

정상 범위 내 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인과의 관련성

임지선, 김유진, 천병렬, 양진훈, 이덕희, 감 신

경북대학교 건강증진 연구소

The Association between Serum GGT Level within Normal Range and Risk Factors of Cardiovascular Diseases

Ji-Seun Lim, Yu-Jin Kim, Byung-Yeol Chun, Jin-Hoon Yang, Duk-Hee Lee, Sin Kam

Department of Preventive Medicine and Health Promotion Research Center,
College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Objectives : We conducted this study to examine the association between serum GGT levels within the normal range and the risk factors of cardiovascular diseases

Methods : We examined the cross-sectional association between serum GGT and the systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol), and uric acid among 975 subjects that participated in the health examination of a university hospital located in Daegu city. All the patients' GGT levels were within the normal range.

Results : After adjustment were made for age, body mass index (BMI), smoking status, drinking frequency, exercise frequency and coffee intake, the serum GGT level was positively associated with fasting blood glucose ($p<0.01$), total cholesterol ($p<0.01$), and triglyceride ($p<0.01$) in men, and it was positively associated with fasting blood glucose ($p<0.01$), total cholesterol ($p<0.05$),

triglyceride ($p<0.01$), and uric acid ($p<0.01$) in women. The associations were not significantly different depending on the status of alcohol drinking or obesity, except for the associations of serum GGT with diastolic blood pressure (P for interaction=0.04) and uric acid (P for interaction=0.04) between the lean and obese subjects.

Conclusions : Serum GGT levels within the normal range were positively associated with fasting blood glucose, triglyceride and uric acid in most subgroups irrespective of the drinking or obesity status. These results suggest that GGT has important clinical implications as being more than just a marker of alcohol consumption and hepatobiliary disease.

J Prev Med Public Health 2005;38(1):101-106

Key Words: Gamma-glutamyltransferase, Cardiovascular diseases, Drinking, Body mass index

서 론

혈청 GGT는 임상적 혹은 역학적으로 주로 알코올 섭취의 정도나 간담도계 질환을 나타내는 지표로서 널리 사용되고 있는 효소이나 최근 정상범위의 혈청 GGT와 심혈관계질환 및 대사성질환간의 관련성에 대한 보고들이 증가하고 있다. 일반 인구집단을 대상으로 한 역학연구들에서 혈청 GGT는 많은 심혈관계 질환 위험인자와 강한 관련성을 보였으며 전향성 코호트 연구에서 혈청 GGT는 향후 심장질환, 고혈압, 뇌졸중, 혹은 당뇨병의 발생을 예측하는 독립적인 위험 인자였다 [1-7].

특히 정상범위내 혈청 GGT와 향후 당뇨병 발생 위험간에 매우 강한 용량-반응관계가 있었는데 이는 혈청 GGT가 당뇨병의 발생 이전에 밀접하게 관련되어 있음을 시사하는 소견일 것으로 추정된다 [6,7]. 초기 몇몇 연구에서는 혈청 GGT의 증가가 알코올 섭취나 비만으로 인한 비알코올성 지방간 등과 관련성이 있으므로 이들 위험인자를 보다 객관적으로 반영할 수 있는 지표로서 혈청 GGT와 심혈관계질환 및 대사성질환간의 관련성을 설명하였으나 최근 시행된 일련의 연구에서 이러한 기전으로는 혈청 GGT와 심혈관계질환 및 대사성질환간의 관련성을 설명할

수 없음을 보여주었다 [1-7].

뿐만 아니라 몇몇 연구에서 고혈압 혹은 당뇨병 발생에 있어서 혈청 GGT와 알코올 섭취 혹은 혈청 GGT와 비만도간의 교호작용을 보고한 바 있다. 즉, 혈청 GGT와 고혈압 혹은 당뇨병간의 관련성이 알코올 섭취 혹은 비만도에 따라 달랐는데, 비음주군에 비해 음주군에서 혈청 GGT와 고혈압 간의 관련성이 더 컸으며, 비만도가 정상인 군에 비하여 비만군에서 혈청 GGT와 당뇨병 간의 관련성이 더 큰 것으로 나타났다 [5-7].

최근 들어 국내에서도 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인들과의 관련성을 보고자 하는 시도가 있어 왔으나 정상 범위 내의 혈청 GGT에 초점을 맞춘 연구는 드

몰였으며 비음주자나 정상 체중군에서도 그러한 관련성이 존재하는지를 보고자 한 연구는 없었다 [8]. 만약 정상 범위내 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인들간의 관련성이 비음주자나 정상체중군에서도 존재한다면 이는 음주나 비만이 아닌 다른 기전이 관여하였을 가능성을 간접적으로 시사하는 소견으로 해석할 수 있을 것이다. 또한 음주 혹은 비만여부와 혈청 GGT간의 교호작용을 평가한 연구도 찾아 보기 힘들었다.

따라서 본 연구는 다음과 같은 목적을 가지고 시행되었다. 첫째, 간기능이상이나 과도한 알코올 섭취의 가능성이 있는, 정상 범위 이상의 혈청 GGT를 가진 연구대상자는 제외하고, 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인들간의 관련성을 파악한다. 둘째, 비음주자 혹은 정상체중군에서도 혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인들간에 관련성이 있는지 조사한다. 셋째, 음주 혹은 비만과 혈청 GGT간의 교호작용이 있는지 파악한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 10월부터 2004년 1월까지 3개월 동안 대구광역시 모 대학병원 건강증진센터에서 종합건강검진을 받은 30세 이상 성인 남녀 1,333명 중 문진표의 응답 사항이 불확실한 경우와 B, C형 간염, 약물에 의한 간염의 과거력이 있는 경우, 그리고 간초음파검사상 간 및 담도계질환 등을 진단 받은 경우와 혈청 GGT 수치가 비정상범위(> 51 mg/dL; 분석기기에서 제시한 참고치 기준)에 있는 경우를 제외한 975명을 최종 분석 대상으로 하였다.

2. 조사 방법

생활습관과 식이습관은 문진표의 설문내용을 이용하여 측정하였다. 혈청 검사를 위해, 검진 당일 아침식사의 금식을 포함하여 적어도 10시간 이상 공복상태를 유지하게 한 후 채혈하고, Olympus - AU 5000 기기를 사용하여 분석하였다. 혈압은 안정을 취한 후 앉은 상태에서 수은혈압계

로 2회 측정 한 값의 평균을 사용하였다. 신장과 체중은 수진자용 가운을 입고 신발을 벗은 상태에서 측정하였다.

3. 분석 방법

연구 대상자들의 혈청 GGT 수치를 4분위수(quartile)를 이용하여 네 그룹으로 범주화하였는데 혈청 GGT 수치의 사분위

절단 수치는 남자의 경우 22, 29, 37 mg/dL, 여자의 경우 13, 16, 21 mg/dL, 전체에서는 15, 21, 31 mg/dL였다.

혈청 GGT와 심혈관계질환의 위험요인과의 관련성은 남성과 여성의 생물학적 특성과 생활습관이 서로 다른 점을 고려하여 남성과 여성으로 층화하여 선형회귀분석을 이용하여 분석하였다. 본 연구에서 사

Table 1. Geometric means (standard error) of serum GGT levels by health-related characteristics

Health-related characteristics	No	%	Geometric mean (SE)	beta	Ptrend
Male					
Age				-0.079	0.097
30-39	124	27.9	28.5 (0.93)		
40-49	149	33.5	28.4 (0.85)		
50-59	95	21.3	29.0 (1.08)		
60-	77	17.3	25.5 (1.06)		
Smoking				0.111	0.019
Non-smoker	92	20.7	25.9 (0.98)		
Ex-smoker	151	33.9	28.1 (0.83)		
Current-smoker	202	45.4	29.0 (0.74)		
Alcohol intake				0.225	0.001
None	106	23.8	24.8 (0.87)		
2-3times/month	76	17.1	26.7 (1.10)		
1-2times/week	169	38.0	29.2 (0.79)		
3-4times/week	69	15.5	30.7 (1.32)		
5-times/week	25	5.6	31.9 (2.27)		
Exercises(times/week)				-0.132	0.005
None	196	44.0	28.8 (0.75)		
1-2	129	29.0	28.7 (0.92)		
3-4	64	14.4	27.7 (1.26)		
5-	56	12.6	24.3 (1.18)		
Coffee(cups/day)				0.199	0.001
0	64	14.4	23.6 (1.06)		
1	121	27.2	27.8 (0.90)		
2-3	205	46.1	29.0 (0.72)		
4-	55	12.3	30.9 (1.49)		
BMI(kg/m ²)				0.254	0.001
< 25	295	66.3	26.2 (0.54)		
≥ 25	150	33.7	31.9 (0.92)		
Female					
Age				0.186	0.001
30-39	140	26.4	15.9 (0.53)		
40-49	171	32.3	16.3 (0.48)		
50-59	148	27.9	18.0 (0.58)		
60-	71	13.4	19.9 (0.92)		
Smoking				0.026	0.543
Non-smoker	504	95.1	17.1 (0.30)		
Ex-smoker	10	1.9	13.3 (1.68)		
Current-smoker	16	3.0	19.7 (1.95)		
Alcohol intake				0.092	0.033
None	408	77.0	16.9 (0.33)		
2-3times/month	66	12.5	16.9 (0.82)		
1-2times/week	39	3.9	18.1 (1.15)		
3-times/week	11	2.0	19.9 (2.40)		
5-times/week	6	1.1	22.8 (3.74)		
Exercises(times/week)				0.023	0.594
None	247	46.6	16.8 (0.42)		
1-2	117	22.1	17.5 (0.64)		
3-4	96	18.1	17.8 (0.72)		
5-	70	13.2	16.7 (0.79)		
Coffee(cups/day)				0.034	0.437
0	155	29.3	16.7 (0.53)		
1	200	37.7	17.2 (0.48)		
2-3	158	29.8	17.5 (0.55)		
4-	17	3.2	16.4 (1.59)		
BMI(kg/m ²)				0.245	0.001
< 25	387	73.0	16.1 (0.32)		
≥ 25	143	27.0	20.1 (0.64)		

용된 위험요인은 수축기혈압(mmHg), 이완기혈압(mmHg), 공복혈당(mg/dL), 총 콜레스테롤(mg/dL), 중성지방(mg/dL), 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol, mg/dL), 요산(mg/dL)이었다. 선형회귀분석은 어떠한 혼란변수도 보정하지 않은 결과와 연령(연속변수), BMI(연속변수), 알코올 섭취빈도(비음주, 2-3회/달, 1-2회/주, 3-4회/주, 5회 이상/주), 운동 빈도(운동안함, 1-2회/주, 3-4회/주, 5회 이상/주), 흡연(비흡연, 과거흡연, 현재흡연), 커피(안 마심, 1잔/일, 2-3잔/일, 4잔 이상/일)를 보정한 결과를 함께 제시하였다. 보정변수는 건강관련 특성 변수들과 혈청 GGT와의 관련성에서 남자 혹은 여자 중 하나라도 유의하게 나온 변수를 포함시켰다.

또한 비음주자 혹은 정상체중군에서도 혈청 GGT와 심혈관계질환 위험요인들이 관련성이 있는지와 음주 혹은 비만과 혈청 GGT사이에 교호작용이 있는지를 평가하기 위하여 음주(비음주자와 음주자) 혹은 비만(BMI<25와 BMI≥25) 여부에 따라 대상자를 층화한 후 위의 분석을 반복하였다 [9]. 이 때는 남자와 여자를 층화하지 않고 성별을 추가적인 혼란변수로 간주하였다. 통계 프로그램은 SPSS 10.0 for windows를 이용하였다.

결 과

Table 1은 건강 관련 특성들과 혈청 GGT와의 관련성을 보여준다. 혈청 GGT와 유의한 양의 상관관계가 있었던 변수는 남자의 경우 흡연, 음주, 커피음용, 체질량지수였으며 여자의 경우, 연령, 음주, 체질량지수였다. 남자에서 혈청 GGT와 운동빈도가 유의한 음의 상관관계가 있었다. 남자에서 연령이 50대까지 증가함에 따라 혈청 GGT가 증가하다가 60대가 되면서 감소하는 추세를 보였다.

남자와 여자에서 혈청 GGT의 사분위 범위에 따른 심혈관계질환 위험요인들의 평균값을 보여주고 있다. 건강 관련 특성 변수들을 보정하지 않았을 때 남자에서 혈청 GGT 수치가 높을수록 이완기혈압(p<0.05), 공복혈당(p<0.01), 총 콜레스테롤

(p<0.01), 중성지방(p<0.01), 요산(p<0.01)이 증가하는 용량-반응관계를 보였다. 그러나 혼란변수를 보정한 후에는 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방과의 관련성만이 유의하게 남아 있었다(Table 2). 여자의 경우, 혼란변수를 보정하기 전에

Table 2. Unadjusted and adjusted* means (standard error) of risk factors of cardiovascular diseases by serum GGT level in male

Risk factors of cardiovascular diseases	Quartiles of serum GGT level [†]				beta	P trend
	Q1	Q2	Q3	Q4		
	n=124	n=102	n=109	n=110		
SBP [‡]						
unadjusted	126.4 (1.11)	126.7 (1.22)	129.2 (1.18)	127.8 (1.18)	0.063	0.184
adjusted	127.4 (1.02)	127.0 (1.08)	129.0 (1.06)	126.5 (1.09)	-0.007	0.870
DBP [‡]						
unadjusted	79.8 (0.76)	80.0 (0.84)	81.1 (0.81)	81.9 (0.81)	0.097	0.041
adjusted	80.8 (0.73)	80.4 (0.78)	80.9 (0.76)	80.7 (0.78)	-0.001	0.977
FBS [§]						
unadjusted	89.5 (1.76)	96.2 (1.94)	96.9 (1.88)	99.3 (1.87)	0.176	0.001
adjusted	89.6 (1.77)	96.2 (1.88)	97.2 (1.84)	98.7 (1.88)	0.166	0.001
Total-C [§]						
unadjusted	191.2 (2.97)	197.0 (3.28)	199.7 (3.17)	206.8 (3.16)	0.169	0.001
adjusted	192.6 (3.05)	197.6 (3.24)	198.5 (3.17)	205.9 (3.25)	0.139	0.006
TG [¶]						
unadjusted	100.9 (4.91)	107.1 (5.75)	136.2 (7.07)	140.1 (7.24)	0.249	0.001
adjusted	107.5 (5.18)	108.6 (5.56)	133.9 (6.69)	130.9 (6.70)	0.161	0.001
HDL-C [§]						
unadjusted	54.4 (1.22)	55.0 (1.34)	51.6 (1.30)	52.5 (1.29)	-0.072	0.127
adjusted	53.6 (1.19)	54.7 (1.26)	52.2 (1.23)	53.0 (1.27)	-0.035	0.472
UA [¶]						
unadjusted	5.38 (0.10)	5.66 (0.11)	5.72 (0.11)	5.83 (0.11)	0.141	0.003
adjusted	5.45 (0.11)	5.69 (0.11)	5.71 (0.11)	5.75 (0.11)	0.096	0.057

* Adjusted for age, BMI(body mass index), smoking status, drinking frequency, exercise frequency, and coffee intakes by linear regression.

† Q1: 10-22mg/dL, Q2: 23-29mg/dL, Q3: 30-37mg/dL, Q4: 38-50mg/dL

‡ Adjusted geometric means (standard error)

§ Systolic blood pressure ‡ Diastolic blood pressure ¶ Fasting blood sugar ¶ Total cholesterol

¶ Triglycerides § HDL(high density lipoprotein)-cholesterol ¶ Uric acid

Table 3. Unadjusted and adjusted* means (standard error) of risk factors of cardiovascular diseases by serum GGT level in female

Risk factors of cardiovascular diseases	Quartiles of serum GGT level [†]				beta	P trend
	Q1	Q2	Q3	Q4		
	n=159	n=126	n=114	n=131		
SBP						
unadjusted	115.0 (1.23)	118.4 (1.38)	119.8 (1.46)	124.6 (1.36)	0.220	0.001
adjusted	117.6 (1.10)	119.1 (1.21)	119.7 (1.26)	120.9 (1.23)	0.079	0.052
DBP						
unadjusted	72.4 (0.83)	74.4 (0.93)	75.4 (0.98)	78.1 (0.92)	0.197	0.001
adjusted	74.1 (0.74)	75.0 (0.82)	75.3 (0.86)	75.6 (0.83)	0.055	0.167
FBS						
unadjusted	86.1 (1.16)	88.8 (1.30)	91.1 (1.37)	97.3 (1.28)	0.273	0.001
adjusted	87.1 (1.15)	89.5 (1.27)	91.0 (1.33)	95.6 (1.29)	0.207	0.001
Total-C						
unadjusted	188.4 (2.75)	196.3 (3.09)	200.5 (3.25)	206.7 (3.03)	0.196	0.001
adjusted	192.8 (2.68)	197.2 (2.95)	200.2 (3.09)	200.8 (2.99)	0.090	0.038
TG [¶]						
unadjusted	79.4 (3.22)	91.3 (4.17)	101.4 (4.86)	121.8 (5.45)	0.300	0.001
adjusted	84.9 (3.26)	92.5 (3.92)	101.5 (4.49)	110.7 (4.75)	0.192	0.001
HDL-C						
unadjusted	61.0 (1.14)	60.5 (1.28)	60.2 (1.34)	58.8 (1.25)	-0.056	0.202
adjusted	59.7 (1.12)	60.2 (1.24)	60.2 (1.29)	60.8 (1.25)	0.029	0.520
UA						
unadjusted	3.70 (0.07)	3.97 (0.08)	4.15 (0.08)	4.28 (0.08)	0.248	0.001
adjusted	3.80 (0.06)	3.99 (0.08)	4.14 (0.08)	4.14 (0.08)	0.154	0.001

* Adjusted for age, BMI(body mass index), smoking status, drinking frequency, exercise frequency, and coffee intakes by linear regression.

† Q1: 6-13mg/dL, Q2: 14-16mg/dL, Q3: 17-21mg/dL, Q4: 22-50mg/dL

‡ Adjusted geometric means (standard error)

는 고밀도 지단백 콜레스테롤을 제외한 모든 지표와 유의한 관련성이 있었으나 혼란변수를 보정한 후에는 공복혈당 ($p<0.01$), 총 콜레스테롤 ($p<0.05$), 중성지방 ($p<0.01$), 요산 ($p<0.01$)과만 유의한 양의 관련성을 보였다 (Table 3).

연구대상자를 비음주자와 음주자로 층화하였을 때, 비음주자 내에서도 혈청 GGT와 심혈관계질환 위험요인의 관련성은 비교적 뚜렷하게 보였는데 정상범위의 혈청 GGT는 공복혈당 ($p<0.01$), 중성지방 ($p<0.01$), 요산 ($p<0.01$)에서 통계적으로 유의한 양의 상관성이 있었다. 이러한 경향은 음주자 내에서도 유사하게 나타났는데 음주자에서는 추가적으로 수축기혈압 ($P<0.05$), 총 콜레스테롤 ($P<0.01$)도 통계적으로 유의한 양의 상관성이 있었다. 그러나 음주여부와 혈청 GGT간에 통계적으로 유의한 교호작용은 존재하지 않았다 (Table 4).

체질량지수로 층화하였을 때 정상체중군 ($BMI<25 \text{ kg/m}^2$)에서 혈청 GGT가 높을수록 수축기혈압 ($P<0.01$), 이완기혈압 ($P<0.01$), 공복혈당 ($P<0.01$), 총 콜레스테롤 ($P<0.01$), 중성지방 ($P<0.01$) 및 요산 ($P<0.01$)의 수치가 높아지는 뚜렷한 용량-반응관계를 보였다. 한편 비만군 ($BMI>25 \text{ kg/m}^2$)에서는 공복혈당 ($P<0.05$)과 요산 ($P<0.01$)만이 통계적으로 유의한 양의 관련성을 보였다. 한편 비만과 GGT간에 통계적으로 유의한 교호작용이 이완기혈압 (P for interaction=0.04)과 요산 (P for interaction=0.04)에서 관찰되었다. 이완기혈압의 경우 정상체중군에서만 뚜렷한 양의 관련성을 보였으며 요산은 정상체중군과 비만군 모두에서 양의 관련성을 보였으나 그 관련성의 정도가 비만군에서 더욱 강하였다 (Table 5).

고 찰

본 연구에서 심혈관계질환 위험요인 중 남자의 경우 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방이, 여자의 경우 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 요산이 정상범위 내 혈청 GGT 수치와 유의한 양의 관련성을 보

였다. 이러한 결과는 혈청 GGT 수치가 총 콜레스테롤, 중성지방과 관련성을 갖고 있다고 보고한 기존의 연구들 및 혈청 GGT 수치가 그 정상범위 내에서 당뇨의 발생을 예측하는 인자임을 보고한 일련의 연구 결과들과 일치한다 [6-8,10-12].

그러나 많은 기존 연구들과 달리 본 연구에서는 혈청 GGT 수치와 이완기 혹은 수축기혈압과의 관련성은 일관된 경향을 보이지 않았다 [3,5,7,10,11]. 남녀를 층화하여

관련성을 보았을 때는 혈청 GGT와 혈압간에 뚜렷한 관련성을 보이지 않았다. 그러나 음주여부로 층화하였을 때는 음주군에서 수축기혈압과 양의 관련성이 있었으며 비만여부로 층화하였을 때는 정상체중군에서만 수축기혈압과 이완기혈압 모두와 뚜렷한 양의 관련성이 존재하였다. 본 연구에서 혈청 GGT와 혈압간의 관련성이 일관되지 않은 결과를 보인 것은, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 과거력에 대한 정보

Table 4. Adjusted* means (standard error) of risk factors of cardiovascular diseases by serum GGT level after stratification by drinking status.

	Quartiles of serum GGT level [†]				beta	P trend	P interaction
	Q1	Q2	Q3	Q4			
Non-drinker	n=169	n=124	n=112	n=109			
SBP	119.2 (1.07)	122.1 (1.05)	124.6 (1.26)	120.4 (1.71)	0.069	0.108	0.493
DBP	74.8 (0.73)	77.2 (0.72)	78.1 (0.86)	75.5 (1.16)	0.061	0.168	0.205
FBS	87.7 (1.25)	91.2 (1.23)	95.5 (1.47)	94.1 (1.99)	0.170	0.001	0.229
Total-C	193.6 (2.79)	197.5 (2.73)	202.3 (3.27)	198.8 (4.43)	0.073	0.133	0.200
TG [‡]	88.3 (3.56)	100.2 (3.96)	112.2 (5.32)	125.1 (8.05)	0.222	0.001	0.636
HDL-C	57.9 (1.10)	58.0 (1.08)	57.1 (1.30)	53.2 (1.76)	-0.089	0.062	0.072
UA	4.07 (0.07)	4.42 (0.07)	4.52 (0.09)	4.56 (0.12)	0.155	0.001	0.605
Drinker	n=114	n=104	n=111	n=132			
SBP	122.7 (1.69)	123.8 (1.22)	123.9 (0.98)	126.5 (0.94)	0.098	0.040	
DBP	77.9 (1.20)	78.5 (0.87)	78.6 (0.70)	79.6 (0.67)	0.067	0.169	
FBS	90.5 (2.66)	89.2 (1.92)	94.5 (1.55)	98.0 (1.48)	0.179	0.001	
Total-C	188.2 (4.66)	192.6 (3.67)	198.2 (2.72)	205.0 (2.60)	0.170	0.002	
TG [‡]	95.1 (7.08)	99.7 (5.35)	112.2 (4.86)	125.0 (5.16)	0.177	0.001	
HDL-C	56.5 (1.95)	55.9 (1.41)	57.6 (1.14)	57.3 (1.08)	0.054	0.317	
UA	4.79 (0.16)	5.17 (0.12)	5.27 (0.09)	5.32 (0.09)	0.112	0.017	

* Adjusted for age, sex, BMI (body mass index), smoking status, drinking frequency, exercise frequency, and coffee intake by linear regression.

[†] Q1: 6-14mg/dL, Q2: 15-20mg/dL, Q3: 21-31mg/dL, Q4: 32-50mg/dL

[‡] Adjusted geometric means (standard error)

Table 5. Adjusted* means (standard error) of risk factors of cardiovascular diseases by serum GGT level after stratification by BMI (body mass index).

	Quartiles of serum GGT level [†]				beta	P trend	P interaction
	Q1	Q2	Q3	Q4			
BMI<25kg/m²	n=233	n=170	n=153	n=126			
SBP	118.0 (0.97)	120.2 (0.89)	121.5 (1.00)	121.8 (1.18)	0.127	0.002	0.360
DBP	74.1 (0.68)	75.4 (0.63)	76.5 (0.71)	76.8 (0.83)	0.141	0.001	0.039
FBS	88.0 (1.25)	89.0 (1.16)	93.9 (1.30)	95.4 (1.53)	0.198	0.001	0.898
Total-C	188.9 (2.54)	192.9 (2.34)	195.1 (2.63)	201.6 (3.02)	0.162	0.001	0.453
TG [‡]	82.3 (3.28)	89.5 (3.29)	102.4 (4.22)	124.2 (6.03)	0.306	0.001	0.320
HDL-C	59.7 (1.11)	59.9 (1.02)	59.3 (1.15)	57.5 (1.35)	-0.081	0.070	0.983
UA	4.35 (0.07)	4.68 (0.07)	4.69 (0.08)	4.65 (0.09)	0.117	0.001	0.040
BMI≥25kg/m²	n=50	n=58	n=70	n=115			
SBP	127.4 (2.43)	129.2 (1.77)	129.7 (1.36)	130.4 (1.37)	0.119	0.070	
DBP	81.6 (1.63)	81.6 (1.63)	82.1 (0.91)	81.9 (0.92)	0.026	0.698	
FBS	91.6 (3.47)	93.9 (2.52)	96.3 (1.94)	99.6 (2.95)	0.198	0.004	
Total-C	200.5 (6.47)	199.9 (4.70)	211.4 (3.63)	209.6 (3.64)	0.103	0.142	
TG [‡]	110.9 (9.98)	132.7 (8.65)	140.5 (7.06)	137.7 (6.94)	0.152	0.026	
HDL-C	54.1 (2.17)	50.7 (1.58)	52.6 (1.22)	51.8 (1.22)	-0.047	0.483	
UA	4.39 (0.21)	4.93 (0.15)	5.25 (0.12)	5.42 (0.12)	0.241	0.001	

* Adjusted for age, sex, BMI (body mass index), smoking status, drinking frequency, exercise frequency, and coffee intake by linear regression.

[†] Q1: 6-14mg/dL, Q2: 15-20mg/dL, Q3: 21-31mg/dL, Q4: 32-50mg/dL

[‡] Adjusted geometric means (standard error)

가 없어, 이들을 모두 포함하여 분석하였는데, 이로 인하여 기존의 고혈압 환자가 약물 치료 등으로 혈압을 관리하고 있는 경우 측정된 혈압이 실제 혈압 수치를 반영하지 못하였기 때문일 것으로 판단된다.

기존 연구에서는 고혈압 혹은 당뇨병 발생에 있어서 혈청 GGT와 알코올 섭취 혹은 혈청 GGT와 비만도 간의 교호작용을 보고한 바 있다. 즉, 음주량이 많을수록 혈청 GGT와 고혈압 발생간의 관련성이 더 뚜렷하였으며, 비만도가 높을수록 혈청 GGT와 당뇨병간의 관련성이 더 큰 것으로 나타났다 [5-7]. 그러나 본 연구에서는 기존의 연구결과에서 보인 그러한 교호작용은 관찰되지 않았으며 이완기혈압과 요산에서만 비만도와 혈청 GGT간에 통계적으로 유의한 교호작용이 있었다. 즉 이완기혈압은 정상체중군에서, 요산은 비만군에서 혈청 GGT와 보다 뚜렷한 양의 관련성이 있었다. 본 연구에서는 표본의 크기가 작은 제한점으로 인하여 음주는 비음주자와 음주자로, 비만은 체질량지수 25 미만, 이상으로만 분류한 것과 달리, 이전의 연구들은 음주자와 비만군을 보다 세분하여 보고하였는데 이러한 차이가 본 연구결과가 기존의 연구결과와 다른 이유 중 하나 일 것으로 추정된다. 그 외에도 연구방법이 단면연구로서 전향성 코호트연구와 다르다는 점, 고혈압 혹은 당뇨병 발생이 아닌 일회 측정된 혈압 혹은 공복혈당을 비교하였다는 점 등이 다른 결과를 초래하는데 기여하였을 것으로 추정된다.

고혈압과 혈청 GGT의 관계, 그리고 교호작용에 대한 연구결과에 있어서 본 연구에서 기존 연구와 다른 결과를 보였는데, 기존 연구들이 직장검진 수진자를 대상으로 한 연구를 제외하고는 일반 인구집단을 대상으로 한 반면, 본 연구는 건강검진 수진자를 대상으로 하였기 때문에 이러한 연구 대상자의 특성 차이가 결과 차이의 한 원인이 되었을 가능성이 있다.

한편 정상범위내의 혈청 GGT와 공복혈당, 중성지방, 요산과의 관련성은 음주여부나 비만여부에 관계없이 대부분의 군에서 유의한 관련성을 보였다. 따라서 이 결과는 기존의 연구와 유사하게 혈청 GGT

와 공복혈당간의 관련성이 음주나 비만으로 인한 지방간 등으로 설명할 수 없음을 시사하는 하나의 결과로 해석할 수 있을 것으로 추정된다.

최근 미국의 CARDIA(Coronary Artery Risk Development in Young Adults) 연구 대상들로부터 분석한 일련의 연구들과 미국의 NHANES III(the third National Health and Nutrition Examination Survey) 연구 대상으로부터 분석한 한 연구에서 혈청 GGT의 수치가 그 정상 범위 내에서 산화 스트레스와 관련되어 있다는 연구결과를 보고하였다 [13-15]. CARDIA 연구에서는 식이에서와 혈청에서의 항산화효소가 모두 향후의 혈청 GGT 수치를 음의 관계로 예측하였고, 반면 식이 헴철(heme iron)은 혈청 GGT 수치를 양의 관계로 예측하였다 [13,14]. 또한 혈청 GGT 수치는 산화 손상의 표지자로 알려져 있는 F2-isoprostane의 15년 뒤의 수치를 용량-반응 관계로 예측하였다 [7]. 비록 세포내 GGT와 혈청 GGT의 관계는 불분명하지만, 세포내 GGT 수치가 생체 내에서 산화 스트레스의 표지자와 밀접하게 관련이 있다는 명백한 증거들이 있다 [16].

또한 세포외벽에 존재하는 GGT는 세포외 글루타치온(glutathione, GSH)의 분해를 시작함으로써 세포내 글루타치온 항상성을 유지하는데 주요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다 [17-23]. 그러나 역설적으로 철분이나 다른 전이 금속이 존재할 경우, 세포의 GGT는 활성산소(reactive oxygen species)의 생성을 직접적으로 야기할 수도 있다 [24-30]. 현재까지 혈청 GGT의 수준이 이러한 산화스트레스와 관련된 세포의 GGT 기능과 직접적으로 관련성이 있는지에 대하여서는 정확히 알려져 있지 않으나 최근 혈청 항산화비타민이 높을수록 혈청 GGT 농도가 낮아지는 음의 상관관계가 보고된 바 있다 [13,15].

최근 심혈관계질환의 발생기전으로 산화 스트레스에 관한 관심이 증가하고 있는데 [31-33] 심혈관계질환의 중요한 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 고요산 혈증도 역시 산화 스트레스와 관련성을 갖고 있는 것으로 보고되고 있다 [34-39]. 따라서 본

연구결과에서 보였던 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 요산과 정상 범위내 혈청 GGT 수치간의 관련성은 산화스트레스 관련 지표와 혈청 GGT간의 관련성을 보고한 여러 연구결과들을 고려할 때 산화스트레스로 인한 기전이 관계되었을 가능성이 있을 것으로 추정된다.

요약 및 결론

본 연구에서 혈청 GGT 수치는 그 정상 범위 내에서 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 요산 수치와 양의 관련성을 갖고 있었고, 음주여부와 체질량지수의 정상여부로 층화하였을 때, 비음주자와 정상체중군에서도 혈청 GGT 수치와 심혈관계질환 위험요인들간의 관련성을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 혈청 GGT가 지금까지 널리 인식된 그 역할보다 중요한 임상적 의미를 갖고 있음을 암시한다. 그러나 본 연구는 일회 측정된 심혈관계질환의 위험요인들과 혈청 GGT로 분석한 단면 연구의 결과이므로 결과의 해석에 많은 제한점을 갖고 있다. 추후 본 연구에서 확인된 관련성의 기전을 밝힐 수 있는 잘 고안된 추적연구를 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699-708
2. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 732-737
3. Miura K, Nakagawa H, Nakamura H. Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 445-449
4. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31: 1851-1855
5. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR. Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 90-96

6. Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes-A 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003; 4: 359-364
7. Lee DH, Jacobs DR, Gross M. Gamma glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: Cardia Study. *Clin Chem* 2003; 49: 1358-1366
8. Kim KY, Kam S, Lee JH, Ha YA, Lee KE. A cross-sectional study on γ -GTP and its related factors in male workers. *Korean J Prev Med* 2002; 35(2): 167-174 (Korean)
9. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73(1): 1-13
10. Skurtveit S, Tverdal A. Sex differences in gamma-glutamyltransferase in people aged 40-42 years in two Norwegian counties. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 95-98
11. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 318-326
12. Pintus, F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 71-76
13. Lee DH, Gross M, Jacobs DR. The association of serum carotenoids and tocopherol with gamma glutamyltransferase: the CARDIA study. *Clin Chem* 2004; 50: 582-588
14. Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and dietary factors: CARDIA study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 600-605
15. Lim JS, Yang JH, Chun BY, Kam S, Jacobs DR, Lee DH. Is serum γ -glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1018-1023
16. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355
17. Kugelman A, Choy HA, Liu R. gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 586-592
18. Takahashi Y, Oakes SM, Williams MC. Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyl transferase gene expression in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143: 388-396
19. Hybertson BM, Lee YM, Cho HG. Alveolar type II cell abnormalities and peroxide formation in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *Inflammation* 2000; 24: 289-303
20. Hull J, Vervaart P, Grimwood K. Pulmonary oxidative stress response in young children with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 557-560
21. Shi M, Gozal E, Choy HA. Extracellular glutathione and gamma-glutamyl transpeptidase prevent H₂O₂-induced injury by 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone. *Free Radic Biol Med* 1993; 15: 57-67
22. Markey CM, Rudolph DB, Labus JC. Oxidative stress differentially regulates the expression of gamma-glutamyl transpeptidase mRNAs in the initial segment of the rat epididymis. *J Androl* 1998; 19: 92-99
23. Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE. Expression of gamma-Glutamyl Transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem* 2001; 276: 3798-3804
24. Stark AA. Oxidative metabolism of glutathione by gamma-glutamyl transpeptidase and peroxisome proliferation: the relevance to hepatocarcinogenesis. A hypothesis. *Mutagenesis* 1991; 6: 241-245
25. Stark AA, Rusell JJ, Langenbach R. Localization of oxidative damage by a glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase system in preneoplastic lesions in sections of livers from carcinogen-treated rats. *Carcinogenesis* 1994; 15: 343-348
26. Zalit I, Glass GA, Stark AA. The role of chelators in the catalysis of glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase dependent lipid peroxidation by transition metals. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 40: 1123-1133
27. Stark AA, Glass GA. Role of copper and ceruloplasmin in oxidative mutagenesis induced by the glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase system and by other thiols. *Environ Mol Mutagen* 1997; 29: 63-72
28. Glass GA, Stark AA. Promotion of glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation by copper and ceruloplasmin: the requirement for iron and the effects of antioxidants and antioxidant enzymes. *Environ Mol Mutagen* 1997; 29: 73-80
29. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, et al. gamma-Glutamyl transpeptidase-dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 853-860
30. Drozd R, Parmentier C, Hachad H. gamma-Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 786-792
31. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A, Ghosh G, Datta AG. Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. *Curr Med Chem* 2004; 11: 369-387
32. Dhalla NS, Golfman L, Takeda S, Takeda N, Nagano M. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999; 15: 587-593
33. Janero DR. Ischemic heart disease and antioxidants: mechanistic aspects of oxidative injury and its prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 65-81
34. Wojcicka G, Beltowski J, Jamroz A. Oxidative stress in hypertension. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 183-193
35. Bonnefont-Rousselot D, Beaudeux JL, Therond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Ann Pharm Fr* 2004; 62: 147-157
36. Aikawa M, Sugiyama S, Hill CC, Voglic SJ, Rabkin E, Fukumoto Y, Schoen FJ, Witztum JL, Libby P. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002; 106: 1390-1396
37. Machin M, Simoyi MF, Blemings KP, Klandorf H. Increased dietary protein elevates plasma uric acid and is associated with decreased oxidative stress in rapidly-growing broilers. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2004; 137: 383-390
38. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 425-430
39. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. *Orv Hetil* 1999; 140: 275-279