폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT와 심혈관계질환 위험요인 및 대사증후군과의 연관성

이 건 호

대구 가톨릭대학병원 가정의학과

= Abstract =

The Association between Serum GGT within
Normal Range and Cardiovascular Risk Factors,
Metabolic Syndrome of Premenopausal and Postmenopausal Women

Geon Ho Lee, M.D.

Department of Family Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, Korea

Objectives : This study was performed to investigate the association between serum gamma-glutamyltransferase (GGT) within normal range and cardiovascular risk factors, metabolic syndrome (MS) in Korean women.

Methods : Data were obtained from 550 premenopausal women & 882 postmenopausal women without hepatitis B, C, chronic liver disease, chronic renal disease in Daegu. Waist circumference, body mass index, mean systolic and diastolic blood pressure, lipid profile, uric acid, hsCRP, AST, ALT, GGT were obtained.

Results : Odds ratio of metabolic syndrome for quartiles of serum GGT within normal range showed increased trend in premenopausal and postmenopausal women. In premenopausal women, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, log hsCRP, uric acid were significantly increased according to quartiles of serum GGT within normal range. In postmenopausal women, total cholesterol, triglyceride, fasting glucose, log hsCRP, uric acid were significantly increased.

Conclusions : These findings suggest the possibility that elevated serum GGT within normal range was related with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in premenopausal women than postmenopausal women.

Key Words: gamma-glutamyltransferase, menopause, metabolic syndrome, cardiovascular risk factors

이 논문은 2008년 대구가톨릭대학교 신입교원 연구비 지원
교신저자: 이건호, 대구광역시 남구 대명4동 3065번지
대구 가톨릭대학병원 가정의학과
전화번호: 053-650-4125, Fax: FAX : 053-650-4122
E-mail: toloslee@cu.ac.kr
원고접수: 2009년 4월 7일, 1차 수정: 2009년 4월 17일
2차 수정: 2009년 5월 9일, 3차 수정: 2009년 6월 1일
4차 수정: 2009년 6월 22일, 원고채택: 2009년 6월 26일

서 론

2005년 국민건강 영양조사에 따르면 우리나라 성
인 여성에서 나이가 증가함에 따라, 특히 50대 이후
폐경기 여성에서 비만과 복부비만의 유병률이 급격히

증가하고 있는 것으로 나타나고 있고(보건복지부, 2005), 2007년 우리나라 사망원인 통계를 보면 남, 여 모두에서 뇌혈관질환 및 심장질환이 악성 신생물에 이어 2, 3위를 차지하고 있는 것으로 보고되고 있다(통계청, 2007).

심혈관계 질환은 여러 가지 생화학적 위험요소, 즉 콜레스테롤, 혈당, 요산, high sensitive C-reactive protein (hsCRP), gamma glutamyltransferase (GGT) 등이 강한 연관성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이중 혈청 GGT는 알콜성 간질환이나 간담도계 질환을 나타내는 지표로 임상적으로 이용되어 왔으며, 최근 들어 산화적 스트레스의 한 표지자로 제안되면서 임상적 의미가 확대되어 비만, 고지혈증, 대사증후군, 제 2형 당뇨병, 고혈압과 연관성을 가지는 것으로 보고되고 있다(Nilssen 등, 1990; Yamada 등, 1995; Daepfen 등, 1998; Whitfield, 2001; Nakanishi 등, 2004a; Ruttman 등, 2005; Kang 등, 2007). 몇몇 전향적인 연구에서 혈청 GGT는 알코올 섭취에 관계없이 심장질환, 고혈압, 뇌졸중, 제 2형 당뇨병 발생에 독립적인 위험요소로 밝혀졌다(Wannamethee 등, 1995; Perry 등, 1998; Jousilahti 등, 2000; Lee 등, 2003). 또한, 정상범위 내 혈청 GGT에서 정도의 혈청 GGT 상승은 대사증후군 및 심혈관계 질환의 위험요인과 연관성이 있다고 보고되고 있고(Lim 등, 2005), 염증지표중 하나인 hsCRP와 강한 연관성을 가진다는 보고되고 있다(Lee 등, 2005; Saijo 등, 2007).

여성의 경우 50대 이전에는 심혈관계 질환이 드물게 나타나며 60대가 되어서야 남성과 비슷한 발생률을 가진다(Carr, 2003). 이는 에스트로겐 부족이 심혈관계 질환의 증가에 기여하는 것으로 설명되어지고 있으며, 또한 에스트로겐 부족은 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL cholesterol)의 증가와 관련되어 있는 것으로 보고되고 있다(Matthews 등, 1994; Peters 등, 1999; Matthews 등, 2001; Torng 등, 2002; Kuh 등, 2005). 폐경기 여성에서 대사증후군은 폐경 전보다 약 60% 정도 증가하는 것으로 알려져 있다

(Park 등, 2003). 이는 나이의 증가와 함께 에스트로겐 부족이라는 호르몬 변화로 인해 인슐린 저항성과 복부비만이 증가하게 되어 생기는 것으로 생각된다(Despres, 1993; Eckel 등, 2005; Alberti 등, 2006).

혈청 GGT도 나이에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다(Puukka 등, 2006). 심혈관계 질환 및 대사증후군과 이에 연관된 표지자인 혈청 GGT는 폐경 전보다 폐경 후에 더 증가하는 양상을 보일 것이고, 이에 따라 폐경을 기준으로 대사증후군 및 심혈관계 질환에 대한 혈청 GGT 활성의 표현 양상이 다르다는 것을 가정해 볼 수 있다. 폐경 전과 후에서 혈청 GGT에 따른 심혈관계 질환의 위험요소와 대사증후군에서 차이를 보인다면, 폐경을 기준으로 혈청 GGT의 임상적 의미에 차이를 둘 수 있을 것이다. 이에 본 연구는 폐경전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT와 심혈관계 질환의 위험요인 및 심혈관계 질환의 위험요소의 군집인 대사증후군의 연관성을 알아보고자 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 3월부터 12월까지 대구광역시 일개 대학병원의 건강검진자중 B형 및 C형 간염 질환자, 만성 간질환, 만성 콩팥질환이 없는 성인 여성을 대상으로 하였다. 대상자중 간 손상이 의심되는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)가 정상치의 2배 이상인 대상자는 제외하였고, 폐경 전 여성 550명과 폐경 후 여성 882명, 총 1,432명의 여성이 최종분석 대상이 되었다.

2. 조사 방법

자기 기입식 설문지를 이용하여 연구대상자의 폐경 여부, 흡연력, 음주력, 운동 여부, 과거 병력, 약물 복용 여부 등을 조사하였다. 흡연력은 담배를 피운 적이 없

거나, 피우다가 끊었다고 응답한 경우를 비흡연자로, 현재 담배를 피운다고 응답한 경우를 흡연자로 정의하였다. 음주력은 술을 마시지 않는다고 응답한 경우를 비음주자, 술을 마신다고 응답한 경우를 음주자로 정의하였다. 운동 여부는 1회 30분 이상 하는 운동을 1 주일에 몇 회 하는가에 따라 운동을 하지 않는 군을 비운동자, 주 1~2회 불규칙적으로 하는 군을 비정기적 운동자, 주 3회 이상 하는 군을 정기적 운동자로 구분하였다.

신장과 체중은 자동신체 계측기를 이용하여 측정하였고, 체질량 지수(body mass index, kg/m^2)는 측정된 신장과 체중을 이용하여 계산하였다. 체지방량은 체지방 분석기(Jawon medical, FT-200S)를 이용하여 측정하였다. 혈압 측정은 10분 이상 안정된 상태에서 우측 상완에서 자동혈압 측정계(Jawon medical, Zeus 9.9)로 각 2회 측정하여 평균치를 사용하였다. 허리둘레는 늑골 최하단부와 장골능 최상단부위 중간 지점에서 가볍게 숨을 내쉬 상태에서 측정하였다.

혈액검사는 12시간 이상 금식상태에서 상완의 전주정맥에서 혈액을 채취하여 측정하였다. AST, ALT, GGT, 공복혈당은 Modular DPE (Roche, Swiss)를, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL cholesterol), 요산은 Hitachi clinical analyzer 7180 (Hitachi, Japan)을, hsCRP는 Hitachi clinical analyzer 7080 (Hitachi, Japan)을 사용하여 측정하였다. LDL cholesterol 농도는 Friedewald 계산식(Friedewald 등, 1972)에 의해 산출하였다.

$$\text{LDL cholesterol} = \text{Total cholesterol} - \{ \text{HDL cholesterol} + (\text{Triglyceride})/5 \}$$

3. 대사증후군의 정의

대사증후군은 2001년 개정된 제 3차 콜레스테롤 관리지침(the third national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult, NCEP-ATP III)에 따라 아래 5가지 항목 중 3가지

이상을 만족할 때 진단하였다(Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). 항목 중 허리둘레는 대한비만학회에서 한국인에 적합한 새로운 복부비만 기준으로 제안한 여자 85 cm을 기준으로 하였고(Lee 등, 2006), 공복혈당은 2003년 미국당뇨병 학회의 당뇨병 진단 및 분류에 대한 전문가 위원회에서 공복혈당 정상치를 100 mg/dL 미만으로 제안하여 공복혈당에 대한 기준은 100 mg/dL로 하였다(Grun- dy 등, 2005).

본 연구에서 사용한 대사증후군의 진단 항목 기준은 다음과 같다.

- 1) 허리둘레 85 cm 이상
- 2) 중성지방 150 mg/dL 이상
- 3) 고밀도 지단백 콜레스테롤 50 mg/dL 미만
- 4) 혈압 130/85 mmHg 이상 또는 항고혈압 약물 복용중인 자
- 5) 공복혈당 100 mg/dL 이상 또는 당뇨병으로 약물 치료중인 자

4. 분석 방법

통계적 분석은 SPSS version 14.0 for window를 이용하였다. 연구대상자의 일반적인 특성을 알아보기 위해 폐경 전과 후의 여성에서 연령, 신체 계측치, 체질량 지수, 체지방률, 공복혈당, 요산, 지질검사, GGT 등의 혈액검사 결과를 독립표본 t-검정을 이용하여 평균을 비교하였고, 음주량, 흡연, 운동 여부 및 대사증후군은 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였다.

폐경 전과 후의 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT 값을 사분위로 나누었다. 분석에 이용한 폐경 전 여성의 1, 2, 3, 4 사분위수 기준은 11, 13, 18 mg/dL 였고, 폐경 후 여성의 기준은 12, 16, 22 mg/dL 였다. 관련 변수들을 나이, 흡연, 음주, 운동, 허리둘레, 체질량 지수로 보정한 후 general linear model을 시행하였고, 대사증후군에 대해서는 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. hsCRP는 우월도 분포를 보여

로그변환수치를 이용하였다. 통계학적 유의수준은 0.05로 하였다.

성 적

1. 연구대상자의 일반적인 특성

총 연구대상자 1,432명 중 폐경 전 여성은 550명,

폐경 후 여성은 882명이었다. 대상자의 연령은 39세부터 74세까지로 평균 52.3세였다. 연구대상자에서 폐경 전과 후의 여성에서 연령, 체질량 지수, 허리둘레, 체지방률, 평균혈압, 지질검사를 포함한 혈액검사에서의 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). HDL cholesterol은 폐경 후 여성에서 유의하게 낮았고, 이외의 결과는 폐경 후 여성에서 유의하게 높았다. 대사증후군은 폐경 전 여성에서 56명(10.2%), 폐경 후 여성에서 191

표 1. Baseline Characteristics of Study Subjects by Menopause

	Premenopause (n=550)	Postmenopause (n=882)	P-value
Age (years)	45.0±4.0	56.9±6.4	<0.001
WC (cm)	76.8±8.5	80.7±7.9	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.0±2.7	23.9±2.8	<0.001
body fat percent (%)	29.1±4.3	31.6±4.2	<0.001
mSBP(mmHg)	119.2±14.6	127.4±15.8	<0.001
mDBP(mmHg)	73.9±10.7	78.1±10.6	<0.001
Uric acid (mg/dL)	3.8±0.8	4.2±0.9	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	184.3±29.1	202.9±34.3	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	92.5±63.6	116.3±73.3	<0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	56.8±12.3	54.1±12.0	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	109.3±25.2	126.0±31.0	<0.001
hsCRP (mg/dL)	0.09±0.20	0.15±0.37	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	88.6±15.1	91.8±17.0	<0.001
AST (IU/L)	19.2±4.9	22.3±6.2	<0.001
ALT (IU/L)	15.3±7.5	18.8±9.0	<0.001
GGT (IU/L)	15.7±8.0	18.3±8.9	<0.001
Smoking - no.(%)			
non or ex-	530 (96.4)	861 (97.6)	
current	20 (3.6)	19 (2.2)	0.133
Alcohol - no.(%)			
non or ex-	323 (58.7)	675 (76.6)	
current	227 (41.3)	206 (23.4)	0.000
Exercise - no.(%)			
non	293 (53.4)	451 (51.4)	
irregular	62 (11.3)	80 (9.1)	
regular	194 (35.3)	347 (39.5)	0.179
MS - no.(%)			
-	494 (89.8)	691 (78.3)	
+	56 (10.2)	191 (21.7)	0.000

Plus-minus values are mean S.D. and smoking, alcohol, exercise are number(%).

P-value by independent t-test except smoking, alcohol, exercise, metabolic syndrome by chi-square test. Abbreviations: WC, waist circumference; mSBP, mean systolic blood pressure; mDBP, mean diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltransferase; MS, metabolic syndrome

표 2. Comparison of Cardiovascular Risk Factors by Quartiles of Serum Gamma Glutamyltransferase within Normal Range in Premenopausal Women

GGT (mg/dL)	3~11 (n=176)	12~13 (n=101)	14~18 (n=145)	19~50 (n=128)	P-value
mSBP (mmHg)	118.5±14.1	118.3±16.0	118.8±14.5	121.4±14.3	0.600
mDBP (mmHg)	72.5±11.5	73.0±10.1	74.3±10.3	75.9±10.3	0.186
Uric acid (mg/dL)	3.6±0.8	3.8±0.8	3.9±0.9	4.0±0.8	0.032
Total cholesterol (mg/dL)	177.8±29.1	184.5±27.3	186.9±28.4	190.1±29.7	0.008
Triglyceride (mg/dL)	77.2±39.1	85.2±46.6	89.9±54.0	124.4±95.3	0.000
HDL cholesterol (mg/dL)	57.7±12.4	58.0±11.6	57.1±12.2	54.3±12.7	0.441
LDL cholesterol (mg/dL)	104.6±25.1	109.5±24.8	111.7±24.3	112.6±26.0	0.070
hsCRP (mg/dL)	0.061±0.067	0.057±0.048	0.101±0.198	0.144±0.352	0.000
Fasting glucose (mg/dL)	87.5±12.6	86.0±8.8	87.9±10.1	93.2±23.7	0.051

Plus-minus values are mean S.D.

P-value by general linear model after adjustment for age, smoking, alcohol, exercise, waist circumference, body mass index. Abbreviations : mSBP, mean systolic blood pressure; mDBP, mean diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; GGT, gamma glutamyltransferase

표 3. Comparison of Cardiovascular Risk Factors by Quartiles of Serum Gamma Glutamyltransferase within Normal Range in Postmenopausal Women

GGT (mg/dL)	2~12 (n=243)	13~16 (n=242)	17~22 (n=178)	23~50 (n=219)	P-value
mSBP(mmHg)	125.1±15.1	127.7±16.5	128.6±14.6	128.7±16.3	0.370
mDBP(mmHg)	76.7±10.2	78.5±11.4	78.6±9.9	78.8±10.4	0.334
Uric acid (mg/dL)	4.0±0.9	4.1±0.8	4.4±1.0	4.5±1.0	0.000
Total cholesterol (mg/dL)	196.7±30.8	202.2±31.6	205.9±37.6	208.2±37.3	0.024
Triglyceride (mg/dL)	102.1±77.9	112.1±59.5	123.2±62.1	131.3±86.0	0.008
HDL cholesterol (mg/dL)	55.2±12.5	53.6±11.6	55.1±12.0	52.6±11.9	0.194
LDL cholesterol (mg/dL)	121.7±27.5	126.2±29.0	126.2±34.3	130.2±33.4	0.273
hsCRP (mg/dL)	0.114±0.183	0.106±0.135	0.187±0.477	0.222±0.557	0.000
Fasting glucose (mg/dL)	88.1±9.5	91.2±17.0	91.7±14.0	96.5±23.6	0.000

Plus-minus values are mean S.D.

P-value by general linear model after adjustment for age, smoking, alcohol, exercise, waist circumference, body mass index. Abbreviations : mSBP, mean systolic blood pressure; mDBP, mean diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; GGT, gamma glutamyltransferase

명(21.7%)로 유의한 차이를 보였다(표 1).

2. 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 혈청 GGT에 따른 특성

폐경 전 여성에서 정상범위 혈청 GGT를 사분위로 나누어 신체계측, 혈압 및 지질치, 요산, hsCRP, 공복혈당을 비교하였다. 폐경 전 여성에서는 1 사분위수에

서 4 사분위수로 갈수록 총콜레스테롤, 중성지방, log hsCPR, 요산 수치가 통계학적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였고, 수축기 평균혈압, 이완기 평균혈압, LDL cholesterol, HDL cholesterol, 공복혈당에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

폐경 후 여성에서는 1 사분위수에서 4 사분위수로 갈수록 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, log hsCPR, 요산 수치가 통계학적으로 유의하게 증가하

는 경향을 보였고, 수축기 평균혈압, 이완기 평균혈압, LDL cholesterol, HDL cholesterol에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

3. 정상범위 내 혈청 GGT와 대사증후군

폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT가 1 사분위수에서 4 사분위수로 갈수록 대사증후군의 교차비는 증가하였다. 나이로 보정했을 때, 나이와 체질량 지수, 음주, 흡연, 운동으로 보정했을 때 대사증후군의 교차비는 유의하게 증가하는 경향을 보였다. 그러

나 나이, 체질량 지수, 음주, 흡연, 운동과 ALT, 요산, log hsCRP로 보정했을 때는 폐경 전과 후 여성에서 대사증후군의 교차비는 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT의 1 사분위수에 비해 4 사분위수에서 대사증후군의 교차비는 모두 유의한 차이를 보였다.

변수를 보정하지 않았을 때, 나이로 보정했을 때, 나이와 체질량 지수, 음주, 흡연, 운동으로 보정했을 때, 나이, 체질량 지수, 음주, 흡연, 운동과 ALT, 요산, log hsCRP로 보정했을 때 모두 정상범위 내 혈청

표 4. Odds Ratio for Metabolic Syndrome According to Quartiles of Serum Gamma Glutamyltransferase within Normal Range in Premenopausal and Postmenopausal Women

	Quartiles of serum GGT				Trend (P)*	P interaction
	Q1	Q2	Q3	Q4		
Premenopause	n=176	n=101	n=145	n=128		
A	1	2.11 (0.69~6.46)	2.33 (0.84~6.45)	9.44 (3.81~23.40)	<0.001	0.016
B	1	2.04 (0.67~6.27)	2.24 (0.80~6.22)	9.58 (3.86~23.78)	<0.001	0.007
C	1	1.76 (0.53~6.40)	2.15 (0.72~6.40)	8.18 (3.02~22.16)	<0.001	0.036
D	1	1.24 (0.36~4.28)	1.30 (0.42~4.09)	3.25 (1.07~9.87)	0.074	0.032
MS - no.(%)	6 (3.4%)	7 (6.9%)	11 (7.6%)	32 (25%)		
Postmenopause	n=243	n=242	n=178	n=219		
A	1	1.62 (0.99~2.62)	1.67 (0.99~2.80)	3.12 (1.96~4.95)	<0.001	
B	1	1.53 (0.93~2.50)	1.59 (0.94~2.70)	2.76 (1.72~4.43)	<0.001	
C	1	1.35 (0.79~2.28)	1.17 (0.67~2.05)	2.05 (1.23~3.40)	0.028	
D	1	1.33 (0.78~2.27)	1.04 (0.58~1.86)	1.78 (1.03~3.10)	0.107	
MS - no.(%)	33 (13.6%)	49 (20.2%)	37 (20.8%)	72 (32.9%)		

Q1: 3~11 mg/dL in premenopausal women, 3~13 mg/dL in postmenopausal women, Q2: 12~13 mg/dL in premenopausal women, 13~16 mg/dL in postmenopausal women, Q3: 14~18 mg/dL in premenopausal women, 17~22 mg/dL in postmenopausal women, Q4: 19~50 mg/dL in premenopausal women, 23~50 mg/dL in postmenopausal women.

Data are Odds ratio (95% CI) except metabolic syndrome by binary logistic regression model,

*By likelihood ratio test for trend.

A was not adjusted for variables, B was adjusted for age, C for age plus BMI, smoking, alcohol and exercise, D for age, BMI, smoking, alcohol, exercise plus uric acid, ALT and loghsCRP. Abbreviations: GGT, gamma glutamyltransferase; MS, metabolic syndrome

GGT와 폐경의 유무 간에 유의한 교호작용이 있었다 ($P<0.05$) (표 4).

고 찰

전통적으로 혈청 GGT는 알코올 섭취 정도나 간담도에 질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 왔다. 하지만 혈청 GGT가 심혈관계 질환 위험인자 및 당뇨병과 연관이 있다는 여러 보고가 나오면서 혈청 GGT에 대한 새로운 생화학적 위험인자로서 가능성이 제시되었다(Nilssen 등, 1990; Yamada 등, 1995; Daepfen 등, 1998; Whitfield, 2001; Nakanishi 등, 2004a; Ruttman 등, 2005; Kang 등, 2007). 최근 혈청 GGT가 심혈관계 질환 위험인자인 비만, 고지혈증, 당뇨병, 대사증후군과 관련 있다는 많은 보고들이 있고, 전향적 코호트 연구에서도 혈청 GGT가 체질량 지수, 당뇨병, 허혈성 심질환과 강한 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다(Wannamethee 등, 1995).

본 연구는 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT와 심혈관계 질환 위험요소인 신체 측정 지표로 허리둘레와 체질량 지수, 생화학적 지표로 콜레스테롤, 공복혈당, 요산, hsCRP와 심혈관계 질환의 위험요소의 군집인 대사증후군의 연관성을 보고자 시행하였다.

본 연구에서는 연령, 흡연, 음주, 운동, 허리둘레, 체질량 지수로 보정한 후 폐경 전 여성에서 총콜레스테롤, 중성지방, 요산, log hsCRP에서 정상범위 내 혈청 GGT가 증가할수록 유의한 증가를 보였고, 수축기 및 이완기 평균혈압과 HDL cholesterol, LDL cholesterol, 공복혈당에서는 유의한 차이가 없었다. 폐경 후 여성에서는 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 요산, log hsCRP에서 유의한 증가가 보였으나, 수축기 및 이완기 평균혈압, LDL cholesterol, HDL cholesterol에서는 유의한 차이가 없었다. 폐경 전과 후 여성에서 모두 정상범위 내 혈청 GGT가 1 사분위수에서 4 사분위수로 갈수록 수축기 및 이완기 평균혈압의 상승이 보였지만, 여러 변수로 보정했을 때 유의한 차이를 보이지 않았다. 이전의 여러 연구에서 수축기 또

는 이완기 혈압이 혈청 GGT와 관련 있다는 보고(Nilssen 등, 1990; Skurtveit와 Tverdal, 2002)와, 혈청 GGT가 고혈압의 발생을 예측할 수 있다는 보고(Lee 등, 2004)가 있었지만, 본 연구에서는 정상범위내 혈청 GGT에 대한 혈압의 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 자기 기입식 설문조사로 인해 고혈압에 대한 치료여부에 대한 정보가 불충분하여 고혈압 환자에서 항고혈압제를 복용하여 혈압이 떨어진 상태로 측정되어 영향을 주었을 가능성과 연구 대상자가 건강검진 수검자로 일반적인 우리나라 여성을 대표하지 못하여 대상자의 특성 차이가 원인이 되었을 가능성이 있겠다.

염증 지표중 하나인 hsCRP는 심혈관계 질환의 독립적인 예측인자이고, 죽상 동맥경화증과 관련된 질환의 독립적인 위험인자로 잘 알려져 있다(Ridker 등, 1997; Ridker 등, 1998). 최근 여러 보고에서 혈청 GGT가 심혈관계 질환의 예측인자인 hsCRP와 연관성이 있다고 알려지고 있다(Lee 등, 2005; Saijo 등, 2007). hsCRP는 성별과 연령에 따라 차이를 보이지 않는다고 보고되지만(Macy 등, 1997), 일부 연구에서는 여성, 특히 폐경 후 여성에서 hsCRP가 더 높다는 보고도 있다(Ridker 등, 2000). 본 연구에서는 폐경 전보다 폐경 후 여성에서 hsCRP가 유의하게 높았고, 폐경 전과 후 여성에서 나이, 흡연, 음주, 운동, 허리둘레, 체질량 지수로 보정하였을 때 정상범위 내 혈청 GGT가 증가할수록 hsCRP는 유의하게 증가하였다. 이와 같은 산화적 스트레스의 표지자인 혈청 GGT와 염증 반응의 표지자인 hsCRP의 연관성은 산화적 스트레스가 염증 반응의 시작과 연관되어 있다는 이전 연구로 설명되어 질 수 있다(Dominici 등, 1999; MacNee, 2001; Pleiner 등, 2003).

이전의 여러 연구에서 높은 혈청 GGT가 대사증후군과 연관이 있다고 보고하고 있다(Nakanishi 등, 2004; Onat 등, 2006; Yamada 등, 2006). Park 등(2003)은 폐경기 여성에서 대사증후군이 이전보다 약 60% 정도 증가한다고 하였고, Kim 등(2007)과 Cho 등(2008)은 폐경이 대사증후군과 대사증후군의

각 항목들의 독립적 위험인자이고, 나이와는 독립적으로 대사증후군의 증가와 관련 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT가 증가할수록 대사증후군의 교차비는 증가하는 경향을 보였다. 보정하지 않았을 때, 나이로 보정하였을 때, 나이, 체질량 지수, 흡연, 음주, 운동으로 보정하였을 때, 1 사분위수에서 4 사분위수로 갈수록 대사증후군에 대한 교차비가 유의한 증가하는 경향을 보였고, 폐경 후 여성보다 폐경 전 여성에서 더 높은 교차비를 보였다. 이는 폐경 후 여성보다 폐경 전 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT가 증가함에 따라 대사증후군의 위험성이 더 증가하는 것을 보여주는 결과이다. 정상범위 내 혈청 GGT를 앞의 변수들과 ALT, 요산, log hsCRP로 보정했을 때 대사증후군의 교차비는 증가하였으나, 유의한 경향은 보이지 않았다. 이는 산화적 스트레스 표지자로서 혈청 GGT가 ALT, 요산, hsCRP와 서로 독립적으로 작용하기 보다는 산화적 스트레스와 염증 반응 단계에서 상호 의존적 영향을 받는 것으로 설명될 수 있다. 하지만, 혈청 GGT와 폐경의 유무간에 유의한 교호작용을 보이고, 혈청 GGT 사분위수에 따라 대사증후군의 교차비가 증가하는 경향, 폐경 후 여성보다 폐경 전 여성에서 높은 교차비를 보이는 결과에 따라 폐경을 기준으로 심혈관계 질환 위험요소와 대사증후군에 대한 혈청 GGT 활성 양상이 폐경 전 여성에서 더 현저함을 알 수 있다. 폐경 전 여성에서 정도의 혈청 GGT 상승은 폐경 후 여성에서보다 대사증후군 및 심혈관계 질환 위험요소에 더 큰 영향을 미친다고 할 수 있고, 결국 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는 것으로 생각할 수 있다.

현재로서는 본 연구 결과를 설명할 수 있는 기전에 대해서는 명확히 알 수 없는 상태이다. 추정해 볼 수 있는 것 중 하나는 혈청 GGT가 가지는 산화적 스트레스에 대한 생화학적 표지자 역할에 관한 것이다. 본 연구 결과를 적용해 본다면, 폐경 전 여성에서 혈청 GGT가 산화적 스트레스의 표지자로서 더 민감한 역할을 할 수 있고, 폐경 후 여성에서는 폐경 전 여성에서보다 산화적 스트레스의 표지자로서 덜 유용할 수도

있다고 생각해 볼 수 있다. 이에 대해 산화적 스트레스의 표지자로서의 혈청 GGT와 폐경이 미치는 영향에 대해 추가적인 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 또 하나는 체내 에스트로겐의 항산화 효과이다. 같은 수준의 산화적 스트레스를 폐경 전 여성이나 폐경 후 여성에서 동일하게 받는다면 폐경 전 여성에서 산화적 스트레스의 표지자인 혈청 GGT 활성이 덜 증가하게 될 것이다. 이런 이유에도 불구하고, 정도의 혈청 GGT의 상승이 폐경 전 여성에서 나타난다면 이는 항산화 기능을 넘어서는 현재로는 알 수 없는 과도한 산화적 스트레스로 인한 것으로 생각할 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 일개 대학병원의 건강검진 수진자를 대상으로 하였기 때문에 연구결과를 일반화하기 어렵다는 점, 둘째, 음주력과 흡연력을 조사할 때 정량적인 방법을 이용하지 못한 점, 셋째, 자기 기입식 설문으로 병력, 폐경에 대한 판단과 여성호르몬 투여여부 확인에 제한이 있는 점 등이 있다.

결론적으로 본 연구는 폐경 전과 후의 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT가 높을수록 심혈관계 질환의 위험요인인 콜레스테롤, 요산, hsCRP와 연관성이 있었고, 이러한 요인의 군집인 대사증후군이 증가하는 것을 보여준다. 이러한 연관성이 폐경 후 여성에서 보다는 폐경 전 여성에서 좀 더 뚜렷하게 보였고, 이는 폐경 전 혈청 GGT가 심혈관계 질환과 대사증후군에 좀 더 밀접한 관계가 있는 것으로 생각되어 질 수 있다. 폐경 전 여성에서 혈청 GGT가 심혈관계 질환과 대사증후군에 더 밀접한 관계가 있는 지에 대해 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요약 및 결론

본 연구는 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT와 심혈관계 질환의 위험요인 및 심혈관계 질환의 위험요소의 군집인 대사증후군의 연관성을 알아보고자 시행하였다. 연구대상은 39세부터 74세까지 간 질환 등이 없는 여성 1,432명이었고, 폐경 전 여성은 550명, 폐경 후 여성은 882명이었다. 폐경 전과 후 여

성에서 정상범위 내 혈청 GGT를 사분위수로 나누어 심혈관계 질환의 위험요소와 대사증후군과의 관련성을 파악하였다.

연구결과 폐경 후 여성에서는 정상범위 내 혈청 GGT의 사분위수가 올라갈수록 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, 요산, log hsCRP가 통계학적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였고, 폐경 전 여성에서는 총콜레스테롤, 중성지방, 요산, log hsCRP가 유의하게 증가하는 경향을 보였다. 대사증후군의 교차비는 폐경 전과 후 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT의 사분위수가 올라갈수록 증가하였고, 폐경 후 여성보다 폐경 전 여성에서의 대사증후군의 교차비가 더 높은 경향을 보였다.

결론적으로 폐경 전과 후의 여성에서 정상범위 내 혈청 GGT가 증가할수록 심혈관계 질환의 위험요인인 콜레스테롤, 요산, hsCRP가 증가하였고, 이러한 요인의 군집인 대사증후군이 증가하는 것을 보여준다. 이러한 연관성이 폐경 후 여성보다는 폐경 전 여성에서 좀 더 뚜렷하게 보였고, 이는 폐경 전 혈청 GGT가 심혈관계 질환에 좀 더 밀접한 관계가 있는 것으로 생각되어 질 수 있다. 폐경 전 여성에서 혈청 GGT가 심혈관계 질환과 대사증후군에 더 밀접한 관계가 있는지에 대해 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 보건복지부, 질병관리본부. 2005년 국민건강영양조사 제 3기. available from: URL:http://knhanes.cdc.go.kr/ 통계청. 2007년 사망원인통계결과. Available from: URL:http://www.nso.go.kr.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–480
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2404–2411
- Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008;15:524–529
- Daeppen JB, Smith TL, Scuckit MA. Influence of age and body mass index on gamma-glutamyltransferase activity: a 15-year follow-up evaluation in community sample. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:941–944
- Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452–459
- Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of gamma-glutamyl transpeptidase-dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 1999;27:623635
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001;285(19):2486–2496
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752
- Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyltransferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000;31: 1851–1855
- Kang YH, Min HK, Son SM, Kim IJ, Kim YG. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77: 306–313
- Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition

- Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007; 30:701–706
- Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG* 2005;112:476–485
- Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, 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;49:1358–1366
- Lee DH, Ha MH, Kim KY, Jin DG, Jacobs DR Jr. Gamma-glutamyltransferase: an effect modifier in the association between age and hypertension in a 4-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2004;18:803–807
- Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:327–330
- Lee S, Park HS, Kim SM, Kwon HS, Kim DY, et al. Cut-off Points of Waist Circumference for Defining Abdominal Obesity in the Korean Population. *Korean J Obes* 2006;15:1–9
- Lim JS, Kim YJ, Chun BY, Yang JH, Lee DH, et al. The Association between Serum GGT Level within Normal Range and Risk Factors of Cardiovascular Diseases. *J Prev Med Public Health* 2005;38(1): 101–106
- MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429(13): 195–207
- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43: 52–8
- Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154:2349–2355
- Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001;32:1104–1111
- Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004;27(6):1427–1432
- Nakanishi N, Takatorige T, Suzuki K. Daily life activity and risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle aged Japanese men. *Diabetologia* 2004;47:1768–1775
- Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyl transferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132:318–326
- Onat A, Hergene G, Karabulut A, Turkmen S, Dogan Y, et al. Serum gamma glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med* 2006;43(2):136–139
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427–436
- Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732–737
- Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, Grobbee DE, Stehouwer CD, et al. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:521–528
- Pleiner J, Mittermayer F, Schaller G, Marsik C, MacAllister RJ, et al. Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1656–1662
- Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, et al. Age-related changes on serum GGT activity and the assessment of ethanol intake. *Alcohol & Alcoholism* 2006;41(5):522–527
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979
- 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;97:2007–2011
- Ridker PM, Hennekens CH, Burning JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in

- women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-843
- Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, et al. γ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-2137
- Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, et al. The relationship of gamma-glutamyltransferase to C-reactive protein and arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 Apr 3; [Epub ahead of print]
- 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
- Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight --the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Atherosclerosis* 2002;161:409-415
- 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
- Whitfield JB. Gamma glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355
- Yamada Y, Ikai E, Tsuritani I, Ishizaki M, Honda R, et al. The relationship between serum gamma-glutamyltransferase levels and hypertension: common in drinkers and non-drinkers. *Hypertens Res* 1995;18:295-301
- Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koju Y, Motobe K, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189(1):198-205

K C I