

젊은 성인에서 교정 QT간격과 심혈관질환 위험요인의 관련성: 강화연구

안성복, 김현창, 허남욱, 하경수, 장후선, 김진배¹⁾, 서 일

연세대학교 의과대학 예방의학교실, 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실¹⁾

Relationship between Corrected QT Interval and Cardiovascular Risk Factors in Young Healthy Adults: The Kangwha Study

Song Vogue Ahn, Hyeon Chang Kim, Nam Wook Hur, Kyoung Soo Ha, Hoo Sun Jang, Jin-Bae Kim¹⁾, Il Suh

Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine,
Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine¹⁾

Objectives : Prolongation of the heart rate-corrected QT (QTc) interval has been reported to be associated with cardiovascular morbidity and mortality. However, few studies have examined the relationship between the QTc interval and cardiovascular risk factors in young healthy people. The aim of this study was to examine the associations between the QTc interval and cardiovascular risk factors in young healthy adults.

Methods : This study was performed as part of the Kangwha study, which started in 1986, and is an on-going follow-up study on blood pressure and related cardiovascular risk factors. In follow-up examinations during 2005, cardiovascular risk factors, including anthropometrics, blood pressure, blood chemistry and carotid ultrasonography, were measured, and questionnaires on health behaviors completed by 127 men and 149 women aged 25 years. The QTc interval was measured on the resting 12-lead electrocardiogram using an automatic

analysis program.

Results : The mean QTc interval was significantly longer in women (419 ± 17 ms) than in men (405 ± 17 ms) ($p < 0.001$). A significant positive correlation was found between the QTc interval and waist-hip ratio ($p = 0.030$) in men. Women showed a positive correlation between the QTc interval and systolic blood pressure ($p = 0.017$). On a multiple regression analysis, the QTc interval was positively associated with the waist-hip ratio in men ($p = 0.012$) and with the systolic blood pressure ($p = 0.020$) in women.

Conclusions : In young healthy Korean adults, the QTc interval was independently associated with the waist-hip ratio in men and with the systolic blood pressure in women.

J Prev Med Public Health 2006;39(6):455-461

Key words : QT interval, Electrocardiography, Risk factors, Cardiovascular disease, Korea

서론

심전도 검사에서 QT 간격은 심실의 탈분극 (depolarization)이 시작되는 시점과 심실의 재분극 (repolarization)이 완료되는 시점 사이의 시간 간격으로서, 심박수 교정 QT (heart rate-corrected QT; QTc) 간격의 연장은 심근경색 환자와 QT간격 연장증후군 (long QT syndrome) 환자에 있어 심실성 부정맥과 돌연사와 관련이 있다고 알려져 있다 [1-3]. 또한 당뇨병 환자에서 QTc 간격의 연장은 자율신경병증 (autonomic neuropathy), 신장병증 (nephropathy), 허혈성 심장질환

(ischemic heart disease), 그리고 돌연사와 전체 사망률의 위험 증가와 관련이 있다 [4,5].

건강인을 대상으로 QTc 간격과 심혈관질환의 관계를 살펴본 연구를 보면, QTc 간격의 연장이 관상동맥질환의 위험과 심장병 사망률의 증가와 관련성을 보였으며, QTc 간격이 420 ms 이상인 군의 경우 QTc 간격이 385 ms 미만인 군에 비해 심장병 사망 위험은 중년 남성에서 2-4배, 장년 남성에서는 3배 높은 것으로 보고하고 있다 [6-8]. QTc 간격과 심혈관질환 위험요인과의 관계를 살펴본 연구에서는 QTc 간격이 체질량지수, 혈압, 공복혈당, 흡연과 양의 관련

성을 보인다는 결과를 보고했다 [5,9,10]. 혈청 인슐린치, 체질량지수와 QTc 간격 사이에 관련성이 있고 혈청 인슐린 수치가 높을수록, 체질량지수가 증가할수록 QTc 간격의 연장이 있다는 보고들은 QTc 간격의 연장과의 인슐린 저항성의 잠재적 관련성을 제시하였다 [11,12]. 또한 QTc 간격과 경동맥 내중막 두께 (intima-media thickness; IMT)와의 양의 관련성을 보고한 연구도 있으며, 이는 죽상경화증 (atherosclerosis)이 QTc 간격의 연장과 관계가 있을 가능성을 시사하는 결과라 하겠다 [13,14].

지금까지 이루어진 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인과의 관계를 살펴본 연구는 대부분 장년층을 대상으로 한 것이었으며

젊은 연령층을 대상으로 한 연구는 거의 없었다. 그러나 심혈관질환의 위험요인이 생애 초기에 나타난다는 증거가 기존 연구를 통해 제시되었으며, 또한 고혈압, 비만, 혈당 수준은 젊은 연령층에 있어 무증상 죽상경화 병변 (preclinical atherosclerotic lesion)과 관련되어 있음이 밝혀졌다 [15,16]. 국내에서는 당뇨병 환자에서 QTc 간격과 자율신경병증, 수축기혈압, 체질량지수, 중년 성인에서 QTc 간격과 인슐린 저항성의 관련성에 대한 보고가 있으나 건강한 젊은 연령층을 대상으로 한 연구는 전무한 실정이다 [17-20]. 이에 본 연구는 건강한 젊은 성인을 대상으로 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인 간의 관련성을 파악하고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상

이 연구는 '강화연구(The Kangwha Study)'의 일환으로 수행되었다. 강화연구에서는 1986년 당시 경기도 강화군 강화읍에 소재한 4개 초등학교 1학년 학생 430명 (남자 211명, 여자 219명) 전체를 대상으로 코호트를 구성하여 21년째 혈압 및 관련요인을 추적조사 중이며, 대상자는 1997년까지 3차례 확대되어 강화연구의 전체 대상자는 1,223명 (남자 586명, 여자 637명)이다. 연구대상자들은 2005년 3월 1일 현재 만 25세에 해당된다. 강화연구의 추적방법과 조사내용은 기존 연구에 설명되어 있다 [21,22]. 본 연구는 2005년 추적조사에 참여한 276명 (남자 127명, 여자 149명)을 대상으로 검사 결과를 분석한 단면조사 연구이다.

2005년 추적조사에서는 사망자를 제외한 1,213명 대상자들에게 연락하기 위해 기존의 추적조사를 통해 주소가 확인된 784명의 대상자에게 2005년 추적조사에 대한 안내장과 흡연 및 음주 습관에 대한 설문지를 우편 발송하였다. 우편 발송에 이어 우편설문 무응답자 및 변경된 주소로 인해 우편설문이 발송된 대상자들에게 전화통화를 시도하였다. 우편 및 전화 연락을 통해 288개의 설문 응답을 얻을 수 있었다.

또한 대상자가 25세의 젊은 연령층이라는 점을 고려하여 우편 및 전화 연락과 더

불어 인터넷을 통한 대상자와의 연락을 시도하였다. 2005년 3월 현재 가입자가 약 1,300만명인 인터넷 서비스 '사이월드 (<http://www.cyworld.com>)'에 '강화연구 클럽 (<http://kangwhastudy.cyworld.com>)'을 개설하고 대상자의 이름과 출생연도를 검색하여 대상자로 추정되는 사이월드 가입자에게 모두 강화연구 클럽 가입을 권유하는 인터넷 메시지를 전달하였으며, 강화연구 클럽 가입 신청자가 강화연구 대상자인지 확인하였다. 우편 및 전화연락과 더불어 인터넷 강화연구 클럽을 통해 2005년 추적조사를 홍보하고 참여 신청을 받았다.

2005년 추적조사의 검사기간은 2005년 4월 23일부터 9월 12일까지였으며 이 기간 동안 총 281명 (남자 130명, 여자 151명)의 대상자가 참여하였다. 검사기간 동안 참여한 281명의 대상자에게 모두 연구 참여에 대한 서면 동의를 받았으며, 본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 윤리위원회의 승인을 받았다.

2005년 추적조사에 참여한 281명 중 경동맥 내중막 두께 측정을 실시하지 않은 1명과, 심장내과 전문의의 판독 결과 재검사를 요하는 이상 소견을 보인 4명을 분석 대상에서 제외하였다. 최종분석 대상은 276명 (남자 127명, 여자 149명)이었다.

2. 변수 및 측정 방법

1) 설문 조사

구조화된 자가기입식 설문지를 통해 질병력과 현재의 투약 상태, 흡연 및 음주 습관에 대해 조사하였다. 평생 총 100 개비 이상의 담배를 피웠고 현재도 흡연 중인 경우 현재 흡연자 (current smoker), 100 개비 이상의 담배를 피웠으나 현재 흡연하지 않는 경우 금연자 (ex-smoker), 100 개비 미만의 담배를 피운 경우 비흡연자 (non-smoker)로 분류하였다. QTc 간격의 연장과 관련이 있다고 알려진 심혈관질환, 뇌혈관질환, 말초동맥질환, 당뇨병을 앓았거나 앓고 있는 대상자는 없었으며, QTc 간격에 영향을 줄 수 있는 베타차단제, 디지털리스 (digitalis), 이노제, 항우울제, 경구피임제를 복용하는 대상자도 없었다.

2) 신체계측

신장의 측정은 신장계 (Seca-225, Germa-

ny)를 이용하였으며 대상자의 발뒤꿈치, 엉덩이, 어깨, 뒤통수가 신장계의 기둥면에 닿게 하고 시선은 전방수평으로 향하게 하며 누름대 (head plate)로 머리카락을 완전히 누르되 아프지 않을 정도로 한 후 측정치는 눈높이와 같이 하여 0.1 cm 단위까지 기록하였다. 체중의 측정은 전자체중계 (GL-60000-20, Korea)를 이용하였고 검사 가운의 무게 (500 g)를 상쇄할 수 있도록 영점을 맞춘 뒤 검사자에게 검사 가운과 속옷만 착용하고 체중계 발판에 부동 자세로 서게 한 후 0.1 kg 단위까지 기록하였다. 체질량지수 (body mass index; BMI)는 '체중/신장² (kg/m²)'으로 계산하였다.

허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자 (Seca-200, Germany)를 이용하여 측정하였으며 허리둘레는 직립 자세에서 엉덩뼈능선 (iliac crest)을 중심으로 수평으로, 엉덩이둘레는 엉덩이 정점 부위를 중심으로 수평으로 0.1 cm 단위까지 측정하였다. 허리-엉덩이둘레비 (waist-hip ratio; WHR)는 '허리둘레/엉덩이둘레'로 계산하였다.

3) 혈압 측정

혈압 측정은 관찰자간 변이 (interobserver variation) 및 관찰자내 변이 (intraobserver variation)를 최소화하기 위해 oscillometric method를 적용한 자동혈압계 (Dinamap 1846 SX/P, USA)를 이용하여 측정하였으며 두 번 측정하여 평균값을 분석에 사용하였다. 자동혈압계는 검사 전에 수은 기둥 (mercury column)을 이용해 정확도를 보정하였다. 대상자는 측정 전에 면접 조사를 실시하면서 30분 이상 앉아서 안정을 취한 다음에 혈압을 측정하였다. 첫 번째와 두 번째 혈압 측정 사이에는 5분 이상 편안한 자세로 앉아서 안정을 취하도록 하였다.

4) 혈액 검사

혈액 검사를 위해 대상자들은 검사 전 8시간 이상 금식한 상태로 위팔정맥 (brachial vein)에서 채혈하였으며, 심혈관질환 관련 요인으로서 공복 혈당, 총콜레스테롤 (total cholesterol/TC), 고밀도 지단백 (high density lipoprotein; HDL) 콜레스테롤, 중성지방 (triglyceride), 저밀도 지단백 (low density lipoprotein; LDL) 콜레스테롤의 혈중 농도를 분석하였다. 공복 혈당 농도는 glucose oxidase 방법으로, 혈청 총콜레스테

콜과 중성지방 농도는 효소법으로 자동분석기(Hitachi 7150 Autoanalyzer, Japan)를 이용하여 측정하였다. 혈청 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 침전제를 이용하여 유미미립(chylomicron), 저밀도 지단백 및 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein; VLDL)을 침전시킨 후 상층액에 있는 고밀도 지단백 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 농도는 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다 [23].

5) 경동맥 내중막 두께 측정

경동맥 초음파에 의한 경동맥 내중막 두께 및 죽상경화반(atherosclerotic plaque)의 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(Toshiba SSA-270A, Japan)의 7.5 MHz 선상 탐촉자(axial resolution: 0.2 mm)를 이용하여 이루어졌으며 관찰자간 변이를 최소화하기 위해 동일한 검사자에 의해 시행되었다. 경동맥 내중막 두께는 원벽(far wall)의 내막에 해당하는 첫 번째 반향선과 중막과 외막의 경계를 나타내는 두 번째 반향선 사이의 거리를 캘리퍼의 일종인 Digmatic caliper(CD-15B, Japan)를 이용하여 측정하였다. 좌측과 우측 경동맥의 종단면을 따라 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분리되는 분지점의 근위부에 위치한 총경동맥의 원벽에서 내중막 두께가 최고인 지점을 찾아서 최고치를 기록하고 좌측과 우측 경동맥 내중막 두께 최고치의 평균

값을 분석에 사용하였다. 경동맥 죽상경화반은 1.5 mm 이상을 기준으로 하여 석회화된 죽상경화반 유무를 관찰하였다. 2005년 추적조사를 통해 모두 280명의 대상자에 대한 경동맥 내중막 두께를 측정하였으며 경동맥의 죽상경화반이 발견된 대상자는 없었다.

6) 체지방 측정

체지방의 측정은 생체전기 임피던스(bioelectrical impedance) 방법을 사용하여 Bioelectrical Impedance Fatness Analyzer(GIF-891DX, Korea)를 통해 이루어졌다. 대상자는 검사 2시간 이내에 음식 섭취 및 격렬한 운동을 삼가도록 했으며 편안하게 누운 상태에서 팔이 몸통에 닿지 않도록 하고 2개의 전극을 동측 손등의 손목이 접히는 부위와 발등의 발목이 접히는 부위에 부착한 뒤 50 kHz 에서 800 μ A 의 교류 전류를 흘려서 체지방률(percentage of body fat; % body fat)을 측정하였다.

7) 심전도 측정

심전도는 표준 12-유도 자동 심전도기(PageWriter Trim III Cardiograph, Netherlands)를 이용하여 25 mm/sec 의 속도로 기록하였다. 심전도 측정은 별도의 조용한 검사실에서 이루어졌으며, 대상자는 심전도 측정 8시간 이전부터 과격한 운동, 카페인 섭취, 흡연 및 음주를 삼가도록 했다. 심박동수(heart rate)와 QT 간격은 자동 심전도 분석 프로그램(Philips 12-Lead Algorithm, Ne-

therlands)을 통해 측정하였다. QT 간격은 심박동수에 의해 변동이 있으므로 가장 널리 사용되는 Bazett 공식($QTc=QT/\sqrt{RR}$)에 의해 QTc 간격을 계산하였다 [24]. 총 281명의 대상자에 대해 심전도를 측정하였으며, 심전도 결과는 모두 심장내과 전문의의 검토를 받았다. 이를 통해 QTc 간격의 연장을 초래할 수 있는 left bundle branch block, right bundle branch block, significant Q wave, atrial fibrillation 소견이 보이는지 확인하였다.

3. 분석 방법

측정 변수들의 성별 분포를 기술통계량으로 조사하였고, 연속형 변수 중에서 정규분포를 따르지 않는 중성지방은 로그변환(logarithmic transformation)하여 분석에 포함하였다. 측정 변수들의 남녀간 차이를 알아보기 위하여 t 검정과 카이제곱 검정을 이용하였으며, QTc 간격과 측정 변수와의 관련성을 알아보기 위하여 피어슨 상관계수(Pearson's correlation coefficient)를 구하고 유의성을 검정하였다. 그리고 측정 변수 간의 상호 영향을 통제된 상태에서 QTc 간격과의 관련성을 알아보기 위하여 QTc 간격을 종속변수로 한 다중회귀 분석을 시행하였다. 남자와 여자의 QTc 간격 및 측정 변수들이 차이가 있는 점을 고려하여 성별에 따른 층화분석을 통해 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인들의 관련성을 살펴보았다. 다중회귀분석에 포함한 측정 변수는 기존 연구에서 QTc 간격과 관련성을 보인다고 알려진 수축기혈압, 공복혈당, 흡연상태, 경동맥 내중막 두께, 기존 연구에서 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 그리고 상관분석을 통해 유의 수준 0.10에서 QTc 간격과 유의한 상관관계를 나타낸 허리-엉덩이둘레비, 중성지방이었다 [5,9,10,12,25]. 모든 분석은 SAS(version 8.2) 통계 패키지를 이용하였다.

연구결과

연구대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 체질량지수, 허리둘레, 수축기 혈압 및 이완기 혈압, 공복혈당, 총 콜레스테롤,

Table 1. General characteristics of study participants

	Total (n=276)	Men (n=127)	Women (n=149)	p-value*
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 3.0	22.8 ± 3.0	21.0 ± 2.9	<0.001
Waist circumference (cm)	82.6 ± 6.7	84.0 ± 6.4	81.4 ± 6.6	0.001
Waist-hip ratio	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.05	0.908
% Body fat	23.6 ± 6.7	19.6 ± 5.6	27.0 ± 5.7	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	118.7 ± 14.3	127.5 ± 12.9	111.1 ± 10.8	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.9 ± 8.4	73.1 ± 8.3	67.1 ± 7.5	<0.001
Fasting glucose (mg/dL)	84.9 ± 6.7	86.9 ± 6.9	83.3 ± 6.1	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	163.7 ± 27.6	168.0 ± 28.7	160.1 ± 26.1	0.017
HDL cholesterol (mg/dL)	57.6 ± 12.2	53.4 ± 10.6	61.1 ± 12.3	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	90.4 ± 56.4	114.0 ± 64.1	70.2 ± 39.0	<0.001
LogTG	4.37 ± 0.49	4.61 ± 0.48	4.16 ± 0.40	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	89.6 ± 24.1	93.9 ± 26.0	85.8 ± 21.7	0.006
Carotid IMT (mm)	0.68 ± 0.07	0.68 ± 0.08	0.68 ± 0.07	0.636
QTc interval (ms)	413 ± 19	405 ± 17	419 ± 17	<0.001
Smoking status				
Non-smoker	176 (63.8)	47 (37.0)	129 (86.6)	
Ex-smoker	19 (6.9)	15 (11.8)	4 (2.7)	<0.001
Current smoker	81 (29.3)	65 (51.2)	16 (10.7)	

Values are mean ± SD for continuous variables and No. (%) for categorical variables. BMI indicates body mass index; HDL, high density lipoprotein; LogTG, natural logarithmic transformation of triglyceride; LDL, low density lipoprotein; IMT, intima-media thickness; QTc, heart rate-corrected QT. *P values are significance values between men and women.

Table 2. Correlation between QTc intervals and cardiovascular risk factors

	Pearson's correlation coefficients (r)			
	Men (n=127)		Women (n=149)	
	QTc	p-value	QTc	p-value
BMI (kg/m ²)	-0.055	0.537	0.048	0.557
Waist circumference (cm)	0.075	0.399	0.033	0.693
Waist-hip ratio	0.193	0.030	0.005	0.949
% Body fat	0.099	0.269	0.018	0.825
Systolic blood pressure (mmHg)	0.087	0.332	0.195	0.017
Fasting glucose (mg/dL)	0.096	0.281	0.004	0.957
Total cholesterol (mg/dL)	-0.041	0.644	-0.090	0.277
HDL cholesterol (mg/dL)	0.025	0.783	-0.030	0.715
Total cholesterol/HDL cholesterol	-0.071	0.429	-0.035	0.670
LogTG	-0.023	0.795	0.148	0.071
LDL cholesterol (mg/dL)	-0.072	0.422	-0.153	0.063
Carotid IMT (mm)	-0.103	0.248	-0.028	0.733

QTc indicates heart rate-corrected QT; BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; LogTG, natural logarithmic transformation of triglyceride; LDL, low density lipoprotein; IMT, intima-media thickness.

Table 3. Independent association between QTc interval and cardiovascular risk factors

	Total		Men		Women	
	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value	β (SE)	p-value
Men*	-16.87 (2.96)	<0.001	-	-	-	-
Waist-hip ratio	39.59 (24.25)	0.104	112.23 (43.86)	0.012	6.16 (29.23)	0.833
Systolic blood pressure (mmHg)	0.24 (0.09)	0.012	0.21 (0.13)	0.109	0.33 (0.14)	0.020
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.08 (0.16)	0.645	0.10 (0.23)	0.683	0.028 (0.23)	0.905
Total cholesterol (mg/dL)	0.05 (0.09)	0.562	0.07 (0.14)	0.613	0.12 (0.11)	0.287
LDL cholesterol (mg/dL)	-0.14 (0.09)	0.133	-0.12 (0.14)	0.377	-0.27 (0.14)	0.066
LogTG	0.56 (2.71)	0.836	-4.12 (4.12)	0.320	3.43 (3.82)	0.371
Current smokers†	-0.54 (2.57)	0.835	0.85 (3.11)	0.785	-4.02 (4.62)	0.386
Carotid IMT (mm)	-22.24 (15.68)	0.131	-30.37 (20.26)	0.136	-14.45 (21.45)	0.502

* using women as reference

† using non-smokers and ex-smokers as reference

QTc indicates heart rate-corrected QT; β , regression coefficient; SE, standard error of β ; BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; LogTG, natural logarithmic transformation of triglyceride; IMT, intima-media thickness.

All data are adjusted for other variables in the table.

R²=0.180 in total participants, R²=0.089 in men, R²=0.092 in women

고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 남자에서 여자보다 높은 수준을 나타냈으며, 체지방률은 여자에서 남자보다 높은 수준을 나타냈다 ($p<0.05$). 흡연 상태에 있어서는 남자의 현재 흡연자 비율이 여자보다 더 높았다 ($p<0.001$). 전체 대상자의 QTc 간격의 평균 \pm 표준편차는 413 ± 19 ms 였으며 여자가 419 ± 17 ms, 남자가 405 ± 17 ms 로서 여자에서 남자보다 연장됨을 보였다 ($p<0.001$) (Table 1). QTc 간격 연장의 기준을 대부분의 연구에서 사용하고 있는 440 ms 이상으로 정의했을 때 [6,26,27], QTc 간격이 연장된 군의 비율은 남자에서 0.79%(1명), 여자에서 11.41%(17명) 이었으며 남녀간 비율의 차는 피셔의 정확도 검정 (Fisher's exact test)을 시행한 결과 통계적으로 유의했다 ($p<0.001$).

QTc 간격과 심혈관질환 위험요인들간의 상관분석을 시행한 결과, 남자에서는 허

리-엥딩이들레비 ($r=0.193$, $p=0.030$)가 QTc 간격과 유의한 양의 상관관계를 나타냈으며, 여자에서는 수축기 혈압 ($r=0.195$, $p=0.017$)이 QTc 간격과 유의한 양의 상관관계를 나타냈다.

QTc 간격과 심혈관질환 위험요인들의 관련성을 알아보기 위해 QTc 간격을 종속 변수로 다중회귀분석을 시행하였다. 남자가 여자에 비해 QTc 간격이 유의하게 짧았으며 ($p<0.001$), 수축기 혈압이 QTc 간격과 유의한 양의 관련성을 보였다 ($p=0.012$) (Table 3).

QTc 간격과 심혈관질환 위험요인들의 관련성을 성별에 따른 층화분석을 통해 알아보았다. 남자에서는 허리-엥딩이들레비가 QTc 간격과 양의 관련성을 보였고 ($p=0.012$), 여자에서는 수축기 혈압 ($p=0.020$)이 QTc 간격과 양의 관련성을 보였다 (Table 3).

QTc 간격과 유의한 관련성을 보인 허리-

엥딩이들레비와 수축기 혈압에 대하여 산점도 (scatter plot)를 통해 관련성의 형태를 살펴보았다. 남자에서는 허리-엥딩이들레비가 QTc 간격과 양의 관련성 ($r=0.193$, $p=0.030$)을 보이며, 여자에서는 수축기 혈압이 QTc 간격과 양의 관련성 ($r=0.195$, $p=0.017$)을 보이고 있음을 알 수 있다 (Figure 1,2).

고찰

본 연구에서는 276명의 건강한 젊은 성인을 대상으로 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인 간의 관련성을 파악하고자 하였으며, 남자에서는 QTc 간격과 허리-엥딩이들레비가 유의한 양의 관련성을 나타냈고 여자에서는 QTc 간격과 수축기 혈압이 유의한 양의 관련성을 나타냈다.

수축기 혈압과 QTc 간격의 양의 관련성은 당뇨병 환자 및 중년의 건강한 성인을 대상으로 한 기존 연구에서도 보고된 바 있다 [5,10,13,19]. 수축기 혈압이 QTc 간격의 연장과 관련을 보이는 기전으로는 교감신경 활성도의 증가가 혈압의 증가와 QTc 간격의 연장에 모두 기여할 수 있는 점을 생각해볼 수 있다 [28,29].

본 연구에서는 남자에서 허리-엥딩이들레비가 QTc 간격과 유의한 양의 관련성을 보였는데, 체지방이 근육의 교감신경 방출 (sympathetic nerve discharge)에 중요한 결정인자라는 점을 고려해볼 때 복부 비만과 QTc 간격의 관련성에 대한 후속 연구가 이루어져야 할 필요성이 있다 [29]. 결과에서 제시하지는 않았으나 Table 3의 다중회귀분석에서 허리-엥딩이들레비 대신에 체질량지수를 포함한 다중회귀모형을 이용하여 분석했을 때, 체질량지수는 전체 대상자 ($p=0.673$) 및 남자 ($p=0.678$), 여자 ($p=0.990$) 모두에서 QTc 간격과 유의한 관련성을 나타내지 않았다. 체질량지수와 QTc 간격의 양의 관련성은 당뇨병 환자 및 중년의 건강한 성인을 대상으로 한 기존 연구에서 보고된 바 있으나 [9,10,19], 20대의 건강한 성인을 대상으로 한 기존 연구에서는 본 연구결과와 마찬가지로 체질량지수와 QTc 간격이 유의한 관련성을 보이지 않았다 [30].

Shin 등은 인슐린 저항성이 QTc 간격과 양의 관련성을 보인다고 보고했으며 [20], 본 연구결과에서 수축기 혈압, 허리-엉덩이둘레비와 QTc 간격의 양의 관련성을 종합해 볼 때 고혈압, 복부비만, 인슐린 저항성은 모두 '대사증후군 (metabolic syndrome)'의 중요한 특징임을 알 수 있다 [31]. QTc 간격과 대사증후군의 관련성에 대한 자세한 후속연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 수축기 혈압, 허리-엉덩이둘레비와 QTc 간격의 관계가 남녀간 차이를 보였는데, 수축기 혈압, 공복혈당, 인슐린 저항성, 흡연과 같은 심혈관질환 위험요인과 QTc 간격의 관련성에 대한 남녀간 차이가 기존 연구에서도 보고된 바 있다 [5,20,30]. QTc 간격과 심혈관질환 위험요인의 관련성이 남녀간 차이를 보이는 것은 심근막 활동전위 (myocardial membrane action potential)의 남녀간 차이와 관련이 있을 수 있다. 여자는 남자에 비해 더 연장된 QTc 간격을 보이는 경향이 있고 [32], 키니딘 (quinidine) 치료를 받을 때 남자보다 여자에서 Torsade de Pointes 부정맥의 위험이 더 높으며, 유사한 약물 농도에서 남자보다 여자가 더 QTc 간격이 증가된다는 보고가 있다 [33]. 심실 재분극 (ventricular repolarization)의 남녀간 차이에 대해서 호르몬의 영향도 고려할 수 있다. 에스트로젠 (estrogen)은 이온 통로 시작 (ion channel onset)을 조절하고 칼륨 흐름을 억제함으로써 QTc 간격을 연장시키는 반면에 테스토스테론 (testosterone)은 QTc 간격을 단축시킨다는 선행 연구가 있다 [34,35]. 또한 에스트로젠 대체요법 (estrogen replacement therapy)이 QTc 간격의 연장과 관련이 있다는 연구 결과가 있으나 유의한 관련성이 없다는 보고도 있어 성호르몬과 QTc 간격에 대해서는 추가 연구가 필요하다 [36,37].

경동맥 내중막 두께와 QTc 간격의 양의 관련성을 보고한 기존 연구가 있었으나 [13,14], 본 연구에서는 유의한 관련성을 나타내지 않았다. 기존 연구는 평균 연령이 40대 후반에서 50대 중반인 장년층을 대상으로 이루어졌으나 본 연구는 25세의 젊은 연령층을 대상으로 이루어졌다는 점이 이러한 연구 결과의 차이를 설명할 수 있다고 생각된다. 연령이 증가함에 따라

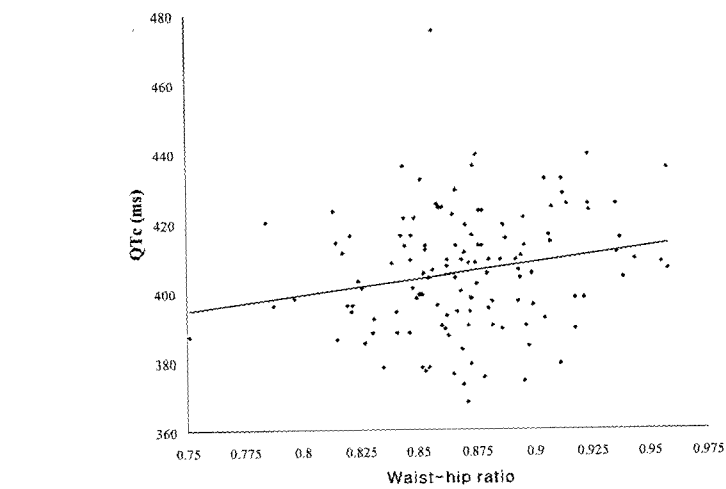


Figure 1. Relationship between QTc interval and waist-hip ratio in 127 men. (r=0.193, p=0.030)

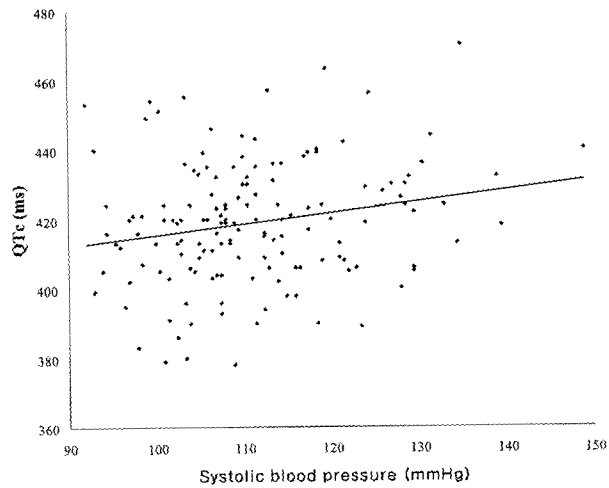


Figure 2. Relationship between QTc interval and systolic blood pressure in 149 women. (r=0.195, p=0.017)

경동맥 내중막 두께도 증가함이 알려져 있으며 [38], 본 연구 대상자의 경동맥 내중막 두께의 평균은 남자 0.68 ± 0.08 mm, 여자 0.68 ± 0.07 mm 로 기존 연구에서의 경동맥 내중막 두께의 평균보다 낮은 수준이었으며, 경동맥의 죽상경화반이 발견된 대상자도 없었다.

공복혈당 수준과 QTc 간격이 양의 관련성을 보인다는 보고가 있으나 [10,30], 본 연구에서는 유의한 관련성을 나타내지 않았다. 본 연구의 대상자는 건강한 젊은 성인으로 선행 연구에 비해 낮은 공복 혈당 수준 (남자 86.9 ± 6.9 mg/dL, 여자 83.3 ± 6.1 mg/dL)을 보였으며, 특히 미국의 National Cholesterol Education Program의 Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)의 대사증후군 진단 기준인 공복혈당 110 mg/dL 이

상인 대상자가 한 명도 없었다는 점은 본 연구에서 공복혈당 수준과 QTc 간격이 유의한 관련성을 나타내지 않은 결과와 관계되는 요인으로 고려할 수 있다 [31].

본 연구에서 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 총콜레스테롤은 QTc 간격과 유의한 관련성을 나타내지 않았다. 저밀도 지단백 콜레스테롤과 총콜레스테롤은 기존 연구에서 심혈관질환의 중요한 위험요인으로 알려져 있으나 [25], 당뇨병 환자 및 중년의 건강한 성인을 대상으로 한 선행 연구에서 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 총콜레스테롤과 QTc 간격은 유의한 관련성을 나타내지 않았다 [19,20]. 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 총콜레스테롤과 QTc와의 관련성에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않았으므로 추가 연구가 필요할 것

으로 생각된다.

건강한 성인에서 QTc 간격의 연장은 심혈관질환 위험요인과 관련을 보일 뿐만 아니라 심혈관질환의 발생 및 사망 위험의 증가와 관련이 있다 [6-8]. QTc 간격의 연장이 심혈관질환 위험의 증가와 관련을 보이는 기전으로는 좌측 교감신경 활성도의 우위성 (predominance)에 의하거나 심근막 (myocardial membrane) 기능의 결함에 의한 심실의 전기적 불안정성 (electrical instability)으로 기인한 것이라는 보고가 있다 [39,40]. 본 연구는 단면조사 연구로서 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인 간의 관련성을 확인할 수 있었으나 QTc 간격과 심혈관질환 위험과의 관계에 대한 연구는 아직 우리나라에서 이루어지지 않고 있다. 앞으로 지속적인 추적 조사 및 후속 연구를 통해 QTc 간격과 심혈관질환 위험의 관계에 대한 전향적인 분석이 이루어질 필요가 있다.

본 연구는 우리나라에서 건강한 젊은 성인을 대상으로 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인 간의 관련성을 파악하고자 수행된 최초의 연구라는 점에서 의미를 찾을 수 있으나 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 연구대상자의 추적 조사율이 23.2%로 낮아서, 최종분석 대상에 선택편견이 개입되었을 가능성을 들 수 있다. 둘째, 나이가 25세인 강화연구 대상자만을 연구대상으로 했기 때문에 연구결과를 일반화하기에는 제한이 있다. 따라서 연구대상을 확대한 후속연구가 이루어져야 할 필요성이 있다. 셋째, 본 연구는 단면조사 연구로서 연구대상자의 QTc 간격과 관련된 변수들을 확인할 수는 있었지만, 이들간의 인과 관계를 입증할 수는 없다는 한계를 가지고 있다. 넷째, QTc 간격에 영향을 줄 수 있는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘과 같은 혈중 전해질 농도를 측정하지 않았다. 하지만, 본 연구대상자들의 질병력 조사에서 전해질 이상을 초래할 만한 질병을 앓고 있는 사람은 없었다.

결론

본 연구는 건강한 젊은 성인을 대상으로 QTc 간격과 심혈관질환 위험요인 간의 관

련성을 파악하고자 하는 목적으로 수행되었으며, 남자에서는 QTc 간격과 허리-엉덩이 둘레비가 유의한 양의 관련성을 나타냈고 여자에서는 QTc 간격과 수축기 혈압이 유의한 양의 관련성을 나타냈다. 본 연구의 결과를 통해 심혈관질환의 잠재적 위험요인과 QTc 간격의 관련성을 유추해볼 수 있으며, 이러한 관련성은 정상 범위의 허리-엉덩이 둘레비, 수축기 혈압 수준을 가진 대상자에서도 유의했다.

심혈관질환의 위험요인은 아동기 및 청소년기와 같은 생애 초기에 이미 나타난다는 것이 알려져 있고 고혈압과 비만은 젊은 연령층에 있어 무증상 죽상경화 병변과 관련되어 있음을 고려할 때, 심혈관질환의 일차 예방을 위한 효과적인 전략은 생애 초기에 시작되어야 할 것이다. 또한, 전향적 연구에서 정상 범위의 QTc 간격이 관상동맥질환 위험의 증가와 관련성을 보였고, QTc 간격의 측정은 비침습적이고 비용이 저렴하며 심근의 불안정성에 대한 재현성이 있는 지표이므로, 이러한 점을 고려할 때 심혈관질환의 위험요인을 가진 젊은 연령층 인구를 선별하는데 QTc 간격의 활용 가능성을 고려해야 될 것으로 보인다.

QTc 간격과 유의한 양의 관련성을 보이는 수축기 혈압, 허리-엉덩이 둘레비가 모두 대사증후군의 중요한 특징임을 고려해볼 때, QTc 간격과 대사증후군의 관련성에 대한 자세한 후속 연구가 필요할 것으로 생각되며 또한 지속적인 추적 조사 및 후속 연구를 통해 우리나라 성인을 대상으로 전향적으로 QTc 간격과 심혈관질환 위험과의 관련성을 살펴볼 필요가 있다.

참고문헌

1. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57(6): 1074-1077
2. SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged QT syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144(4): 833-835
3. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weitkamp L, Vincent GM, Garson A Jr, Robinson JL,

- Benhorin J, Choi S. The long QT syndrome. prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84(3): 1136-1144
4. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991; 46(2): 189-200
5. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The Eurodiab Iddm complication study group. *Diabetologia* 1999; 42(1): 68-75
6. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84(4): 1516-1523
7. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Circulation* 1994; 90(2): 779-785
8. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999; 20(4): 278-284
9. Fauchier L, Maison-Blanche P, Forhan A, D'Hour A, Lepinay P, Tichet J, Vol S, Coumel P, Fauchier JP, Balkau B. Association between heart rate-corrected QT interval and coronary risk factors in 2,894 healthy subjects (the Desir study). Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome. *Am J Cardiol* 2000; 86(5): 557-559
10. Lefrandt JD, Diercks GF, van Boven AJ, Crijns HJ, van Gilst WH, Gans RO. High fasting glucose and QTc duration in a large healthy cohort. *Diabetologia* 2000; 43(10): 1332-1333
11. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen elderly study. *Diabetes* 1996; 45(3): 376-380
12. Kazumi T, Kawaguchi A, Katoh J. Fasting serum insulin concentration are associated with QTc interval independent of serum leptin, percent body fat, and BMI. *Diabetes Care* 1999; 22(11): 1917-1918
13. Festa A, D'Agostino R Jr, Rautaharju P, O'Leary DH, Rewers M, Mykkanen L, Haffner SM. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Stroke* 1999; 30(8): 1566-1571
14. Strohmmer B, Pichler M, Iglseider B, Paulweber B. Relationship of QT interval duration with

- carotid intima media thickness in a clinically healthy population undergoing cardiovascular risk screening. *J Intern Med* 2005; 257(3): 238-246
15. Kannel WB, Dawber TR. Atherosclerosis as a pediatric problem. *J Pediatr* 1972; 80(4): 544-554
 16. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21(2): 213-237
 17. Shin HS, Lee WY, Kim SW, Jung CH, Lee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR. Sex difference in the relationship between insulin resistance and QTc interval in Korean non-diabetic subjects. *Korean J Med* 2003; 64(6): 670-676 (Korean)
 18. Cho CG, Lim DS, Choi SC, Hong SW, Jang G, Kim DH, Kim CI, Park OK. The relationship between autonomic neuropathy and corrected QT interval in diabetic patients. *Korean J Med* 1991; 41(2): 223-230 (Korean)
 19. Cho CG, No HJ, Oh HJ, Yang BJ, Kim HY, Park BH. Prolonged QT interval and the BMI, systolic blood pressure and HDL-cholesterol in type 2 diabetic patients. *J Kor Diabetes Assoc* 2005; 29(3): 215-222 (Korean)
 20. Shin HS, Lee WY, Kim SW, Jung CH, Rhee EJ, Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR. Sex difference in the relationship between insulin resistance and corrected QT interval in non-diabetic subjects. *Circ J* 2005; 69(4): 409-413
 21. Suh I KI, Nam CM, Lee SY, Oh HC, Kim CB, Park EC. The change of children's blood pressure and factors affecting the level of blood pressure in children. *Korean J Prev Med* 1989; 22(3): 303-312 (Korean)
 22. Suh I NC, Jee SH, Kim SI, Kim YO, Kim SS, Shim WH, Kim CB, Lee KH, Ha JW, Kang HG, Oh KW. Changes in blood pressure and determinants of blood pressure level and change in Korean adolescents. *Korean J Prev Med* 1997; 30(2): 308-326 (Korean)
 23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502
 24. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-367
 25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring 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
 26. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83(6): 1888-1894
 27. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kirshoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19(9): 1391-1400
 28. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31(2): 115-172
 29. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96(11): 4104-4113
 30. Leotta G, Maule S, Rabbia F, Del Colle S, Tredici M, Canade A, Verhovez A, Veglio F. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Hum Hypertens* 2005; 19(8): 623-627
 31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421
 32. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8(7): 690-695
 33. Benton RE, Sale M, Flockhart DA, Woosley RL. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(4): 413-418
 34. Boyle MB, MacLusky NJ, Naftolin F, Kaczmarek LK. Hormonal regulation of K⁺-channel messenger RNA in rat myometrium during oestrus cycle and in pregnancy. *Nature* 1987; 330(6146): 373-375
 35. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94(6): 1471-1474
 36. Altunkeser BB, Ozdemir K, Icli A, Celik C, Akyurek C, Gok H. Effects of long-term hormone replacement therapy on QT and corrected QT dispersion during resting and peak exercise electrocardiography in postmenopausal women. *Jpn Heart J* 2002; 43(4): 1-7
 37. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, Evans GW, Heiss G. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: The atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2003; 13(7): 530-536
 38. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1994; 154(11): 1277-1282
 39. Ben-David J, Zipes DP. Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988; 78(5): 1241-1250
 40. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Watanabe M, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Tanaka K, Yoshimatsu H. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2004; 96(3): 375-379