

농촌 지역 주민의 혈청 Ferritin 수준과 대사증후군과의 관련성

류소연, 김기순, 박 중, 강명근, 한미아

조선대학교 의과대학 예방의학교실

Serum Ferritin and Risk of the Metabolic Syndrome in Some Korean Rural Residents

So Yeon Ryu, Ki Soon Kim, Jong Park, Myeng Guen Kang, Mi Ah Han

Department of Preventive Medicine, Chosun University College of Medicine

Objectives : The purpose of this study was to examine the relationship between serum ferritin and the metabolic syndrome (MS).

Methods : We conducted a cross-sectional study of 1,444 adults over age 40 and under age 70 that lived in a rural area and participated in a survey conducted as part of the Korean Rural Genomic Cohort Study (KRGCS). The MS was defined as the presence of at least three of the followings: elevated blood pressure, low high density lipoprotein cholesterol, elevated serum triglycerides, elevated plasma glucose, or abdominal obesity. After adjustment for age, alcohol intake, menopausal status, body mass index (BMI), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and alanine aminotransferase (ALT), odds ratios (ORs) for the prevalence of the MS by sex were calculated for quartiles of serum ferritin using logistic regression analysis.

Results : The MS was more common in those persons with the highest levels of serum ferritin, compared to persons with the lowest levels, in men (37.1% vs. 22.4%,

$p=0.006$) and women (58.8% vs. 34.8%, $p<0.001$). In both sexes, the greater the number of MS components presents, the greater the serum ferritin levels. After adjustment for age, alcohol intake, and menopausal status, the OR for metabolic syndrome, comparing the fourth quartile of ferritin with the first quartile, was 2.21 (95% confidence interval ; CI=1.26-3.87; p -trend=0.024) in men and 2.10 (95% CI=1.40-3.17; p -trend=0.001) in women. However, after further adjustment for BMI, hs-CRP, and ALT, the ORs were statistically attenuated in both sexes.

Conclusions : Moderately elevated serum ferritin levels were not independently associated with the prevalence of the MS after adjusting for other risk factors. Further studies are needed to obtain evidence concerning the association between serum ferritin levels and the MS.

J Prev Med Public Health 2008;41(2):115-120

Key words : Cross-sectional study, Ferritin, Iron, Metabolic syndrome

서론

철(iron)은 정상적인 생리과정에 필수적인 무기물이나, 과량 축적될 경우 대사 기능의 이상을 야기할 수 있다 [1]. 체내 저장 철을 반영하는 혈청 ferritin은 공복 혈당과 인슐린 농도와 상관관계가 있다는 보고와 함께 [2], 유전 혈색소침착증(genetic hemochromatosis)에서 보이는 경우보다 낮은 수준에서도 건강에 부정적인 영향을 미친다고 보고되고 있다 [3]. 혈청 ferritin의 증가는 건강남, 여에서 독립적인 제2형 당뇨병의 위험요인으로 보고되며 [4-6], 고혈압

[7], 지질이상혈증 [8], 공복 인슐린과 혈당의 증가 [2], 복부 비만 [9,10]과도 연관이 있는 것으로 밝혀지고 있다. 더불어 혈청 ferritin의 증가와 인슐린 내성 또는 대사증후군과의 연관성도 보고되고 있으나 [3,10-14], 대사증후군 위험에 대한 철이 미치는 영향에 대한 기전은 명확하게 제시되고 있지는 않다.

체내 저장 철과 대사증후군과의 연관성에 대해 제시되고 있는 기전으로는 첫째, 저장 철의 증가는 간에서의 인슐린 추출을 방해하여 고인슐린혈증을 야기하고 [15,16], 둘째 철이 산화자유기(hydroxy

radical)의 형성을 촉진, 산화스트레스를 유발하여 인슐린 저항성 발생에 기여한다는 것이다 [17]. 또한 염증반응이 인슐린 저항성, 비만, 동맥경화증 등의 대사 이상에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서, 급성반응물질 중 하나인 ferritin도 이와 관련이 있는 것으로 보고 있다 [13]. 위의 제시된 기전은 모두 외국의 선행연구를 통해 제시된 것으로, 국내 연구의 경우 건강한 성인 남성 [10] 또는 폐경 후 여성 [18] 만을 대상으로 이루어졌다.

이에 본 연구에서는 지역사회에 거주하는 성인남, 여를 대상으로 체내 저장 철 수준이 혈색소침착증이 아닌 정상으로 평가될 수 있는 범위 내에서 성별에 따른 혈청

ferritin과 대사증후군과의 관련성을 파악하고자 하였다. 또한 혈청 ferritin이 대사증후군과의 관계에서 간 기능 상태와 염증 반응을 반영하는 요인들을 통제한 상태에서도 독립적으로 작용하는 지에 대해 알아보기 위하여 수행되었다.

연구방법 및 대상

1. 연구대상

본 연구는 한국농촌유전체코호트연구(Korean Rural Genomic Cohort Study, KRGCs) 구축을 위해 2006년 1월부터 12월까지 전라남도 나주시 4개면(봉황면, 세지면, 다도면, 산포면)에 거주하는 40세 이상 70세 이하주민을 대상으로 기초조사를 실시하였고, 총 1,920명(남자 763명, 여자 1,157명)이 조사에 참가하였다. 만성 간염과 간경변 등 만성 간질환에 대한 질병력을 가진 경우(34명), 악성 종양을 진단받은 경우(12명), 간 효소인 alanine aminotransferase (이하 ALT)와 aspartate aminotransferase (이하 AST)가 기준보다 2배 초과하여 높은 경우(41명), 급성 감염을 의심할 수 있는 소견으로 high sensitive C-reactive protein(이하 hs-CRP) > 3 mg/L 또는 백혈구 수가 3,800 개/uL 미만이거나 10,700 개/uL 이상인 경우(339명), 혈색소증을 의심할 수 있는 혈청 ferritin이 남자 > 400 ng/mL, 여자 > 300 ng/mL에 해당되는 경우(65명)와 현재 철분 제제를 복용하고 있는 경우 등을 제외한 총 1,444명(남자 529명, 여자 913명)을 최종 연구대상으로 선정하였다. 연구에 참여한 모든 대상에게는 조사를 실시하기 전에 연구의 취지와 내용을 설명한 후 자발적인 동의서를 받았다.

2. 자료수집방법

조사 전에 조사지역 면사무소와 보건소에 조사의 취지와 향후 관리에 대해 설명한 후 동의를 얻었고, 이장 회의에 맞춰 각 리별로 이장들에게 조사에 대해 홍보한 후 희망자를 접수하였다. 그 후 조사원들에 의한 일차 전화면담을 통해 조사개요에 대해 설명 및 참여를 권유하였고, 검사 전날에는 이장을 통하거나, 조사원들이

이차 전화면담을 통해 검사와 사전 준비 사항을 환기시켰다.

자료수집은 설문조사, 신체계측 및 혈액 검사를 통해 이루어졌다.

1) 설문조사

설문지는 KRGCs 구축을 위해 개발된 설문지를 이용하였고, 사전에 본 연구의 목적과 방법에 대해 충분히 훈련받은 조사원에 의해 실시되었다. 주민과의 개별 면담을 통해 사회인구학적 특성(연령, 성, 교육수준, 직업 등), 만성질환에 대한 과거력, 생활습관 등을 조사하였다. 흡연 상태는 현재흡연 상태에 따라 현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자로 조사하였고, 규칙적 운동 여부는 몸에 땀이 날 정도의 운동을 규칙적으로 하는 경우와 하지 않는 경우로 분류하였다. 음주 상태는 현재 음주 상태에 따라 현재음주, 과거음주, 비음주로 구분하여 조사하였고, 최근 1년간의 음주 빈도를 안마십, 한달에 1번 미만, 한달에 2-4번, 일주일에 2-3번, 일주일에 4번 이상으로 분류하여 조사하였다. 여성의 경우 생리 여부를 조사하여 최근 12개월 이상 생리가 없었던 경우를 폐경이 된 경우로 판단하였다.

2) 신체계측

가벼운 옷차림 상태에서 신발과 양말을 벗고 직립 상태에서 조사원이 신장, 몸무게 및 허리둘레를 측정하였다. 신장은 수동 신장측정기를 사용하여 0.1 cm 단위까지, 몸무게는 체성분 분석기(Zeus 9.9, Jawon Medical Co.)를 사용해 0.1 kg까지 측정하였다. 허리둘레는 줄자를 이용해 0.1 cm까지 측정하였는데 직립자세에서 장골능(ilic crest)을 중심으로 수평으로 측정하였다. 측정한 신장과 체중을 이용하여 체질량지수(kg/m²)를 계산하였다. 혈압은 측정 전 최소 10분 이상 휴식을 취한 후 수동 혈압계를 이용하여 5분 간격으로 2번 측정하였고, 평균값을 분석에 이용하였다.

3) 혈액 검사

모든 대상자는 10시간 이상 금식하도록 하였고, 금식여부는 면담을 통하여 확인하였다. 혈액은 정맥혈을 추출하였고, 혈장을 이용하여 공복혈당을, 채취 당일 전혈을 원심분리한 후 채취한 혈청으로 총콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), 고밀도

지단백(high density lipoprotein; 이하 HDL) 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low density lipoprotein; 이하 LDL) 콜레스테롤, AST, ALT, hs-CRP와 ferritin 등을 측정하였다. 자동분석기계(ADVIA 1650, Bayer, USA)를 이용하여 측정하였으며, 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤은 효소법으로, AST와 ALT는 UV법, hs-CRP는 면역비탁법을 적용하였다. 혈청 ferritin은 화학발광면역측정법(chemiluminescence : CLIA)으로 측정하였다.

4) 대사증후군 정의

본 연구에서는 대사증후군을 National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)의 기준을 이용하고 [19], 허리둘레의 기준은 세계보건기구의 아시아-태평양 지역 권고 기준을 적용하여 정의하였다 [20]. 아시아-태평양 지역의 NCEP-ATP III 대사증후군 진단 기준은 1) 복부비만 : 허리둘레가 남자 ≥ 90 cm, 여자 ≥ 80 cm인 경우; 2) 혈압 이상 : $\geq 130/85$ mmHg 또는 항고혈압제를 복용하는 경우; 3) 고중성지방혈증 : ≥ 150 mg/dL인 경우; 4) 혈당 이상 : 공복 혈당 ≥ 110 mg/dL 또는 혈당저하제 또는 인슐린 치료를 받고 있는 경우; 5) 저HDL-콜레스테롤혈증 : 남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL인 경우이며, 이상의 5가지 항목 중 3가지 이상에 해당되면 대사증후군으로 판단하였다.

3. 분석방법

수집된 자료는 SPSS for Windows version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하여 통계분석을 하였고, 통계적 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다. 측정된 변수 중 혈당, 중성지방, ALT, hs-CRP와 ferritin의 측정값이 오른쪽으로 치우친 분포를 보여 로그 변환을 하여 분석하였다. 모든 분석은 남녀를 구분하여 시행하였고, 혈청 ferritin을 사분위수(quartile)를 이용하여 네 그룹으로 범주화하였다. 혈청 ferritin의 사분위 기준은 남자는 78.3, 123.6, 189.2 ng/mL, 여자는 37.0, 61.0, 95.5 ng/mL였다.

혈청 ferritin 사분위수에 따른 연구대상자의 특성 비교는 분산분석과 카이제곱

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of 531 men and 913 women according to quartiles of serum ferritin

	Quartile of serum ferritin				Total	p-trend
	I	II	III	IV		
Men, no.	134	132	133	132	531	
Age (yrs)	58.7± 7.9	59.5± 7.6	58.0± 7.8	59.1± 8.2	58.8± 7.9	0.899
Body mass index (kg/m ²)	23.3± 2.9	23.7± 2.9	24.3± 2.9	24.4± 3.0	23.9± 3.0	0.001
Waist circumference(cm)	84.5± 7.0	86.6± 8.1	87.9± 7.8	88.8± 6.8	86.9± 7.6	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	127.9±15.9	129.2±17.4	131.8±17.4	132.9±15.2	130.5±16.6	0.007
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.4±10.6	82.0±10.7	84.0±10.6	83.9±10.2	82.8±10.6	0.025
Glucose (mg/dL)*	99.0± 1.3	96.6± 1.3	97.3± 1.2	101.7± 1.3	97.7± 1.3	0.382
Total cholesterol (mg/dL)	187.8±33.5	196.1±44.8	202.3±36.0	197.4±36.8	195.9±38.2	0.018
Triglyceride (mg/dL)*	117.6± 1.7	125.8± 1.8	146.6± 1.6	164.7± 1.7	138.0± 1.7	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	44.4±11.5	44.7±11.9	43.2±10.1	44.8±10.9	44.3±11.1	0.940
LDL-Cholesterol (mg/dL)	110.5±29.0	113.2±34.9	121.0±30.1	112.2±30.3	114.2±31.3	0.280
ALT (IU/L)*	22.7± 1.4	25.1± 1.5	26.7± 1.5	28.0± 1.4	25.7± 1.5	<0.001
Hs-CRP (mg/L)*	0.6± 2.4	0.7± 2.3	0.8± 2.3	0.8± 2.0	0.7± 2.2	<0.020
Ferritin (ng/mL)*	44.8± 1.7	99.0± 1.2	155.4± 1.1	258.0± 1.2	115.4± 2.0	<0.020
Regular exercise(%)	26 (19.4)	32 (24.2)	30 (22.6)	28 (21.2)	116 (21.8)	0.811
Current smoker(%)	40 (29.9)	54 (40.9)	40 (30.1)	48 (36.4)	182 (34.3)	0.142
Current drinker(%)	65 (48.5)	77 (58.3)	91 (68.4)	106 (80.3)	339 (63.8)	<0.001
Women, no.	228	230	227	228	913	
Age (yrs)	53.4± 8.5	57.9± 7.7	59.6± 7.0	61.0± 5.9	58.0± 7.9	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	24.2± 3.4	23.9± 2.8	24.4± 3.1	25.1± 3.7	24.4± 3.3	0.001
Waist circumference(cm)	81.4± 8.4	82.4± 8.0	83.7± 7.5	85.7± 7.5	83.3± 8.0	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	128.7±20.7	125.7±18.2	130.3±19.4	132.1±19.3	129.2±19.5	0.010
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.1±11.4	78.9±11.3	81.9±11.4	82.8±10.2	81.1±11.2	0.013
Glucose (mg/dL)*	90.2± 1.5	91.8± 1.2	92.3± 1.2	97.3± 1.3	93.3± 7.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	202.7±39.5	207.2±41.4	210.5±36.4	216.3±41.1	209.2±40.0	<0.001
Triglyceride (mg/dL)*	117.2± 1.7	130.8± 1.7	136.2± 1.7	150.8± 1.8	131.8± 1.7	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	47.2± 9.6	46.1± 9.7	46.0±10.1	46.8±10.1	46.5± 9.9	0.662
LDL-Cholesterol (mg/dL)	120.9±31.9	125.0±33.4	127.8±32.3	129.9±33.4	125.9±32.9	0.002
ALT (IU/L)*	20.2± 1.5	19.3± 1.4	21.4± 1.5	22.8± 1.5	20.9± 1.4	<0.001
Hs-CRP (mg/L)*	0.4± 2.4	0.6± 2.3	0.6± 2.3	0.8± 2.2	0.6± 2.3	<0.001
Ferritin (ng/mL)*	17.3± 2.0	48.4± 1.2	75.7± 1.1	130.9± 1.3	53.5± 2.3	<0.020
Regular exercise(%)	33 (14.5)	46 (20.0)	38 (16.7)	50 (21.9)	167 (18.3)	0.096
Current smoker(%)	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.8)	12 (1.3)	0.848
Current drinker(%)	71 (31.1)	77 (33.5)	78 (34.4)	83 (36.4)	309 (33.8)	0.202
Menopausal status(%)	134 (58.8)	187 (81.3)	205 (90.3)	218 (95.6)	744 (81.5)	<0.001

Data are mean ± SD, or geometric mean ± SE*, or n (%)

검정을 이용하였고, 대사증후군과 각 대사증후군 구성요소에 대한 유병률의 비교는 카이제곱 검정을 이용하여 분석하였다. 대사증후군 유병률에 대한 비차비(95% 신뢰구간)는 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 혈청 ferritin의 제1사분위를 기준으로 하여 각 사분위별로 제시하였고, 통제된 변수를 달리한 상태에서 혈청 ferritin 수준에 따른 대사증후군과의 관련성을 알아보았다. 통제변수는 대사증후군의 위험요인을 일반적 특성과 신체 계측 및 혈액학적 특성 등으로 구분하여 일반적 특성에서 연령, 음주 빈도, 여성의 경우 폐경 여부, 신체계측 특성인 체질량지수, 혈액학적 특성 중 염증반응과 간 기능 표지자이며, 대사증후군의 위험요인인 hs-CRP와 ALT를 각 model에서 추가적으로 통제하며 혈청 ferritin과 대사증후군과의 관련성을 알아보았다. Model 1에서는 연령, 음주 빈도, 그리고 여성에서 폐경 여부를 통제

하였고, Model 2의 경우는 Model 1의 변수에 체질량지수를 더하여 분석하고, Model 3에서는 Model 2의 변수에 로그변환 hs-CRP를 추가하였고, Model 4에서는 Model 3의 변수에 로그변환 ALT를 추가하여 분석하였다.

연구결과

조사 대상자는 전체 1,444명 [남자 531명 (36.8%), 여자 913명(63.2%)]으로 평균 연령은 남, 여 각각 58.8±7.9세, 58.0±7.9세였다. 혈청 ferritin 수준은 남자 115.4±2.0 ng/ml, 여자 53.5±2.3 ng/ml로 남자에서 여자보다 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.05). 혈청 ferritin의 사분위에 따른 연구대상자의 특징을 비교한 결과 남자의 경우 체질량지수, 허리둘레, 수축기 및 이완기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, ALT, hs-CRP와 현재 음주율이 혈청 ferritin 수준

이 증가할수록 통계적으로 유의하게 증가하였고, 여자의 경우 연령, 체질량지수, 허리둘레, 수축기 및 이완기혈압, 공복 혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤, ALT, hs-CRP와 폐경 여성 비율이 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였다 (Table 1).

연구대상자의 대사증후군 유병률은 남자 32.0%, 여자 45.8%로 여자에서 더 높았다. 남자에서 혈청 ferritin 사분위에 따른 대사증후군 유병률은 22.4%, 31.8%, 36.8%, 37.1%로 혈청 ferritin이 증가할수록 대사증후군 유병률은 통계적으로 유의하게 증가하였다 (p-trend=0.006). 대사증후군 구성요소 중 고중성지방혈증, 복부비만의 경우 혈청 ferritin의 수준 증가에 따라 유병률이 유의하게 증가하는 추세를 보였으나, 저 HDL-콜레스테롤혈증의 경우는 혈청 ferritin이 증가할수록 유의하게 감소하였다. 혈압 이상과 혈당 이상은 혈청 ferritin

Table 2. Prevalence of the metabolic syndrome and its components by sex-specific quartiles of serum ferritin

	Quartile of serum ferritin				p-trend
	I	II	III	IV	
Men					
No.	134	132	133	132	
Metabolic syndrome	30 (22.4)	42 (31.8)	49 (36.8)	49 (37.1)	0.006
Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg*	78 (58.2)	84 (63.6)	75 (56.4)	88 (66.7)	0.339
Plasma glucose ≥ 110 mg/dl†	20 (14.9)	18 (13.6)	26 (19.5)	27 (20.5)	0.125
HDL cholesterol < 40 mg/dl	59 (44.0)	51 (38.6)	47 (35.3)	43 (32.6)	0.045
Serum triglyceride ≥ 150 mg/dl	35 (26.1)	47 (35.6)	64 (48.1)	76 (57.6)	<0.001
Waist circumference ≥ 90 cm	30 (22.4)	49 (37.1)	47 (35.3)	57 (43.2)	0.001
Women					
No.	228	230	227	228	
Metabolic syndrome	79 (34.8)	92 (40.4)	111 (49.3)	133 (58.8)	<0.001
Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg*	109 (48.0)	106 (46.5)	131 (58.2)	143 (63.3)	<0.001
Plasma glucose ≥ 110 mg/dl†	17 (7.5)	23 (10.0)	23 (10.1)	42 (18.4)	<0.001
HDL cholesterol < 50 mg/dl	140 (61.4)	155 (67.4)	154 (67.8)	152 (66.7)	0.249
Serum triglyceride ≥ 150 mg/dl	72 (31.6)	87 (37.8)	95 (41.9)	114 (50.0)	<0.001
Waist circumference ≥ 80 cm	133 (58.3)	142 (61.7)	161 (70.9)	179 (78.5)	<0.001

* Includes individuals who reported current use of antihypertensive medications regardless of blood pressure values.
 † Includes individuals who reported current use of oral hypoglycemic medications or insulin regardless of fasting glucose values.

Table 3. Geometric mean (95% confidential interval) of serum ferritin levels according to the number of metabolic syndrome components by sex

No. of components	Men	Women
0	107.8 (91.8-126.5)	37.4 (29.2-47.8)
1	93.2 (82.2-105.7)	42.6 (37.2-48.8)
2	122.6 (109.4-137.4)	53.1 (48.2-58.4)
3	125.6 (111.2-142.0)	57.9 (51.8-64.8)
≥ 4	143.4 (121.3-169.5)	67.7 (61.1-74.9)
p-trend	0.001	<0.001

과 유의한 관련성이 없었다.

여자의 경우 혈청 ferritin 제1사분위에서 대사증후군은 34.8%, 제2, 3, 4 사분위에서는 각각 40.4%, 49.3%, 58.8%로 혈청 ferritin

수준에 따른 대사증후군 유병률은 유의하게 증가하였다 (p -trend <0.001). 대사증후군 구성요소 중 혈압 이상, 혈당 이상, 고중성지질혈증과 허리둘레 이상의 경우도 혈청 ferritin이 증가함에 따라 이상 소견율이 유의하게 증가하는 추세를 보였으나, 저 HDL-콜레스테롤혈증은 혈청 ferritin과 유의한 관련성이 없었다 (Table 2).

대사증후군 구성요소의 이상소견 수에 따른 혈청 ferritin 평균을 비교한 결과, 남녀 모두에서 대사증후군 구성요소의 이상소견의 수가 증가할수록 혈청 ferritin 수준이 증가하였다 (p -trend <0.01)(Table 3).

Table 4. Adjusted odd ratios of the metabolic syndrome by sex-specific quartiles of serum ferritin

Quartile	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
	OR (95% CI)†	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Men				
1 (n=134)	1.00	1.00	1.00	1.00
2 (n=132)	1.69 (0.97-2.94)	1.51 (0.82-2.79)	1.50 (0.81-2.80)	1.42 (0.76-2.65)
3 (n=133)	2.13 (1.23-3.69)	1.74 (0.95-3.19)	1.68 (0.91-3.11)	1.51 (0.81-2.82)
4 (n=132)	2.21(1.26-3.87)	1.69 (0.91-3.14)	1.63 (0.87-3.07)	1.41 (0.74-2.68)
p-trend	0.024	0.286	0.356	0.594
Women				
1 (n=228)	1.00	1.00	1.00	1.00
2 (n=230)	1.09 (0.73-1.62)	1.15 (0.75-1.75)	1.10 (0.72-1.68)	1.12 (0.73-1.72)
3 (n=227)	1.48 (0.99-2.21)	1.41 (0.92-2.15)	1.35 (0.88-2.07)	1.33 (0.87-2.05)
4 (n=228)	2.10 (1.40-3.17)	1.78 (1.15-2.76)	1.65 (1.06-2.57)	1.61 (1.03-2.51)
p-trend	0.001	0.051	0.107	0.162

* OR, odds ratio; CI, confidence interval
 Model 1: Adjusted for age and alcohol intake (menopausal state in women).
 Model 2: Adjusted for age, alcohol intake (menopausal state in women) and body mass index.
 Model 3: Adjusted for age, alcohol intake (menopausal state in women), body mass index and hs-CRP(log-transformed).
 Model 4: Adjusted for age, alcohol intake (menopausal state in women), body mass index, hs-CRP(log-transformed), ALT(log-transformed).

혈청 ferritin 제1사분위를 기준으로 하여 ferritin 수준이 증가함에 따른 대사증후군 유병률에 대한 비차비를 구하였다. 남자의 경우, 연령과 음주빈도를 통제한 상태에서 대사증후군은 혈청 ferritin이 증가할수록 비차비가 유의하게 증가하였고, 제1사분위에 비해 제3사분위 비차비가 2.13 (95% CI=1.23-3.69), 제4사분위 비차비는 2.21 (95% CI=1.26-3.87)로 통계적으로 유의하였다. 그러나 체질량지수, hs-CRP, ALT를 통제한 Model 2, Model 3, Model 4에서는 혈청 ferritin과 대사증후군은 유의한 관련이 없었다. 여자의 경우, 연령, 음주빈도, 폐경 여부를 통제한 상태에서 대사증후군은 혈청 ferritin이 증가할수록 비차비가 유의하게 증가하였고, 제1사분위에 비해 제4사분위의 경우 비차비가 2.10 (95% CI=1.40-3.17)로 통계적으로 유의하였다. 체질량지수를 추가로 통제한 상태에서는 Model 1에 비해 유의성은 감소하였으나, 유의한 경향을 보였고, hs-CRP와 ALT를 추가 통제한 Model에서는 ferritin 증가에 따른 대사증후군에 대한 비차비는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 제1사분위에 비해 제4사분위의 경우 대사증후군에 대한 비차비는 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 4).

고찰

본 연구는 혈청 ferritin으로 측정하는 체내 저장 철과 대사증후군과의 관련성을 알아보기 위하여 40세 이상 농촌지역 주민을 대상으로 시행하였다. 단면 연구를 이용한 선행연구에 의하면 저장 철은 고혈압 [7], 이상지질혈증 [8,19], 공복 혈당과 인슐린의 증가 [2,3,10], 복부 비만 [7,10]과 대사증후군 [3,6] 등의 심혈관질환 위험요인과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며, 이는 대상자의 나이와 지역을 달리하여도 일관성 있는 연구결과를 보고하고 있다. 그러나 본 연구의 경우 단변량 분석에서는 혈청 ferritin이 증가할수록 대사증후군이 증가하는 경향이 있었으나, 관련 위험요인을 통제한 상태에서는 혈청 ferritin은 대사증후군과 유의한 관련성이

없었다.

Ferritin은 주요 철 저장단백으로 간과 비장(L-iosferrin), 심장과 신장(H-iso ferrin) 등의 모든 세포에서 발견되고, 혈청 ferritin의 농도는 여러 역학연구에서 체내 철 저장량을 반영하는 것으로 많이 사용되고 있으며 [20], 성과 연령에 따라 다르게 분포한다 [21].

본 연구에서 살펴본 혈청 ferritin의 증가에 따른 각각의 대사증후군 구성요소와의 관련성은 남자의 경우 저HDL-콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증과 복부비만이 유의한 관련이 있었고, 여자의 경우는 저HDL-콜레스테롤혈증을 제외한 다른 구성요소와 유의한 관련이 있었다. 대사증후군과의 관련성을 보면 혈청 ferritin 수준이 증가함에 따라 대사증후군 유병률은 남, 여 모두 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였고, 이는 연령과 음주 빈도, 폐경 여부를 통제한 상태에서도 남, 여 모두에서 혈청 ferritin 수준의 증가는 대사증후군의 위험을 통계적으로 유의하게 높이는 경향을 보여, 국내외에서 이루어진 선행연구 [3,10-14,18]와 일관된 결과를 보여주는 것 같았다.

비만 등은 비정상적인 사이토카인 형성이 특징인 만성 염증 반응과 관련이 있고, 이로 인해 급성기 반응물질의 생성이 증가된다. 염증성 사이토카인의 활성화는 대식세포(macrophage)의 ferritin mRNA의 전사를 증가시켜, ferritin의 증가를 야기한다. 즉 혈청 ferritin은 급성기 반응물질로 체내 염증반응이 있을 경우 증가한다 [13,22]. Ferritin이 염증반응을 반영하는 지표이기도 하나, 대표적인 염증반응물질은 hs-CRP로, 이는 대사증후군을 비롯하여 당뇨병과 심혈관질환의 독립적인 위험요인으로 제시되고 있다 [23]. 또한 철은 전이금속(transitional metal)으로 비반응성 자유기를 반응성 자유기로 변화시켜서, 산화 자유기를 만든다. 이 산화자유기는 지방, 단백질로 이루어진 세포막과 DNA 손상을 일으키며, 조직손상을 유발한다 [20,24]. 이에 저장 철의 증가는 채장에서 인슐린 합성과 분비를 저해하고, 간에서의 인슐린 추출 기능을 방해하여 고인슐린혈증

과 인슐린 분비 손상을 초래하여 인슐린 저항을 유발한다. 결과적으로 혈청 ferritin의 증가는 인슐린 저항에 간접적으로 관련 있을 것으로 혈청 ferritin은 비알콜성 지방 간질환과 관련 있다 [25]. 이러한 선행연구결과를 고려하여 본 연구는 ferritin이 염증반응 및 간기능 상태를 반영하는 지표인 BMI, hs-CRP, ALT를 통제한 상태에서 독립적으로 대사증후군과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 분석을 시행한 결과, 모든 대상자에서 혈청 ferritin의 수준 증가에 따른 대사증후군에 대한 비차비의 통계적 유의성은 사라졌고, 다만 여자에서 제1사분위에 비해 제4사분위의 경우 대사증후군에 대한 비차비가 통계적으로 유의하게 높았다.

본 연구의 결과는 남자에서 혈청 ferritin과 대사증후군의 관련이 없음을 보고한 일부 문헌 [3,12] 외에 다수의 발표된 연구 결과와는 상이하다. 본 연구의 결과에 의하면 혈청 ferritin은 대사증후군과 관련이 있으나, 체질량지수나 ALT, hs-CRP 등과는 달리 독립적으로 대사증후군에 영향을 미치는 변수로는 판단할 수 없음을 의미하며, 혈청 ferritin이 대사증후군의 원인으로 작용하기 보다는 대사증후군의 표현형이나 표지자로 작용할 수도 있음을 의미하는 것이라 생각된다.

본 연구는 연구대상이 일부 농촌지역에 거주하는 비교적 고령의 성인을 대상으로 하였기 때문에 우리나라 전체 성인에게 연구결과를 일반화하는 데는 제한이 있을 수 있다. 그러나 본 연구의 경우 국내 선행 연구들과는 달리 지역사회에 거주하는 일반적인 주민을 대상으로 연구를 시도했다는 점에 의의를 들 수 있을 것으로 생각된다. 혈청 ferritin은 급성기 반응물질로 감염에 의해 증가할 수 있다. 이에 간기능 검사와 설문 조사를 근거로 간질환자와 hs-CRP와 백혈구수를 이용하여 급성 감염을 의심할 수 있는 경우를 제외하고 분석을 시도함으로써 감염에 의한 영향을 최소화하려고 노력하였다. 그러나 비스테로이드성 항염제 등에 대한 약물 복용력과 기타 ferritin 농도에 영향을 미칠 수 있는 변수를 배제하지는 못한 점이 제한점이라 할 수

있다. 그러나 본 연구는 혈색소침착증을 의심할 수 있는 기준으로 혈청 ferritin이 남자 > 400 ng/mL, 여자 > 300 ng/mL에 해당되는 경우를 연구대상에서 제외함으로써 정상 ferritin 수준에서의 대사증후군과의 관련성을 파악하고자 하였고, 다양한 변수들을 고려한 상태에서 혈청 ferritin과 대사증후군과의 관련성을 알아보려고 시도한 연구로 의미가 있다고 하겠다.

결론적으로, 우리나라 농촌지역 주민을 대상으로 혈청 ferritin의 증가는 대사증후군 유병률의 증가에 독립적으로 작용하지 않음을 알 수 있었다. 향후 다양한 인구집단을 대상으로 하는 연구와, 저장 철의 증가가 대사증후군을 비롯한 인슐린 저항성 등 질병과의 관련성을 파악하고자 하는 다양한 연구방법을 적용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Heeney MM, Andrews NC. Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: An overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(6): 1379-1403.
2. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1013 eastern Finnish men. *Diabetes care* 1997; 20(3): 426-428.
3. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2422-2428.
4. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: Case-control study. *BMJ* 1998; 317(7160): 727.
5. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004; 291(6): 711-717.
6. Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, Ballantyne CM, et al. A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(9): 1047-1054.
7. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(8): 1513-

- 1518.
8. Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis* 2002; 165(1): 179-184.
 9. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(5): 639-645.
 10. Cho YS, Kang JH, Kim SA, Shim KW, Lee HS. Association of serum ferritin and abdominal obesity and insulin resistance. *J Korean Soc Study Obes* 2005; 14(2): 76-81. (Korean)
 11. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 62-68.
 12. Sheu WHH, Chen YT, Lee WJ, Wang CW, Lin LY. A relationship between serum ferritin and insulin resistance syndrome is present in non-diabetic women but non-diabetic men. *Clin Endocrinol* 2003; 58(3): 380-385.
 13. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 802-809.
 14. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, Philippe A, Jean T, Frederic F, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1795-1801.
 15. Ferrannini E. Insulin resistance, iron and liver. *Lancet* 2000; 355(9222): 2181-2182.
 16. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic hemochromatosis: Impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26(6): 441-444.
 17. Wolff Sp. Diabetes mellitus and free radicals : free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 642-652.
 18. Choi KM, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, et al. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism* 2005; 54(11): 1510-1514.
 19. Halle M, Konig D, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Relationship of serum ferritin concentrations with metabolic cardiovascular risk factors in men without evidence for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 128(2): 235-240.
 20. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1986-1995.
 21. Zacharski L, Ornstein D, Woloshin S, Schwartz L. Association of age, sex and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000; 140(1): 98-104.
 22. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the college of american pathologist. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 1996; 245(2): 139-200.
 23. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy Am women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-397.
 24. Oberly LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988; 5(2): 113-124.
 25. Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(1): 167-172.