한국 성인에서 비만과 혈청 Cystatin C의 연관성

강양호*

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 내과

Association of Obesity with Serum Cystatin C in Korean Adults

Yang Ho Kang*

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Background: Serum cystatin C has been reported as a marker of preclinical kidney disease and might be associated with cardiovascular risk factors. However, there are few data on the association between obesity and serum cystatin C, especially in the Asian population. The aim of this study is to evaluate this association using body mass index (BMI) and waist circumference in Korean adults.

Methods: We analyzed the anthropometric and biochemical data of 1,528 subjects (928 men and 600 women) who visited the health promotion center for a routine medical checkup. Subjects were classified as normal weight, overweight, or obese according to BMI and waist circumference.

Results: According to BMI, mean serum cystatin C was significantly increased from normal weight to obesity in men (normal weight, 0.91 mg/L; overweight, 0.92 mg/L; obese, 0.94 mg/L, $P < 0.05$) and women (normal weight, 0.81 mg/L; overweight, 0.83 mg/L; obese, 0.90 mg/L, $P < 0.001$). Regarding waist circumference, mean serum cystatin C was also significantly increased in both genders. The prevalence of increased serum cystatin C (≥ 1.0 mg/L) was significantly increased and the relative risks of increased serum cystatin C for the prevalence of obesity were significantly increased in men (OR, 1.42; $P = 0.013$) and women (OR, 1.74; $P = 0.026$).

Conclusion: According to increases in BMI and waist circumference, level of serum cystatin C was significantly increased in Korean adults. These findings suggest that obesity is associated with serum cystatin C in the Asian population.

Key words: Body mass index, Obesity, Waist circumference, Cystatin C

서론

혈청 cystatin C는 cysteine protease inhibitors 족(family)에 속하는 저분자(13 kD) 단백질로 사구체로 자유롭게 여과되고 신세관 세포에 의해 거의 완전히 재흡수된 후 이화되는 특성으로 혈청 크레아티닌보다 신기능을 평가하는 데 더 유용하여 조기 신질환을 예측할 수 있는 인자로 알려져 있다.^{1,2} 또한, 혈청 cystatin C는 당뇨병성 신질환에서 기능저하를 평가하고 예측하는 데 유용한 것으로 보고되고 있다.³⁻⁶ 혈청 cystatin C는 심혈관계 질환과 연관된 위험인자들과도 연관성이 높은 것으로 보고되고 있는데, 고혈압,⁷ 고혈당^{8,9}, 인슐린 저항성¹⁰과 같은 심혈관 위험인자와 연관성이 알려져 있고, 이를 포괄하

는 개념인 대사증후군¹¹⁻¹³과도 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다.

역시 중요한 심혈관계 위험인자 중 하나인 비만과의 연관성에 있어서, Muntner 등¹⁴은 체질량지수(body mass index, BMI)에 따라 정상 체중, 과체중, 비만, 고도비만 등으로 분류하여 cystatin C 수치를 비교하였을 때, 체질량지수가 높을수록 혈청 cystatin C가 증가하는 것으로 보고하였고, Shankar 등¹⁵도 역시 높은 체질량지수가 cystatin C의 증가와 독립적으로 관련이 있음을 보고하였다. 그러나 이는 모두 미국인을 대상으로 한 연구들이고 이전 보고¹⁶에서 cystatin C는 인종에 따라 차이가 있는 것으로 나타나서 아시아인에서 비만지표와 혈청 cystatin C의 연관성을 알아보는 것도 의미가 있을 것으로 생각되지

Corresponding author Yang Ho Kang <http://orcid.org/0000-0002-1215-7975>
 Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
 Tel +82-55-360-2358 Fax +82-55-360-2150 E-mail kangyh@pusan.ac.kr
 Received Feb. 16, 2015 Reviewed Mar. 28, 2015 Accepted Apr. 28, 2015

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만 현재까지 아시아 인구를 대상으로 대한 한 연구는 거의 없다.

이에 본 연구에서는 한국 성인을 대상으로 체질량지수와 허리둘레(waist circumference)에 따라 정상 체중(normal weight), 과체중(overweight), 비만(obesity)으로 나누어 혈청 cystatin C와의 연관성을 알아보려고 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2013년 1월부터 12월까지 단일 기관 건강검진센터에서 종합검진을 받은 20세에서 70세 사이의 성인을 대상으로 하여, Muntner 등¹⁴의 분석을 참조하여 체질량지수가 18.5 kg/m^2 미만으로 저체중인 경우는 제외하였고, 수치가 정상 기준치의 3배 이상 증가되어 간 질환이 의심되는 경우, 갑상선 질환이 혈청 cystatin C 수치에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로¹⁷ 갑상선 자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)이 정상범위($\text{TSH} < 0.27 \text{ } \mu\text{IU/mL}$ 또는 $\text{TSH} > 4.2 \text{ } \mu\text{IU/mL}$)를 벗어나는 경우, 혈청 크레아티닌치가 1.2 mg/dL 이상으로 증가되어 만성 신 질환이 의심되는 경우, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)가 10 mg/dL 이상으로 증가되어 급성 감염 질환이 의심되는 경우 등을 제외하고 혈청 cystatin C가 측정된 1,528명(남자 928명, 여자 600명)을 본 연구 분석에 포함하였다.

본 연구의 데이터 수집과정은 후향적으로 이루어졌고 종합검진 대상자의 정보 수집에 대한 동의를 얻었으며 대상자의 개인정보는 모두 제거된 상태에서 데이터 수집 및 분석이 이루어져 임상시험윤리위원회(IRB)에서 심의를 면제받았다.

2. 연구 방법

신장과 체중은 자동신장체중계를 이용하여 소수 첫째 자리까지 측정하였고 허리둘레는 줄자를 이용하여 최하위 늑골 하부와 골반 장골능의 중간부위에서 측정하였다. 체질량지수는 체중(kg)/신장의 제곱(m^2)으로 계산하고 소수 첫째 자리까지 표기하였다. 혈압은 앉은 자세에서 5분간 안정을 취한 후 우측 상완에서 측정하였다. 8시간 공복상태 후 혈액검사를 실시하여 혈당, 인슐린, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 중성지방, hs-CRP 등을 측정하였다. 혈청 cystatin C는 immunoturbidimetric assay (TBA-200FR NEO; Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다.¹⁸ 인슐린 저항성의 지표인 homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)는 다음과 같은 공식으로 계산하였다.

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

3. 통계 분석

혈청 cystatin C는 남자에서 여자보다 높은 것으로 알려져 있어¹⁴ 성별로 따로 구분하여 분석하였다. 한국인에서 과체중과 비만 기준¹⁹에 의거하여 체질량지수는 $18.5 \leq \text{체질량지수} < 23.0 \text{ kg/m}^2$ 인 경우 정상 체중군, $23.0 \leq \text{체질량지수} < 25.0 \text{ kg/m}^2$ 인 경우 과체중군, $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ 인 경우 비만군으로 분류하였고, 허리둘레는 남자에서 $\geq 90 \text{ cm}$, 여자에서 $\geq 85 \text{ cm}$ 인 경우 비만군으로 분류하였다. 이전 혈청 cystatin C의 만성 신 질환 발생에 대한 임계점(cut-off point)에 대한 연구결과^{14,20}를 근거로 하여 혈청 cystatin C가 1.0 mg/L 이상 증가할 때 혈청 cystatin C 증가군으로 분류하였다.

연속변수들은 평균(mean) $\pm$ 표준편차(standard deviation, SD)로 표시하였다. 체질량지수에 따른 정상 체중군, 과체중군, 비만군 간 각 지표들의 비교는 일원 배치 분산분석(one way ANOVA test)과 사후 분석(post-hoc analysis)으로 Student-Newman-Keuls test를 이용하였다. 허리둘레에 따른 정상군과 비만군 간의 비교는 독립표본 T 검정(independent t-test)을 실시하였다. 혈청 cystatin C와 나이, 체질량지수, 허리둘레의 상관관계는 Spearman 편상관분석을 이용하였다. 혈청 cystatin C 증가군($\geq 1.0 \text{ mg/L}$)과 비증가군 간의 비만 빈도 비교는 chi-square test를 이용하였고 %로 표시하였다. 혈청 cystatin C 증가군에서 체질량지수 또는 허리둘레에 따른 비만 빈도에 대한 비교 위험도를 알아보기 위해 비보정(non-adjusted), 나이 보정(age-adjusted), 다변수 보정(나이, 총 콜레스테롤, 수축기 혈압을 함께 보정) 모형으로 나누어 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 각각에 대한 OR 값(odd ratio)과 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)을 산출하였다. 모든 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 통계 패키지 버전 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 체질량지수에 따른 각 군 간의 대사적 지표들의 특징

체질량지수에 따라 정상 체중군(남자 246명, 여자 307명), 과체중군(남자 290명, 여자 138명), 비만군(남자, 392명, 여자 155명)으로 분류하여 비교하였을 때, 정상 체중에서 비만으로 체질량지수가 증가할수록 남녀 모두에서 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 혈당, 공복 인슐린, HOMA-IR, 중성지방, AST, ALT, 요산, hs-CRP 등의 유의한 증가가 관찰되었고 HDL 콜레스테롤은 유의한 감소를 보였다. 또한, 여자에서 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 유의한 증가를 보였다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics according to the groups defined by the ranges of body mass index in men and women

Variables	Men				Women			
	Normal weight (N=246)	Overweight (N=290)	Obesity (N=392)	P for trend	Normal weight (N=307)	Overweight (N=138)	Obesity (N=155)	P for trend
Age (yr)	51.7±9.1	52.6±8.7	51.1±8.9	0.119	49.9±8.6 ^a	51.3±8.3 ^b	55.7±8.4 ^c	<0.001
WC (cm)	80.2±4.7 ^a	86.8±3.9 ^b	94.1±6.3 ^c	<0.001	74.7±5.1 ^a	81.1±4.6 ^b	90.4±7.1 ^c	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.4±1.1 ^a	23.9±0.5 ^b	27.1±2.0 ^c	<0.001	20.9±1.3 ^a	23.7±0.5 ^b	27.4±2.6 ^c	<0.001
SBP (mmHg)	114.9±12.5 ^a	119.3±12.3 ^b	121.6±11.6 ^c	<0.001	110.0±13.5 ^a	116.5±12.0 ^b	122.0±12.7 ^c	<0.001
DBP (mmHg)	77.1±9.8 ^a	79.6±9.8 ^b	81.3±9.3 ^c	<0.001	71.5±9.9 ^a	75.2±9.1 ^b	77.5±7.9 ^c	<0.001
FBG (mg/dL)	96.1±21.0 ^a	101.1±27.3 ^b	104.2±23.9 ^b	<0.001	88.7±12.2 ^a	93.9±20.6 ^b	100.4±21.3 ^c	<0.001
Insulin (μU/mL)	3.44±1.78 ^a	4.49±2.9 ^b	6.48±3.8 ^c	<0.001	3.60±1.74 ^a	4.65±2.31 ^b	6.53±3.60 ^c	<0.001
HOMA-IR	0.82±0.48 ^a	1.13±0.85 ^b	1.70±1.24 ^c	<0.001	0.80±0.44 ^a	1.10±0.65 ^b	1.64±1.01 ^c	<0.001
TC (mg/dL)	215.7±33.9	214.4±37.6	215.7±39.4	0.536	209.2±36.2 ^a	215.6±34.1 ^{ab}	221.2±44.5 ^c	0.005
LDL-C (mg/dL)	132.8±30.3	133.1±34.4	135.1±34.7	0.624	123.5±33.2 ^a	131.5±33.6 ^b	137.8±40.9 ^b	<0.001
TG (mg/dL)	117.0±72.3 ^a	141.9±90.3 ^b	175.2±105.3 ^c	<0.001	87.4±57.9 ^a	104.3±82.6 ^b	130.3±98.3 ^c	<0.001
HDL-C (mg/dL)	55.6±12.9 ^a	50.8±11.4 ^b	47.5±11.1 ^c	<0.001	61.6±12.9 ^a	59.1±13.7 ^b	54.4±12.8 ^c	<0.001
AST (IU/L)	24.4±10.1 ^a	30.0±10.0 ^a	32.5±12.3 ^b	<0.001	24.4±10.6 ^a	24.8±8.1 ^a	27.7±11.0 ^b	0.005
ALT (IU/L)	24.4±12.7 ^a	29.3±14.5 ^b	35.4±18.5 ^c	<0.001	18.6±11.8 ^a	19.8±13.0 ^a	26.0±15.7 ^b	<0.001
BUN (mg/dL)	13.7±3.2 ^a	14.4±3.5 ^b	14.6±3.4 ^{ab}	0.078	13.0±3.4 ^a	13.3±3.8 ^b	13.9±3.4 ^{ab}	0.076
Creatinine (mg/dL)	0.93±0.10 ^a	0.96±0.11 ^b	0.96±0.11 ^b	0.003	0.70±0.09	0.71±0.09	0.71±0.11	0.565
Uric acid (mg/dL)	6.0±1.3 ^a	6.5±1.2 ^b	6.5±1.5 ^b	<0.001	4.5±0.9 ^a	4.8±1.0 ^b	5.0±1.1 ^b	<0.001
Hs-CRP (mg/dL)	0.13±0.18 ^a	0.15±0.39 ^a	0.20±0.38 ^b	0.031	0.07±0.18 ^a	0.11±0.16 ^a	0.19±0.35 ^b	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation (SD).

Normal weight, 18.5≤BMI<23.0 kg/m²; Overweight, 23.0≤BMI<25.0 kg/m²; Obesity, ≥25.0 kg/m².

N, number; yr, years; WC, waist circumference; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FBG, fasting blood sugar; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

P value was calculated by one-way analysis of variance analysis followed by post hoc testing with the S-N-K test.

^{a,b,c}the same letters indicate insignificant difference between groups.

2. 혈청 cystatin C와 나이, 체질량지수, 허리둘레의 상관관계

혈청 cystatin C는 체질량지수와 허리둘레를 보정하였을 때, 남자($r = 0.243$, $P < 0.001$)와 여자($r = 0.343$, $P < 0.001$) 모두에서 나이와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 나이를 보정한 후 혈청 cystatin C는 체질량지수(남자; $r = 0.130$, $P < 0.001$, 여자; $r = 0.153$, $P < 0.001$)와 허리둘레(남자; $r = 0.109$, $P < 0.05$, 여자; $r = 0.135$, $P < 0.05$)와 양의 상관관계를 보였다(data not shown).

3. 체질량지수와 허리둘레에 따른 평균 혈청 cystatin C의 비교

체질량지수에 따라 분류한 군 간의 평균 혈청 cystatin C치의 비교에서 남자(정상 체중군, 0.91 mg/L; 과체중군, 0.92 mg/L; 비만군, 0.94 mg/L, $P < 0.05$) 및 여자(정상 체중군, 0.81 mg/L; 과체중군, 0.83 mg/L; 비만군, 0.90 mg/L, $P < 0.001$) 모두에서 체질량지수가 증가함에 따라 평균 혈청 cystatin C는 유의한 증가를 보였고 이는 여자에서 더 유의한 차이를 보였다. 또한, 허리둘레에 따른 각 군 비교에서도 역시 남자(정상군, 0.92 mg/L; 비만군, 0.94 mg/L, $P < 0.05$) 및 여자(정상군, 0.82 mg/L; 비만군, 0.90 mg/L, $P < 0.001$)에서 유사한 결과가 관찰되었다(Fig. 1).

4. 체질량지수와 허리둘레에 따른 혈청 cystatin C 증가군(≥ 1.0 mg/L)의 빈도 비교

체질량지수에 따라 분류한 군 간의 혈청 cystatin C 증가군(≥ 1.0 mg/L)의 빈도 비교에서 남자(정상 체중군, 34.5%; 과체중군, 39.3%; 비만군, 44.4%, $P < 0.05$) 및 여자(정상 체중군, 12.8%; 과체중군, 16.7%; 비만군, 32.3%, $P < 0.001$) 모두에서 체질량지수가 증가함에 따라 혈청 cystatin C 증가군은 유의한 빈도 증가를 보였고 또한, 허리둘레에 따른 각 군 비교에서도 남자(정상군, 36.9%; 비만군, 44.6%, $P < 0.05$) 및 여자(정상군, 13.5%; 비만군, 32.0%, $P < 0.001$)에서 유사한 결과가 관찰되었고 역시 여자에서 더 유의성이 높았다(Fig. 2).

5. 비만 빈도에 대한 혈청 cystatin C 증가군(≥ 1.0 mg/L)의 비교 위험도

비만 빈도에 대한 혈청 cystatin C가 < 1.0 mg/L인 군과 비교하여 혈청 cystatin C 증가군(≥ 1.0 mg/L)의 위험도를 알아보았을 때, 남자에서 체질량지수를 기준으로 한 비만(체질량지수 ≥ 25 kg/m²)에 대한 비교위험도는 유의한 증가를 보였고 이는 나이 또는 나이, 총 콜레스테롤, 수축기 혈압을 같이 보정한 경우에도 유의한 증가가 유지되었

Fig. 1. Mean serum cystatin C levels according to the groups defined by the ranges of body mass index and waist circumference in men (A) and women (B). WC, waist circumference; Normal weight, $18.5 \leq \text{BMI} < 23.0 \text{ kg/m}^2$; Overweight, $23.0 \leq \text{BMI} < 25.0 \text{ kg/m}^2$; Obesity, $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$.

P value was calculated by one-way analysis of variance analysis followed by post hoc testing with the S-N-K test among the groups defined by the ranges of body mass index and by independent t-test between the groups defined by the ranges of waist circumference.

* $P < 0.05$ vs normal weight; † $P < 0.05$ vs WC < 90 in Fig. 1A; ‡ $P < 0.001$ vs normal weight; § $P < 0.001$ vs WC < 90 in Fig. 1B.

Fig. 2. Prevalence of the subjects with elevated serum cystatin C ($\geq 1.0 \text{ mg/L}$) according to the groups defined by the ranges of body mass index and waist circumference in men (A) and women (B).

WC, waist circumference; Normal weight, $18.5 \leq \text{BMI} < 23.0 \text{ kg/m}^2$; Overweight, $23.0 \leq \text{BMI} < 25.0 \text{ kg/m}^2$; Obesity, $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$.

P value was calculated by chi-square test.

* $P < 0.05$ vs normal weight; † $P < 0.05$ vs WC < 90 in Fig. 2A; ‡ $P < 0.001$ vs normal weight; § $P < 0.001$ vs WC < 90 in Fig. 2B.

Table 2. Odds ratios (95% CI) for the prevalence of obesity defined by the range of body mass index or waist circumference in men and women

Cystatin C	OR* (95% CI)	P value	OR† (95% CI)	P value	OR‡ (95% CI)	P value
Men						
For BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$						
< 0.1 mg/L	1 (referent)		1 (referent)		1 (referent)	
$\geq 0.1 \text{ mg/L}$	1.37 (1.05-1.79)	0.019	1.47 (1.12-1.93)	0.005	1.42 (1.07-1.87)	0.013
For WC $\geq 90 \text{ cm}$						
< 0.1 mg/L	1 (referent)		1 (referent)		1 (referent)	
$\geq 0.1 \text{ mg/L}$	1.39 (1.06-1.81)	0.014	1.33 (1.01-1.74)	0.039	1.27 (0.96-1.68)	0.084
Women						
For BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$						
< 0.1 mg/L	1 (referent)		1 (referent)		1 (referent)	
$\geq 0.1 \text{ mg/L}$	2.94 (1.91-4.52)	< 0.001	1.88 (1.18-3.01)	0.008	1.74 (1.07-2.83)	0.026
For WC $\geq 85 \text{ cm}$						
< 0.1 mg/L	1 (referent)		1 (referent)		1 (referent)	
$\geq 0.1 \text{ mg/L}$	3.02 (1.97-4.62)	< 0.001	1.82 (1.14-2.90)	0.011	1.67 (1.03-2.71)	0.037

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*non-adjusted model; †age adjusted model; ‡multivariable model (additionally adjusting for total cholesterol, and systolic blood pressure).

다(비보정[OR, 1.37; $P=0.019$], 나이 보정[OR, 1.47; $P=0.005$], 다변수 보정[OR, 1.42; $P=0.013$]). 그러나 허리둘레를 기준으로 한 비만(허리둘레 ≥ 90 cm)에 대해서는 다변수 보정에서는 유의성이 상쇄되었다(비보정[OR, 1.39; $P=0.014$], 나이 보정[OR, 1.33; $P=0.039$], 다변수 보정[OR, 1.27; $P=0.084$]). 반면, 여자에서는 체질량지수 비만(비보정[OR, 2.94; $P<0.001$], 나이 보정[OR, 1.88; $P=0.008$], 다변수 보정[OR, 1.74; $P=0.026$])과 허리둘레 기준(≥ 85 cm) 비만(비보정[OR, 3.02; $P<0.001$], 나이 보정[OR, 1.82; $P=0.011$], 다변수 보정[OR, 1.67; $P=0.037$]) 모두에서 유의성이 유지되었고 OR값도 남자보다 높게 나타났다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 한국 성인에서 혈청 cystatin C와 체질량지수 및 허리둘레에 따른 비만과의 연관성을 알아보았고 체질량지수와 허리둘레가 높을수록 혈청 cystatin C가 유의하게 증가되어 있음을 남녀 모두에서 관찰할 수 있었다. 이전 연구들^{14,15}이 모두 미국인을 대상으로 한 자료이나 본 연구는 아시아 인구를 대상으로 한 것으로 아시아 인종에서 비만과 혈청 cystatin C의 연관성에 대한 추가 자료가 될 수 있을 것으로 생각한다. 저자들은 이전 혈청 cystatin C와 대사증후군의 연관성에 대한 연구¹¹를 시행하여 대사증후군 지표들 중 허리둘레가 혈청 cystatin C와 유의한 양의 상관관계($r=0.215$, $P<0.001$)를 보였고 혈청 cystatin C에 영향을 미치는 유의한 독립변수였다. 이와 비교하여 본 연구는 남녀 따로 구분하여 분석하였고 역시 허리둘레와 체질량지수 모두 혈청 cystatin C와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 혈청 cystatin C는 나이, 남자 외에도 대표적인 염증인자인 CRP의 증가와 연관성이 있는 것으로 알려져 있고^{21,22}, 비만 역시 CRP 증가와 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.²³

Muntner 등¹⁴은 미국 제3차 국민건강영양조사(The Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 자료를 이용하여 진행된 신 질환이 없는 성인을 대상으로 체질량지수에 따라 정상 체중, 과체중, 비만, 고도 비만으로 군을 나누어 분석하였을 때, 평균 혈청 cystatin C치가 체질량지수가 높은 단계로 갈수록 유의하게 증가하였고, 혈청 cystatin C가 증가된 군의 빈도도 체질량지수가 증가함에 따라 유의하게 증가하였으며, 비만에 대한 비교 위험도 역시 나이, 혈압, 콜레스테롤 등을 포함한 다변수 보정 회귀분석에서도 유의하게 증가함을 보고하였다. Shankar 등¹⁵도 1999년에서 2002년 사이 미국 국민건강영양조사 자료를 분석하여 체질량지수에 따라, <25.0 kg/m², 25-29.9 kg/m², ≥ 30.0 kg/m²로 분류하여 비교하였을 때 역시 단계별로 증가된 혈청 cystatin C와 비만에 대한 비교 위험도가 유의하게 증가함을 보고하였다. 본 연구에서도 역시 체질량지수

에 따른 비만지표 분석에서 이와 일치하는 소견이 관찰되었고, 추가로 본 연구에서 허리둘레에 따라 정상군과 비만군(남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 85 cm)으로 나누어 분석하였을 때에도 허리둘레가 증가할수록 유의한 혈청 cystatin C 증가군과 비만에 대한 비교 위험도의 증가가 나타났다.

위 언급한 두 연구들과 본 연구 결과 모두에서 비만 발생에 대한 증가된 혈청 cystatin C의 위험도가 남자보다 여자에서 더 높게 나타났는데, 이를 직접적으로 설명할 수 있는 기전으로는 명확하지 않지만, 비만이 주된 발생 원인으로 관여하는 제2형 당뇨병과 연관된 연구들의 결과에서 추론해보면 여자에서 남자보다 정상 혈당에서 고혈당으로 진행한 군에서 혈관내피세포 이상이 더 많이 관찰되었고²⁴, 심혈관계 위험인자들과 밀접한 연관성을 가지고 있는 염증인자인 CRP가 여자에서 남자보다 더 높았다는 점²⁵, 그리고 혈청 cystatin C의 생산은 증가된 지방조직과 연관성이 있을 수 있으므로²⁶ 남녀 간의 비만지표나 지방 분포의 차이 등을 가능할 수 있는 이유들로 생각할 수 있겠다.

비만과 신 질환의 발생에 있어서, Framingham Heart study에 의하면, 18.5년간 추적관찰하였을 때 체질량지수가 한 표준편차 만큼 증가할수록 신 질환이 발생할 위험도는 23% 증가하였다고 한다.²⁷ 그리고, Shlipak 등²⁰은 3단계에서 5단계 이상 진행된 만성 신질환이 없으면서 혈청 cystatin C가 증가되어 있어 초기 신 질환이 의심되는 경우를 불현성 신 질환(preclinical kidney disease)으로 언급하였고, 이는 향후 만성 신 질환으로의 진행, 심혈관계 질환 이환 및 사망률 증가와 유의한 연관성이 있는 것으로 보고하였다. 혈청 cystatin C는 현재까지 혈청 크레아티닌보다 신 질환의 감소나 진행을 평가하는 더 유용한 지표로 알려져 있고², 본 연구에서도 체질량지수가 정상 체중, 과체중, 비만으로 증가함에 따라 혈청 cystatin C는 유의한 증가가 관찰되었지만 혈청 크레아티닌은 세 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러므로, 비만지표의 증가에 따른 혈청 cystatin C의 유의한 증가는 불현성 신 질환의 발생을 조기 예측하는 데 도움이 될 수 있겠고 이는 비만 및 증가된 혈청 cystatin C와 연관하여 향후 발생할 수 있는 고혈압, 당뇨병 등의 심혈관계 질환 발생 예방에도 기여할 수 있을 것으로 생각된다.²⁸

본 연구의 제한점으로는 첫 번째, 건강검진센터를 방문한 성인들을 대상으로 한 단면적 연구로 연구결과와 인과관계를 설명할 수 없고, 두 번째, 단일 기관 연구로 분석에 포함된 대상 수가 상대적으로 작아서 분석 결과에 영향을 미쳤을 수 있고 이는 향후 대규모, 다기관의 자료 분석이 필요할 수 있을 것으로 생각된다. 세 번째, 대상 성인의 흡연력, 음주력, 기존 고혈압이나 당뇨병, 고지혈증 등에 대한 과거력 등에 대한 자료를 확보하지 못하여 이들 변수가 결과에 미치는 영향을 보정하지 못했다는 점들을 들 수 있겠다.

결론적으로, 한국 성인에서 체질량지수와 허리둘레에 따른 비만도

가 증가함에 따라 혈청 cystatin C는 유의하게 증가하였고 혈청 cystatin C 증가의 비만에 대한 비교 위험도도 남녀 모두에서 유의하게 증가되어 있었다. 이는 비만에서 혈청 cystatin C 증가가 연관성이 있음을 아시아 인구에서도 보여 주는 결과로 생각된다.

요 약

배경: 혈청 cystatin C는 조기 신 질환을 예측할 수 있는 인자로 알려져 있고 여러 심혈관 질환 위험인자들과 연관성이 알려져 있다. 그러나, 비만과의 연관성에 있어서는 연구가 많지 않고, 특히 아시아 인구를 대상으로 한 연구는 거의 없다. 이에 본 연구는 한국 성인을 대상으로 체질량지수와 허리둘레를 이용하여 혈청 cystatin C와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 단일 기관 건강검진센터에서 종합검진을 받은 혈청 cystatin C가 측정된 성인 1,528명(남자 928명, 여자 600명)을 대상으로 하였고 체질량지수와 허리둘레에 따라 정상 체중, 과체중, 비만으로 분류하였다.

결과: 체질량지수가 증가함에 따라 남자(정상 체중군, 0.91 mg/L; 과체중군, 0.92 mg/L; 비만군, 0.94 mg/L, $P < 0.05$) 및 여자(정상 체중군, 0.81 mg/L; 과체중군, 0.83 mg/L; 비만군, 0.90 mg/L, $P < 0.001$)에서 평균 혈청 cystatin C는 유의한 증가를 보였다. 허리둘레에 따른 각 군 비교에서도 역시 남자(정상군, 0.92 mg/L; 비만군, 0.94 mg/L, $P < 0.05$) 및 여자(정상군, 0.82 mg/L; 비만군, 0.90 mg/L, $P < 0.001$)에서 유의한 증가가 관찰되었다. 혈청 cystatin C 증가군(≥ 1.0 mg/L)의 빈도도 체질량지수와 허리둘레가 증가함에 따라 유의하게 증가하였고 비만 빈도에 대한 혈청 cystatin C 증가군의 비교 위험도 역시 남자(OR, 1.42; $P = 0.013$)와 여자(OR, 1.74; $P = 0.026$) 모두에서 유의하게 증가하였다.

결론: 한국 성인에서 체질량지수와 허리둘레에 따른 비만도가 증가함에 따라 혈청 cystatin C는 유의하게 증가하였고 이는 비만에서 혈청 cystatin C 증가가 연관성이 있음을 아시아 인구에서도 보여 주는 결과로 생각된다.

중심단어: 체질량지수, 비만, 허리둘레, Cystatin C

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgments

This study was supported by a Clinical Research Grant (2014) of Pusan National University Yangsan Hospital.

References

1. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci* 2007; 105:1-5.
2. 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* 2002;40:221-6.
3. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-61.
4. 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.
5. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009;42:108-10.
6. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:258-63.
7. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003;26:895-9.
8. 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* 2007;30:1724-9.
9. Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54:1335-40.
10. Lee SH, Park SA, Ko SH, Yim HW, Ahn YB, Yoon KH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010;59:241-6.
11. Kim SY, Song SH, Jeon YK, Kim JR, Bae JH, Kim SS, et al. Association of serum cystatin C with metabolic syndrome and its related components in Korean adults. *Korean Diabetes J* 2008;32:409-17.
12. 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* 2008;121:426-32.
13. Surendar J, Indulekha K, Aravindhan V, Ganesan A, Mohan V. As-

- sociation of cystatin-C with metabolic syndrome in normal glucose-tolerant subjects (CURES-97). *Diabetes Technol Ther* 2010; 12:907-12.
14. 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* 2008;121:341-8.
15. Shankar A, Teppala S. Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:925-30.
16. 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* 2008;51:385-94.
17. Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87-90.
18. Lewis AV, James TJ, McGuire JB, Taylor RP. Improved immunoturbidimetric assay for cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 2): 111-4.
19. Kim MK, Lee WY, Kang JH, Kang JH, Kim BT, Kim SM, et al. 2014 Clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Korean J Obes* 2014;23:217-21.
20. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-46.
21. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
22. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007;71:239-44.
23. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:232-44.
24. Donahue RP, Rejman K, Rafelson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007;30:354-9.
25. Thorand B, Baumert J, Kolb H, Meisinger C, Chambless L, Koenig W, et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care* 2007;30:854-60.
26. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2121-6.
27. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
28. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55:1932-43.