

농촌지역 고혈압 전단계 성인의 혈청 Gamma-Glutamyltransferase와 고혈압 발생률간의 관련성

황준현¹, 신지연¹, 천병렬², 이덕희¹, 김진엽¹, 박의현³, 채성철³

¹경북대학교 의학전문대학원 예방의학교실, ²경북대학교 건강증진연구소, ³경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

Association Between Gamma-Glutamyltransferase and Hypertension Incidence in Rural Prehypertensive Adults

Jun-Hyun Hwang¹, Ji-Yeon Shin¹, Byung-yeol Chun², Duk-Hee Lee¹,
Keon-Yeop Kim¹, Wee-hyun Park³, Shung-chull Chae³

¹Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, ²Health Promotion Research Center, Kyungpook National University, ³Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

Objectives: Prehypertension is associated with a higher risk of developing hypertension compared with normotension. Yet, factors predicting the development of hypertension among prehypertensive people are ill-understood. This prospective cohort study was performed to examine if serum gamma-glutamyltransferase (GGT) within a normal range can predict the future risk of hypertension among prehypertensive adults.

Methods: Study subjects were 293 prehypertensive persons >30-years-of-age who participated in a community-based health survey in 2003 and who were followed up in 2008. Sex-specific quartiles of baseline serum GGT were used to examine association with 5-year hypertension incidence.

Results: Baseline serum GGT within normal range predicted the risk of developing hypertension for 5 years only in prehypertensive women. Adjusted relative risks were 1.0, 3.7, 3.6, and 6.0 according to quartiles of baseline serum GGT (P for trend <0.01). This pattern was similarly observed in non-drinkers. However, serum GGT was not associated with incident hypertension in men. Different from serum GGT, baseline serum alanine aminotransferase, another well-known liver enzyme, did not predict the risk of incident hypertension in both genders.

Conclusions: Even though baseline serum GGT within normal range strongly predicted the future risk of hypertension, it was observed only in women. Although underlying mechanisms of this association are currently unclear, serum GGT can be used to select a high risk group of hypertension in prehypertensive women.

Key words: Gamma-glutamyltransferase, Hypertension, Incidence, Prehypertension

J Prev Med Public Health 2010;43(1):18-25

서론

‘고혈압 전단계(prehypertension)’는 JNC 7 (seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure) 보고서에서 채택된 용어로써, 수축기혈압 120~139 mmHg 또는 이완기혈압 80~89 mmHg에 해당하

는 경우로 정의되고 있다 [1]. JNC 6 분류에서는 정상 수준으로 분류되던 혈압범위였던 수축기혈압 120~129 mmHg 또는 이완기혈압 80~84 mmHg도 역시 JNC 7 분류에서는 고혈압 전단계에 포함되어 생활습관 교정을 통한 혈압조절이 권장되고 있다 [2].

우리나라의 경우 2005년도 국민건강영양조사 결과에 의하면 30세 이상 성인의 고혈압 전단계 유병률은 30.4%, 고

혈압 유병률은 27.9%로 총 58.3%에 해당하는 성인이 고혈압을 앓고 있거나 고혈압 고위험군에 해당한다고 볼 수 있다 [3]. 이와 같이 높은 유병률을 보이는 고혈압 전단계군의 경우 정상 혈압군에 비하여, 향후 고혈압 발생 위험이 2배 이상 높으며 [4,5], 특히 수축기혈압 130~139 mmHg 또는 이완기혈압 85~89 mmHg에 해당하는 2기 고혈압 전단계군의 경우는 고혈압 발생 위험도가 3배 정도 높다고 보고되고 있다 [4,6].

그러나 고혈압 전단계군에 속하는 모든 사람들이 향후 고혈압으로 진행되는 것은 아니며 이 중 일부만이 고혈압으로 진행되는 것으로 보고되고 있다. Framingham Heart Study 결과에 의하면 연령에 따른 차이는 있었지만 평균적으로 고혈압 전단계군의 30.3%만이 4년 동안 고혈압으로 진행하였고, 50.6%는 고혈압 전단계를 유지하였으며, 19.1%는 정상 혈압으로 돌아왔다 [5]. 또한 그리스의 ATTICA 연구에서는 20.5%만이 5년 동안 고혈압으로 진행하였고 나머지 79.5%는 정상 혈압으로 회복 또는 고혈압 전단계를 유지하였다. 특히 이 연구에서는 고혈압 전단계군에서 고혈압 발생 위험인자를 조사하였는데, 연령, 여자, 낮은 교육수준, 허리둘레, C-reactive protein (CRP)이 예측인자로 나왔으며 정상 혈압군에서 고혈압 발생에 대한 위험인자로 알려진 흡연, 운동, 혈당, 콜레스테롤 등은 고혈압 발생률과 유의한 관련성을 보이지 않았다 [7]. 즉, 이는 고혈압 전단계군에서 고혈압 발생과 관련성이 있는 요인은 정상 혈압군에서 고혈압 발생과 관련성이 있는 요인과는 다를 가능성이 있음을 보여주는 결과로 해석이 가능한데 현재까지 그리스의 ATTICA 연구 [7]외에는 고혈압 전단계군에서 향후 고혈압 발생을 예측하는 인자에 대한 연구결과는 보고된 바가 없다.

한편, 과거 혈청 gamma-glutamyltransferase (GGT)는 임상적, 역학적으로 간질환 혹은 과도한 음주를 의미하는 지표로써 주로 이용되었으나 [8], 최근 일반인구집단을 대상으로 시행된 대부분의 연구에서 정상 범위 내 혈청 GGT가 혈압과 용량-반응관계를 보이며, 향후 고혈압의 발생을 예측한다고 보고된 바 있다 [9-10]. 하지만 기존의 혈청 GGT와 고혈압간의 관련성에 관련된 코호트 연구들은 주로 정상 혈압군을 대상으로 연구가 이루어졌으며, 고혈압 고위험군에 해당하는 고혈압 전단계군에서도 혈청 GGT가 향후 고혈압발생을 예측하는지에 대하여서는 보고된 바 없다. 최근 일본인을 대상으로 시행된 한 단면연구에 의하면 정상 혈압군에 비하여서는 혈청 GGT가 높을수록 고혈압 전단계군 혹은 고혈압군일 가능성이 높았으나 고혈압 전단계군과 고혈압군사이에는 혈청 GGT에 유의한 차이가 없어 혈청 GGT의 유용성이 고위험군에서는 제한적일 가능성을

시사하였다 [14].

따라서 본 연구는 일개 지역사회를 대상으로 시행한 코호트 자료를 이용하여 고혈압 전단계군에서 기반조사 시 측정된 혈청 GGT가 향후 5년간 고혈압 발생률을 예측하는가를 알아보기 위해서 시행되었다. 또한 혈청 GGT가 지방간의 지표로써 고혈압을 예측하는지를 평가하기 위하여 보다 지방간 특이적이라고 알려진 효소인 혈청 alanine aminotransferase (ALT)도 혈청 GGT와 유사한 관련성을 보이는지를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

대구광역시 달성군의 9개 보건진료소 관할지역을 리 단위로 집락추출하여 조사지역을 선정한 후, 조사지역에 거주하는 20세 이상의 지역주민 21,011명 중 연구 참여를 동의한 1,806명을 대상으로 2003년 8월에서 2003년 11월까지 기반조사를 실시하였다. 기반조사 결과 정상 혈압 394명 (21.8%), 고혈압 770명(42.6%)을 제외한 642명의 고혈압 전단계 대상자 중에서 검체 부족으로 기반조사 시 혈청 GGT 검사를 시행하지 않은 170명과 관상동맥질환과 뇌졸중 병력의 자가 보고 대상자 64명을 제외한 408명이 연구대상자로 선정되었다. 이들 중 5년 후에 시행한 추적조사에 참여한 293명(남자 115명, 여자 178명)이 최종 분석대상자로 포함되었다(추적조사를 71.8%) (Figure 1).

2. 연구방법

연구대상자들의 인구학적 특성, 질병 과거력, 질병 가족력 및 건강행태에 대하여서는 조사원들이 직접 면접 설문 조사를 시행하였다. 음주는 시작 연령, 중단 연령 및 술 종류에 따른 섭취 빈도 및 일회 섭취량에 대해서 조사하였으며, 흡연은 흡연 시작 연령, 중단 연령 및 하루 흡연량에 대해서 조사하였다. 규칙적 운동빈도의 경우 농사일을 제외하고 주당 30분 이상 땀이 흐를 정도의 운동을 하는 빈도로 물었으며, 개인의 평소 소금섭취량을 평가하기 위하여 3점 척도(짜게 먹음, 보통, 싱겁게 먹음)로 물어 보았다. 모든 대상자는 속옷과 검진복만 착용한 상태에서 신장과 체중을 측정하였으며 신장은 0.1 cm, 체중은 0.1 kg 단위까지 측정하였다. 비만도를 측정하기 위하여 체질량지수(body mass index, BMI)를 이용하였으며 신장(m)의 제곱으로 체중(kg)을 나누어 계산하였다. 본 연구에서 고혈압 발생은 5년 동안

Table 1. Comparison between follow-up loss and study subjects

	Follow-up loss subjects (n=115)	Study subjects (n=293)	p-value [†]
Sex (%)			0.01
Male	53.0	39.2	
Female	47.0	60.8	
Age (yr)	50.7±9.9	54.1±8.9	<0.01
Education (%)*			<0.01
≤Elementary school	38.1	54.3	
Middle school	22.1	28.7	
≥High school	39.8	17.0	
BMI (kg/m ²)	23.6±3.0	23.8±3.0	0.43
Alcohol (%)			0.15
Non-drinker	58.3	65.9	
Drinker	41.7	34.1	
Smoking (%)			<0.01
Non-smoker	49.6	64.2	
Ex-smoker	8.7	11.6	
Current-smoker	41.7	24.2	
Regular exercise (%)			0.17
≥3 times per week	19.1	15.4	
1 to 2 times per week	11.3	6.8	
Never	69.6	77.8	
Salty food preference (%)			0.98
Hasty	17.4	18.1	
Moderate	47.0	47.1	
favorite	35.6	34.8	
Family history of HTN (%)	13.0	17.4	0.28
GGT (U/L) †	16.0 [10.0~33.0]	16.0 [11.0~28.0]	0.68
SBP (mmHg)	124.4±6.3	125.5±6.2	0.11
DBP (mmHg)	80.1±4.7	79.8±4.6	0.48

BMI: body mass index, HTN: hypertension, GGT: gamma-glutamyltransferase, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

* Only 113 subjects among follow-up loss subjects had information on education.

† p-value calculated by chi-square test or independent t-test except GGT

† p-value calculated by Wilcoxon rank sum test and values are median [Interquartile range].

새롭게 고혈압을 진단받고 고혈압약을 복용하고 있는 경우, 5년 동안 새롭게 고혈압을 진단받았으나 고혈압약을 복용하고 있지는 않은 경우, 그리고 추적조사시점에 수축기혈압 140 mmHg이상 또는 이완기혈압 90 mmHg이상인 경우로 정의하였다. 혈압은 “Korotkoff phase I”을 수축기혈압, “Korotkoff phase V”를 이완기혈압으로 하여 각각 두 번씩 측정된 평균값을 이용하였다. 혈압측정은 20분 이상 안정을 취한 후 편안하게 앉은 자세로 수은 혈압계(W.A. Baum Co. Inc., Copiague, New York)로 측정하였으며, 첫 번째와 두 번째 혈압 측정 사이에는 5분 이상 편안한 자세로 안정을 취하도록 하였다. 혈액 채취는 8시간 이상의 공복상태의 조사대상자들에게서 시행하였으며, 혈청 ALT, 총 콜레스테롤, 공복 시 혈당은 Dimension AR (Dade behring, Deerfield, Illinois, USA)분석 장비를 이용하여 측정하였고, 혈청 GGT와 CRP는 Modular Analyzer (Roche Diagnostics,

Indianapolis, Indiana, USA)분석 장비를 이용하여 각각 효소 발색법 및 면역 혼탁법으로 측정하였다.

3. 통계적 분석 방법

혈청 GGT는 남녀간의 분포에 큰 차이가 있었으므로 모든 분석은 남자, 여자로 층화하여 분석하였다. 연구대상자들의 기반조사 시 혈청 GGT 수치를 4분위수(Quartile)를 이용하여 4그룹으로 범주화 하였다. 기반조사 시 혈청 GGT 수치의 4분위수 수치는 남자의 경우 16이하, 17~23, 24~46, 47 U/L이상, 여자의 경우 8이하, 9~12, 13~19, 20 U/L이상이었다. 혈청 GGT 수준과 5년 간 고혈압 발생률간의 관련성을 살펴보기 위해서 로지스틱 회귀분석을 시행하였는데 추적조사 시 정상 혈압으로 회복되거나 고혈압 전단계를 유지한 사람과 고혈압이 발생한 사람으로 이분화하였다. 가능한 혼란변수로는 연령(years), 교육수준(≤elementary school, middle school, ≥high school), 체질량지수(kg/m²), 음주(g/day), 흡연(pack-year), 규칙적 운동빈도(never, 1~2 times/week, ≥3 times/week), 소금섭취 선호도(hasty, moderate, favorite), 고혈압 가족력을 고려하였다. 추가적으로 기반조사 시 측정된 혈청 CRP, 총 콜레스테롤, 공복 시 혈당, 수축기혈압도 혼란변수로 고려하였으나 연구결과에 거의 영향을 미치지 않았기 때문에 최종 모형에는 포함시키지 않았다. 또한 혈청 GGT와 마찬가지로 혈청 ALT도 남자, 여자로 층화하여 4분위수를 이용하여 4그룹으로 범주화한 후 동일한 방법으로 분석하였다. 모든 통계분석은 SAS version 9.1 (SAS Inc., Cary, NC, USA)을 이용하였으며, 모든 유의성 검정은 p<0.05에서 실시하였다.

결 과

1. 연구대상자와 추적조사 탈락자의 비교

최종 연구대상자에 비하여 추적조사 탈락자에서 남자, 고등학교 졸업 이상, 현재흡연자의 비율은 유의하게 높았고, 연령은 유의하게 낮았다 (Table 1). 그 외 체질량지수, 음주율, 규칙적 운동빈도, 소금섭취 선호도, 고혈압 가족력, 혈청 GGT농도, 수축기혈압, 이완기혈압 분포에 있어서 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

Table 2. Baseline characteristics of the study subjects by quartiles of serum gamma-glutamyltransferase levels

Characteristics	Serum GGT quartiles at baseline										
	Male					p-trend	Female				p-trend
	1 st Quartile (<17 U/L)	2 nd Quartile (17-23 U/L)	3 rd Quartile (24-46 U/L)	4 th Quartile (>46 U/L)	1 st Quartile (<9 U/L)		2 nd Quartile (9-12 U/L)	3 rd Quartile (13-19 U/L)	4 th Quartile (>19 U/L)		
No	28	29	29	29		50	35	49	44		
Age (yr)	53.4±11.6	53.4±9.1	54.8±9.3	54.2±9.3	0.63	52.0±8.9	53.9±7.6	54.9±8.8	56.4±6.9	<0.01	
Education (%) [*]					0.68					0.80	
≤Elementary school	10.7	13.8	13.8	17.2		62.0	71.4	69.4	75.0		
Middle school	10.7	3.4	6.9	0.0		26.0	20.0	24.5	20.4		
≥High school	78.6	82.8	79.3	82.8		12.0	8.6	6.1	4.6		
Alcohol (%)					0.02					0.17	
Non-drinker	46.4	51.7	34.5	20.7		90.0	80.0	85.7	77.3		
Drinker	53.6	48.3	65.5	79.3		10.0	20.0	14.3	22.7		
Smoking (%) [*]					<0.01					0.81	
Non-smoker	35.7	17.2	6.9	3.5		98.0	94.3	93.9	95.4		
Ex-smoker	28.6	34.5	37.9	10.3		0.0	0.0	2.0	2.3		
Current-smoker	35.7	48.3	55.2	86.2		2.0	5.7	4.1	2.3		
BMI (kg/m ²)	22.0±2.3	23.4±2.4	24.5±3.0	23.4±3.3	0.03	23.7±2.9	24.0±2.7	24.1±3.4	24.9±3.1	0.06	
Regular exercise (%) [*]					0.68					0.69	
≥3 times per week	10.7	13.8	13.8	17.2		18.0	14.3	20.4	11.4		
1 to 2 times per week	10.7	3.4	6.9	0.0		12.0	8.6	6.1	4.5		
Never	78.6	82.8	79.3	82.8		70.0	77.1	73.5	84.1		
Salty food preference (%) [*]					0.92					0.13	
Hasty	14.3	10.4	17.2	6.9		26.0	11.4	18.4	29.5		
Moderate	50.0	58.6	48.3	55.2		40.0	57.2	51.0	27.3		
favorite	35.7	31.0	34.5	37.9		34.0	31.4	30.6	43.2		
Family history of HTN (%)	14.3	13.8	20.7	17.2	0.61	28.0	22.9	12.2	9.1	<0.01	
SBP (mmHg)	126.7±5.5	127.1±7.0	124.6±5.1	123.8±5.5	0.02	123.2±6.4	126.4±5.6	126.4±7.0	126.3±5.7	0.02	
DBP (mmHg)	79.6±4.4	80.4±4.7	81.5±4.6	80.3±4.2	0.38	79.7±3.9	79.3±4.5	79.2±5.5	79.2±4.8	0.64	

GGT: gamma-glutamyltransferase, BMI: body mass index, HTN: hypertension, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure
^{*} p-trend means p-value.

2. 기반조사 시 혈청 GGT와 인구학적, 건강행태 및 임상변수간 관련성

연령과 혈청 GGT간의 관련성은 여자에서만 관찰되었으며 음주율 및 흡연율과 혈청 GGT간의 관련성은 남자에서만 관찰되었다 (Table 2). 체질량지수는 남녀 모두에서 혈청 GGT수준에 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다. 그러나 교육수준, 규칙적 운동빈도, 소금섭취 선호도는 남녀 모두에서 혈청 GGT와 관련성이 없었다. 한편 여자에서 혈청 GGT가 높을수록 고혈압 가족력의 빈도가 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 수축기혈압의 경우 혈청 GGT수준이 높을수록 남자에서는 유의하게 감소하였으나, 여자에서는 유의하게 증가하는 양상을 보였으며 이완기혈압의 경우 남녀모두에서 혈청 GGT수준과 관련성을 보이지 않았다.

3. 혈청 GGT범위와 고혈압 발생률간의 관련성

고혈압 전단계에 속하였던 293명중 추적조사 시 고혈압이 발생한 사람은 83명(28.3%), 정상 혈압으로 회복된 사람

은 70명(23.9%), 그리고 고혈압 전단계를 유지한 사람은 140명(47.8%)였다 (Figure 1). 기반조사 시 혈청 GGT 4분위수에 따른 5년간 고혈압 발생률을 살펴 보면, 혈청 GGT 수치가 가장 낮은 1분위수군을 기준으로 하였을 때 남자에서는 혈청 GGT 수준에 따라서 고혈압 발생 상대위험도가 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다 (Table 3). 그러나 여자에서는 2분위수군, 3분위수군, 4분위수군의 5년 간 고혈압 발생 상대위험도가 각각 2.9, 2.6, 3.1로 정상 범위 내 아주 낮은 혈청 GGT수준부터 고혈압 발생률이 증가하는 양상을 보였다 (p for trend<0.01). 연령, 교육수준, 체질량지수, 흡연량, 음주량, 규칙적 운동량, 소금섭취 선호도, 고혈압 가족력을 보정한 후에는 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 관련성이 3.7, 3.6, 6.0으로 더 강력하여졌다 (p for trend<0.01). 또한, 비음주군만으로 한정시켰을 때에도 5년간 고혈압 발생 상대위험도가 각각 5.7, 3.0, 4.3으로 혈청 GGT는 고혈압 발생률과 유의한 관련성을 보였다 (p for trend=0.03). 음주자의 경우 여자 중 음주자의 비율이 16.3%로 표본크기가 너무 작아 따로 분석은 불가능하였다. 혈청 GGT의 결과와 비교하여 볼 때, 혈청 ALT의 경우 정상

Table 3. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for incidence of hypertension (HTN) during the follow-up periods by quartiles of baseline serum gamma-glutamyltransferase (GGT) levels

Sexr	Serum GGT quartiles				p for trend
	1 st Quartile (<17 U/L)	2 nd Quartile (17-23 U/L)	3 rd Quartile (24-46 U/L)	4 th Quartile (>46 U/L)	
Male					
Case/N (HTN %)	6/28 (21.4%)	8/29 (27.6%)	6/29 (20.7%)	5/29 (17.2%)	
Crude RR	1.0	1.3	1.0	0.8	0.57
Adjusted RR*	1.0	(0.5-3.2)	(0.4-2.6)	(0.3-2.3)	0.19
Adjusted RR [†]	1.0	(0.3-4.9)	(0.1-1.9)	(0.1-2.4)	0.19
	(<9 U/L)	(9-12 U/L)	(13-19 U/L)	(>19 U/L)	
Female					
Case/N (HTN %)	7/50 (14.0%)	14/35 (40.0%)	18/49 (36.7%)	19/44 (43.2%)	
Crude RR	1.0	2.9	2.6	3.1	<0.01
Adjusted RR*	1.0	(1.3-6.4)	(1.2-5.7)	(1.4-6.6)	<0.01
Adjusted RR [†]	1.0	(1.2-10.9)	(1.3-10.1)	(2.0-17.9)	<0.01
	(<9 U/L)	(9-12 U/L)	(13-19 U/L)	(>19 U/L)	

* Adjusted for age, education, body mass index, alcohol intake, cigarette smoking, exercise, salt intake and family history of hypertension.

[†] Additional adjustment for serum alanine aminotransferase.

범위뿐만 아니라 전 범위에 걸쳐서 남녀 모두에서 고혈압 발생률과 유의한 관련성을 보이지 않았으며 혈청 GGT를 추가로 보정한 후에도 유의한 관련성은 관찰되지 않았다 (Table 4). 혈청 GGT의 경우 혈청 ALT에 대하여 추가로 보정한 후에도 비슷한 결과를 보였다.

고찰

본 코호트 연구 결과 고혈압 전단계 여자에서 기반조사 시 혈청 GGT농도가 높을수록 향후 고혈압 발생률이 증가하였는데 특히 정상 범위의 낮은 혈청 GGT농도부터 뚜렷한 관련성을 보였다. 주로 정상 혈압군으로 구성된 기존 코호트 연구의 연구대상자들에서 혈청 GGT 농도에 따른 고혈압 발생 비교위험도는 2배를 넘지 않는 정도인데 비하여, 본 연구에서는 여자 고혈압 전단계군에서의 고혈압 발생 비교위험도는 3~6배 정도로 훨씬 높은 위험도의 증가가 있었다 [9,11,12]. 이러한 경향성은 비음주군에서도 유사하게 관찰되었다. 따라서 여자에서는 정상 혈압군, 고혈압 전단

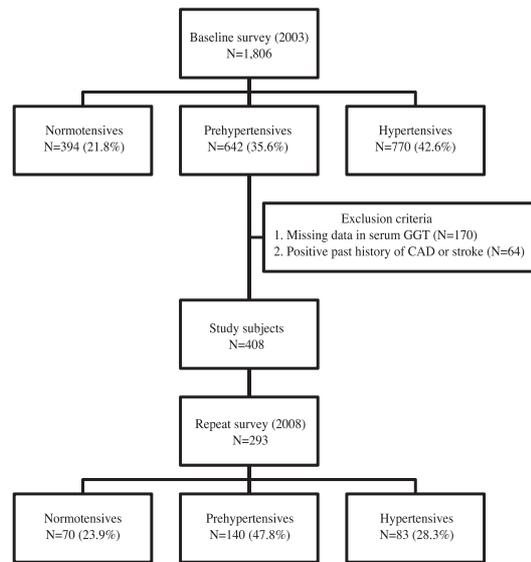


Figure 1. Frame of study design.

The number of final study subjects is 293 and follow-up rate is 71.8%. During the 5-year follow-up period, 28.3% of the prehypertensives developed hypertension. GGT : gamma-glutamyltransferase, CAD : coronary artery disease

Table 4. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for incidence of hypertension (HTN) during the follow-up periods by quartiles of baseline serum alanine aminotransferase (ALT) levels

Sexr	Serum ALT quartiles				p for trend
	1 st Quartile (<34 U/L)	2 nd Quartile (34-37 U/L)	3 rd Quartile (38-46 U/L)	4 th Quartile (>46 U/L)	
Male					
Case/N (HTN %)	4/30 (13.3%)	11/28 (39.3%)	6/28 (21.4%)	4/29 (13.8%)	
Crude RR	1.0	3.0	1.6	1.0	0.66
Adjusted RR*	1.0	(1.1-8.2)	(0.5-5.1)	(0.3-3.8)	0.18
Adjusted RR [†]	1.0	(0.8-14.6)	(0.1-3.6)	(0.1-2.9)	0.18
	(<30 U/L)	(30-34 U/L)	(35-39 U/L)	(>39 U/L)	
Female					
Case/N (HTN %)	8/39 (20.5%)	19/54 (35.2%)	11/39 (28.2%)	20/46 (43.5%)	
Crude RR	1.0	1.7	1.4	2.1	0.06
Adjusted RR*	1.0	(0.8-3.5)	(0.6-3.1)	(1.1-4.3)	0.11
Adjusted RR [†]	1.0	(0.7-5.5)	(0.4-3.9)	(1.0-7.7)	0.42
	(0.7-5.1)	(0.4-3.4)	(0.7-6.0)		

* Adjusted for age, education, body mass index, alcohol intake, cigarette smoking, exercise, salt intake and family history of hypertension.

[†] Additional adjustment for serum gamma-glutamyltransferase.

계군 모두에서 정상 범위 내 혈청 GGT가 고혈압 발생을 예측할 뿐만 아니라 비록 연구대상자, 연구방법의 차이는 있었지만 고혈압 전단계군에서 더욱 예측력이 높다고 해석할 수 있을 것이다. 반면에 혈청 GGT결과와의 비교를 위하여 혈청 GGT보다 더 간 특이 효소라고 알려진 혈청 ALT와 고혈압 발생률의 관련성을 살펴 본 결과 남녀 모두에서 정상 범위 내 혈청 ALT와 고혈압 발생률간 관련성이 없었다.

한편 본 연구에서는 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 관련성은 여자에서만 관찰되었고 남자에서는 어떠한 관련성도 보여주지 않았다. 주로 정상 혈압군으로 구성된 기존 코호트 연구결과들은 남녀에 대한 층화를 시행하지 않은 연구들이 대부분이었으므로 본 연구와 같이 남녀간에 다른 경향성이 다른 연구에서도 보이는지에 대하여는 명확하지 않다. 그러나 남자만을 대상으로 하거나 층화분석을 시도한 연구결과들을 보면 일관된 결과를 보이지 않았다. 예를 들면 남자 근로자만을 대상으로 한 코호트 연구에서는 정상 범위 내 혈청 GGT가 수축기혈압 및 이완기혈압의 변화량 및 고혈압 발생률간 관련성을 보였으나 [11], 여자와는 달리 남자에서는 정상범위 내 혈청 GGT와 고혈압 유병률간에 관련성이 관찰되지 않은 단면연구도 존재하였다 [20]. 고혈압 전단계군과 고혈압군 사이에 혈청 GGT에 유의한 차이가 없어서 혈청 GGT의 유용성이 고위험군에서는 제한적인 가능성을 시사하였던 연구도 남자만을 대상으로 한 연구였다 [14]. 이러한 결과를 종합하여 볼 때 정상 혈압군, 고혈압 전단계군 모두에서 남자보다 여자에서 혈청 GGT가 고혈압 발생을 더욱 잘 예측할 것이라고 해석할 수 있을 것이다.

현재는 알지 못하는 어떠한 생물학적인 기전의 차이로 인하여 혈청 GGT가 여자에서만 고혈압과 관련성을 보였을 가능성도 있으나 남자들의 혈청 GGT치 분포가 여자에 비하여 매우 높다는 점이 이러한 연구결과에 일차적으로 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. 즉, 남자의 혈청 GGT의 4분위수 범위를 여자의 혈청 GGT 4분위수 범위와 비교하면 여자의 첫 번째 절단수치가 정상 범위 내에서도 아주 낮은 값이나 남자의 첫 번째 절단수치는 여자의 세 번째 절단수치와 유사하였다. 여자에서 혈청 GGT와 고혈압간의 관련성을 보면 2분위수부터 고혈압 발생 위험이 3배정도로 급격하게 상승하고 그 이상에서는 증가하기는 하나 그 상승의 폭이 작은 것은 볼 수 있는데 이러한 용량-반응관계를 보이는 경우, 참조군의 혈청 GGT가 남자와 같이 높을 경우 참조군의 고혈압 발생률이 높아져서 관련성의 크기를 약화시키게 된다. 선행연구들에서 왜 남자에서 혈청 GGT와 고혈압간의 관련성에 대한 결과가 일관성이 부족하였는가에 대한 설명도 이러한 혈청 GGT분포의 차이로 해석이 가능

할 것으로 추정되는데 흥미롭게도 남자에서 뚜렷한 관련성을 보인 연구에서는 참조군의 혈청 GGT가 본 연구의 여자들의 혈청 GGT와 유사하게 낮았으나 [11], 관련성을 보이지 않은 연구에서는 본 연구의 남자대상자보다 높은 혈청 GGT분포를 보였다 [20]. 본 연구대상자 남자 중에서는 여자들의 참조군과 같이 혈청 GGT가 매우 낮은 사람들의 숫자가 작아 낮은 혈청 GGT를 가지는 참조군의 설정이 불가능하였으나 향후 혈청 GGT에 대한 역학연구에서는 이러한 점이 반드시 고려되어야 할 것으로 생각된다.

또한 현재 알고 있는 지식 내에서 정상 범위내의 혈청 GGT가 어떠한 기전으로 고혈압 발생에 관여하는지도 분명하지 않으나 최근 몇 가지 가설들이 제기되고 있다. 첫째, 혈청 GGT가 지방간과 관련된 인슐린 저항성의 지표로써 고혈압을 포함한 여러 질환들의 발생을 예측한다는 것이고 [21,22], 둘째, 산화 스트레스의 지표로써 혈청 GGT가 심혈관 질환들과 관련성을 가진다는 관점이다 [23,24]. 마지막으로 최근에 혈청 GGT가 다양한 환경오염물질 폭로지표로써 다양한 질환을 예측할 수 있다는 가능성도 제시되고 있다 [25,26]. 본 연구결과를 볼 때 여자에서 관찰된 혈청 GGT와 고혈압 발생간의 관련성이 음주나 간 기능 이상으로는 잘 설명되지 않는다는 것을 의미하므로 첫 번째 설명보다는 두 번째 혹은 세 번째 설명이 더욱 가능성이 있을 것으로 추정된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 첫째, 본 연구는 전체적인 추적조사율이 71.8%였으며 추적조사 탈락자와 최종 연구대상자간 성별, 연령, 교육수준, 흡연율 등에 유의한 차이가 있었다. 그러나 본 연구는 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 관련성을 보고자 하는 연구로써 연구대상자의 대표성이 연구결과 해석에 큰 영향을 미칠 것으로 보기 힘들 것으로 추정된다. 둘째, 한 시점에 2회 측정된 혈압의 평균을 이용해서 고혈압을 진단하였기 때문에 일반적인 역학조사와 마찬가지로 측정 오차 및 개인의 평상 시 혈압상태의 미반영으로 인한 고혈압 진단 오류가 발생하였을 가능성이 있다. 그러나 이러한 비차별 분류오류 (non-differential misclassification) 로 인한 결과는 연관성의 크기를 약화시키기 때문에 실질적으로 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 용량-반응관계는 더욱 클 것이라 예상된다. 셋째, 여자에 비해 남자의 연구대상자의 숫자가 작고 혈청 GGT범위가 높아서 남자에서는 정상 범위 내 낮은 수준의 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 관련성을 정확하게 평가하기는 어려움이 있었다. 향후 좀 더 많은 표본크기를 가진 코호트 연구에서 정상 범위 내 혈청 GGT와 고혈압 발생률간의 관련성을 정상범위 내 낮은 수준에서부터 나타나는지를 연구할 필요가 있을 것이다.

고혈압 진단계군은 심혈관 질환 위험인자인 고지혈증, 비만, 당뇨를 동반할 위험이 정상 혈압군에 비해 높을 뿐만 아니라, 염증 지표 역시 정상 혈압군에 비해 높으며, 향후 심혈관 질환 합병증 발생 위험도 정상 혈압군에 비하여 약 2배 정도 높은 것으로 보고되고 있다 [27-29]. 따라서 고혈압 발생 고위험군인 고혈압 진단계를 효과적으로 관리하지 않는다면 추후에 고혈압뿐 아니라 그로 인한 심혈관 질환 합병증으로 인해 사회적, 경제적으로 중요한 공중 보건학적 문제가 될 것이다. 그러므로 정상 범위 내 혈청 GGT수준이 높을수록 고혈압 발생위험도가 높아진다는 본 연구 결과를 볼 때 고혈압 진단계군 중에서도 고혈압 발생 가능성이 높은 집단을 선별하는 데 혈청 GGT검사가 도움이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572.
- Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. *The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III) 2005: Health Examination*. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2006. (Korean)
- Winegarden CR. From "prehypertension" to hypertension? Additional evidence. *Ann Epidemiol* 2005; 15(9): 720-725.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358(9294): 1682-1686.
- Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991; 17(1): 22-27.
- Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: The ATTICA Study. *Heart Vessels* 2008; 23(2): 96-103.
- Teschke R, Brand A, Strohmeyer G. Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 75(3): 718-724.
- Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1358-1366.
- Ikai E, Honda R, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: A possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8(2): 95-100.
- Lee DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR Jr. Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure. A four year follow-up study. *Ann Epidemiol* 2002; 12(2): 90-96.
- Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: Evidence from the Western New York study. *Hypertension* 2005; 46(5): 1186-1193.
- Shankar A, Li J. Association between serum gamma-glutamyltransferase level and prehypertension among US adults. *Circ J* 2007; 71(10): 1567-1572.
- Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Kusunoki T, Otsuka N, Miki T. Association between serum gamma-glutamyl transferase level and prehypertension among community-dwelling men. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216(3): 213-221.
- Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132(2): 318-326.
- Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H. Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity and blood pressure in middle-aged male and female non-drinkers. *J Hum Hypertens* 1990; 4(6): 609-614.
- Ikai E, Noborizaka Y, Tsuritani I, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension in non-drinkers: A possible role of fatty liver in the pathogenesis of obesity related hypertension. *Obes Res* 1993; 1(6): 469-474.
- Yamada Y, Ikai E, Tsuritani I, Ishizaki M, Honda R, Ishida M. The relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension: Common in drinkers and nondrinkers. *Hypertens Res* 1995; 18(4): 295-301.
- Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Persistent elevation of liver function enzymes within the reference range is associated with increased cardiovascular risk in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2007; 56(6): 792-798.
- Kim DJ, Noh JH, Cho NH, Lee BW, Choi YH, Jung JH, et

- al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 2005; 22(9): 1134-1140.
21. Yokoyama H, Hirose H, Moriya S, Saito I. Significant correlation between insulin resistance and serum gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GTP) activity in non-drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(8 Suppl): 91S-94S.
 22. Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1419-1422.
 23. Simao AN, Dichi JB, Barbosa DS, Cecchini R, Dichi I. Influence of uric acid and gamma-glutamyltransferase on total antioxidant capacity and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition* 2008; 24(7-8): 675-681.
 24. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004; 38(6): 535-539.
 25. Lee DH, Jacobs DR Jr. Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of exposure to various environmental pollutants? *Free Radic Res* 2009; 43(6): 533-537.
 26. Lee DH, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Can persistent organic pollutants explain the association between serum gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia* 2008; 51(3): 402-407.
 27. Chrysoshoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004; 17(7): 568-573.
 28. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2113-2118.
 29. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119(2): 133-141.