

여성에서 갑상샘 기능과 심혈관계 질환의 위험인자와의 관계

나은희 · 이정규

한국건강관리협회 서울지부

The Relationship between Thyroid Function and the Risk Factors of Cardiovascular Disease at Female Medical Checkups

Eun Hee Nah M.D. and Jeong Gyu Lee, M.T.

Korea Association of Health Promotion, Seoul, Korea

Background : Thyroid hormones play an important role in regulating lipid and glucose metabolism. Thus this study was conducted to investigate the relationship between the thyroid hormone (FT4) or thyroid stimulating hormone (TSH) and the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in the individuals with subclinical thyroid dysfunction.

Methods : The female health examinee with normal range of FT4 were classified into three groups according to the level of TSH; euthyroid group (n=4,410), subclinical hypothyroidism group (n=438) and subclinical hyperthyroidism group (n=66). Age, blood pressure, BMI, fasting glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, lipoprotein(a), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels of serum specimens were compared among the groups and association of FT4 or TSH with these parameters.

Results : Fasting glucose was significantly higher in subclinical hyperthyroidism than in euthyroid and subclinical hypothyroidism groups ($P=0.031$), and total cholesterol was higher in subclinical hypothyroidism than in subclinical hyperthyroidism ($P=0.011$). But the other factors showed no difference among the groups. The level of TSH increased as triglyceride increased, while FT4 decreased as BMI or triglyceride increased. The FT4 also lowered when fasting glucose was above 126 mg/dL. TSH was not related with the metabolic syndrome, but the possibility of the syndrome was 1.3 times higher in the lowest quartile of the normal range of FT4 than in its highest quartile.

Conclusions : For the interpretation of FT4, its reference interval needs to be divided into 4 quartiles, which can be used as one of the predicting factors of the metabolic syndrome. (*Korean J Lab Med 2009;29:286-92*)

Key Words : Subclinical thyroid dysfunction, FT4, Cardiovascular risk factors, Metabolic syndrome

서 론

건강검진에서 갑상샘기능이상은 드물지 않게 발견된다. 그러

나, 확인한 갑상샘기능저하증이나 기능항진증보다도, 혈중 갑상샘호르몬은 정상범위 내에 있고 갑상샘자극호르몬만 증가하거나 감소하는 무증상 갑상샘기능저하증이나 무증상 갑상샘기능항진증이 더 흔하다[1]. 이는 여성에서 더 자주 발견된다[2]. 한편, 갑상샘호르몬(free thyroxine, FT4)은 지질대사와 당 대사에 중요한 역할을 하고 있으며, 특히 갑상샘기능저하증 때 혈중지질 농도와 혈압에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[3, 4]. 그러나 혈중 갑상샘호르몬 수치가 정상인 무증상 갑상샘기능저

Received : February 13, 2009

Manuscript No : KJLM09-027

Revision received : May 19, 2009

Accepted : June 26, 2009

Corresponding author : Eun Hee Nah, M.D.

Korea Association of Health Promotion, 1097 Hwagok 6-dong,

Gangseo-gu, Seoul 157-704, Korea

Tel : +82-2-2601-7161, Fax : +82-2-2696-4500

E-mail : cellonah@hanmail.net

하증인 경우는 상반된 결과, 즉 갑상샘호르몬이 혈중 지질이상과 연관이 있다는 결과[5]와 연관이 없다는 결과[6]가 보고된 바 있다.

이에 본 연구에서는 무증상 갑상샘기능 이상을 보이는 여성을 대상으로, 갑상샘호르몬 또는 갑상샘자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)과 심혈관계질환의 위험요소 및 대사증후군과의 연관성을 밝히고, 이들의 대사적 특징을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 4월부터 2008년 3월까지 건강증진센터에서 임상계측, 일반화학검사 및 갑상선기능검사를 포함한 면역혈청검사를 받은 20세 이상의 여성에서, TSH와 FT4가 정상인 4,410명을 정상갑상샘기능군으로, FT4는 정상이나 TSH가 증가한 438명을 무증상 갑상샘기능저하군으로, FT4는 정상이나 TSH가 감소한 66명을 무증상 갑상샘기능항진군으로 구분하여 연구대상으로 하였다.

2. 무증상 갑상샘기능 이상 및 정상갑상샘기능군의 대사적 특징조사

혈압 측정은 최소 5분 이상 안정을 취한 후 표준혈압계를 사용하여 상완에서 수동으로 측정하였다. 정상혈압이 아닌 경우는 좀 더 안정을 취한 후 재 측정하였고, 만약 재측정값이 처음값과 10 mmHg 이상 차이가 날 때는 한번 더 측정하여 근접한 2회 측정값의 평균치로 정하였다.

체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 체중(kg)/신장²(m²)의 공식에 의해 계산하였다.

대사증후군의 판정은 National Cholesterol Education Panel (NCEP) 기준[7]에 따라 공복혈당이 100 mg/dL 이상, 혈압이 130/85 mmHg 이상, 중성지방이 150 mg/dL 이상, HDL콜레스테롤은 50 mg/dL 미만인 경우, 체질량지수가 25 kg/m²를 초과하는 경우 중 3가지 이상 해당하는 경우로 하였다.

3. 혈액화학 및 면역혈청검사

혈액화학검사는 10시간 공복 후 채혈한 혈액의 혈청에서 공복 혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테

롤, 리포지단백(a)[lipoprotein(a): Lp(a)], 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)을 Hitachi 7600 (Hitachi, Nakai, Japan)으로 측정하였다. 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, 중성지방, 혈당은 아산시약(Asan Inc., Hwaseong, Korea)을 사용하여 효소법으로, LDL콜레스테롤은 Daiichi 시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 효소법으로, Lp(a)와 hsCRP는 Daiichi 시약을 사용하여 혼탁면역법으로 측정하였다. hsCRP의 측정범위는 0.03–30 mg/dL이었고, 참고범위는 0.3 mg/dL 미만으로 하였다.

TSH와 FT4는 전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay)을 이용하여 MODULAR ANALYTICS E170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA)으로 측정하였다. TSH와 FT4의 참고치는 건강검진센터를 내원한 19세부터 79세까지의 성인 여성의 검사 결과를 Shapiro-Wilk test로 정규성을 검정한 후 2.5 percentile과 97.5 percentile에 해당하는 결과를 참고치의 상, 하한으로 선정하였다. TSH의 참고범위는 0.27–4.2 μ IU/mL, 최소 측정농도는 0.005 μ IU/mL, 검사간 변이계수는 1.1–3.0%, 검사일간 변이계수는 3.2–7.2%였다. FT4의 참고범위는 0.8–1.9 ng/dL이었으며, 최소 측정농도는 0.023 ng/dL, 검사간 변이계수는 1.4–2.0%, 검사일간 변이계수는 2.7–3.6%였다.

4. 통계 분석

정상갑상샘기능군, 무증상 갑상샘기능저하군, 무증상 갑상샘기능항진군 사이의 임상적 및 대사적 차이를 알아보기 위해 일원분산분석(one-way ANOVA)을 하였으며, 각 군간의 차이를 알기 위해 사후분석으로 다중비교를 하였다. TSH 및 FT4와 심혈관계질환의 위험인자와의 연관성을 알기 위해 다중선형회귀분석을 하였다. TSH 및 FT4와 대사증후군 발생과의 관계를 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 하였다. 정상범위의 FT4를 사분위하였으며, TSH를 7개 범위로 나누었다. 즉, TSH가 증가한 경우를, 4.3–10 μ IU/mL와 10 μ IU/mL 이상인 경우로, TSH의 정상범위를 사분위로 세분화했으며, 마지막으로 TSH가 4.3 μ IU/mL 미만인 경우로 구분하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

20세 이상의 여성 건강검진자 4,953명 중, 갑상샘기능항진증

이 23명(0.5%), 갑상샘기능저하증이 16명(0.3%)이었고, 본 연구의 대상이 된 무증상 갑상샘기능항진증이 66명(1.3%), 무증상 갑상샘기능저하증이 438명(8.8%)으로, 무증상 갑상샘기능 이상이 504명(10.1%)이었고, 갑상샘기능이 정상인 경우가 4,410명(89.0%)이었다.

1. 무증상 갑상샘기능 이상의 임상적 및 대사적 특징

정상군과 무증상 갑상샘기능이상군에서 FT4를 비교했을 때, FT4는 무증상 갑상샘기능항진증군에서 1.406 ± 0.24 ng/dL로 가장 높았고, 정상군에서 1.198 ± 0.15 ng/dL, 무증상 갑상샘기능저하증군에서 1.127 ± 0.16 ng/dL로 가장 낮았다($P < 0.001$) (Table 1).

정상군과 무증상 갑상샘기능이상군에서 공복혈당과 총콜레스테롤을 비교했을 때, 공복혈당은 무증상 갑상샘기능항진증군에서 94.7 ± 20.7 mg/dL로 정상갑상샘기능군의 90.3 ± 14.0 mg/dL이나, 무증상 갑상샘기능저하증군의 89.8 ± 15.4 mg/dL보다 더 높았다($P = 0.031$) (Table 1). 총콜레스테롤은 무증상 갑상샘기능저하증군에서 181.4 ± 32.9 mg/dL로, 정상갑상샘기능군의 178.7 ± 33.1 mg/dL와 의미 있는 차이는 없었으나, 무증상 갑상샘기능항진증의 170.3 ± 31.7 mg/dL과 비교하면 의미 있게 더 높았다($P = 0.011$) (Table 1). 그러나 연령, 체질량지수, 혈압, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방, Lp(a), hsCRP는 세 군 사이에 차이가 없었다.

2. 갑상샘기능과 심혈관계질환 위험요소와의 관계

연령대에 따른 TSH의 차이는 없었다. 다중선행회귀분석에 의한 TSH와 심혈관계질환 위험요소와의 관계분석 시, 연령 및 다른 인자들과의 교란효과를 제거했을 때 TSH는 중성지방이 높을 때 더 높았다($P = 0.008$) (Table 3). 그러나 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, HDL콜레스테롤과는 연관성이 없었다. FT4는 연령대에 따라 차이를 보였으며, 20대와 30대가 40대 이후보다 의의 있게 더 높았다($P < 0.001$) (Table 2). 연령의 교란효과를 제거했을 때 FT4는 체질량지수가 높을수록, 공복혈당이 정상인 경우보다 당뇨병 진단기준 이상인 경우에, 그리고 중성지방이 높을수록 더 낮았다(Table 4). 그러나 혈압, 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, HDL콜레스테롤과는 연관성이 없었다.

Table 2. Mean FT4 according to age

Age	N	Mean FT4	P value
20-29	557	1.223 ± 0.165	<0.001
30-39	1,930	1.209 ± 0.155	
40-49	750	1.173 ± 0.155	
50-59	939	1.175 ± 0.158	
60-69	608	1.182 ± 0.162	
70-	130	1.171 ± 0.162	
Total	4,914	1.194 ± 0.159	

Table 1. Difference of variables among euthyroid and subclinical thyroid dysfunction groups

	Subclinical hyperthyroidism (n=66)	Euthyroid (n=4,410)	Subclinical hypothyroidism (n=438)	P value*
TSH (μ U/mL)	0.050 ± 0.08	1.978 ± 0.89	5.912 ± 2.32	<0.001
FT4 (ng/dL)	1.406 ± 0.24	1.198 ± 0.15	1.127 ± 0.16	<0.001
Age (yr)	47.1 ± 12.8	43.7 ± 12.9	43.8 ± 13.3	NS
BMI	22.6 ± 3.0	22.7 ± 3.2	22.5 ± 3.2	NS
Systolic BP (mmHg)	119.7 ± 15.8	116.7 ± 16.1	117.6 ± 15.9	NS
Diastolic BP (mmHg)	71.0 ± 9.4	69.2 ± 10.3	70.1 ± 9.9	NS
Fasting glucose (mg/dL)	$94.7 \pm 20.7^{\dagger}$	90.3 ± 14.0	89.8 ± 15.4	0.031
T. Cholesterol (mg/dL)	$170.3 \pm 31.7^{\dagger}$	178.7 ± 33.1	181.4 ± 32.9	0.029
LDL-C (mg/dL)	106.3 ± 28.9	113.1 ± 31.9	115.7 ± 31.9	NS
HDL-C (mg/dL)	53.6 ± 10.9	54.4 ± 9.2	54.4 ± 8.8	NS
Triglyceride (mg/dL)	86.0 ± 48.4	91.1 ± 57.9	95.2 ± 52.0	NS
Lp(a) (mg/dL)	13.4 ± 12.6	16.1 ± 18.1	15.9 ± 17.4	NS
hs-CRP (mg/dL)	0.09 ± 0.14	0.15 ± 0.63	0.13 ± 0.26	NS

*P value derived from one-way ANOVA that used to evaluate differences in the 3 groups; $^{\dagger}P < 0.05$ from the posthoc comparisons (Dunnett t) of the investigated variables between euthyroid and subclinical hyperthyroidism.

Abbreviations: BP, blood pressure; BMI, body mass index; T. cholesterol, total cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; NS, not significant.

Table 3. TSH levels according to the levels of each cardiovascular risk factor

BMI	TSH (mean \pm SD)	P value
<23	2.331 \pm 1.825	NS
23 to <25	2.479 \pm 4.000	
25 to <30	2.359 \pm 2.880	
≥ 30	3.766 \pm 2.086	
BP		NS
SBP <130 or DBP <85	2.289 \pm 1.528	
SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85	2.354 \pm 1.779	
Fasting glucose		NS
<100	2.413 \pm 3.140	
100-125	2.149 \pm 1.468	
≥ 126	2.961 \pm 7.495	
T. Cholesterol		NS
200>	2.379 \pm 2.830	
200-240	2.497 \pm 4.441	
>240	2.316 \pm 1.479	
LDL-C		NS
≤ 100	2.272 \pm 2.332	
100 to 130	2.392 \pm 2.563	
≥ 130	2.576 \pm 4.602	
Triglyceride		0.008
<150	2.283 \pm 1.586	
≥ 150	2.463 \pm 1.586	
HDL-C		NS
≥ 50	2.399 \pm 3.428	
<50	2.400 \pm 2.539	

Abbreviations: See Table 1.

3. 갑상샘 기능과 대사증후군과의 관계

TSH와 대사증후군은 연관성이 없었던 반면, 혈청 FT4와 대사증후군은 연관성이 있었다. 정상범위의 FT4를 사분위로 나눈 후, 각 범위에서 대사증후군 발생을 비교했을 때, 가장 낮은 사분위에서의 발생위험이 가장 높은 사분위에서 보다 1.3배 더 높았다(교차비: 0.732, 95% 신뢰구간: 0.548–0.979) (Table 5). FT4의 가장 낮은 사분위와 가장 높은 사분위에서의 대사증후군 구성요소와의 관계를 비교해 보면, 비만은 연령의 교란효과를 제거했을 때, FT4가 가장 낮은 범위의 경우가 가장 높은 경우에서보다 1.4배 더 발생위험이 높았다(교차비: 0.70, 95% 신뢰구간: 0.57–0.86) (Table 6). 고혈압의 경우는, FT4가 가장 낮은 사분위의 경우에 발생위험이 더 높았으나 연령의 교란효과를 제거하면 발생위험의 차이는 없었다. 고혈당은 연령의 교란효과를 제거했을 때 가장 높은 사분위의 경우에 발생 위험이 1.6배 더 높았으나(교차비: 1.56, 95% 신뢰구간: 1.20–2.03) (Table 6), 고중성지방혈증은 가장 낮은 사분위에서 발생위험이 1.8배 더 높았고(교차비: 0.54, 95% 신뢰구간: 0.41–0.71) (Table 6), HDL

Table 4. FT4 levels according to the levels of each cardiovascular risk factor

BMI	FT4 (mean \pm SD)	P value
<23	1.217 \pm 0.212	<0.001
23 to <25	1.182 \pm 0.201	
25 to <30	1.187 \pm 0.363	
≥ 30	1.151 \pm 0.188	
BP		NS
SBP <130 or DBP <85	1.197 \pm 0.159	
SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85	1.186 \pm 0.158	
Fasting glucose		<0.001
<100	1.201 \pm 0.248	
100-125	1.219 \pm 0.238	
≥ 126	1.176 \pm 0.184	
T. Cholesterol		NS
<200	1.209 \pm 0.268	
200-240	1.179 \pm 0.162	
>240	1.185 \pm 0.171	
LDL-C		NS
≤ 100	1.227 \pm 0.328	
100 to 130	1.191 \pm 0.187	
≥ 130	1.180 \pm 0.166	
Triglyceride		<0.001
<150	1.199 \pm 0.158	
≥ 150	1.156 \pm 0.158	
HDL-C		NS
≥ 50	1.201 \pm 0.180	
<50	1.204 \pm 0.351	

Abbreviations: See Table 1.

Table 5. Independent associations between FT4 level and metabolic syndrome

FT4 (ng/dL)	People (N)	MS (%)	OR (95% CI) for MS	P value
Q1 (0.800-1.088)	1,185	12.4	1	0.204
Q2 (1.089-1.190)	1,339	10.5	0.927 (0.716-1.200)	0.564
Q3 (1.191-1.300)	1,149	9.2	0.883 (0.668-1.165)	0.378
Q4 (1.301-1.900)	1,138	7.8	0.732 (0.548-0.979)	0.035

Abbreviations: Q, quartile; MS, metabolic syndrome; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

콜레스테롤 감소는 가장 낮은 사분위에서 1.3배 더 발생위험이 높았다(교차비: 0.77, 95% 신뢰구간: 0.64–0.91) (Table 6).

고 찰

혈청 FT4는 정상범위 내에 있고, TSH만 증가하거나 감소하는 무증상 갑상샘기능저하증이나 무증상 갑상샘기능항진증에서, FT4는 무증상 갑상샘기능저하증, 정상갑상샘기능군, 무증상 갑상샘기능항진증의 순으로 높았다. 무증상 갑상샘기능저하증과

Table 6. Prevalence and odds ratios (95% confidence interval) for each component of metabolic syndrome according to serum FT4 quartiles

Variables		Q1 (lowest)	Q2	Q3	Q4 (highest)
Obesity	Prevalence (%)	26.9	22.3	18.8	18.1
	OR (95% CI) [†]	1	0.78 (0.65-0.94)*	0.63 (0.52-0.77)*	0.60 (0.49-0.78)*
	OR (95% CI) [‡]	1	0.84 (0.70-1.02)	0.73 (0.59-0.89)*	0.70 (0.57-0.86)*
Increased BP	Prevalence (%)	24.0	22.5	20.5	19.9
	OR (95% CI) [†]	1	0.92 (0.76-1.10)	0.81 (0.67-0.99)*	0.79 (0.65-0.96)*
	OR (95% CI) [‡]	1	1.07 (0.87-1.31)	1.05 (0.84-1.30)	1.01 (0.81-1.26)
Increased Fasting glucose	Prevalence (%)	11.0	11.5	11.2	13.1
	OR (95% CI) [†]	1	1.06 (0.83-1.35)	1.02 (0.79-1.32)	1.22 (0.95-1.57)
	OR (95% CI) [‡]	1	1.22 (0.94-1.57)	1.27 (0.97-1.66)	1.56 (1.20-2.03)*
Increased Triglyceride	Prevalence (%)	15.9	12.5	9.9	8.1
	OR (95% CI) [†]	1	0.76 (0.61-0.94)*	0.59 (0.46-0.75)*	0.47 (0.36-0.61)*
	OR (95% CI) [‡]	1	0.83 (0.66-1.04)	0.68 (0.53-0.87)*	0.54 (0.41-0.71)*
Decreased HDL-C	Prevalence (%)	32.2	32.3	31.2	26.5
	OR (95% CI) [†]	1	1.00 (0.85-1.18)	0.95 (0.80-1.13)	0.76 (0.63-0.90)*
	OR (95% CI) [‡]	1	1.01 (0.85-1.19)	0.96 (0.81-1.14)	0.77 (0.64-0.91)*

* $P < 0.05$ in logistic regression analysis; [†]Non-adjusted; [‡]Age-adjusted.
Abbreviations: See Table 5.

혈중지질과의 관계는 연구자에 따라 차이가 있는 것 같다. 즉, Kvetny 등[8]은 50세 이하의 남성을 대상으로 한 연구에서 무증상 갑상샘기능저하증 때 중성지방과 C-반응성단백질이 증가하며, Busselton 연구[9]에서는 정상갑상샘기능인 경우보다 총콜레스테롤이 증가하였으나 연령과 성별의 교란효과를 제거했을 때는 이 차이가 미미하다고 보고한 반면, Bell 등[6]은 18-75세 여성을 대상으로 한 연구에서 무증상 갑상샘기능저하증인 여성들에서 혈중지질이상은 없었다고 하였다. 본 연구에서도 정상갑상샘기능군과 비교했을 때 무증상 갑상샘기능저하증에서의 혈중 지질의 의미있는 차이는 없었다. 무증상 갑상샘기능저하증과 혈중지질 간의 이 같은 보고에 따른 차이는 연구대상자들의 연령, 성별과 관계가 있으리라 생각되었다. 무증상 갑상샘기능항진증 때의 공복혈당은 정상갑상샘기능군에 비해 더 높았다. 이 같은 차이는 갑상샘기능항진증 때 관찰된 내당능장애[10]와 관련있을 것으로 보인다. 이의 기전으로는, 갑상샘기능항진 때 췌장에서의 인슐린 분비 감소[11]와 글루코오스신합성의 감소[12]를 들 수 있다. Yavuz 등[13]은 무증상 갑상샘기능항진증에서도 비슷한 소견이 관찰된다고 하였다.

TSH는 체질량지수, 혈압, 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방과 같은 심혈관계질환 위험인자들과 양의 상관관계를 보였다. 그러나, 연령 및 다른 위험인자들의 교란효과를 제거하면, 중성지방만이 TSH와 양의 상관관계였다. 이에 반해 FT4는 연령, 체질량지수, 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤 및 중성지방과 음의 상관관계에 있었다. 그러나, 연령 및 다른 인자들의 교란효

과를 제거하면, 체질량지수, 공복혈당 및 중성지방만이 FT4와 음의 상관관계를 보였다. TSH의 7개 범위에서 대사증후군 발생의 위험도는 차이가 없었다. 이에 반해, FT4 수치는 연령이 증가함에 따라 감소하므로 연령의 교란효과를 제거한 후, 정상범위의 FT4의 사분위에 따른 대사증후군 발생의 위험성을 비교했을 때, 가장 낮은 사분위가 가장 높은 사분위에 비해 1.3배 더 높았다. Park 등[14]은 TSH와 FT4가 정상인 정상 갑상샘기능을 가진 폐경기 여성을 대상으로 한 연구에서, 높은 사분위의 TSH를 가진 사람이 낮은 사분위의 TSH를 가진 사람에 비해 대사증후군 발생이 더 높다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 20세 이상의 FT4가 정상인 정상갑상샘기능자와 무증상 갑상샘기능이상자를 대상으로 한 연구이므로 단순 비교는 적당치 않다. 한편, 여성 고령자에서 TSH 수치가 높은 경우에 관상동맥질환의 위험도가 높다[15]고 알려져 있는데, 이는 죽상경화증에서 분비된 염증성 싸이토카인이 TSH 분비에 영향을 미치기 때문인 것으로 설명된다[16]. 그러나 TSH는 다발성 혈관질환과는 연관이 있으나, 관상동맥질환과는 관련이 없다는 상반된 결과[17]도 보고된 바 있다. 본 연구는 협심증환자를 대상으로 한 연구가 아니고, 대부분이 외형상 건강한 검진자를 대상으로 한 것이므로 TSH와 관상동맥질환간의 관련성을 밝히지는 못하였다. 그러나, 본 연구의 결과로 미루어 보아 TSH보다는 FT4가 심혈관계질환의 위험인자 및 대사증후군 발생과 관계가 있는 것 같다.

정상범위에서의 갑상샘호르몬은 인슐린 감수성을 증가시키는 물질을 자극하며[18, 19], 카테콜라민의 지방분해를 도와서 내장

비만을 감소시킨다[20]. 하지만 갑상샘기능항진증에서는 오히려 인슐린 감수성과 지방분해가 감소한다[21, 22]. 인슐린저항성이 대사증후군 발생의 기전으로 여겨지고 있기 때문에[23], 정상 FT4의 가장 낮은 사분위가 가장 높은 사분위에 비해 대사증후군 발생 위험성이 더 높게 나온 본 연구결과가 설명될 수 있다. 한편, FT4와 대사증후군의 각 구성요소와의 연관성을 보면, 비만 및 고중성지방혈증과는 음의 상관관계에 있었고, 고밀도콜레스테롤과는 양의 상관관계에 있었다. 이중 고밀도콜레스테롤과 FT4와의 양의 상관관계는, FT4는 내장비만을 감소시키며[20], 복부비만이 있는 사람에서 고밀도 콜레스테롤의 감소가 더 많이 관찰된다[24]는 사실로 설명된다. FT4와 고혈압은 연령을 고려하지 않을 때는 연관성이 있었으나, 연령의 교란효과를 제거했을 때 연관성이 없어지는 것으로 보아, 고혈압과 FT4의 연관성은 연령의 효과로 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, 단면연구였기 때문에 대사증후군 및 그 구성요소들과 FT4와의 인과관계를 증명할 수 없었다. 둘째, 대사증후군의 발생기전인 인슐린저항성을 측정하지 못했다. 셋째, 연구대상 중에는 갑상샘호르몬제를 투여받고 있는 검진자가 있을 수 있는데, 이를 배제시키지 못했다. 그러나 본 연구대상이 대부분 건강한 검진자였으며, 대상자 수가 거의 5,000명이기 때문에, 이로 인한 영향은 미미했을 것으로 생각된다.

FT4가 정상인 정상갑상선기능과 무증상 갑상샘기능이상증에서 심혈관계질환의 위험인자 및 대사증후군과 관련이 있는 것은 TSH보다는 FT4였으며, 정상범위의 FT4에서도 가장 낮은 사분위가 가장 높은 사분위에 비해 대사증후군의 발생위험이 더 높았다. 그러므로 FT4의 정상범위를 세분화할 필요가 있으며, 이는 대사증후군 발생을 예견하고, 이를 예방하는 데도 도움이 될 것으로 생각되었다.

요 약

배경 : 갑상샘호르몬은 지질대사와 당 대사에 중요한 역할을 하고 있으며, 무증상 갑상샘기능저하증에서 혈중 지질이상과 관련이 있다는 보고와, 관련이 없다는 보고가 혼재되어있다. 그러므로 무증상 갑상샘기능이상에서 갑상샘호르몬(FT4) 또는 갑상샘자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)과 심혈관계질환 위험요소 및 대사증후군과의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법 : 여성 건강검진자중에서 정상갑상샘기능군(4,410명), 무증상 갑상샘기능저하증군(438명), 무증상 갑상샘기능항진증

군(66명) 사이의 연령, 혈압, 체질량지수, 공복혈당, 총콜레스테롤, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방, 리포지단백(a)과 고감도 C-반응성 단백질을 비교하였고, FT4 또는 TSH와 심혈관계질환의 위험요소 및 대사증후군과의 연관성을 알아보았다.

결과 : 공복혈당은 무증상 갑상샘기능항진증군에서 정상갑상샘기능군이나 무증상 갑상샘기능저하증군과 비교해서 더 높았고($P=0.031$), 총콜레스테롤은 무증상 갑상샘기능저하증군에서 무증상 갑상샘기능항진증과 비교해서 유의하게 더 높았다($P=0.011$). 그러나 연령, 체질량지수, 혈압, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤, 중성지방, Lp(a), hsCRP는 세 군 사이에 차이가 없었다. TSH는 중성지방이 높은 경우에 더 높았고, FT4는 체질량지수가 높을수록, 공복혈당이 정상인 경우보다는 126 mg/dL 이상인 경우에, 중성지방이 높을수록 더 낮았다. TSH와 대사증후군 발생과는 연관성이 없었으나, FT4 정상범위의 가장 낮은 사분위인 경우에 가장 높은 사분위에 비해 대사증후군 발생의 위험이 1.3배 더 높았다.

결론 : FT4 검사 결과 해석 시 정상범위를 사분위로 세분화할 필요가 있으며, 이는 대사증후군 발생을 예견하고 예방하는데 도움이 될 수 있으리라 생각되었다.

참고문헌

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002;12:287-93.
- Fommei E and Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1996-2000.
- Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. Am J Med 1998; 104:546-51.
- Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease-a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66:548-56.
- Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent national cholesterol educa-

- tion program adult treatment panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005;96:53E-9E.
8. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:232-8.
 9. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:670-5.
 10. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, Cassader M, Lenti G, Pagano G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest* 1988;18:607-13.
 11. Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F, McCraw EF. Effects of thyroid function upon insulin secretion. *Diabetes* 1967;16:643-6.
 12. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 2000;14:947-55.
 13. Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular oitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:515-21.
 14. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62:301-5.
 15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
 16. Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:43-8.
 17. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Lee EM, Lee J, Rhee SJ, et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *Int J Cardiol* 2007;122:56-60.
 18. Frederiksen L, Brodback K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3989-92.
 19. Wang H, Chu WS, Lu T, Hasstedt SJ, Kern PA, Elbein SC. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E1-7.
 20. Liu YY, Schultz JJ, Brent GA. A thyroid hormone receptor alpha gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *J Biol Chem* 2003;278:38913-20.
 21. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients with chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1118-25.
 22. Torrance CJ, Devent JE, Jones JP, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 1997;138:1204-14.
 23. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
 24. Katzel LI, Busby-Whitehead MJ, Goldberg AP. Adverse effects of abdominal obesity on lipoprotein lipids in healthy older men. *Exp Gerontol* 1993;28:411-20.