

## 건강증진센터를 내원한 폐경 및 폐경주변기 여성에서 혈청 Ferritin과 대사증후군

중앙대학교 의과대학 가정의학교실

조 수 현

### =Abstract=

### Serum Ferritin and Metabolic Syndrome in Perimenopausal and Postmenopausal Women

Soo Hyun Cho, M.D.

Department of Family Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

**Objectives:** The purpose of this study was to examine the relationship between serum ferritin and metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women.

**Methods:** The study subjects consisted of 2,091 peri- and postmenopausal women who visited the hospital for a health check-up in 2007. They were divided into the metabolic syndrome group (MetS) and the non-metabolic syndrome group (Non-MetS).

**Results:** Mean serum ferritin values were  $65.16 \pm 33.69$  ng/mL in MetS and  $57.82 \pm 32.51$  ng/mL in Non-MetS ( $P = 0.000$ ). In MetS, serum ferritin had a positive correlation with hemoglobin (Hb), insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), triglyceride, aspartate transaminase (SGOT), alanine transaminase (SGPT), uric acid, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) but a negative correlation with high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol ( $P < 0.05$ ). From multiple linear models, hs-CRP, HDL-cholesterol, SGOT, HOMA-IR, and hemoglobin level were found to be the best predictors of serum ferritin in MetS ( $R^2 = 0.106$ ;  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The serum ferritin level in MetS was higher than in Non-MetS in postmenopausal women. In MetS, with increasing hs-CRP, SGOT, HOMA-IR, and hemoglobin levels and decreasing HDL-cholesterol levels, the serum ferritin level seems to increase. (J Korean Soc Menopause 2011;17:166-173)

**Key Words:** Atherosclerosis, Cardiovascular diseases, Ferritins, Metabolic Syndrome, Postmenopause, Women

대사증후군은 인슐린 저항성과 함께 복부 비만, 이상지질혈증, 내당능 장애, 고혈압 같은 심혈관 질환의 위험성을 현저하게 증가시키는 동맥경화성 위험 요인을 가진 군을 일컫는다.<sup>1</sup> 여러 연구에서 대사증후군이 제2형 당뇨병 및 심혈관 질환 발생 증가와 밀접한 관계가 있음을 밝히고 있다.<sup>2,3</sup>

혈청 ferritin은 체내 저장 철의 양적 상태를 예민하게 반영하여 체내 저장 철을 알 수 있는 가장 신빙성 있는 수치이다.<sup>4</sup> 최근에는 증가된 혈청 ferritin과 복부 비만, 고혈압, 고지혈증, 혈당과의 관련성을 밝히려는 연구들이 꾸준히 지속 되고 있다.<sup>5~10</sup>

철은 deoxyribonucleic acid (DNA) 합성, 에너지 생성, 전자 전달, 기질의 산화 같은 기본적인 세포 기능들에 관여하여 세포의 생존과 복제에 필수적이지만,<sup>11</sup> 반대로 산화스트레스에 의해 활동성 산소기의 생성을 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 따라서 체내 저장 철과 대사증후군과의 연관성에 대한 기전으로는 첫 번째로는 저장 철의 증가가 간에서의 인슐린 추출을 방해하여 고인슐린혈증을 야기한다는 것이다.<sup>13~15</sup> 두 번째로는 철이 산화자유기 (hydroxyl radical)의 형성을 촉진하여 세포막과 핵산에 강력한 산화스트레스를 유발하여 인슐린 저항성 발생에 기여한다는 것이다.<sup>16</sup> 또한 염증반응이 인슐린 저항

성, 비만, 동맥경화증 등의 대사 이상에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서, 급성반응물질 중 하나인 ferritin도 전신 염증반응을 일으켜 이와 관련이 있는 것으로 보고 있다.<sup>17</sup> 즉 철분에 의한 지질 과산화가 혈관염증을 일으키고,<sup>18,19</sup> 또한 혈소판을 활성화시켜 동맥경화에 영향을 미침으로 인하여 심혈관계 질환의 경과에 중요한 요인으로 보고 있다.<sup>20</sup>

최근 외국 연구에서 저장 철 농도와 대사증후군과의 밀접한 관련성이 제시되었고,<sup>21~23</sup> 국내 연구로는 복부 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성과의 관련성을 제시한 논문들이 있으며,<sup>24~26</sup> 대사증후군과의 관련성을 제시한 일부 논문들이 있다.<sup>27~31</sup> 그러나 폐경 후 여성을 대상으로 혈청 ferritin과 대사증후군과의 관련성을 제시한 연구는 그 수가 적다. 이에 본 연구자는 건강검진센터에 내원한 수검자 중 폐경주변기를 포함한 폐경 후 여성을 대상으로 혈청 ferritin과 대사증후군과의 상관성에 대하여 알아보고 그 중 어떤 요인이 혈청 ferritin과 상관이 있는지 알아보고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2007년 1월부터 2007년 4월까지 서울소재 일개 종합병원 건강검진센터를 방문한 폐경주변기를 포함한 폐경 후 여성을 대상으로 하였으며 이들은 내원 시 문진표상 정보이용 동의란에 서명하였다. 폐경주변기는 최종 생리일로부터 1년이 경과하지 않고 생리주기가 불규칙해지면서 홍조와 식은땀 등 폐경 증상을 동반하거나 혈중 난포자극호르몬 농도가 40 mIU/mL 미만인 경우로 정의하였고 폐경은 최종 생리일로부터 1년이 경과한 경우로 정의하였다. 이들 중 ferritin 측정치가 없는 경우와 만성 간염과 간경변에 대한 병력을 가진 경우와 B형, C형 바이러스 표지자가 양성인 경우, 악성종양, 심장질환, 내분비 질환, 신장 질환이 있는 경우, 간 효소 수치인 aspartate transaminase (SGOT)와 alanine transaminase (SGPT)가 분석 기기에서 제시한 참고치 기준 (SGOT > 35 IU/L, SGPT > 40 IU/L)보다 2배 초과하여 높은 경우, Creatinine 수치가 증가한 경우 (> 1.5 mg/dL), 최근 3개월 내 감염 병력이 있거나 백혈구가 3,000 개/μL 미만이거나 11,000개/μL 이상인 경우, 고감도 C-반응 단백질 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)이 10 mg/L 초과하여 높은 경우, 혈액소증, 빈혈을 배제하기 위하여 혈청 ferritin이 300 ng/mL 이상인 경우와 혈청 ferritin이 15 ng/mL 미만인 경우, 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 미만인 경우와 철분제를 복용하고 있는 경우에는 제외하였다. 단 고혈압과 당뇨병의 경우는 포함하여 총 2,091명을 연구 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

연령, 성별, 과거병력, 흡연력, 음주력, 현재 질환 및 복용 약물과 흡연, 음주상태, 운동 여부 등을 설문지를 통하여 조사하였다. 흡연력은 현재 흡연과 비흡연으로 나누었고, 음주력은 가끔 마시는 사람도 포함하여 음주하는 군과 전혀 음주하지 않는 군으로 나누었으며, 운동은 하루 30분 이상 땀나게 하는 운동을 일주일에 세 번 이상 실행하는 경우 운동군으로 그 미만인 경우 비운동군으로 분류하였다. 체중과 신장은 가벼운 검진 가운을 입고 신발을 벗은 상태에서 기립자세로 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한자리까지 측정하였으며, 체질량 지수 (body mass index, BMI)의 산출은 체중 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나눈 값으로 산출하였다. 복부 둘레는 최대호기 후 기립자세에서 늑골의 최하부와 장골능선 사이의 중간 지점 부위를 측정하였다. 혈압은 최소 10분간 안정을 취한 후 앉은 상태에서 훈련된 간호사에 의해 표준 수은혈압계를 이용하여 측정하였다. 혈액 검사는 12시간 이상 공복 상태에서 오전에 혈액을 채취하여 시행하였다. 공복 혈당, hs-CRP, 총 콜레스테롤, 중성지방 (triglyceride, TG), 고밀도 지단백 (high-density lipoprotein, HDL), 저밀도 지단백 (low-density lipoprotein, LDL), SGOT, SGPT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$  GTP), Creatinine, 혈청 요산을 자동화분석기 ADVIA 1650 Chemistry system (Bayer, Tarrytown, NY, USA)을 이용하여 측정하였으며, 인슐린은 immunoradiometric assays (Biosource, Nivelles, Belgium)를 이용하여 측정하였다. 인슐린 저항성은 Matthews 등<sup>32</sup>이 제시한 insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 계산하였다.

$$\text{HOMA-IR} = \text{공복인슐린} \times \text{공복혈당} / 405$$

hs-CRP는 COBAS INTEGRA 700을 이용한 particle enhanced immunoturbidometric method (Roche Diagnostic system, Basel, Switzerland)를 사용하여 측정하였고 혈청 ferritin은 direct chemiluminescent two-site sandwich immunoassay (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) 방법으로 측정하였다.

### 3. 대사증후군의 정의

대사증후군은 2005년도 미국심장학회/국립심장폐혈액연구소에서 제시한 modified Adult Treatment Panel III (ATP III) 정의에 근거하여 아래 5가지 항목 중 3가지 이상을 만족시키는 경우로 진단하였고, 복부 비만의 경우 인종 간 차이를 고려하여 2006년 대한비만학회에서 제시한 복부 비만기준인 허리둘레 여자  $\geq 85$  cm를 적용하여 진단하였다.<sup>1,33</sup> 본 연구에서 사용한 대사증후군의 진단 항목 기준은 다음과 같다.

- 1) 허리둘레: 여자  $\geq 85$  cm
- 2) TG:  $\geq 150$  mg/dL 또는 약물 치료 중인 자
- 3) 고밀도 지단백 콜레스테롤: 여자  $< 50$  mg/dL 또는 약물 치료 중인 자
- 4) 혈압:  $\geq 130/85$  mmHg 또는 약물 치료 중인 자
- 5) 혈당:  $\geq 100$  mg/dL 또는 약물 치료 중인 자
4. 통계 분석

대상자들의 대사증후군 유무에 따른 기본적 특성에 대해 연속변수는 T-검정을 범주형 변수는 카이제곱검정 (Chi-square) 을 시행하였다. 또한 혈청 ferritin과 연령, 체질량 지수, 수축기 혈압 및 이완기혈압, 그리고, 헤모글로빈 수치, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, TG, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백 및 hs-CRP와의 관계는 Pearson 상관분석을 음주력, 흡연력, 운동과의 관계

는 spearman 상관분석을 하였다. 혈청 ferritin과 다른 변수와의 독립적인 관련성을 알아보기 위해 다중 회귀분석을 시행하였다. 이 때, 변수는 단계적 선택법을 이용하였다. 또한 hs-CRP 및 혈청 ferritin은 좌측으로 편향된 분포를 보여 로그변환한 값을 이용하였다.

모든 통계처리는 SPSS program for windows version 12.0 (SPSS Inc., Chicago IL., USA)을 사용하였으며 통계학적 유의 수준은  $P$ 값 0.05미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자들의 일반적인 특성비교

총 연구 대상자는 2,091명이며 대사증후군 (metabolic syn-

**Table 1.** Comparison of baseline characteristics between metabolic syndrome and non-metabolic syndrome

Variables	Metabolic syndrome n = 372	Non-metabolic syndrome n = 1719	P value
Age (years)	61.47 $\pm$ 7.29	58.03 $\pm$ 6.93	0.000
Height (cm)	154.90 $\pm$ 5.26	156.28 $\pm$ 5.08	0.000
Weight (kg)	65.84 $\pm$ 6.85	57.21 $\pm$ 6.85	0.000
Waist circumference (cm)	88.15 $\pm$ 6.23	77.79 $\pm$ 7.06	0.000
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.42 $\pm$ 2.34	23.42 $\pm$ 2.55	0.000
Systolic blood pressure (mmHg)	125.08 $\pm$ 15.62	113.37 $\pm$ 14.23	0.000
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.82 $\pm$ 9.70	72.13 $\pm$ 9.09	0.000
Hemoglobin (g/dL)	13.70 $\pm$ 0.84	13.52 $\pm$ 0.83	0.000
Fasting blood glucose (mg/dL)	107.62 $\pm$ 21.22	96.17 $\pm$ 16.60	0.000
HbA1c (%)	6.02 $\pm$ 0.74	5.68 $\pm$ 0.54	0.000
Insulin (uU/mL)	11.24 $\pm$ 3.99	8.93 $\pm$ 2.40	0.000
HOMA-IR	3.01 $\pm$ 1.38	2.13 $\pm$ 0.74	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	209.03 $\pm$ 36.28	203.06 $\pm$ 35.09	0.003
Triglyceride (mg/dL)	176.10 $\pm$ 84.75	110.56 $\pm$ 58.90	0.000
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.39 $\pm$ 7.95	54.42 $\pm$ 12.05	0.000
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.95 $\pm$ 31.15	118.56 $\pm$ 30.27	0.002
SGOT (IU/L)	24.96 $\pm$ 7.05	24.42 $\pm$ 6.15	0.138
SGPT (IU/L)	24.64 $\pm$ 10.30	21.04 $\pm$ 8.76	0.000
$\gamma$ GTP (IU/L)	24.87 $\pm$ 21.89	19.12 $\pm$ 16.45	0.000
Serum creatinine (mg/dL)	0.90 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.27	0.412
Uric acid (mg/dL)	4.79 $\pm$ 1.11	4.36 $\pm$ 0.93	0.000
hs-CRP (mg/L)	0.17 $\pm$ 0.34	0.11 $\pm$ 0.25	0.002
Serum ferritin (ng/mL)	65.16 $\pm$ 33.69	57.82 $\pm$ 32.51	0.000
Alcohol drinker*	49 (13.2)	376 (21.9)	0.000
Current smoking*	7 (1.9)	64 (3.7)	0.082
Exercise = 3 times/week*	83 (22.3)	515 (30.0)	0.003

HbA1c: hemoglobin A1c, Values given are number of patients (%) or mean  $\pm$  SD. HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SGOT: aspartate transaminase, SGPT: alanine transaminase,  $\gamma$  GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. T-test (continuous variables): \* $P$  value using chi-square test (categorical variables).

drome, MetS)이 372명, 대사증후군이 아닌 군 (non-metabolic syndrome, Non-MetS)이 1,719명이었다. 대상자들의 평균 연령은  $58.64 \pm 7.12$ 세로 MetS가  $61.47 \pm 7.29$ 세, Non-MetS가  $58.03 \pm 6.93$ 세로 두 군간의 유의한 차이가 있었다 ( $P = 0.000$ ). MetS에서 체질량 지수, 허리둘레, 혈압, 헤모글로빈 수치, 공복 혈당, 당화 혈색소, 인슐린, HOMA-IR, 총 콜레스테롤, 중성 지방, 저밀도 지단백, SGPT,  $\gamma$  GTP, 혈청 요산, hs-CRP, 혈청 ferritin 평균치가 유의하게 높았으며 고밀도 지단백 평균치와 음주력과 운동 빈도수가 유의하게 낮았다 ( $P < 0.005$ ). 평균 혈청 ferritin 수치는 MetS  $65.16 \pm 33.69$  ng/mL, Non-MetS  $57.82 \pm 32.51$  ng/mL로 MetS에서 Non-MetS보다 통계적으로 유의하게 높았다 ( $P = 0.000$ ) (Table 1).

## 2. 혈청 ferritin과 여러 변수간의 상관관계 (Table 2)

폐경 후 여성 전체에서 혈청 ferritin과 여러 변수간의 상관관계를 살펴본 결과, 허리둘레 ( $r = 0.123$ ;  $P < 0.01$ ), 체질량 지수 ( $r = 0.107$ ;  $P < 0.01$ ), 헤모글로빈 수치 ( $r = 0.118$ ;  $P < 0.01$ ), 인슐린 ( $r = 0.144$ ;  $P < 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = 0.157$ ;  $P < 0.01$ ), SGPT ( $r = 0.114$ ;  $P < 0.01$ ),  $\gamma$  GTP ( $r = 0.134$ ;  $P < 0.01$ ), 혈청 요산 ( $r = 0.107$ ;  $P < 0.01$ ) 및 hs-CRP ( $r = 0.111$ ;  $P < 0.01$ )와 약한 양의 상관관계를 보였고 고밀도 지단백 ( $r = -0.123$ ;  $P < 0.01$ )과는 약한 음의 상관관계를 보였다. 그리고 음주군과 운동을 하지 않는 군에서 혈청 ferritin의 농도가 높았다.

MetS에서의 혈청 ferritin과 여러 변수간의 상관관계를 살펴

**Table 2.** Correlations between serum ferritin<sup>§</sup> and various parameters in total, metabolic syndrome and non-metabolic syndrome

Variables	Total n = 2,091	Metabolic syndrome n = 372	Non-metabolic syndrome n = 1,719
Age (years)	0.090 <sup>†</sup>	0.030	0.084 <sup>†</sup>
Height (cm)	-0.010	0.060	-0.012
Weight (kg)	0.096 <sup>†</sup>	0.037	0.065 <sup>†</sup>
Waist circumference (cm)	0.123 <sup>†</sup>	0.027	0.098 <sup>†</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.107 <sup>†</sup>	0.001	0.079 <sup>†</sup>
Systolic blood pressure (mmHg)	0.023	-0.059	0.006
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.026	-0.079	0.017
Hemoglobin (g/dL)	0.118 <sup>†</sup>	0.132 <sup>†</sup>	0.106 <sup>†</sup>
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.097 <sup>†</sup>	0.065	0.080 <sup>†</sup>
HbA1c (%)	0.071 <sup>†</sup>	0.025	0.060 <sup>†</sup>
Insulin (uU/mL)	0.144 <sup>†</sup>	0.138 <sup>†</sup>	0.119 <sup>†</sup>
HOMA-IR	0.157 <sup>†</sup>	0.149 <sup>†</sup>	0.134 <sup>†</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	-0.041	-0.075	-0.041
Triglyceride (mg/dL)	0.094 <sup>†</sup>	0.125 <sup>†</sup>	0.046
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.123 <sup>†</sup>	-0.118 <sup>†</sup>	-0.098 <sup>†</sup>
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.035	-0.136 <sup>†</sup>	-0.022
SGOT (IU/L)	0.066 <sup>†</sup>	0.154 <sup>†</sup>	0.042
SGPT (IU/L)	0.114 <sup>†</sup>	0.107 <sup>†</sup>	0.100 <sup>†</sup>
$\gamma$ GTP (IU/L)	0.134 <sup>†</sup>	0.082	0.137 <sup>†</sup>
Serum creatinine (mg/dL)	0.059 <sup>†</sup>	0.041	0.061 <sup>†</sup>
Uric acid (mg/dL)	0.107 <sup>†</sup>	0.114 <sup>†</sup>	0.088 <sup>†</sup>
hs-CRP (mg/L) <sup>§</sup>	0.111 <sup>†</sup>	0.111 <sup>†</sup>	0.091 <sup>†</sup>
Drinking*	0.045 <sup>†</sup>	0.048	0.055 <sup>†</sup>
Current smoking*	0.002	-0.075	0.018
Exercise	-0.044 <sup>†</sup>	-0.046	-0.036
= 3 times/week*			
Metabolic syndrome*	0.095 <sup>†</sup>		

HbA1c: hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, SGOT: aspartate transaminase, SGPT: alanine transaminase,  $\gamma$  GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. Pearson correlation coefficient: \*spearman's correlation coefficient; <sup>†</sup> $P < 0.05$ ; <sup>‡</sup> $P < 0.01$ . <sup>§</sup>Log-transformed values were used for analysis.

**Table 3.** Associations of serum ferritin with various parameters by multiple linear regression analysis

Independent variables	$\beta \pm SE$	P value
Hemoglobin (g/dL)	3.754 $\pm$ 0.842	0.000
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.280 $\pm$ 0.060	0.000
Insulin (uU/mL)	0.965 $\pm$ 0.254	0.000
Age (years)	0.330 $\pm$ 0.100	0.001
hs-CRP (mg/L)	8.390 $\pm$ 2.588	0.001
$\gamma$ GTP (IU/L)	0.136 $\pm$ 0.042	0.001
Serum creatinine (mg/dL)	8.647 $\pm$ 2.725	0.002
Drinking	5.476 $\pm$ 1.751	0.002
SGOT (IU/L)	0.271 $\pm$ 0.115	0.018
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.080 $\pm$ 0.040	0.045

$R^2 = 0.078$ . SE: standard error, HDL: high-density lipoprotein, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein,  $\gamma$  GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, SGOT: aspartate transaminase

**Table 4.** Associations of serum ferritin with various parameters in metabolic syndrome by multiple linear regression analysis

Independent variables	$\beta \pm SE$	P value
hs-CRP (mg/L)	15.709 $\pm$ 4.877	0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.166 $\pm$ 0.054	0.002
SGOT (IU/L)	0.632 $\pm$ 0.241	0.009
HOMA-IR	3.054 $\pm$ 1.227	0.013
Hemoglobin (g/dL)	4.601 $\pm$ 2.016	0.023

$R^2 = 0.106$ . SE: standard error, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, LDL: low-density lipoprotein, SGOT: aspartate transaminase, HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance

본 결과, 헤모글로빈 수치 ( $r = 0.132$ ;  $P < 0.01$ ), 인슐린 ( $r = 0.138$ ;  $P < 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = 0.149$ ;  $P < 0.01$ ), 중성지방 ( $r = 0.125$ ;  $P < 0.05$ ), SGOT ( $r = 0.154$ ;  $P < 0.01$ ), SGPT ( $r = 0.107$ ;  $P < 0.05$ ), 혈청 요산 ( $r = 0.114$ ;  $P < 0.05$ ) 및 hs-CRP ( $r = 0.111$ ;  $P < 0.05$ )와 약한 양의 상관관계를 보였고 고밀도 지단백 ( $r = -0.118$ ;  $P < 0.05$ ), 저밀도 지단백 ( $r = -0.136$ ;  $P < 0.01$ )과는 약한 음의 상관관계를 보였다 (Table 2).

Non-MetS에서는 헤모글로빈 수치 ( $r = 0.106$ ;  $P < 0.01$ ), 인슐린 ( $r = 0.119$ ;  $P < 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = 0.134$ ;  $P < 0.01$ ), SGPT ( $r = 0.100$ ;  $P < 0.01$ ) 및  $\gamma$  GTP ( $r = 0.137$ ;  $P < 0.01$ )와 약한 양의 상관관계를 보였고 음주군에서 혈청 ferritin의 농도가 높았다.

**Table 5.** Associations of serum ferritin with various parameters in non-metabolic syndrome by multiple linear regression analysis

Independent variables	$\beta \pm SE$	P value
Age (years)	0.417 $\pm$ 0.111	0.000
Hemoglobin (g/dL)	3.646 $\pm$ 0.924	0.000
Insulin (uU/mL)	1.144 $\pm$ 0.327	0.000
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.262 $\pm$ 0.064	0.000
$\gamma$ GTP (IU/L)	0.216 $\pm$ 0.047	0.000
Serum creatinine (mg/dL)	9.231 $\pm$ 2.763	0.001
Drinking	5.225 $\pm$ 1.867	0.005
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.103 $\pm$ 0.046	0.027

$R^2 = 0.070$ . SE: standard error, HDL: high-density lipoprotein,  $\gamma$  GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase

### 3. 혈청 ferritin을 종속변수로 다른 의미 있는 변수를 독립변수로 한 회귀분석

폐경기 여성 전체에서 다단계 다중회귀분석을 한 결과 혈청 ferritin과의 관련성은 헤모글로빈 수치, 고밀도 지단백, 인슐린, 연령, hs-CRP,  $\gamma$  GTP, Creatinine, 음주여부, SGOT, 공복 혈당과 유의하여 ( $P < 0.05$ )  $R^2 = 0.078$  이었고 (Table 3), MetS에서는 hs-CRP, 저밀도 지단백, SGOT, HOMA-IR, 헤모글로빈 수치가 유의하여 ( $P < 0.05$ )  $R^2 = 0.106$  이었다 (Table 4). Non-MetS에서는 연령, 헤모글로빈 수치, 인슐린, 고밀도 지단백,  $\gamma$  GTP, Creatinine, 음주여부, 공복 혈당이 유의하여 ( $P < 0.05$ )  $R^2 = 0.070$  이었다 (Table 5).

## 고 찰

본 연구는 혈청 ferritin으로 측정하는 체내 저장 철과 대사증후군과의 관련성을 알아보기 위하여 폐경주변기를 포함한 폐경 후 여성을 대상으로 시행하였다.

Ferritin은 주요 철 저장단백으로 간과 비장, 심장과 신장 등의 모든 세포에서 발견되고, 혈청 ferritin의 농도는 여러 역학에서 체내 저장 철량을 반영하는 것으로 많이 사용되고 있으며, 성별, 연령에 따라 다르게 분포한다. 또한 혈청 ferritin은 급성기 반응물질 (acute phase reactant)이므로 급성 감염 및 손상에서도 증가할 수 있어 본 연구에서도 간질환이 있거나 간 효소 수치가 참고치 기준보다 2배 초과하여 높은 경우, hs-CRP이 10 mg/L가 넘는 경우와 최근 3개월 내 감염 병력이 있거나 백혈구가 3,000개/uL 미만이거나 11,000개/uL 이상인 경우 등 급성 감염상태인 대상을 배제하였다. 단면연구를 이용한 선행 연구에 의하면 이러한 저장 철이 고혈압, 이상지질혈증, 공복 혈당과 인슐린의 증가, 복부 비만과 대사증후군 등의 심혈관질

환 위험요인과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>24~31</sup> 본 연구에서도 평균 혈청 ferritin 수치가 MetS에서 Non-MetS보다 통계적으로 유의하게 높은 것을 볼 수 있었다 ( $P = 0.002$ ).

Sullivan은 남성과 폐경 후 여성이 폐경 전 여성에 비해 관상동맥질환의 빈도가 높은 것은 혈청 ferritin의 높은 수치와 관련이 있다고 제시하였다.<sup>34</sup> Ferritin은 혈관 내벽에 프로테오글리칸 (proteoglycan)과 부분적인 결합 상태로 존재하는 저밀도 지단백의 산화를 촉진하는 것으로 보이는데<sup>35</sup> 산화된 지질은 대식세포에 섭취되어 콜레스테롤 에스터를 축적시켜 포말세포 (foam cell)를 만들고 단핵구의 화학주성 (chemotaxis) 및 염증 전 사이토카인 (proinflammatory cytokine)과 케모카인 (chemokine) 유전자 전사를 촉진시키는 등 일련의 염증반응을 통해 혈관 내피세포의 기능부전을 유발하는 것으로 여겨진다.<sup>36</sup>

따라서 대사증후군과 관련이 있다는 혈청 ferritin이 심혈관 질환 위험요인과 관련이 있는 어떠한 변수와 상관관계가 있는지도 본 연구에서 알아보고자 하였다.

뉴질랜드의 젊은 남녀 856명을 대상으로 한 연구에서 여성에서는 hs-CRP만이, 남성에서는 허리둘레만이 혈청 ferritin과 독립적인 관련성을 보였다.<sup>9</sup> 이 외의 여러 연구들에서도 혈청 ferritin과 체질량 지수, 허리-엉덩이 둘레, 허리-허벅지 둘레 등 비만 변수들과의 관련성은 일관된 결과를 보이지 못했다.<sup>5,37</sup> 미국 제3차 국가건강영양조사연구에서 25세 이상 성인을 대상으로 시행한 Mainous 등<sup>18</sup>의 연구에서는 혈청 ferritin과 저밀도 지단백이 함께 높은 조합에서만 hs-CRP의 관련성을 확인할 수 있었고, 저밀도 지단백이 정상이거나 낮으면서 혈청 ferritin만 높은 조합과 총콜레스테롤 혹은 고밀도 지단백과의 조합에서는 통계학적으로 의미 있는 관련성을 보이지 못했다. 종합병원 건강증진센터를 방문한 성인남녀를 대상으로 한 국내 논문에서도 Han 등<sup>38</sup>에 의하면 혈청 ferritin은 심혈관계 위험인자인 성별, 연령, 체질량 지수, 고혈압, 흡연, 운동, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백, TG 중 성별과 TG가 유의한 관련성이 있었다고 하였으며 Oh 등<sup>39</sup>에 의하면 혈청 ferritin은 성별 및 hs-CRP와 유의한 관련성을 보였고 여성에서는 hs-CRP와 남성에서는 체질량 지수가 상관성을 보였다고 보고 하였다. 이에 반하여 본 연구에서는 폐경기 여성 전체에서 혈청 ferritin과의 관련성은 헤모글로빈 수치, 인슐린, 연령, hs-CRP, SGOT,  $\gamma$  GTP, Creatinine, 공복 혈당이 증가 할수록, 또한 음주하는 경우와 고밀도 지단백 수치는 낮아질수록 혈청 ferritin 수치가 높게 측정되었고 MetS에서는 hs-CRP, SGOT, HOMA-IR, 헤모글로빈 수치가 증가할수록 저밀도 지단백 수치는 낮아질수록 혈청 ferritin 수치가 높게 측정되는 것을 볼 수 있었다. 이러한 연구마다의 차이는 대상군의 성별 조성 차이와 폐경여부 차이가 있을 수 있으며 단면 연구 결과로 추정된다.

본 연구의 제한점으로는 단면 연구 결과이기에 정확한 인과

관계를 밝힐 수 없고 건강증진센터를 방문한 폐경주변기를 포함한 폐경 후 여성을 대상으로 하였기에 건강에 관심이 있고 건강검진을 받을 만한 경제적인 여유가 있는 일부 계층일 수 있다. 그러나 혈청 ferritin은 감염, 간질환, 알코올 과다섭취, 철분제 복용 등의 여부 등에 따라 그 수치가 변화될 수 있는데 병력과 약물력 조사, 백혈구 수, 복부초음파 결과 등을 참조하였고 혈색소증이나 빈혈 등 기타 혈청 ferritin에 영향을 주는 인자들을 최대한 배제하기 위해 혈청 ferritin이 300 ng/mL 이상인 경우뿐만 아니라 15 ng/mL 미만인 경우도 같이 제외하여 정상 ferritin 수치에서의 대사증후군과 연관성을 연구하려고 했으며 한국인이라는 인종 특수성을 고려하여 modified ATP III 정의에 근거로 2005년 대한비만학회에서 제시한 복부 비만 기준을 대사증후군 진단 기준으로 적용해서 시도했다는 데 의의가 있다고 하겠다.

앞으로 혈청 ferritin 수준이 대사증후군 발생에 미치는 영향을 더 정확히 규명하기 위해서는 장기간 추적 관찰하여 대사증후군 발생 여부를 살펴보는 다기관 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 폐경 후 여성에서 혈청 ferritin 수치와 대사증후군과의 관련성이 있으며 연관 변수로는 hs-CRP, SGOT, HOMA-IR, 헤모글로빈 수치가 증가할수록 고밀도 지단백 수치는 낮아질수록 혈청 ferritin 수치의 증가를 보인다.

## 참 고 문 헌

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
3. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 3120-7.
4. Cook JD, Skikne BS. Serum ferritin: a possible model for the assessment of nutrient stores. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1180-5.
5. 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: 639-45.
6. Freixenet N, Remacha A, Berlanga E, Caixas A, Gimenez-Palop O, Blanco-Vaca F, et al. Serum soluble transferrin receptor concentrations are increased in central obesity. Results from a screening programme for hereditary hemochromatosis in men with hyperferritinemia. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 111-6.
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: 1513-8.
8. 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: 235-40.
9. Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis* 2002; 165: 179-84.
10. 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 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997; 20: 426-8.
11. Walker BL, Tiong JW, Jefferies WA. Iron metabolism in mammalian cells. *Int Rev Cytol* 2001; 211: 241-78.
12. Richardson DR, Ponka P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1331: 1-40.
13. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet* 2000; 355: 2181-2.
14. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, et al. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26: 441-4.
15. 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: 727.
16. 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: 642-52.
17. 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: 802-9.
18. Mainous AG 3rd, Wells BJ, Everett CJ, Gill JM, King DE. Association of ferritin and lipids with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 93: 559-62.
19. Yuan XM, Brunk UT, Olsson AG. Effects of iron- and hemoglobin-loaded human monocyte-derived macrophages on oxidation and uptake of LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1345-51.
20. Pratico D, Pasin M, Barry OP, Ghiselli A, Sabatino G, Iuliano L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation* 1999; 99: 3118-24.
21. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2422-8.
22. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4690-6.
23. 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: 711-7.
24. Cho YS, Kang JH, Kim SA, Shim KW, Lee HS. Association of serum ferritin and abdominal obesity and insulin resistance. *Korean J Obes* 2005; 14: 76-81.
25. Lee BK, Kim Y, Kim YI. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Metabolism* 2011; 60: 1416-24.
26. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism* 2011; 60: 414-20.
27. 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: 1510-4.
28. Ryu SY, Kim KS, Park J, Kang MG, Han MA. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in some Korean rural residents. *J Prev Med Public Health* 2008; 41: 115-20.
29. Kim HK, Lim JH, Kwon ER, Park YJ, Kim NE, Noh WY, et al. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in Korean adults. *Korean J Obes* 2010; 19: 48-55.
30. Cho GJ, Shin JH, Yi KW, Park HT, Kim T, Hur JY, et al. Serum ferritin levels are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women but not in premenopausal women. *Meno-*

- pause 2011; 18: 1120-4.
31. Ryoo JH, Kim MG, Lee DW, Shin JY. The relationship between serum ferritin and metabolic syndrome in healthy Korean men. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 597-603.
  32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
  33. Lee S, Park HS, Kim SM, Kwon HS, Kim DY, Kim DJ, et al. Cut-off points of waist circumference for defining abdominal obesity in the Korean population. *Korean J Obes* 2006; 15: 1-9.
  34. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1: 1293-4.
  35. Fischer JG, Glauert HP, Yin T, Sweeney-Reeves ML, Larmoirier N, Black MC. Moderate iron overload enhances lipid peroxidation in livers of rats, but does not affect NF-kappaB activation induced by the peroxisome proliferator, Wy-14,643. *J Nutr* 2002; 132: 2525-31.
  36. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
  37. 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: 62-8.
  38. Han AR, Kwon KY, Kim SH, Lim JA, Lee DC, Lee HR. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors. *J Korean Acad Fam Med* 2006; 27: 358-63.
  39. Oh ES, Shin HS, Lee JW, Lim JA, Lee DC, Lee HR. The Relationship between serum ferritin and high sensitivity C-reactive protein among adults in a health promotion center. *J Korean Acad Fam Med* 2008; 29: 908-14.

#### = 국문초록 =

**연구목적:** 폐경 및 폐경주변기 여성에서 혈청 ferritin과 대사증후군에 대하여 알아보았다.

**연구자료 및 방법:** 2007년 1월부터 4월까지 종합병원 건강증진센터를 방문한 2,091명을 대상으로 대사증후군 (metabolic syndrome, MetS)과 대사증후군이 아닌 군 (non-metabolic syndrome group, Non-MetS) 간 비교하였다.

**결 과:** 평균 혈청 ferritin 수치는 MetS  $65.16 \pm 33.69$  ng/mL, Non-MetS  $57.82 \pm 32.51$  ng/mL이었다 ( $P = 0.000$ ). MetS에서 혈청 ferritin과의 상관관계는 헤모글로빈, 인슐린, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), 중성지방, aspartate transaminase (SGOT), alanine transaminase (SGPT), 혈청 요산, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)와 약한 양의 상관관계를 보였고 고밀도 지단백, 저밀도 지단백과는 약한 음의 상관관계를 보였으며 ( $P < 0.05$ ) 다단계 다중회귀분석상 hs-CRP, 고밀도 지단백, SGOT, HOMA-IR, 헤모글로빈 수치가 유의하였다 ( $R^2 = 0.106$ ;  $P < 0.05$ ).

**결 론:** 혈청 ferritin 수치가 MetS에서 Non-MetS보다 유의하게 높았고, hs-CRP, SGOT, HOMA-IR, 헤모글로빈 수치가 증가할수록 고밀도 지단백 수치는 낮아질수록 증가하였다.

**중심단어:** 동맥경화, 심혈관 질환, Ferritin, 대사증후군, 폐경기, 여성