 축적이 혈액 농도에는 큰 영향을 주지 않을 가능성도 있다. 추후 혈액, 뇌척수액, 및 뇌 조직 연구를 통해 AD 환자에서 크레아틴 농도와 병리 상태의 연관성을 확인하는 것이 필요하겠다. 추가적으로, 본 연구에서 남성보다 여성에서 혈장 크레아틴 수치가 높았는데(Fig. 1B), 이는 기존 연구 결과와 일치한다.²⁹ 이러한 차이는 크레아틴 합성, 배설을 비롯한 대사가 성별에 따라 차이가 있고,³⁰ 성호르몬의 영향을 받기 때문인 것으로 보인다.^{31,32}

본 연구 결과 크레아틴 농도가 CRP 농도와 유의한 음의 상관 관계를 보였다(Table 3). 이는 크레아틴이 항염증 작용을

하며 혈중 CRP 농도를 감소시킨다는 기존 연구 결과들과 일치하며,^{12,13,33} 혈장 크레아틴이 전신의 염증 반응 정도를 결정하는 요소 중 하나일 가능성을 시사한다. 혈장 크레아틴 농도는 중성지방 농도와도 음의 상관 관계를 보였다. 혈중 중성지방은 전신의 에너지 축적 정도를 나타내는 지표이고,³⁴ 동물 연구에서 크레아틴이 간 내 총 지질과 중성지방을 감소시켰다는 결과를 고려하면,³⁵ 이는 크레아틴의 주된 기능으로 알려진 에너지 완충 작용²⁴의 결과로 볼 수 있다.

본 연구 결과에서 비치매군에서는 크레아틴이 인지기능과 연관성을 보이지 않았지만, AD군에서는 인지기능이 낮아질수록 크레아틴 농도가 증가하였다(Fig. 2A). 앞서 소개한 대로, AD에서는 뇌조직 특이적인 CK의 비활성화로 인해 크레아틴이 뇌조직에 쌓인다는 결과가 밝혀져 있다.^{26,27} 혈장 크레아틴이 군 간 차이를 보이지 않은 이유로 전체 크레아틴 중 뇌에 저장되는 비중이 상대적으로 적음을 들었는데, 이 결과는 AD에서 뇌내 크레아틴 축적량이 증가함에 따라 크레아틴이 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 통과해 혈액 농도에 미치는 영향이 더 커짐을 시사한다.³⁶ 여러 연구들에서 크레아틴 보충제를 투여했을 때 인지 기능이 개선되고 뇌를 보호하는 결과를 보였던 바,³⁷⁻³⁹ 본 연구에서 인지기능이 낮아질수록 크레아틴 농도가 증가하는 것은 AD 병리 악화에 따른 보상 기전 때문일 가능성이 있다. 또한, 통계적으로 유의하지는 않았으나 AD군에서 크레아틴과 CRP가 음의 상관 관계를 보이는 것은(Fig. 2B) 크레아틴이 항염증 작용을 통해 인지기능에 영향을 미치고 있음을 간접적으로 시사하며 AD의 신경염증 가설을 지지한다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 연구 대상자 수가 많지 않아 통계적으로 신뢰도와 타당도가 저하되었을 가능성이 있다. 둘째, 특정 지역에 있는 의료기관을 방문한 참가

자들을 대상으로 했기 때문에 표본선정편향(selection bias) 가능성이 있다. 셋째, 횡단적 단면 연구로 시행되었기 때문에 인과관계를 명확히 하기 어렵다. 넷째, 염증 반응 정도를 측정하기 위해 CRP 농도만 사용하였다.

결론적으로, 본 연구 결과는 혈장 크레아틴 농도가 AD의 진단 생체표지자로서의 잠재력은 떨어지지만, AD 환자에서 혈액 기반 결과를 통해 병리의 진행 및 뇌 기능 저하 정도를 추정할 수 있음을 시사한다. 또한, AD에서 나타나는 혈장 크레아틴과 인지 기능의 연관성은 크레아틴의 항염증 작용 때문일 가능성이 있으며, AD의 신경염증 가설을 지지한다. 향후 위의 제한점들을 보완한 추가적인 대규모 전향 연구를 통해 크레아틴과 항염증 작용, 인지 기능의 연관성을 명확히 입증할 필요가 있다.

중심 단어: 크레아틴; 알츠하이머병; 치매; 인지; 염증; C반응 단백질.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건연구기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제 고유번호: H112C0642).

ORCID iDs

Minae Kim <https://orcid.org/0000-0001-5843-3050>
 Dae Jong Oh <https://orcid.org/0000-0002-0195-3490>
 Hyunjeong Kim <https://orcid.org/0000-0002-2922-7511>
 So Yeon Cho <https://orcid.org/0000-0001-8984-6472>
 Junghee Ha <https://orcid.org/0000-0002-4217-3570>
 Jun-Young Lee <https://orcid.org/0000-0002-5893-3124>
 Eosu Kim <https://orcid.org/0000-0001-9472-9465>
 Keun You Kim <https://orcid.org/0000-0001-7192-2828>

Author Contribution

Conceptualization: Minae Kim, Eosu Kim, Keun You Kim. Data curation: Hyunjeong Kim, So Yeon Cho, Junghee Ha. Formal analysis: Minae Kim, Keun You Kim. Funding acquisition: Eosu Kim. Investigation: Minae Kim. Methodology: Minae Kim. Project administration: Eosu Kim, Keun You Kim. Resources: Dae Jong Oh, Jun-Young Lee. Supervision: Eosu Kim, Keun You Kim. Visualization: Minae Kim. Writing—original draft: Minae Kim. Writing—review & editing: Eosu Kim, Keun You Kim. Approval of final manuscript: all authors.

REFERENCES

- 1) Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28.
- 2) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4913-7.
- 3) Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:388-405.
- 4) McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years. *J Alzheimers Dis* 2016;54:853-7.
- 5) Shen XN, Niu LD, Wang YJ, Cao XP, Liu Q, Tan L, *et al.* Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:590-8.
- 6) Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, *et al.* Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:708-16.
- 7) Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, Bottiglieri T, Growdon JH, Hyman BT, *et al.* Plasma amyloid β -protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:776-85.
- 8) Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107-213.
- 9) Khanna N, Madan B. Studies on the anti-inflammatory activity of creatine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978;231:340-50.
- 10) Turer E, McAlpine W, Wang KW, Lu T, Li X, Tang M, *et al.* Creatine maintains intestinal homeostasis and protects against colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E1273-81.
- 11) Nomura A, Zhang M, Sakamoto T, Ishii Y, Morishima Y, Mochizuki M, *et al.* Anti-inflammatory activity of creatine supplementation in endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol* 2003;139:715-20.
- 12) Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition* 2013;29:1127-32.
- 13) Bassit R, Curi R, Rosa LC. Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids* 2008;35:425-31.
- 14) Jost CR, Van der Zee CEEM, In't Zandt HJA, Oerlemans F, Verheij M, Streijger F, *et al.* Creatine kinase B-driven energy transfer in the brain is important for habituation and spatial learning behaviour, mossy fibre field size and determination of seizure susceptibility. *Eur J Neurosci* 2002;15:1692-706.
- 15) Gallant M, Rak M, Szeghalmi A, Del Bigio MR, Westaway D, Yang J, *et al.* Focally elevated creatine detected in amyloid precursor protein (APP) transgenic mice and Alzheimer disease brain tissue. *J Biol Chem* 2006;281:5-8.
- 16) Brewer GJ, Wallimann TW. Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and β -amyloid in rat hippocampal neurons. *J Neurochem* 2000;74:1968-78.
- 17) Burguera EF, Love BJ. Reduced transglutaminase-catalyzed protein aggregation is observed in the presence of creatine using sedimentation velocity. *Anal Biochem* 2006;350:113-9.
- 18) Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:173-6.
- 19) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, *et al.* Development of the Korean Version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K) clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:47-53.
- 20) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
- 21) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
- 22) Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement* 2016;12:719-32.
- 23) Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:164-80.
- 24) Bessman SP, Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem* 1985;54:831-62.
- 25) Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211:448-52.
- 26) Aksenov M, Aksenova M, Butterfield DA, Markesbery WR. Oxidative modification of creatine kinase BB in Alzheimer's disease brain. *J Neurochem* 2000;74:2520-7.
- 27) Burbaeva GS, Aksenova M, Makarenko I. Decreased level of creatine kinase BB in the frontal cortex of Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1992;3:91-4.
- 28) Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME. The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino Acids* 2011;40:1325-31.

- 29) Delanghe J, De Slypere JP, De Buyzere M, Robbrecht J, Wieme R, Vermeulen A. Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clin Chem* 1989;35:1802-3.
- 30) Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr* 2007;27:241-61.
- 31) Amelink G, Koot R, Erich W, Van Gijn J, Bär P. Sex-linked variation in creatine kinase release, and its dependence on oestradiol, can be demonstrated in an in-vitro rat skeletal muscle preparation. *Acta Physiol Scand* 1990;138:115-24.
- 32) Sömjen D, Weisman Y, Harell A, Berger E, Kaye AM. Direct and sex-specific stimulation by sex steroids of creatine kinase activity and DNA synthesis in rat bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:3361-5.
- 33) Hemati F, Rahmani A, Asadollahi K, Soleimannejad K, Khalighi Z. Effects of complementary creatine monohydrate and physical training on inflammatory and endothelial dysfunction markers among heart failure patients. *Asian J Sports Med* 2016;7:e28578.
- 34) AbouRjaili G, Shtaynberg N, Wetz R, Costantino T, Abela GS. Current concepts in triglyceride metabolism, pathophysiology, and treatment. *Metabolism* 2010;59:1210-20.
- 35) Deminice R, de Castro GSF, Francisco LV, da Silva LECM, Cardoso JFR, Frajacomo FTT, *et al.* Creatine supplementation prevents fatty liver in rats fed choline-deficient diet: a burden of one-carbon and fatty acid metabolism. *J Nutr Biochem* 2015;26:391-7.
- 36) Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1442-62.
- 37) Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids* 2011;40:1349-62.
- 38) Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2000;48:723-9.
- 39) Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci* 2003;270:2147-50.