

성인 여성에서 혈중 Gamma-glutamyltransferase(γ -GT)와 고혈압 관련성

공은희

고신대학교 의과대학 가정의학과학교실

Relation with Serum Gamma-glutamyltransferase and Hypertension in Healthy Women

Eun-Hee Kong

Department of Family Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the effect of serum gamma- glutamyltransferase(γ -GT) on hypertension in healthy women.

Methods: A total of 495 women over 20 years of age were selected for this study who visited a health promotion center from January, 2008 to July, 2009. Patients with HBs Ag (+) or anti-HCV Ab (+) and those currently on medication that could affect hepatic function were excluded. The subjects' history of illness, their present health and medication status were examined through a doctor's history taking. Also, basic physical examinations and laboratory tests were performed on these subjects.

Results: Classifying the serum γ -GT into quartiles, as the γ -GT classification stage increased, there was an increase in age, alcohol drinking, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, low density lipoprotein, triglyceride, fasting glucose, homocystein, high sensitivity C-reactive protein.(P for trend<0.05) When odds ratio(95% CI) for hypertension in the highest quartile of γ -GT was compared to that of the lowest quartile, there was an increased risk of hypertension with an odds ratio of 2.7(95% CI, 1.1~6.2).

Conclusion: This study showed that the risk of hypertension was increased according to serum γ -GT, even though the variable index affecting cardiovascular diseases was adjusted.

Key words : Hypertension, gamma-glutamyltransferase(γ -GT), women

서 론

Gamma-glutamyltransferase(γ -GT)는 과도한 알코올 섭취의 표지자로서, 특히 간에 많이 분포하여 간세포에 손상을 주는 인자들에 의해 증가하며,¹⁻⁴⁾ 세포 외막에 있는 효소로서 세포 내의 항산화작용에 중요한 역할을 한다. 간세포가 산화스트레스를 받으면 간세포막에 존재하는 γ -GT가 세포 밖에 존재하는 글루타티온을 분해하여 세포 내에 필요한 가용 아미노산을 얻게 되는데, 간질환이나 알코올섭취, 약물 등에 의해 자유라디칼이 증가되

면 글루타티온이 고갈되고 이를 보상하기 위해 γ -GT 합성이 증가한다.^{4,5)} 정확한 기전은 밝혀지진 않았지만, 심혈관 질환과 당뇨병의 위험인자인 산화스트레스^{5,6)}와 비알콜성지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^{4,7)}과 혈중 γ -GT의 연관성에 대해 몇몇 연구들에서 보고되었다. 최근 다수의 연구에 따르면 혈중 γ -GT는 심혈관질환의 위험인자와 밀접한 관계가 있으며⁸⁻¹⁰⁾ 일부 연구에서는 혈중 γ -GT가 심혈관질환이나 뇌혈관질환의 발생에 독립적인 위험인자로 작용한다고 보고하고 있다.¹¹⁾

혈중 γ -GT는 기본적인 검사의 필수항목으로 포함되어 많이 측정되고 있으나, 단지 간기능 이상이나 알코올 섭취의 지표로만 해석하는 경우가 많았다. 혈중 γ -GT의 상승과 고혈압의 연관성에 대하여는 기존에 우리나라 남

교신저자 : 공은희
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 가정의학과학교실
Tel : 051-990-6155
E-mail: eh-kong@kosin.ac.kr

성을 대상으로 한 대규모 연구결과가 있었으나,¹²⁾ 한국의 문화적 환경속에서 남성에 비해 알코올 노출 및 섭취 빈도가 상대적으로 적은 여성을 대상으로 연구된 것은 없었다. 이에 저자는 한 대학병원에서 실시하였던 건강검진 자료를 분석하여 성인 여성에서 혈중 γ -GT와 고혈압의 관련성을 알아보고자 하였다.

연구 대상과 방법

1. 연구 대상

이 연구는 2008년 1월부터 2009년 7월까지 건강검진을 위해 한 대학병원의 건강증진센터를 방문한 20세 이상의 성인 여성 중, 갑상선 질환이나 심부전 등 간 기능에 영향을 줄 수 있는 질환을 가진 경우, 간 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하는 경우, HBs Ag 양성, Anti-HCV Ab 양성, aspartate aminotransferase(AST) 60 IU/L 이상, alanine aminotransferase(ALT) 60 IU/L 이상, 간초음파 검사 결과에서 이상소견이 있는 경우, 그리고 혈중 백혈구 수 $10,000/\text{mm}^3$ 이상으로 염증성 질환 및 상태가 의심되는 경우를 제외한 495명의 여성을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

의사의 예진을 통해 대상자들의 과거 병력과 현재 병력, 현재 주당 40 g 이하의 음주력, 현재 흡연력, 그리고 현재 복용 중인 약물에 대해 조사하였다. 기본적인 신체 검사와 검사실 검사를 위한 채혈은 측정 전 최소 12시간 이상 금식을 하도록 한 후, 다음 날 오전에 시행하였다. 신체 계측으로는 신장과 체중을 측정하였고, 체질량지수는 Quetelet Index를 이용하여 체중(kg)을 신장(m^2)으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 직립자세에서 늑골 최하단 부위와 장골능 최상단 부위의 중간 지점에 줄자를 대고, 가볍게 숨을 내쉬게 한 상태에서 0.1 cm까지 측정하였다. 혈압은 대상자가 최소 10분 이상 안정을 하도록 한 후, 앉은 자세에서 자동혈압측정기(OMRON T5-M, OMRON Corp., Japan)를 이용하여 측정하였다. 채혈한 혈액은 3시간 내 검사실로 보내 AST, ALT, γ -GT 등을 분석하였다. 고혈압은 JNC 7 분류기준¹³⁾에 따라 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우 또는 현재 고혈압 약물을 복용 중인 경우로 정의하였고, 혈중 γ -GT는 사분위수를 이용하여 4군으로 나누어 분석하였다.

3. 통계분석

대상자의 측정치는 평균±표준편차로 표기하였으며, 고혈압군과 정상혈압군의 변수들의 통계학적인 차이는 t-test를 이용하여 비교하였다. 혈중 γ -GT의 사분위 그룹에 따라 건강행태와 혈압, 심혈관 질환과 관련된 혈액 및 생화학지표의 추세분석은 카이제곱검정(Chi-square test)의 선형 대 선형 결합을 이용하였다. 혈중 γ -GT의 사분위 그룹별로 고혈압에 영향을 주는지를 분석하기 위해 여러 가지 인자들에 대해 단변량 분석을 먼저 시행한 후 의미 있게 나온 변수들 중에서 혼란 변수들을 고려해 다변량 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하여 교차비를 산출하였다. 분석에 사용한 통계프로그램은 PASW statistics (version 17.0)이었고, 통계적 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적인 특성

연구 대상자 여성 495명 중 정상혈압군의 평균 연령은 34.3 ± 7.0 세, 혈중 γ -GT의 평균값은 13.8 ± 9.0 U/L이었으며, 고혈압군의 평균 연령은 55.0 ± 12.5 세, 혈중 γ -GT의 평균값은 19.9 ± 13.3 U/L이었다. 이 외에도 현재 주당

Table 1. General characteristics of subjects.

Variables	Normotensive (n=459)	Hypertensive (n=36)	P value*
Age (yr)	34.3± 7.0	55.0±12.5	<0.001
Current smoker (%)	11 (2.4%)	0 (0.0%)	0.327 [†]
Alcohol drinking (%)	245 (53.4%)	31 (86.1%)	<0.001 [†]
Body mass index (kg/m^2)	21.8± 2.4	24.6± 2.1	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	116.7±10.1	142.1± 3.7	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.1± 7.7	93.3± 4.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	183.8±32.5	198.1±56.2	0.018
HDL-cholesterol (mg/dl)	57.3±11.8	52.3± 7.4	0.012
LDL-cholesterol (mg/dl)	109.6±30.8	121.6±50.4	0.034
Triglyceride (mg/dl)	87.1±36.4	121.1±34.7	<0.001
Alkaline phosphatase (U/L)	50.9±14.8	51.7±12.8	0.721
γ -GT (U/L)	13.8± 9.0	19.9±13.3	<0.001
Blood urea nitrogen (mg/dl)	11.7± 2.8	15.6± 4.3	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.8± 0.1	0.9± 0.1	0.021
Fasting glucose (mg/dl)	85.4±12.3	91.6±14.8	0.004
Homocystein (uM/L)	13.6± 2.4	15.1± 1.8	<0.001
High sensitivity C-reactive protein(mg/dl) [‡]	0.1± 0.1	0.1± 0.0	0.018

*P values by t-test(continuous variables).

[†]P values by χ^2 -test(categorical variables).

[‡]Values have been analysed after log-transformation.

Table 3. Odds ratio(95% confidence interval) for hypertension by γ -GT groups.

	γ -GT (U/L)				P for trend
	≤ 9 (n=160)	$9 < \gamma$ -GT ≤ 11 (n=110)	$11 < \gamma$ -GT ≤ 16 (n=115)	> 16 (n=110)	
Model 1*	1	1.1 (1.0~3.2)	1.7 (1.0~3.5)	2.2 (1.1~7.4)	0.004
Model 2†	1	1.1 (1.0~7.1)	1.2 (1.0~8.4)	2.3 (1.1~8.1)	0.001
Model 3‡	1	1.1 (1.0~4.2)	2.0 (1.2~9.6)	2.7 (1.1~6.2)	0.001

*Model 1: adjustment for alcohol intake; †model 2: model 1 with additional adjustment for total cholesterol, triglyceride and fasting glucose; ‡model 3: model 2 with additional adjustment for hs-CRP and homocystein.

Table 2. Mean of selected covariates by level of γ -GT in women.

Covariates	γ -GT (U/L)				P for value*
	≤ 9 (n=160)	$9 < \gamma$ -GT ≤ 11 (n=110)	$11 < \gamma$ -GT ≤ 16 (n=115)	> 16 (n=110)	
Age (yr)	33.5±5.6	36.0±9.6	36.2±9.4	38.6±12.0	<0.001
Current smoker (%)	0(0.0%)	6(5.5%)	5(4.3%)	0(0.0%)	0.769
Body mass index (kg/m ²)	21.4±2.2	21.9±2.6	21.9±1.9	23.2±2.8	<0.001
High sensitivity C-reactive protein (mg/dl)†	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	<0.001

*P values for trend were obtained by Chi-square test for linear by linear association.

†Values have been analysed after log-transformation.

40 g 이하의 음주력, 현재 흡연력, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 총콜레스테롤, 고밀도지질단백, 저밀도지질단백, 중성지방, alkaline phosphatase, 혈중요소질소 및 크레아티닌, 공복혈당, 호모시스테인, 고감도 C-반응성단백질(hs-CRP) 등의 일반적 특성을 관찰하였다.(Table 1.)

2. 혈중 γ -GT 사분위수에 따른 생활습관 및 심혈관 관련 지표의 차이

연구 대상자들을 혈중 γ -GT의 사분위수에 따라 네 군으로 분류하였을 때 현재 흡연력만 혈중 γ -GT 분류단계에 따른 유의한 차이가 없었다. 고밀도지질단백질은 혈중 γ -GT가 상승할수록 유의하게 감소하였다.(P for trend<0.05)(Table 2.) 그러나 연령, 현재 음주력, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 총콜레스테롤, 저밀도지질단백질, 중성지방, 공복혈당, 호모시스테인, 고감도 C-반응성단백질은 혈중 γ -GT가 상승할수록 유의하게 증가하였다.(P for trend<0.05)(Table 2.)

3. 고혈압에 대한 혈중 γ -GT의 영향

혈중 γ -GT가 고혈압에 미치는 영향을 분석하기 위해, 혈중 γ -GT를 사분위수에 따른 네 군으로 나누어 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 현재 음주력, 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 고감도 C-반응성단백질, 호모시스테인을 통제하였을 때 혈중 γ -GT가 가장 높은 군이 가장 낮은 군에 비해 고혈압 위험이 2.7배(95% CI, 1.1~6.2) 증가하였다.(Table 3.)

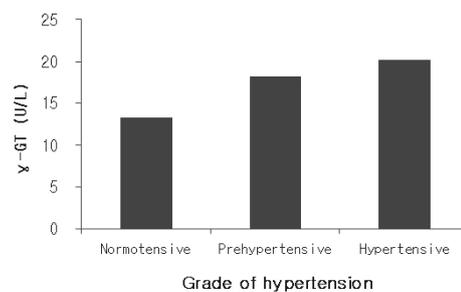


Fig. 1. Level of gamma-glutamyltransferase(γ -GT) according to grade of hypertension.

4. 혈압 분류에 따른 혈중 γ -GT의 차이

연구 대상자의 현재 병력과 혈압을 이용하여 JNC 7 분류기준에 따라 정상혈압, 전단계고혈압과 고혈압의 3군으로 분류하고 각 군에서 혈중 γ -GT의 평균치를 비교하였을 때, 고혈압군에서 혈중 γ -GT가 가장 높았으며, 각 군 간에 유의한 차이가 있었다. (P<0.05)(Fig. 1)

고 찰

이 연구에서 여성의 혈중 γ -GT가 가장 높은 군에서 고혈압의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 기존의 연구에서 심혈관계 질환의 여러 위험 인자에 해당하는 체질량지수, 운동, 중성지방, 총콜레스테롤과 공복혈당이 혈중 γ -GT와 관련이 있었다는 보고가 있었으며,^{8,9)} 이 연구에서도 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당과 관련

있었다. 하지만, Nilssen 등¹⁴⁾은 여성에서 혈중 γ -GT와 혈압간에 약한 양의 상관관계를 나타내었으나, 남성에서는 이러한 관련성이 없다고 하였다. Yamada 등¹⁵⁾은 음주자에서만 혈중 γ -GT가 고혈압의 유병률과 관련이 있을 뿐, 비음주자에서는 관련이 없었다고 하였다. 그러나 Stranges 등¹⁶⁾이 혈중 γ -GT가 정상인 사람들을 대상으로 한 연구에서 알코올 섭취에 관계없이 혈중 γ -GT가 고혈압의 발생과 상관관계가 있었고, 그 상관관계는 음주자보다 비음주자에서 더 강한 것으로 보고하였다. 이 연구에서도 알코올 섭취와는 독립적으로 여성의 혈중 γ -GT가 높을수록 고혈압의 위험이 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 대상자의 연령이나 인종, 분석방법의 차이에 기인한 것으로 생각한다. 또 다른 연구에서는 혈중 γ -GT가 커피섭취량과 관련이 있다고 보고 하였으며,¹⁷⁾ 또한 과체중이나 복부비만인 사람에서 혈중 γ -GT는 고혈압 발생의 예측인자라고 하였다.¹⁶⁾ 남성만을 대상으로 했던 국내의 한 연구에서는 혈중 γ -GT가 30 IU/L 이상인 경우, 30 IU/L 미만인 경우에 비해 고혈압의 유병률이 높았으며, 이러한 현상은 음주자에서만 나타났다고 하였다.¹²⁾ 그러나 이 연구에서는 최고 사분위수에 속하는 여성의 혈중 γ -GT가 16 IU/L 초과인 경우가 최저 사분위수에 속하는 경우인 9 IU/L 이하에 비해 음주를 통제하였을 때, 고혈압의 발생위험이 2.2배(95% CI, 1.1~7.4) 증가하는 것으로 나타나, 이러한 결과가 음주와는 무관한 것으로 보인다.

혈중 γ -GT가 증가하는 것은 간세포에 부하되는 산화 스트레스가 중요한 기전으로 작용하며,^{4,5)} 산화 스트레스는 심혈관계 질환, 당뇨병, 비만, 운동부족, 흡연, 지질대사 이상 등에서도 혈중 γ -GT의 상승과 관련성이 있는 것으로 알려져 있을 뿐 아니라,^{4,8,9)} 혈중 γ -GT는 염증인자인 섬유소원이나 C-반응성단백질과 관련이 있다는 보고도 있다.¹⁵⁾ 이러한 기전으로 혈중 γ -GT가 고혈압 발생에 영향을 주는 것을 설명할 수도 있겠으나, 아직까지 혈중 γ -GT와 고혈압의 관계를 명확하게 설명할 수 있는 기전은 밝혀져 있지 않다.

이 연구의 제한점은 대상자가 일반적인 우리나라 여성을 대표하지 못한다는 것이다. 건강검진을 위해 건강증진센터에 방문한 사람들을 대상으로 하였기 때문에 누구보다 스스로의 건강상태에 대해 관심이 높은 사람일 가능성이 높아, 이 연구결과를 일반 여성 모두에게 확대 적용하는 데 주의가 필요하다. 또한 이 연구는 단면연구이기 때문에 혈중 γ -GT와 고혈압의 인과관계를 추론할 수

없다는 제한도 있다.

결 론

이 연구에서는 심혈관계에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 통제하고도 여성에서 혈중 γ -GT가 가장 높은 군에서 고혈압의 위험이 증가함을 보여주었다. 따라서 혈중 γ -GT가 증가한 현상을 간기능 이상이나 알코올 섭취와 관련하여 해석하는데 국한하지 말고 고혈압의 위험도 증가할 수 있다는 점을 고려해야 할 것이다. 또한 향후에는 혈중 γ -GT와 고혈압의 관련성을 설명할 수 있는 기전에 대한 연구도 이루어져야 할 필요가 있다.

참고문헌

- 1) Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HJ : gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11:586-592, 1994
- 2) Takahashi Y, Oakes SM, Williams MC, Takahashi S, Miura T, Joyce-Brady M : Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyl transferase gene expression in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 143:388-396, 1997
- 3) Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE : Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem* 276:3798-3804, 2001
- 4) Whitfield JB : Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38:263-355, 2001
- 5) Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR, Jr : Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 38:535-539, 2004
- 6) Emdin M, Pompella A, Paolicchi A : Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 112:2078-2080, 2005
- 7) Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG : Prospective study of serum gamma- glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 21:732-737, 1998
- 8) Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG : Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 142:699-708, 1995
- 9) Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA : Gamma- glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248:230-238, 2000
- 10) Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR, Jr : Gamma-glutamyltransferase and diabetes - a 4 year follow-up study. *Diabetologia*

46:359-364, 2003

- 11) Meisinger C, Doring A, Schneider A, Lowel H : Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 189:297-302, 2006
- 12) 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* 12:90-96, 2002
- 13) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003
- 14) Nilssen O, Forde OH, Brenn T : The Tromso Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 132:318-326, 1990
- 15) Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Ikai E, Yamaya H : Alcohol, high blood pressure, and serum gamma-glutamyl transpeptidase level. *Hypertension* 18:819-826, 1991
- 16) 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* 46:1186-1193, 2005
- 17) Kono S, Shintchi K, Imanishi K, Todoroki I, Hatsuse K : Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan. *Am J Epidemiol* 139:723-727, 1994