

건강증진센터를 내원한 성인에서 혈청 페리틴과 고감도 C-반응 단백질과의 관련성

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학교실, *미즈메디병원 진단검사의학과

오은실 · 신현식 · 이지원 · 임지애* · 이덕철 · 이혜리[†]

연구배경: 최근 죽상경화를 염증반응으로 인식하면서 이를 일으키는 산화가설에 주목하고 있다. 이에 건강증진센터를 내원한 성인을 대상으로 지질 과산화를 촉매하는 것으로 생각되어지는 혈청 페리틴과 혈관염증을 반영하는 대표적인 인자인 고감도 C-반응 단백질과의 관련성을 알아보고자 한다.

방법: 2004년 10월 1일부터 2005년 4월 1일까지 일개 종합병원 건강증진센터 20세 이상 수진자 297명을 대상으로 설문조사를 시행하고 신체계측, 혈액 검사, 혈압 및 상완-발목 맥파속도를 측정하였다.

그 중 고혈압, 고지혈증, 당뇨병으로 치료중인 환자, 백혈구 $11,000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이 넘거나, 혈청 페리틴 200 ug/L이 넘는 경우, 급성 감염성 질환자, 고감도 C-반응 단백질이 10 mg/L를 초과하는 경우, 급성 간 질환자, 빈혈 해당자 및 ABI (Ankle Brachial Index) 0.9 미만인 군을 제외한 111명을 연구대상으로 하였다.

결과: 혈청 페리틴 농도는 남자에서 131.57 ± 43.12 ng/ml, 여자에서 78.23 ± 38.10 ng/ml로 남자가 여자보다 약 1.7배 높았다($P < 0.001$). 혈청 페리틴은 상관분석에서 체질량지수($r=0.227$), 고밀도지단백($r=-0.189$) 및 고감도 C-반응 단백질($r=0.332$)과 상관성을 보였으며, 단계적 다중회귀분석에서도 고감도 C-반응단백과 독립적인 관련성이 있었다($\beta=0.138$, $P=0.010$). 또한 성별을 나누어 분석하였을때, 여성에서 혈청 페리틴은 여전히 고감도 C-반응 단백질과 독립적인 관련성이 지속되었으나 ($\beta=0.131$, $P=0.031$), 남성에서는 체질량 지수만이 혈청 페리틴과 상관성을 보이는 정도였다($\beta=9.510$, $P=0.059$).

결론: 건강한 성인 여성에서 혈청 페리틴의 증가는 심혈관계 질환의 예측인자인 고감도 C-반응 단백질과 독립적인 관련성을 보였으며, 남성에 대해 결론을 내리기 위해서는 추후 연구가 필요하다.

중심 단어: 혈청 페리틴, 고감도 C-반응 단백질, 죽상경화, 산화 스트레스, 염증

서 론

고지혈증은 죽상경화의 위험인자로 널리 알려져 있다. 그러나, 심혈관계 질환을 갖고 있는 환자들의 반수는 지질 수치를 포함하여 이미 용인되고 있는 전통적인 심혈관계 위험인자를 갖고 있지 않은 것으로 나타났다.¹⁾ 이에 죽상경화가 단순히 지질의 축적에 의해 일어나는 것이 아니라, 다른 기전의 관여를 받을 것이 제기되고 있다. 최근 죽상경화를 염증반응으로 인식하면서 이러한 염증반응을 일으키는 철분가설에 주목하고 있다.²⁾ 철분은 Fenton 반응을 통해 반응성 산화물의 생성을 촉진시키는데, 불안정한 하이드록실 자유기는 지질 과산화를

촉매하여 죽상경화를 진행시킨다.³⁾

그리고, C-반응 단백질은 염증의 표지자 중 하나로 심혈관계 위험도 예측에 있어 가장 강력한 생물학적 표지자로 알려져 있다.⁴⁾ 1990년대 초반부터 시행된 여러 연구에서 C-반응단백은 관상동맥 질환, 급성 심근경색, 허혈성 뇌경색등의 심혈관계 질환과의 관련성을 보였다.⁵⁾ 그러나, 고전적인 라텍스 면역침강법(Latex immunoprecipitation method)은 검출 한계(LOD: limit of detection)가 3~8 mg/L로 이보다 낮은 혈청 C-반응 단백질의 농도를 측정할 수 없어 심혈관계 위험인자로서의 평가에 장애를 갖고 있었다.⁶⁾ 최근 면역비탁법(immunoturbidimetric method)을 이용한 고감도 C-반응 단백질(High sensitivity C-reactive protein)의 측정은 혈청 C-반응 단백질의 낮은 농도도 측정할 수 있을 정도로 민감도가 높아 많은 연구에 이용되고 있다.

2004년 Mainous 등⁵⁾은 철분에 의한 지질 과산화가 혈관염증을 일으키고, 이것이 심혈관계 질환의 경과에 중

접수일: 2005년 8월 30일, 승인일: 2008년 12월 3일

[†]교신저자: 이혜리

Tel: 02-2019-3480, Fax: 02-3463-3287

E-mail: love0614@yumc.yonsei.ac.kr

요한 요인이라고 말하였다. 실제로 저밀도지단백과 혈청 페리틴이 함께 높은 군은 저밀도지단백과 혈청 페리틴이 모두 정상인 군에 비해 C-반응 단백질이 통계적으로 유의하게 높았다.

국내 연구로는 혈청 페리틴의 증가가 당뇨병 발생의 위험을 증가시켰고, 중성지방 증가와 관련이 있었으나, 고감도 C-반응 단백질과의 관련성은 보이지 않았다.⁷⁾ 하지만, 2007년 Sung 등⁸⁾이 LDL이 낮은 군과 높은 군을 나누어 분석하였을 때 LDL이 높은 군에서만 혈청 페리틴과 고감도 C-반응 단백질의 관련성을 확인할 수 있었다. 이처럼 이들 관련성에 대한 국내 연구는 그 수가 적고, 논란의 여지가 있어 관련 연구가 필요한 실정이다.

이에 본 연구자는 건강증진센터를 내원한 성인을 대상으로 지질 과산화를 촉매하는 것으로 생각되어지는 혈청 페리틴과 혈관염증을 반영하는 대표적인 인자인 고감도 C-반응 단백질과의 관련성을 살펴보고자 한다.

방 법

1. 연구대상

2004년 10월 1일부터 2005년 4월 1일까지, 서울 소재 1개 종합병원의 건강증진센터에 20세 이상의 성인 297명(남자 86명, 여자 211명)이 내원하였다.

그 중 고혈압이나 고지혈증 또는 당뇨병으로 치료중인 환자, 백혈구 $11,000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이 넘거나⁹⁾, 혈청 페리틴 200 ug/L이 넘는 경우⁹⁾, 급성 감염성 질환자, 고감도 C-반응 단백질이 10 mg/L를 초과하는 경우¹⁰⁾, SGOT나 SGPT가 35 U/L를 넘거나⁹⁾ 급성 간 질환자⁹⁾, 빈혈환자(혈청 페리틴 10 ug/L 미만⁹⁾이거나 남녀 각각 헤모글로빈이 13.5 g/dl, 12 g/dl 미만⁹⁾인 경우로 정의함) 및 ABI (Ankle Brachial Index) 0.9 미만¹¹⁾인 군을 제외한 111명을 연구대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) **문진 및 신체계측:** 설문지를 통하여 연령, 성별, 과거력 및 복용 약물등을 조사하였고, 신장 및 체중을 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한 자리까지 측정하였다. 체질량 지수(body mass index)는 체중(kg)/키(m)²으로 계산하였다.

2) **혈액 검사:** 8시간 이상 금식 후 혈액을 채취하여 공복 혈당, 총콜레스테롤, 고밀도지단백(HDL), 중성지방을 측정하였으며 저밀도지단백(LDL)은 Friedewald equation에 의해 총콜레스테롤-고밀도지단백(HDL)-중성지방/5로 계산되었으며, 중성지방이 400 mg/dl가 넘는 경우는 제외하였다.

고감도 C-반응단백(high sensitivity C-reactive protein, 이하 hs-CRP)은 COBAS INTEGRA 700을 이용한 Particle Enhanced Immunoturbidometric Method (Roche Diagnostics)를 사용하여 측정하였다.

혈청 페리틴 농도는 Two-Site Immunoradiometric Kit (Coat-A-Count[®] Ferritin IRMA, DPC, Los Angeles, CA, U.S.A.)을 이용하여 분석하였다.

3) **혈압 및 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) 측정:** 상완-발목 맥파속도는 용적-체적 변동 기록방식으로(AT form PWV/ABI, Nippon Colin) 측정하였다. 적어도 5분 이상 휴식을 취한 후, 앙와위 자세에서 측정머를 양쪽 상완과 발목에 감고 반도체 센서를 이용하여 맥박 용적 파형을 상완과 발목에서 기록하였다. 우측 상완-발목 맥파속도(Rt.baPWV), 좌측 상완-발목 맥파속도(Lt.baPWV)를 측정하였으며, 양측 상완-발목 맥파속도의 평균을 구하였다. 사지의 혈압은 oscillometric 방법을 사용하여 측정하였고, 이를 통해 ankle-brachial pressure index (ABI)가 자동으로 계산되었고, 양측 상완 혈압의 평균을 구하였다.

3. 통계분석

대상자들의 성별에 따른 인구학적 특성에 대해 T-검정을 시행하였다. 또한 혈청 페리틴과 연령, 체질량 지수, 수축기혈압 및 이완기혈압, 상완-발목 맥파속도, 그리고, 공복 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 고밀도지단백, 중성지방 및 고감도 C-반응 단백질과의 관계는 Pearson 상관분석을 하였다. 혈청 페리틴과 고감도 C-반응 단백질과의 독립적인 관련성을 알아보기 위해 다중 회귀분석을 시행하였다. 이 때, 변수는 단계적 선택법을 이용하였으며 상관분석에서 P값 0.05미만인 변수들과 중요 변수인 고감도 C-반응 단백질은 결측치가 되지 않도록 하였다. 또한 정규분포를 나타내지 않는 변수인 수축기혈압, 상완-발목 맥파속도, 고밀도지단백, 중성지방, 고감도 C-반응 단백질 및 혈청 페리틴은 로그치환한 값을 이용하였다.

모든 통계처리는 SAS version 8.02 for windows를 사용하였으며 통계학적 유의수준은 P값 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 일반적인 특징

전체 연구 대상자 111명 중 여자는 86명, 남자는 25명이었다. 대상자들의 평균 연령은 남자 52.12±9.85세, 여자 54.41±5.88세로 남녀간의 유의한 차이는 없었다. 평균 혈청 페리틴 농도는 각각 132.57±43.12 ng/ml, 78.23±

38.10 ng/ml로 남자가 여자보다 약 1.7배로 유의하게 높았다($P < 0.001$) (표 1). 혈중 헤모글로빈 농도 역시 남자에서 유의하게 높았다.

이외에 고밀도지단백이 남자에서 유의하게 낮았으며, 체질량 지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 상완-발목 맥파속도, 공복 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 중성지방 및 고감도 C-반응단백은 성별간 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 혈청 페리틴과 심혈관계 위험인자들의 관련성

혈청 페리틴과 연령, 체질량 지수, 수축기혈압, 이완기혈압, 상완-발목 맥파속도, 공복 혈당, 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 고밀도지단백, 중성지방, 고감도 C-반응 단백질과의 상관분석 결과, 혈청 페리틴은 상관분석에서 체질량지수($r=0.227$), 고밀도지단백($r=-0.189$) 및 고감도 C-반응 단백질($r=0.332$)과 상관성을 보였다. 연령, 혈압, 발목-상완 맥파속도, 공복혈당 및 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 중성지방과의 상관성은 통계학적으로 유의하지 않았다(표 2, 그림 1). 또한 성별을 나누어 분석한 결과,

여성에서는 혈청 페리틴이 상관분석에서 연령($r=0.275$) 및 고감도 C-반응 단백질($r=0.295$)과 상관성을 보였으나, 남성에서는 혈청 페리틴이 고감도 C-반응 단백질과 통계적인 상관성을 보이지 못했고($r=0.372$, $P=0.080$), 체질량 지수와의 상관성을 보였다($r=0.427$, $P=0.038$) (표 3).

3. 혈청 페리틴과 심혈관계 위험인자들의 다중회귀 분석

단계적 다중 회귀분석을 시행한 결과, 성별($\beta = -0.522$,

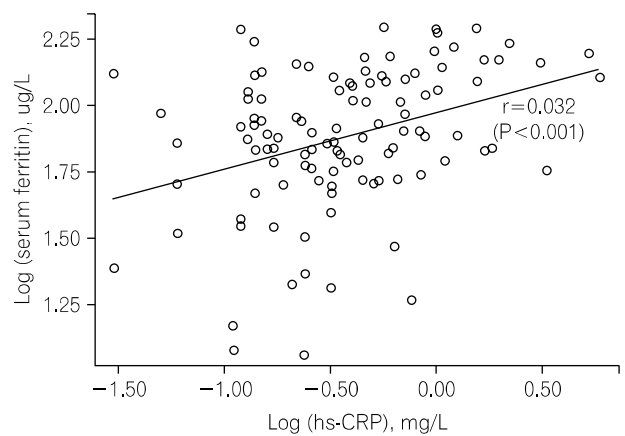


Figure 1. Scatterplot of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) values vs. serum ferritin values among adults. Scatterplot (with crude linear correlation lines superimposed) graphically illustrate the positive crude association between the Log(hs-CRP) values and Log(serum ferritin) values ($r=0.332$, $P < 0.001$).

Table 1. Clinical characteristics.

unit: mean±S

Variables	Women (n=86)	Men (n=25)	P value*
Age (years)	54.41±5.88	52.12±9.85	0.151
Body mass index (kg/m ²)	23.71±2.95	23.63±2.98	0.090
Systolic blood pressure (mmHg)	124.01±15.31	122.29±12.83	0.634
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.67±10.19	76.33±11.19	0.150
baPWV [†] (cm/s)	1,423.50±263.00	1,467.90±172.45	0.437
Hemoglobin (g/dl)	13.25±0.68	15.12±0.83	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dl)	92.49±13.19	103.04±60.93	0.135
Total cholesterol (mg/dl)	201.98±34.08	195.52±33.73	0.405
Low-density lipoprotein (mg/dl)	121.14±32.80	123.15±30.88	0.789
High-density lipoprotein (mg/dl)	57.86±13.23	50.84±7.65	0.001
Triglyceride (mg/dl)	114.87±102.72	111.54±59.17	0.880
High sensitivity-CRP [‡] (mg/L)	0.60±0.95	0.73±0.73	0.515
Serum ferritin (ng/ml)	78.23±38.10	132.57±43.12	<0.001

*P value by t-test, [†]baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, [‡]hs-CRP: highly sensitivity C-reactive protein.

Table 2. Correlations between serum ferritin and cardiovascular risk factors (n=111).

Variables	r*	P value [†]
Age (years)	0.107	0.263
Body mass index (kg/m ²)	0.227	0.017
Systolic blood pressure (mmHg)	0.114	0.242
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.180	0.064
baPWV [†] (cm/s)	0.123	0.201
Fasting blood glucose (mg/dl)	0.140	0.142
Total cholesterol (mg/dl)	0.075	0.435
Low-density lipoprotein (mg/dl)	0.104	0.281
High-density lipoprotein (mg/dl)	-0.189	0.047
Triglyceride (mg/dl)	0.177	0.065
hs-CRP [§] (mg/L)	0.332	<0.001

*r: Correlation coefficient, [†]P value by Pearson's correlation analysis, [‡]baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, [§]hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

Table 3. Correlations between serum ferritin and cardiovascular risk factors in women and men.

Variables	Women (n=86)		Men (n=25)	
	r*	P value [†]	r*	P value [†]
Age (years)	0.275	0.010	-0.019	0.931
Body mass index (kg/m ²)	0.120	0.270	0.427	0.038
Systolic blood pressure (mmHg)	0.162	0.136	0.057	0.806
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.196	0.071	0.006	0.980
baPWV [‡] (cm/s)	0.145	0.182	-0.278	0.188
Fasting blood glucose (mg/dl)	0.113	0.300	0.119	0.580
Total cholesterol (mg/dl)	0.134	0.218	0.082	0.703
Low-density lipoprotein (mg/dl)	0.121	0.265	0.041	0.851
High-density lipoprotein (mg/dl)	-0.087	0.427	-0.239	0.261
Triglyceride (mg/dl)	0.167	0.124	0.256	0.238
hs-CRP [§] (mg/L)	0.295	0.006	0.372	0.080

*r: Correlation coefficient, [†]P value by Pearson's correlation analysis, [‡]baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, [§]hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

Table 4. Factors affecting serum ferritin by multiple stepwise regression analysis.

Variables	β	SE*	P value [†]
Age (years)	0.016	0.009	0.082
Gender	-0.522	0.130	<0.001
hs-CRP [‡] (mg/L)	0.138	0.053	0.010

A stepwise regression of all variables listed in table 2 allowed three variables to enter variables to enter and remain in the regression: age, gender, hs-CRP. *SE: standard error, [†]P value by multiple regression analysis, [‡]hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

P<0.001) 및 고감도 C-반응 단백질($\beta=0.138$, P=0.010)이 혈청 페리틴과 통계학적으로 유의한 관련성을 보였다 (표 4). 또한 성별을 나누어 분석하였을때, 여성에서 혈청 페리틴은 여전히 고감도 C-반응 단백질과 독립적인 관련성이 지속되었으나($\beta=0.131$, P=0.031) (표 5), 남성에서는 체질량 지수만이 혈청 페리틴과 상관성을 보이는 정도였다($\beta=9.510$, P=0.059)(표 6).

Table 5. Multiple stepwise regression analysis between serum ferritin and cardiovascular risk factors in women.

Variables	β	SE*	P value [†]
Age (years)	0.020	0.010	0.055
hs-CRP [‡] (mg/L)	0.131	0.060	0.031

*SE: standard error, [†]P value by multiple regression analysis, [‡]hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

Table 6. Multiple stepwise regression analysis between serum ferritin and cardiovascular risk factors in men.

Variables	β	SE*	P value [†]
Age (years)	-0.558	1.608	0.733
hs-CRP [‡] (mg/L)	5.241	11.360	0.651
Body mass index (kg/m ²)	9.510	4.674	0.059

*SE: standard error, [†]P value by multiple regression analysis, [‡]hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein.

고찰

건강증진센터를 내원한 비교적 건강한 성인에서 지질 과산화를 촉매하는 것으로 생각되어지는 혈청 페리틴과 혈관염증을 반영하는 대표적 인자인 고감도 C-반응 단백질은 독립적인 관련성을 보였다. 이는 관상동맥 질환이 있는 환자들에서 혈청 페리틴이 급성기 반응물질(acute phase reactant)인 C-반응 단백질 및 피브리노젠(fibrinogen)과 관련성을 보인 Paramonov 등의 연구와 일치하는 연구 결과이다.¹²⁾

본 연구에서 혈청 페리틴은 남자에서 높게 나타났고 연령이 증가할수록 높게 측정되었다. 1981년에 Sullivan¹³⁾은 남성과 폐경후 여성이 폐경전 여성에 비해 관상동맥 질환의 빈도가 높은 것은 혈청 페리틴의 높은 수치와 관련이 있다는 철분가설을 처음으로 제시한 바 있다. 페리틴은 혈관 내벽에 프로테오글리칸(proteoglycan)과 부분적인 결합 상태로 존재하는 저밀도지단백의 산화를 촉진하는 것으로 보이는데¹⁴⁾ 실제로 쥐에게 덱스트란 철(dextran iron)을 주었을때 혈전 형성과 혈관 이완 장애가 증가하였으며, DL-cysteine 같은 항산화제를 주었을때 호전을 보였다.¹⁵⁾ 산화된 지질은 대식세포에 섭취되어 콜레스테롤 에스터를 축적시켜 포말세포(foam cell)를 만드는 한편, 단핵구의 화학주성(chemotaxis) 및 염증전(proinflammatory) 싸이토카인(cytokine)과 케모카인(chemokine)

유전자 전사를 촉진시키는 등 일련의 염증반응을 통해 혈관 내피세포의 기능부전을 유발하는 것으로 여겨진다.¹⁶⁾

C-반응 단백질의 경우 산화 스트레스와의 관련성이 보고된 바 있고¹⁷⁾, 여러 전향적 연구들에서 건강한 사람이나, 위험군 모두에서 급성 심근경색이나 허혈성 뇌경색의 독립적이면서 의미있는 예측인자임이 밝혀져 동맥경화에 염증반응이 관여함을 시사하고 있다.¹⁸⁾

따라서, 본 연구의 혈청 페리틴과 고감도 C-반응 단백질과의 관련성은 철분과 심혈관계 질환의 관련성을 설명하는 중요한 근거가 될 수 있다. 또한 이 항목의 측정이 일차 진료에서 전통적인 심혈관계 위험인자를 갖고 있지 않은 만성 불현성(subclinical) 혈관염증 환자들의 선별을 위한 간단하고 저렴하며 유용한 도구로 사용될 수 있는 가능성을 제공한다.

그러나, 혈청 페리틴과 고감도 C-반응단백은 급성기 반응물질(acute phase reactant)이므로 급성 감염 및 손상에 서도 증가할 수 있다는 점에 주의를 둘 필요가 있다. 이에 AHA/CDC는 고감도 C-반응단백을 2주 간격으로 2회 이상 측정할 것과 10 mg/L이 넘을 때는 급성 감염에 대한 검사를 먼저 시행할 것을 권고하고 있으며¹⁰⁾, 본 연구에서도 고감도 C-반응단백이 10 mg/L가 넘는 경우와 급성 감염상태인 대상을 배제하였다.

고감도 C-반응 단백질과의 관련성을 살펴보았던 또 다른 독립변수인 상완-발목 맥파속도는 혈관경직도(stiffness)를 나타내는 비침습적 검사로 경동맥 내막중막두께(IMT: intima-medial thickness)¹⁹⁾ 및 심혈관 질환 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 본 연구에서 상완-발목 맥파속도는 고감도 C-반응 단백질과 유의한 관련성을 보이지 못하였는데 이는 2004년 일본의 건강한 남성들을 대상으로 한 연구와 유사한 결과로²¹⁾, 상완-발목 맥파속도와 C-반응 단백질은 심혈관계 질환 예측에 있어 각각 독립적인 인자로 여겨진다.²²⁾

성별을 나누어 분석하였을 때, 여성에서는 혈청 페리틴과 고감도 C-반응 단백질의 독립적인 관련성이 지속되었으나, 남성에서는 체질량 지수만이 혈청 페리틴과 상관성을 보이는 정도였다. 2002년 뉴질랜드의 젊은 남녀 856명을 대상으로 한 연구에서도 여성에서는 고감도 C-반응 단백질만이, 남성에서는 허리둘레만이 혈청 페리틴과 독립적인 관련성을 보였다.²³⁾ 이 외의 여러 연구들에서도 혈청 페리틴과 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레, 허리-허벅지 둘레 등 비만 변수들과의 관련성은 일관된 결과를 보이지 못했다.^{24,25)} 2004년 Mainous 등⁶⁾의 연구에서는 혈청 페리틴과 저밀도지단백이 함께 높은 조합에서만 고감도 C-반응 단백질의 관련성을 확인할 수 있었고, 저밀

도지단백이 정상이거나 낮으면서 혈청 페리틴만 높은 조합과 총콜레스테롤 혹은 고밀도지단백과의 조합에서는 통계학적으로 의미있는 관련성을 보이지 못했다. 이에 대하여 최종 분석한 남자의 명수가 적었던 점, CT 검사 등을 통한 정확한 체지방 분포를 측정하지 못한 점을 고려하여야 할 것이다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 단면 연구 결과이기에 정확한 인과 관계를 밝힐 수 없고 고감도 C-반응 단백질은 심혈관계 질환의 결과물이 아니라 매개(intermediate)인자라는 한계점이 있다. 하지만 이미 고감도 C-반응 단백질이 심혈관계 질환 및 동맥경화와 관련이 있다는 많은 연구들이 있었고^{26,27)} 향후 페리틴이 높은 사람들을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다. 둘째, 철분이 지질 과산화물을 촉매함으로써 혈관의 염증을 일으킨다고 추론하고 있으나 이를 규명하기 위해서는 산화 스트레스의 측정 및 전향적인 개입연구가 필요할 것이다. 셋째, 운동이나 흡연과 같은 생활습관 여부에 대한 분석이 이뤄지지 않은 점을 들 수 있다. 임산부에서 혈청 페리틴은 흡연과 상관성을 보여 흡연 임산부의 철분결핍빈혈 검진을 위해 행해진 혈청 페리틴 수치를 해석할 때 주의를 기울여야 한다고 제안하였으나²⁸⁾, 그 후 행해진 연구는 일관된 결과를 보이지 못해 논란의 여지가 있다.²⁹⁾ 2006년 국내의 건강한 성인남녀에서 혈청 페리틴은 흡연과 상관성을 보였으나, 다른 변수와 독립적 관련성을 보이지 못했으며 주 3회 이상의 운동 역시 유의한 상관성을 보이지 못했다.⁷⁾ 하지만, 폐경기 여성들을 대상으로 한 연구에서는 주 5회 운동이 주 3회 운동이나 대조군에 비해 혈청 페리틴을 낮출 수 있었다.³⁰⁾ 흡연과 운동이 혈청 페리틴에 미치는 영향을 확인하고, 강도-변화정도의 관계를 정립하기 위해서는 향후 연구가 지속되어야 할 것이다.

결론적으로 본 연구에서, 건강한 성인 여성에서 혈청 페리틴의 증가는 심혈관계 질환의 중요한 예측인자인 고감도 C-반응 단백질과 독립적인 관련성을 보였으며, 남성에 대해 결론을 내리기 위해서는 추후 연구가 필요하다.

ABSTRACTS

The Relationship between Serum Ferritin and High Sensitivity C-reactive Protein among Adults in a Health Promotion Center

Eun Sil Oh, M.D., Hyun-Sik Shin, M.D., Ji-Won Lee, M.D., Ji-Ae Lim, Ph.D.*, Duk-Chul Lee, M.D., Hye-Ree Lee, M.D.

Department of Family Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei

University College of Medicine, *Department of Laboratory Medicine, MizMedi Hospital, Seoul, Korea

Background: More attention is given to oxidative hypothesis which causes atherosclerosis to be recognized as inflammatory response. The relationship between serum ferritin which catalyzes lipid peroxidation and high sensitivity C-reactive protein which reflects vascular inflammation was investigated among adults in a health promotion center.

Methods: The study group consisted of 297 men and women (men 86, women 211) who visited the health promotion center of a hospital in Seoul to have a health checkup from October 1, 2004 to April 1, 2005. These subjects answered the questionnaires and were measured in the following; blood tests, brachial-ankle pulse wave velocity and several anthropometric measurements. Statistical analysis was performed on 111 subjects after exclusion of those subjects who were taking antihypertensive agents or antidiabetic agents, and who had acute inflammatory diseases, acute liver diseases, anemia, and who had a WBC $\geq 11,000 \times 10^3/\text{mm}^3$ or a serum ferritin $\geq 200 \text{ ug/L}$ or a ABI (Ankle Brachial Index) < 0.9 .

Results: The average serum ferritin concentration of men against women was $132.57 \pm 43.12 \text{ ng/ml}$ to $78.23 \pm 38.10 \text{ ng/ml}$ which means that men have about 1.7 times as high concentration than women ($P < 0.001$). Serum ferritin was significantly correlated with high sensitivity C-reactive protein ($r = 0.332$). Even in multiple stepwise regression analysis, there was a independent relationship between serum ferritin and high sensitivity C-reactive protein ($\beta = 0.138$, $P = 0.010$). When we analyzed with distinction of sex, this relationship in women was constant ($\beta = 0.131$, $P = 0.031$), but serum ferritin in men just showed the trend of correlation with BMI ($\beta = 9.510$, $P = 0.059$).

Conclusion: There is a significant relationship between the increase of serum ferritin and high sensitivity C-reactive protein in healthy women; furthermore, studies in men need to be confirmed. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:908-914)

Key words: serum ferritin, high sensitivity C-reactive protein, atherosclerosis, oxidative stress, inflammation

참 고 문 헌

- Braunwald E. Shattuck lecture. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Fu S, Davies MJ, Sotcke R, Dean RT. Evidence for roles of radicals in protein oxidation in advanced human atherosclerotic plaque. *Biochem J* 1998;333:519-25.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
- Mainous AG 3rd, Wells BJ, Everett CJ, Gill JM, King DE. Association of ferritin and lipids C-Reactive protein. *Am J Cardiol* 2004;93:559-62.
- Ahn JS, Choi S, Jang SH, Chang HJ, Kim JH, Nahm KB, et al. Development of a point-of-care assay system for high-sensitivity C-reactive protein in whole blood. *Clin Chim Acta* 2003;332:51-9.
- 한아름, 권길영, 김상환, 임지애, 이덕철, 이혜리. 혈청 페리틴과 심혈관계 위험 인자의 관련성. *가정의학회지* 2006;27:358-63.
- Sung KC, Kang JH, Shin HS. Relationship of Cardiovascular Risk Factors and Serum Ferritin with C-reactive Protein. *Archi Med Res* 2007;38:121-5.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York:McGraw-Hill Medical Publish Division;2004.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- Imanishi R, Seto S, Toda G, Yoshida M, Ohtsuru A, Koide Y, et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens Res* 2004;27:71-8.
- Paramonov AD, Moiseev SV, Fomin VV, Kopelëva MV, Stankevich LI, Martynov AI, et al. Ferritin and other acute phase proteins in various forms of coronary heart disease. *Klin Med (Mosk)* 2005;83:25-9.
- Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-4.
- Fischer JG, Glauert HP, Yin T, Sweeney-Reeves ML, Larmonier 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.
15. Day SM, Duquaine D, Mundada LV, Menon RG, Khan BV, Rajagopalan S, et al. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis. *Circulation* 2003;27:2601-6.
 16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
 17. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. *Hypertension* 2002;39:777-80.
 18. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
 19. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y, Baba T, Toda G, Seto S, et al. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27(11):629-34.
 20. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
 21. Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Hirayama Y, Yamamoto Y, et al. The relationship between high-sensitive C-reactive protein and pulse wave velocity in healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2004;174:373-7.
 22. Cohn JN. Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 5):41-4.
 23. 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.
 24. 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;24:639-45.
 25. Fernández-Real J, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balancá R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.
 26. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
 27. Kervinen H, Palosuo T, Manninen V, Tenkanen L, Vaarala O, Mänttari M. Joint effects of C-reactive protein and other risk factors on acute coronary events. *Am Heart J* 2001;141:580-5.
 28. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, DuBard MB. Effect of smoking on plasma ferritin concentrations in pregnant women. *Clin Chem* 1995;41:1190-1.
 29. Rasmussen S, Bergsjø P, Jacobsen G, Haram K, Bakketeig LS. Hemoglobin and serum ferritin in pregnancy-correlation with smoking and body mass index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:27-34.
 30. Naimark BJ, Ready AE, Sawatzky JA, Boreskie S, Ducas J, Drinkwater DT, et al. Serum ferritin and heart disease: the effect of moderate exercise on stored iron levels in post-menopausal women. *Can J Cardiol* 1996;12:1253-7.