

노인인구에서 대사증후군과 인지기능간의 연관성

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 연세대학교 의학행동과학연구소,² 연세대학교 노화과학연구소,³
산업안전보건연구원 직업병연구센터,⁴ 성균관대학교 의과대학 사회의학교실,⁵
인제대학교 의과대학 상계백병원 신경정신과학교실⁶
홍창형^{1,2,3} · 김은아⁴ · 정해관⁵ · 이동우⁶ · 차경렬¹ · 이강수¹ · 오병훈^{1,2}

Correlation between Metabolic Syndrome and Cognition in the Elderly

Chang Hyung Hong, MD^{1,2,3}, Eun A Kim, MD⁴, Hae-Kwan Cheong, MD, Dr.PH⁵, Dong-Woo Lee, MD⁶,
Kyung Ryeol Cha, MD¹, Kang-Soo Lee, MD¹ and Byoung Hoon Oh, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

²Institution of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Yonsei University Research Institute of Science for Aging, Seoul, Korea

⁴Center for Occupational Disease Research, Occupational Safety and Health Research Institute, Incheon, Korea

⁵Department of Social and Preventive Medicine, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

⁶Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Objective : The purpose of this study is to find out the effect of ApoE genotype in correlation between metabolic syndrome and cognition of the elderly in the community.

Methods : A total of 1,305 subjects (440 men and 865 women) aged 60-98 years were analyzed from preliminary data of Gwangju Dementia and MCI Study (GDEMCS). The metabolic syndrome was assessed as defined by the modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). The study questionnaire consisted of demographic characteristics, current and past illness history, drug history, family history of dementia and stroke, and Korean version-Mini Mental State Examination (K-MMSE). We also examined ApoE genotype and analyzed associated factors with metabolic syndrome.

Results : Metabolic syndrome was present in 28.6% of the subjects (13.4% of men and 36.3% of women). On multiple logistic regression analysis, low serum HDL cholesterol was associated with an increased risk for cognitive impairment (K-MMSE score ≤ 17) adjusted by age, sex, educational level, and smoking in the presence of ApoE ε 4 allele (OR 0.95, 95% CI 0.92–0.99).

Conclusion : These results suggest that serum HDL cholesterol may affect cognitive function in the elderly in the presence of ApoE ε 4 allele. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2006;45(4):349-356)

KEY WORDS : Metabolic syndrome · Cognition · K-MMSE · Elderly · ApoE genotype · HDL cholesterol.

서 론

대사증후군은 그 동안 단체 또는 학자들 사이에 질환에 대한 진단기준과 그 구성요소에 대한 견해의 차이로 서로간의 비교 및 치료의 접근에 혼동이 있었다.^{1,2)} 1998년

접수일자 : 2005년 9월 28일 / 심사번호 : 2006년 6월 16일

Address for correspondence

Byoung Hoon Oh, M.D. Department of Psychiatry, Medical Education, School of Medicine, Yonsei University, 134 Shinchon-dong, Seodamoon-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel : +82.2-2228-2510, Fax : +82.2-364-5450

E-mail : drobh@chollian.net

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A050079).

세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)는 대사증후군에 대한 단일화된 정의를 제안하였다.³⁾ WHO의 기준에 따르면 대사증후군은 당뇨병 또는 인슐린 저항성이 있고 고혈압, 고중성지방혈증, 저고밀도지단백콜레스테롤혈증, 비만, 미세 알부민뇨 중 2가지 이상이 있는 경우로 정의하는데, 이는 혈청 인슐린과 24시간 미세단백뇨를 측정해야 하는 등 진단과정의 제한점으로 인해 실질적으로 널리 이용되지 못하였다. 2001년에 발표된 국립 콜레스테롤교육프로그램 제3차 성인치료위원회 지침(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 이하 NCEP-APT III)에서 대사증후군

의 새로운 진단기준이 제시되었는데 이 진단기준은 심혈관 질환을 가진 환자의 집중적인 치료와 위험인자 평가, 그리고 다수의 위험인자를 가지는 사람의 일차적 예방을 중시하였다.⁴⁾ 새로운 기준에 의하면 고혈당 또는 인슐린 저항성에 가중치를 주지 않았으며, 심혈관계질환 위험인자의 기준이 더욱 엄격해졌고, 복부비만을 반영하는 허리둘레를 단독 항목으로 지정하여 복부비만의 중요성을 강조하였다. 고혈압,⁵⁻¹²⁾ 당뇨,¹³⁻¹⁵⁾ 고지혈증,¹⁶⁻¹⁹⁾ 비만^{20,21)}은 대사증후군 진단의 구성요소인 동시에 각각이 치매 및 인지기능 장애의 위험을 높이는 요인으로 알려져 있는데, 외국의 연구에 의하면 ApoE 유전자형에 따라 이들이 인지기능에 미치는 영향에 차이가 나는 것으로 보고하였다.^{6,13,16,17)} 즉, 이들 연구결과에 의하면 알쯔하이머병의 유전적 위험인자인 ApoE4 유전자형을 가지는 경우는 그렇지 않은 경우에 비해서 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증이 있을 때 인지기능이 더욱 감소하였다. 따라서 이들 진단 구성요소들의 종합인 대사증후군은 ApoE 유전자형에 따라 인지기능에 미치는 영향이 차이가 날 가능성이 있다고 예상된다. 그러나 최근까지 노인을 대상으로 대사증후군이 있는 집단이 없는 집단에 비해 인지기능 저하가 더욱 심했다는 외국의 연구결과^{22,23)}는 있지만 아직 ApoE 유전자형이 이들 관계에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구는 없었다. 우리나라에서는 대사증후군에 대한 인식이 높아짐에 따라 대사증후군의 역학과 위험요인 및 임상적 특징 등에 관한 연구²⁴⁻²⁶⁾들은 있었지만 아직까지 노인들을 대상으로 대사증후군 및 그 구성요소들과 인지기능과의 관계를 보고한 연구는 없었다. 본 연구는 60세 이상의 노인들을 대상으로 인지기능과 대사증후군 및 그 구성요소간의 관계를 규명하고, ApoE 유전자형이 이에 미치는 영향을 알아보자 한다.

대상 및 방법

대상

광주 치매 및 경도인지장애 코호트연구(Gwangju Dementia and Mild Cognitive Impairment Cohort Study : GDEM CIS)는 60세 이상 노인에서 치매 및 경도인지장애에 대한 전향적 연구를 위해 계획되었다. 연구 설계는 1차 인지선별검사 및 치매의 위험요인에 대한 평가를 한 후 2차 신경심리검사 및 전문의 진단을 하도록 구성되어 있다. 본 연구결과는 2005년 3월 2일부터 8월 30일까지 진행된 1차 인지선별검사의 예비결과를 바탕으로 하였으며 본 논문에 참여한 대상자는 정상노인과 인지기능 저

하가 의심되는 노인이 모두 포함되었다.

본 연구 대상자는 10개 읍, 면, 동에서 60세 이상 노인의 명단을 확보한 후 이들 중 거동이 가능한 60세 이상 노인들을 마을회관 혹은 노인정에서 모집하여 연구의 목적과 내용에 대해 충분히 설명하였다. 이 중 연구참가동의서 및 유전자검사동의서에 서명한 1,334명에 한하여 설문조사와 혈액검사를 시행하였다. 배제기준에 맞는지 확인하기 위해 현재 및 과거 질병력과 약물력을 조사하였으며 인지기능에 직접적인 영향을 줄 수 있는 흡연력에 대한 설문을 시행하였다. 시력 또는 청력의 장애로 조사자와 의사소통의 장애가 있는 경우, 항우울제 및 신경안정제 등 정신과 약물을 복용하고 있거나 간질 등 정신질환으로 치료를 받는 경우, 항암치료를 받고 있는 경우는 분석 대상자에서 제외하였다. 본 배제기준에 해당하는 29명을 제외하여 최종 분석에 사용된 사람은 모두 1,305명이었다.

방법

검사 대상자에게는 검사 전날 전화로 아침식사를 하지 않고 오전 8시 30분 경 보건진료소 혹은 마을회관에 10~20명 단위로 모이도록 연락하였다. 간호사 1명과 임상심리사 1명이 인지선별검사가 포함된 설문조사, 신체계측, 혈액채취를 시행하였다. 허리둘레는 기립상태에서 장골(ilium)의 상극과 견갑골(scapula)의 하극 사이에서 가장 좁은 부위를 측정함이 원칙이나, 좁은 부위의 측정이 불가능한 경우 측정의 일관성을 위해서 중간지점에서 출자로 측정하였다. 혈압은 피험자가 최소 10분간 안정을 취한 후 표준화된 수은 혈압기를 이용하여 측정하였다. 대상자는 전날 밤 금식을 원칙으로 하여 최소 10시간 이상의 금식상태를 유지하도록 하였으며 오전 8시에서 11시 사이에 정화 자세를 취한 뒤 팔오금 정맥(antecubital vein)에서 혈액 8 ml을 채취하였다. 혈액 채취 후 ApoE 유전자검사를 위해 ACD(Acid Citrate Dextrose) solution A가 포함된 vacutainer(BD, Franklin Lakes, NJ, USA)에 넣어 -80도 냉동고에 보관하였다. 냉동 보관된 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 ApoE 유전자의 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism, 이하 SNP)은 SNaPshot Multiplex assay를 이용하여 분석하였고 결과분석은 GeneScan analysis software(ABI, Foster City, CA, USA)를 사용하였다. 설문조사와 신체계측은 측정오차를 줄이기 위해 동일한 사람이 지정된 검사를 계속 수행하도록 하였다. 노인들이 자기기입식 설문에 스스로 답하기 어려운 점을 고려하여 모든 설문은 조사자에 의한 면담조사로 하였다. 인지선별도구로 MMSE 한국형 간이정

신상태평가(Korean version-Mini Mental State Examination ; 이하 K-MMSE)를 사용하였다.²⁷⁾ 본 연구는 세브란스정신건강병원 임상윤리위원회의 승인을 받았다.

대사증후군의 정의

본 연구에서 대사증후군의 진단은 2001년 NCEP-ATP III의 기준을 따랐다.⁴⁾ 이 중 복부비만의 기준은 세계보건기구 서태평양지부(WHO Western Pacific Region)와 국제비만연구협회(International Association for the Study of Obesity)에서 2000년도에 제시하였고 아시아인에서의 복부비만의 기준인 수정된 ATP III를 기준으로 하였다. 다음의 5개 항목에서 3개 이상에 해당되면 대사증후군으로 판정하였다.

- 1) 복부비만 : 허리둘레 남자 90 cm, 여자 80 cm 이상
- 2) 고중성지방혈증 : 중성지방 150 mg/dL(또는 1.69 mmol/L) 이상
- 3) 저고밀도지단백콜레스테롤혈증 : 고밀도지단백콜레스테롤 남자 40 mg/dL, 여자 50 mg/dL 미만
- 4) 고혈압 : 평균 수축기혈압 130 mmHg 이상, 이완기 혈압 85 mmHg 이상
- 5) 고혈당 : 공복시혈당 110 mg/dL(또는 6.10 mmol/L) 이상

통계분석

분석에 포함된 변수들의 정규분포를 검토한 후, 나이, 교육수준, 동거하는 가족 수, 키, 몸무게, BMI(body mass index), 허리둘레, 수축기혈압, 이완기 혈압, FBS(fasting blood sugar, 이하 FBS), TC(total cholesterol), TG(tri-glyceride, 이하 TG), LDLc(low density lipoprotein cholesterol, 이하 LDLc), HDLc(high density lipoprotein cholesterol, 이하 HDLc), K-MMSE 점수 등 연속변수의 집단별 비교를 위해서 Student t-test를 시행하였으며, 성별, 문맹, 결혼, EKG, ApoE 유전자형 등의 빈도 비교를 위해서 chi-squared test를 시행하였다. 대사증후군 및 각 진단 구성요소의 유무를 독립변인으로 하고 K-MMSE 점수를 종속변인으로 하여 Student t-test를 시행하였고, ApoE e4 대립유전자의 유무에 따라 대사증후군 및 각 진단구성요소의 유무를 독립변인으로 하고 인지기능 저하(K-MMSE≤17) 유무를 종속변인으로 하여 chi-squared test를 시행하였다. 나이, 성별, 교육수준, 흡연에 대한 영향을 보정하면서 대사증후군 및 각 진단구성요인의 유무에 따른 인지기능 저하(K-MMSE≤17)의 위험도를 알아보기 위해서 다변량 로지스틱 회귀

분석을 시행하였다. 다변량 로지스틱 회귀분석은 인지기능 저하(K-MMSE≤17) 유무를 종속변인으로 하고 각 대사증후군 진단기준 및 나이, 성별, 교육수준, 흡연 상태를 독립변수로 하여 모델을 구축하였으며, AIC(Akaike Information Criterion)를 참조하여 p value 모형의 성립을 검토하였고, 독립변수의 유의성은 Walt의 Chi-square 검정통계량을 이용하여 평가하였다. 모든 통계분석에서 유의수준은 p<0.05로 하였으며 통계프로그램은 SPSS 12.0 version을 이용하였다.

결 과

연구 대상자의 기본적 특성

표 1에 대사증후군의 유무에 따른 연구 대상자의 기본적 특성을 기술하였다. 분석에 사용된 최종 응답자는 1,305명이었으며, 성별 분포는 남자가 440명(33.7%), 여자가 865명(66.3%)으로 남자 대 여자의 비율은 1:2였다. 연령별 분포는 60~69세 구간이 443명(34.0%), 70~79세 구간이 670명(51.3%), 80세 이상 구간이 192명(14.7%)이었고 평균나이는 72.5(standard deviation, SD=6.32)세였으며 60세부터 98세까지의 대상자가 참여하였다. 평균 교육수준은 4.3년(SD=4.2)으로 무학이 34.6%였고 문맹이 17.9%였다. 본 연구 대상자의 대사증후군 양성을 28.6%였으며 여자(36.3%)가 남자(13.4%)보다 유의하게 대사증후군이 많았다($\chi^2=74.87$, p<0.0001). 교육수준이 낮을수록($t=4.33$, p<0.0001), 문맹인 집단이 문맹이 아닌 집단보다($\chi^2=9.32$, p=0.002), 사별, 이혼, 별거를 해서 혼자 사는 집단이 결혼이나 재혼을 해서 사는 집단보다($\chi^2=16.35$, p=0.0002) 대사증후군이 유의하게 높았지만, 남자 또는 여자 집단만으로 따로 분석하였을 때 이들 모두가 각각 차이가 없는 것으로 나타나 교육수준, 문맹, 동거유형에 따른 대사증후군의 차이는 모두 성별에 의한 차이로 해석되었다. 기초 신체측정값에서 키가 작을수록($t=5.85$, p<0.0001), 몸무게가 무거울수록($t=-3.83$, p<0.0001), BMI가 클수록($t=-9.68$, p<0.0001) 대사증후군이 높았지만, 이들 역시 각각 성별을 보정한 후에는 차이가 없었다. 대사증후군의 유무에 따라 ApoE 유전자형은 유의한 차이가 없었다.

대사증후군 및 진단 구성요소의 유무에 따른 K-MMSE 점수 및 K-MMSE z-score와의 관계(표 2)

전체 대상자 중에서 대사증후군의 진단 구성요소를 3개 이상 만족하여 대사증후군으로 분류된 집단은 28.6%였고,

Table 1. Baseline characteristics of the 1305 participants by presence of the metabolic syndrome

		Without MS (n=932)	With MS (n=373)	p-value
		N (%)	N (%)	
Sex	Male	381 (40.9)	59 (15.8)	<.0001 [†]
	Female	551 (59.1)	314 (84.2)	
Age (years)*		72.5 ± 6.4	72.4 ± 6.0	0.79 [†]
	60–69	320 (34.3)	123 (33.0)	
	70–79	470 (50.4)	200 (53.6)	
	80–	142 (15.2)	50 (13.4)	
Education (years)*		4.6 ± 4.4	3.6 ± 3.7	<.0001 [†]
Literacy	No	148 (15.8)	86 (23.1)	0.002 [‡]
	Yes	784 (84.2)	287 (76.9)	
Marital status	Married/Remarried	607 (65.1)	198 (53.1)	0.0002 [‡]
	Widowed/Divorced/Separated	325 (34.9)	175 (46.9)	
Number of family living together*		3.0 ± 1.8	3.2 ± 1.9	0.14 [†]
Physical measure				
Height (cm)*		155.4 ± 9.2	152.3 ± 7.7	<.0001 [†]
Weight (kg)*		57.5 ± 9.6	59.7 ± 8.6	<.0001 [†]
BMI (kg/m ²)*		23.8 ± 3.3	25.7 ± 3.0	<.0001 [†]
WC (cm)*		82.8 ± 8.5	88.2 ± 7.2	<.0001 [†]
EKG	Normal	655 (70.1)	196 (52.5)	<.0001 [†]
	Abnormal	277 (29.7)	177 (47.5)	
Systolic BP (mmHg)*		130.5 ± 18.9	137.0 ± 18.5	<.0001 [†]
Diastolic BP (mmHg)*		80.9 ± 10.4	83.6 ± 10.2	<.0001 [†]
Fasting glucose (mg/dL)*		113.4 ± 27.4	128.4 ± 32.2	<.0001 [†]
TC (mg/dL)*		206.0 ± 38.0	222.2 ± 43.4	<.0001 [†]
Triglyceride (mg/dL)*		139.8 ± 59.2	184.7 ± 84.0	<.0001 [†]
LDL-cholesterol (mg/dL)*		120.8 ± 34.9	135.5 ± 39.7	0.27 [†]
HDL-cholesterol (mg/dL)*		57.2 ± 14.6	49.9 ± 13.0	<.0001 [†]
ApoE	ε2	112	42	0.39 [§]
	ε3	912	365	
	ε4	148	67	

* : Mean ± SD, † : Student t-test, ‡ : Chi-squared test, § : Chi-squared test for trend. MS : Metabolic Syndrome, WC : Waist Circumference, TC : Total Cholesterol

대사증후군이 있는 집단(21.2 ± 5.0)이 없는 집단(22.0 ± 4.9)보다 K-MMSE 점수가 유의하게 낮았다($t=2.56$, $p=0.01$). 그러나 본 연구에서는 대사증후군 집단이 비대사증후군 집단보다 여성이 많고, 교육수준이 더 낮은 분포를 보이고 있다는 점과 K-MMSE 점수는 성별, 교육수준에 큰 영향을 받는다는 사실을 고려하여 K-MMSE의 나이, 성별, 교육수준에 따른 정상규준에 따라 z-score로 환산하여 분석하였다. 분석 결과 대사증후군이 있는 집단(-1.67 ± 1.8)과 대사증후군이 없는 집단(-1.64 ± 1.8)의 K-MMSE z-score는 차이가 나지 않았다($t=0.23$, $p=0.82$). 한편, 대사증후군의 진단 구성요소인 복부비만, 고혈압, 당뇨, 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증 유무에 따른 K-MMSE 점수를 비교하였을 때, 복부비만 또는 저HDL콜레스테롤혈증이 있는 집단이 없는 집

단에 비해 각각 K-MMSE 점수가 유의하게 낮았다($t=2.13$, $p=0.03$; $t=3.21$, $p=0.001$). 그러나, 동일한 이유로 K-MMSE를 나이, 성별, 교육수준에 따른 정상규준에 따라 z-score로 환산하여 분석하였을 때 대사증후군 및 각 대사증후군의 진단구성요인의 유무에 따른 K-MMSE z-score의 차이는 없었다($t=0.23$, $p=0.86$; $t=-1.68$, $p=0.09$; $t=0.26$, $p=0.82$; $t=-0.42$, $p=0.67$; $t=0.14$, $p=0.89$; $t=-1.06$, $p=0.29$).

ApoE 유전자형에 따른 대사증후군 및 진단 구성요소의 유무와 인지기능저하군(K-MMSE ≤ 17)과의 관계(표 3)

K-MMSE 점수가 17점 이하인 집단을 인지기능저하군($n=232$)이라고 하고, 18점 이상인 집단을 비인지기능저하군($n=1069$)이라고 정의할 때, 대사증후군 및 각 진

Table 2. Relationship of K-MMSE score and K-MMSE z-score with diagnostic components of metabolic syndrome

Variables (N)	K-MMSE, Mean±SD	p-value *	K-MMSE z-score, [†] Mean±SD	p-value *
MS1	No (540) Yes (628)	22.2±5.1 21.5±4.8	0.03	-1.78±1.8 -1.57±1.8
	No (414) Yes (791)	21.9±5.0 21.8±4.9	0.65	-1.64±1.7 -1.67±1.9
MS3	No (464) Yes (597)	22.2±4.8 21.7±5.0	0.07	-1.68±1.9 -1.62±1.8
	No (557) Yes (373)	21.8±4.8 21.8±4.7	0.96	-1.65±1.8 -1.67±1.7
MS4	No (641) Yes (269)	22.1±4.7 20.9±5.0	0.001	-1.70±1.7 -1.54±1.8
	No (932) Yes (373)	22.0±5.0 21.2±4.9	0.01	-1.64±1.7 -1.67±1.8
MS				0.86

* : Student t-test, † : K-MMSE z-score = (K-MMSE score-Mean)/SD. MS1 : Abdominal obesity as defined by Asian-Pacific guideline : ≥90 cm for men and ≥80 cm for women, MS2 : Blood pressure ≥130/85 mmHg, MS3 : Fasting blood glucose ≥110 mg/dL, MS4 : Triglyceride ≥150 mg/dL, MS5 : Low HDL-cholesterol <40 mg/dL for men, <50 mg/dL for women, MS : Metabolic Syndrome

Table 3. Relationship of diagnostic components of metabolic syndrome and low K-MMSE by presence of ApoE4

Variables	ApoE4 (-), n=1087			ApoE4 (+), n=214			Total, n=1301			
	K-MMSE >17 n=886 N (%)	K-MMSE ≤17 n=201 N (%)	p	K-MMSE >17 n=183 N (%)	K-MMSE ≤17 n=31 N (%)	p	K-MMSE >17 n=1069 N (%)	K-MMSE ≤17 n=232 N (%)	p	
	MS No Yes	645 (72.8) 241 (27.2)	138 (68.7) 63 (31.3)	0.24	131 (71.6) 52 (28.4)	16 (51.6) 15 (48.4)	0.03	776 (72.6) 293 (27.4)	154 (66.4) 78 (33.6)	0.06
MS1	No Yes	368 (46.3) 427 (53.7)	77 (44.0) 98 (56.0)	0.58	84 (50.9) 81 (49.1)	9 (31.0) 20 (69.0)	0.05	452 (47.1) 508 (52.9)	86 (42.2) 118 (57.8)	0.20
	No Yes	289 (35.3) 529 (64.7)	66 (36.1) 117 (63.9)	0.85	48 (28.2) 122 (71.8)	10 (33.3) 20 (66.7)	0.57	337 (34.1) 651 (65.9)	76 (35.7) 137 (64.3)	0.66
MS2	No Yes	323 (44.2) 408 (55.8)	57 (38.3) 92 (61.7)	0.18	71 (47.7) 78 (52.3)	12 (42.9) 16 (57.1)	0.64	394 (44.8) 486 (55.2)	69 (39.0) 108 (61.0)	0.16
	No Yes	388 (60.6) 252 (39.4)	88 (63.8) 50 (36.2)	0.49	71 (56.3) 55 (43.7)	9 (39.1) 14 (60.9)	0.13	459 (59.9) 307 (40.1)	97 (60.2) 64 (39.8)	0.94
MS3	No Yes	455 (72.9) 169 (27.1)	92 (67.2) 45 (32.8)	0.17	85 (69.1) 38 (30.9)	8 (34.8) 15 (65.2)	0.002	540 (72.3) 207 (27.7)	100 (62.5) 60 (37.5)	0.01

* : Chi-squared test, low MMSE : K-MMSE ≤17. MS1 : Abdominal obesity as defined by Asian-Pacific guideline : ≥90 cm for men and ≥80 cm for women, MS2 : Blood pressure ≥130/85 mmHg, MS3 : Fasting blood glucose ≥110 mg/dL, MS4 : Triglyceride ≥150 mg/dL, MS5 : Low HDL-cholesterol <40 mg/dL for men, <50 mg/dL for women, MS : Metabolic Syndrome

단 구성요소의 유무에 따른 두 집단의 빈도를 표 3에 제시하였다. 특히, ApoE ε 4 대립유전자가 음성인 집단에서는 대사증후군 및 각 진단 구성요소의 유무에 따라 인지기능저하군의 상대빈도에 유의한 차이가 없었지만, ApoE ε 4 대립유전자가 양성인 집단에서는 복부비만, 저HDL 콜레스테롤혈증, 그리고 대사증후군이 있는 경우 인지기능저하군의 상대빈도가 유의하게 많았다 ($\chi^2=4.92$, p=0.03 ; $\chi^2=3.90$, p=0.05 ; $\chi^2=9.87$, p=0.002). ApoE ε 4 대립유전자가 음성인 집단과 양성인 집단 모두를 합친 전체 집단에서는 오직 저 HDL 콜레스테롤혈증이 있는 경우에만 인지기능저하군의 상대빈도가 유의하게 많았다

($\chi^2=6.08$, p=0.01).

ApoE 유전자형에 따른 HDL 콜레스테롤과 인지기능저하군(K-MMSE≤17)과의 관계

대사증후군 및 각 진단구성요인의 유무에 따른 인지기능저하(K-MMSE≤17)의 위험도를 알아보기 위해서 ApoE ε 4 대립유전자의 유무에 따라 각각 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 수축기 혈압 및 HDLc만 통계적으로 유의하게 인지기능 저하(K-MMSE 17점 이하)의 위험도를 높이는 것으로 나타났다. 수축기 혈압과 HDLc 중에서 일반적으로 인지기능에 영향을 주는 것으로

Table 4. Logistic regression analysis for low K-MMSE with HDLc by presence of ApoE4

	Apo E4 (-) (R square=38.6, p=<0.0001)			Apo E4 (+) (R square=35.8 p=<0.0001)		
	β (SD)	p-value	Odds ratio (95% CI)	β (SD)	p-value	Odds ratio (95% CI)
Intercept	-8.3 (1.54)	<0.0001	—	-7.48 (3.64)	0.040	—
HDLc	-0.002	0.80	1.00 (0.98–1.01)	-0.05 (0.03)	0.02	0.95 (0.92–0.99)
Age	0.11 (0.02)	<0.0001	1.11 (1.07–1.16)	0.12 (0.05)	0.01	1.13 (1.03–1.24)
Sex (male vs. female)	-0.23 (0.33)	0.49	0.80 (0.42–1.52)	-0.59 (0.96)	0.10	0.20 (0.03–1.34)
Education level	-0.41 (0.06)	<0.0001	0.66 (0.59–0.74)	-0.15 (0.10)	0.11	0.86 (0.71–1.04)
Present smoking (yes vs. no)	0.42 (0.36)	0.24	1.53 (0.75–3.09)	1.11 (1.01)	0.27	3.04 (0.42–21.9)

Adjusted for age, education level, sex and smoking status, low MMSE : K-MMSE ≤ 17

로 알려진 나이, 성별, 교육수준, 흡연에 변수를 각각 보정하였을 때 HDLc만 인지기능 저하의 위험도에 차이가 있었다.

표 4의 로지스틱 회귀분석에 의하면 ApoE ε 4 대립유전자가 음성일 때 HDLc이 나이, 성별, 교육수준, 흡연력을 보정하면 인지기능저하에 영향을 주지 않지만, ApoE ε 4 대립유전자가 양성일 때는 HDLc은 나이, 성별, 교육수준, 흡연력에 대한 변수를 보정해도 인지기능저하에 영향을 주는 것으로 나타났다(OR=0.95, p=0.02). 즉 ApoE ε 4 대립유전자 양성일 때 HDLc이 1 단위(1 mg/dl) 증가하면 K-MMSE 17점 이하인 사람은 0.95배로 감소하여, 혈중 HDLc이 높을수록 인지저하의 위험도를 낮추는 것으로 나타났다.

고 찰

본 연구결과에서 지역사회 60세 이상 노인 중 대사증후군 집단이 비대사증후군 집단보다 K-MMSE의 원점수가 낮았다. 그러나 나이, 성별, 교육수준을 고려한 z-score로 환산하여 비교할 때에는 두 집단간 차이는 없었다. 마찬가지로 대사증후군의 각 전단 구성요소 중 복부비만 및 저 HDL콜레스테롤혈증이 있을 때 K-MMSE의 원점수가 유의하게 낮게 나왔지만, 역시 원점수를 z-score로 환산해서 비교할 때는 두 집단간 차이가 없었다. 이상의 결과를 종합해 보면 본 단면 연구에서 나이, 성별, 교육수준을 고려하였을 때 대사증후군의 유무는 K-MMSE 점수에 영향을 주지 않는 것으로 해석할 수 있다. 한편, 노인을 대상으로 NCEP ATP III의 대사증후군 진단기준을 적용한 외국의 추적 연구²³⁾에서는 대사증후군이 있으면 인지저하(Modified Mini Mental Status Examination 점수가 5점 이상 저하)의 위험이 커진다고 보고하여 본 연구 결과와 차이가 있었다. 그러나, 외국의 연구는 2,632명(평

균 나이 73.6세, 여자 52%)을 5년 동안 추적 관찰하여 인지기능저하 유무를 관찰한 종적 연구인 반면에 본 연구는 1,305명(평균 나이 72.5세, 여자 66.3%)을 관찰한 단면 연구여서 직접적인 비교에 어려움이 있다. 특히, 외국의 연구에서는 참여 노인들 중 대사증후군이 38.6%(남자 34.9%, 여자 41.9%)를 차지하였으나 본 연구에서는 대사증후군이 28.6%(남자 13.4%, 여자 36.3%)에 불과하여 대사증후군의 양성을 및 성별분포에서도 차이가 있었다. 즉, 본 연구는 외국의 연구와 비교할 때 참여 대상자의 평균 연령은 비슷하나 여자가 남자보다 2배나 많을 뿐 아니라 여자의 대사증후군 양성을 남자보다 2.7배나 높았다. 이러한 참여 대상군 및 대사증후군의 분포, 연구설계 등의 차이로 인해 서로 다른 결과를 나타내었을 가능성이 있다. 치매 및 인지기능저하의 위험을 높이는 요인들로 구성된 대사증후군이 있는 경우 상식적으로 인지기능저하의 위험이 커질 것으로 예상되나 본 연구에서는 나이, 성별, 교육수준을 보정하였을 때 차이가 없는 것으로 나타났다. 향후 이들 사이의 관계를 보다 명확하게 알아보기 위해서는 엄격한 참여 대상자의 선정, 신경심리검사를 통한 다양하고 자세한 인지기능의 검사 등 연구설계를 보완하여 추적 연구할 필요가 있다.

지역사회를 대상으로 치매선별에 대한 K-MMSE의 절단점으로 17/18점으로 하였을 때 민감도와 특이도가 각각 91%, 86%였다고 보고한 국내 연구 결과²⁸⁾를 바탕으로 인지기능저하군을 K-MMSE 17점 이하, 비인지기능저하군을 K-MMSE 18점 이상으로 정의하였다. 그리고 대사증후군 및 각 진단구성요인의 유무에 따라 인지기능저하의 위험도를 알아보기 위해 각각에 대해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 인지기능에 영향을 줄 수 있는 변수인 나이, 성별, 교육수준, 흡연을 보정했을 때에도 인지기능의 위험도가 유의하게 높아지는 것은 HDLc 뿐이었다. 특히, HDLc과 인지기능의 위험도는

ApoE ϵ 4 대립유전자가 음성일 때에는 관계가 없지만, ApoE ϵ 4 대립유전자가 양성일 때에는 유의한 관계를 나타내어 HDLc과 인지기능과의 관계에 ApoE 유전자형이 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 시사되었다. 콜레스테롤의 대사와 분포에 중요한 역할을 하는 ApoE 유전자형이 비가족성 산발성 알츠하이머병의 유전적 위험인자로 알려져 있고, ApoE ϵ 4 대립유전자가 있는 집단은 없는 집단보다 혈중 콜레스테롤이 높다고 지속적으로 보고되고 있다. 그러나, 아직까지 혈중 콜레스테롤의 수치 단독으로는 치매와의 상관관계에 대해 일관된 결과를 나타내지 않고 있다.¹⁶⁾ 혈중 TC이 너무 낮거나²⁹⁾ 또는 너무 높은 경우¹⁷⁾ 인지기능저하와 관련있다는 보고가 있으며 최근에는 혈중 TC 및 LDLc보다 혈중 및 CSF내 HDLc의 감소가 치매 및 인지기능과 관련있다는 보고가 있다.¹⁸⁾ 본 연구 결과에서 혈중 HDLc 감소는 나이, 성별, 교육수준, 흡연력을 보정하였을 때에도 일관되게 인지기능장애와 관련이 있는 것으로 나타났으며, 특히 ϵ 4 대립유전자 양성일 때 HDLc가 1 단위(1 mg/dl)가 증가하면 K-MMSE 17점 이하인 사람은 0.95배로 감소하였는데, 이는 혈중 HDLc의 증가가 인지기능 저하를 방지하는 역할과 관계 있다는 것을 의미한다. 향후 ApoE 유전자형에 따른 고지혈증 치료와 인지기능과의 관계에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다. 아직까지 뇌척수액 HDLc과 혈중 HDLc과의 관계가 명확히 밝혀지지는 않았다. 그렇지만, 콜레스테롤을 운반하는 역할을 하는 지단백이 뇌척수액에서는 HDL의 형태로만 존재하고, 뇌에서 신경세포를 지지하고 보호하는 성상세포가 ApoE 유전자형에 따라 콜레스테롤을 분비하는 능력이 차이가 난다는 연구결과¹⁹⁾가 HDLc과 인지기능과의 관계를 설명하는 기전의 한 예가 될 수 있다. 이 연구에 의하면 ApoE ϵ 4 대립유전자를 가진 경우는 성상세포가 ApoE ϵ 3 대립유전자를 가진 경우에 비해 콜레스테롤을 분비하는 능력이 2.3배나 감소되어 뇌에서의 콜레스테롤 대사 및 분포에 영향을 주어 신경세포의 세포막 재생 및 신경 가소성에 취약성을 유발할 수 있다고 보고하여 앞으로 이 분야에 대한 연구의 필요성을 시사하였다.

본 연구는 다음과 같은 의의가 있다. 첫째, 노인의 대사증후군과 인지기능과의 관계에 ApoE 유전자형이 미치는 영향을 연구한 최초의 대규모 연구라는 점이다. 둘째, 대사증후군 및 대사증후군 진단 구성요인과 인지기능과의 관계를 밝혀 치매의 예방전략에 대한 기초 자료를 제공하였다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만과 같은 치매 및 인지기능의 위험인자들은 정기 검진을 통해 쉽게 확

인이 가능하고, 생활습관의 교정 및 약물치료 등을 통해 조절이 가능하기 때문에 이들이 모여 진단기준을 이루는 대사증후군은 치매의 예방 전략에 있어서 중요한 의미를 가진다. 본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다.

첫째, 본 연구에 참여한 대상군은 지역사회 60세 이상 노인을 대표하지 않는다는 것이다. 대상자 선정을 위해 무작위 추출을 하지 않았기에 선택오류(selection bias)가 있어 본 연구결과에 나타난 28.6%를 지역사회 노인을 대표하는 대사증후군의 유병률로 하기 보다는 대상자의 대사증후군 양성을 고려되어야 한다. 뿐만 아니라 본 연구에 참여한 대상자는 엄격한 진단기준이나 조작적기준을 적용하지 않았기 때문에 정상군, 인지기능저하 의심군, 치매환자군이 모두 포함되었을 가능성이 있으며 이는 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 둘째, 연구에 사용된 K-MMSE는 인지기능을 측정하는 가장 기초적인 수준의 선별검사로서 임상적으로 인지기능저하를 측정하기에는 상당히 제한이 있다는 점이다. 본 연구 결과는 1차 선별도구검사가 끝난 대상으로만 분석되었으며 차후 2차 신경심리검사 및 전문의 진단과정을 거친 후 나온 자료를 바탕으로 후속 결과를 보고할 예정이다. 셋째, 대사증후군의 진단기준 자체가 아직 모호하며 변화하고 있다는 점이다. 특히 허리둘레에 관한 진단기준은 북미인을 대상으로 한 NCEP ATP III 기준(남자 102 cm, 여자 88 cm 이상), 동양인을 대상으로 한 아시아-태평양 기준(남자 90 cm, 여자 80 cm 이상), 그리고 최근이 제안한 한국인을 위한 복부비만의 진단기준³⁰⁾(남자 90 cm, 여자 85 cm 이상) 등 어느 것을 적용하느냐에 따라 대사증후군의 유병률이 크게 달라진다. 그러나 본 연구에서 상기 3가지 복부비만에 관한 진단기준을 각각 따로 적용하여 대사증후군을 진단하였을 때에도 연구의 결과는 크게 달라지지 않았다.

넷째, 단면연구이기 때문에 결과를 해석하는데 많은 제한점이 있다는 점이다. 이는 향후 전향적 코호트 연구를 통해 보완될 수 있을 것이라고 기대한다.

결 론

본 연구에서 지역사회 60세 이상 노인을 대상으로 대사증후군 유무는 나이, 성별, 교육수준을 보정하였을 때 인지기능(K-MMSE)에 영향을 미치지 않았다. K-MMSE 17점 이하를 인지기능 저하군으로 정의할 때, ApoE ϵ 4 대립유전자 양성인 경우 대사증후군의 진단요소 중 하나인 혈중 고밀도지단백 콜레스테롤이 낮을수록 인지기능 저

하의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 본 연구에서 대사증후군 등 조절 가능한 위험요인과 ApoE 유전자형과의 상호관계를 밝히려는 시도는 향후 맞춤형 예방 및 관리의 전략을 세우는 치매예방사업에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 대사증후군 · 인지기능 · 한국형 간이정신상태 평가 · 노인 · ApoE 유전자형 · 고밀도지단백콜레스테롤.

■ 감사의 글

설문에 응해주신 광주시 지역주민들과 검사를 도와주신 모든 분들께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Balkau B, Cahrles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetic Med 1999;16:442-443.
- 2) Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:283-303.
- 3) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus - Provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine 1998;15:539-553.
- 4) Cleeman JL, Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, et al. 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 J Am Med Assoc 2001;285:2486-2497.
- 5) Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension 2005;45:374-379.
- 6) Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE ϵ 4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. JAMA 1999;282:40-46.
- 7) Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, et al. Blood pressure and latelife cognitive function change: a biracial longitudinal population study. Neurology 2004;62:2021-2024.
- 8) Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005;4:487-99.
- 9) Qiu C, Winblad B, Fastbom J, Fratiglioni L. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. Neurology 2003;61:655-660.
- 10) Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. Hypertension 2000;36:1079-1082.
- 11) Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. JAMA 1999;281:438-445.
- 12) Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age: a population-based study. Age Ageing 2000;29:243-248.
- 13) Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabet Med 1999;16:93-112.
- 14) Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. Diabetes Care 1997; 20:1388-1395.
- 15) Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes 2002;51:1256-1262.
- 16) Isbir T, Agachan B, Yilmaz H, Aydin M, Kara I, Eker E, et al: Apolipoprotein-E gene polymorphism and lipid profiles in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2001;16:77-81.
- 17) Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. Arch Neurol 2002; 59:378-384.
- 18) Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? J Neurosci Res 2003; 72:141-146.
- 19) Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. Curr Opin Lipidol 2001;12:105-112.
- 20) Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. Arch Intern Med 2003;163:1524-1528.
- 21) Jeong SK, Nam HS, Son MH, Son EJ, Cho KH. Interactive effect of obesity indexes on cognition. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19: 91-96.
- 22) Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2255-2260.
- 23) Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. JAMA 2004;292:2237-2242.
- 24) Kwon HS, Park YM, Lee HJ, Lee JH, Choi YH, Ko SH, et al. The prevalence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in middle-aged Korean adults. Korean J Intern Med.
- 25) Park HS, O SU, Kang JH, Park YW, Choi JM, Kim YS, et al. Prevalence and associated factors with metabolic syndrome in South Korea from the Korean national health and nutrition examination survey, 1998-. J Korean Soc Study Obes 2003;12:1-14.
- 26) Jung CH, Park JS, Lee WY, Kim SW. Effects of smoking, alcohol, level of education, and family history on metabolic syndrome in Korean adults. Korean J Intern Med 2002;63:649-659.
- 27) Kang YW, Na DL, Han SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. J Korean Neurol Assoc 1997;15:300-307.
- 28) Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Lee HY. Comparison of diagnostic validities between MMSE-K and K-MMSE for screening of dementia. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2003;42:124-130.
- 29) Wada T, Matsubayashi K, Okumiya K, Kimura S, Osaka Y, Doi Y, et al. Lower serum cholesterol level and later decline in cognitive function in older people living in the community. Japan. J Am Geriatr Soc 1997;45:1411-1422.
- 30) Choi SH, Kim DJ, Lee KW, Kim YM, Song YD, Kim HD, et al. Cut-off value of waist circumference for metabolic syndrome patients in Korean adult population. J Korean Soc Study Obes 2004;13:53-60.