

한국 성인에서 혈청 Alanine Aminotransferase 농도의 상승과 대사증후군과의 관계*

김 지 혜[§]

대구대학교 식품영양학과

Relationship between Elevated Serum Alanine Aminotransferase Concentration and Metabolic Syndrome in Korean Adults*

Kim, Ji Hye[§]

Department of Food and Nutrition, Daegu University, Gyeongsbuk 712-714, Korea

ABSTRACT

Metabolic syndrome has been strongly associated with elevated alanine aminotransferase (ALT), a surrogate of nonalcoholic fatty liver disease. We investigated the relationship between metabolic syndrome and elevated ALT in the general Korean population. The study sample was comprised of 4,781 Korean adults who had participated in the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Metabolic syndrome was defined by National Cholesterol Education Program for Adult Treatment Panel III. Elevated ALT was defined as an enzyme activity > 40 IU/L for men, and > 31 IU/L for women. ALT was measured by enzymatic methods. Among participants, 425 (8.9%) subjects displayed elevated ALT. The odds ratios (ORs) for elevated ALT increased in subjects with obesity or one of components of metabolic syndrome such as abdominal obesity, high blood pressure, high fasting glucose, high triglyceride, and low HDL cholesterol after adjusting for age and sex. The unadjusted OR for elevated ALT increased according to the number of components of metabolic syndrome (OR = 1.5, 95% CI: 0.96–2.32 for 1 component; OR = 3.0, 95% CI: 1.98–4.61 for 2 components; OR = 6.3, 95% CI: 4.29–9.35 for ≥ 3 components; p for trend < 0.0001). This trend did not differ after adjustments for putative risk factors including age, sex, BMI, smoking status, and alcohol intake. Metabolic syndrome is implicated as a strong risk factor of elevated ALT in Korean adults. (*Korean J Nutr* 2009; 42(8): 732~739)

KEY WORDS: metabolic syndrome, alanine aminotransferase, nonalcoholic fatty liver disease, Korean adults.

서 론

만성간질환의 주요 원인은 비알콜성지방간 (Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD), 간염 바이러스 B와 C, 알코올 섭취 등이다.^{1,2)} 그 중 NAFLD는 간세포에 중성지방이 쌓이는 단순간질환에서 만성간질환, 간경화, 간암으로 발전할 수 있는 비알콜성 지방간염 (nonalcoholic steatohepatitis)을 모두 일컫는다.^{3,4)} NAFLD는 만성간질환의 가장 중요한 요인 중의 하나이며 그로 인한 사망률이 증가하고 있는 추세이다.^{5,6)} NAFLD는 일반적으로 비만, 제2형 당뇨, 고

지혈증과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 현재 서양인 뿐 아니라 아시아 지역의 비만 인구가 점점 증가함에 따라 NAFLD의 유병률 또한 급속하게 증가하고 있다.⁶⁾

많은 역학조사에서는 NAFLD의 진단을 위한 대체지표로서 간세포의 지방축적을 가장 잘 반영하는 간 효소인 혈청 alanine aminotransferase (ALT) 농도를 사용해왔다.^{10,11)} 최근 연구들은 비만, 인슐린저항성, 고지혈증 등 대사증후군의 각 구성요소들과 혈청 ALT 농도와의 관련성을 보고하였다.^{10,12-14)} 그러나 이들은 모두 서양인을 대상으로 한 연구이며 한국인을 대상으로 하여 대사증후군과 혈청 ALT 농도의 상승의 위험성에 관해 연구한 결과는 보고가 매우 드물다. Oh 등¹⁵⁾의 연구에서는 복부비만을 포함하여 대사증후군의 구성 요소 개수가 증가함에 따라 혈청 ALT 농도 증가 (ALT > 40 IU/L)의 위험이 유의적으로 증가함을 보여주었으나 건강검진을 위해 병원에 내원한 사람들을 대상으로 하였으므로 그 결과를 일반화시키기 어려우며 또한 혈

접수일 : 2009년 11월 12일 / 수정일 : 2009년 12월 11일

채택일 : 2009년 12월 12일

*This research was supported by grants from the Daegu University grant 2008.

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: kjhye76@daegu.ac.kr

청 ALT 농도 상승에 영향을 미치는 알코올 섭취량을 고려하지 않았다.

Lim 등¹⁶⁾에 의하면 1998년과 2001년 국민건강영양조사 자료 분석결과 National Cholesterol Education Program (NCEP) for Adults Treatment Panel (ATP) III 기준에 의해 대사증후군을 진단했을 때 국내에서 20세 이상 한국 성인의 연령 보정 대사증후군의 유병율이 23.6%에서 28%로 증가하였다. 이러한 증가추세로 보았을 때 대사증후군이 혈청 ALT 농도 상승의 위험인자임이 밝혀진다면 심혈관계 질환 뿐 아니라 혈청 ALT 상승 집단에서도 대사증후군의 관리는 매우 중요하게 인식되어야 할 것이다.

그러므로 본 연구에서는 가장 최근에 조사된 한국인을 대표하는 자료인 2005년 국민건강영양조사 자료를 이용하여 알코올 섭취량 등 혈청 ALT 농도 상승에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 위험요인들을 모두 보정한 후에 한국 성인에서 NAFLD의 대체지표인 혈청 ALT 농도 상승과 대사증후군 사이에 관련성을 조사하였다.

연구방법

조사대상자

본 연구대상자는 ‘2005년 국민건강영양조사’의 건강면접조사에 응한 총 34,145명의 표본인구 중에서 건강면접 조사와 검진조사를 마친 전체 7,597명 중 20세 이상 성인 남녀 5,565명을 대상으로 하였다. 조사대상자 중 임신부는 제외하였고 암, 갑상선 질환, 간염 B형 표면항체 또는 만성 간염을 가진 사람은 제외하였다. 또한 일일 알코올 섭취량이 남자의 경우 80 g/일, 여자의 경우 30 g/일 이상인 사람은 제외시켰다. 남은 4,895명 대상자 중 신체계측 자료, 혈청 ALT 수치, 또는 대사증후군의 구성요소들에 대한 혈액자료가 없는 사람도 제외하였다. 그리하여 총 4,781명이 본 연구의 분석을 위한 연구 대상자로 선정되었다.

신체계측 및 영양소 섭취량

키, 체중, 허리둘레 (Waist circumference: WC)는 건강조사의 일부로 측정되었다. 체질량지수 (body mass index: BMI) 대상자의 키와 체중으로부터 계산되었다. 비만은 BMI ≥ 25 kg/m²인 사람을 기준으로 판정하였다.¹⁷⁾ 허리둘레는 대상자측면의 마지막 늑골 하단과 장골능선 상단의 중간지점에서 대상자가 숨을 내쉬 상태에서 소수점 한자리까지 측정하였다.

대상자의 일일 평균 에너지 및 다량영양소 섭취량은 24시간 회상법으로 개별면접 조사한 식품섭취조사의 1일 섭취

량 자료를 이용하였다. 알코올 섭취량은 일일 평균 섭취량에 따라 0, 1-30 g/일, 30 g/일로 나누었다.¹⁸⁾ 흡연여부는 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자 등 세 군으로 분류하였다.¹⁹⁾

대사증후군의 정의

대사증후군은 NCEP ATP III²⁰⁾에서 제시한 기준에 따라 아래 위험 요인 중 3가지 이상을 가지는 경우 대사증후군으로 진단하였다. 복부비만의 경우 아시아인을 위한 기준을 적용하였다.²¹⁾

- 1) 허리둘레 ≥ 90 cm (남), ≥ 80 cm (여)
- 2) SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg 또는 정적인 혈압약 복용
- 3) 공복시 혈당 ≥ 100 mg/dL이거나 혈당강하제 복용 또는 인슐린 주사 투여
- 4) 중성지방 ≥ 150 mg/dL
- 5) HDL 콜레스테롤 < 40 mg/dL (남), < 50 mg/dL (여)

혈압 측정 및 생화학적 분석

혈압과 혈청 ALT 농도를 포함한 생화학적 수치는 검진조사의 일부로 측정되었다. 혈압은 앉은 자세로 5분 휴식을 취한 후에 Baumanometer mercury sphygmomanometer (WA Baum, NY)로 측정하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압은 phase I and V Korotkoff sound²²⁾에서 측정되었다. 3회 측정 중 마지막 2회 측정값을 자료 분석에 이용하였다.

혈액은 공복상태에서 수집되었으며 혈액분석은 혈액 수집 2시간 이내에 실시하였다. 중성지방, HDL-콜레스테롤, 공복시 혈당과 혈청 ALT 농도는 ADVIA 1650 autoanalyzer으로 효소법을 이용하여 측정하였다 (Bayer, USA). 간염 B 표면 항체는 electrochemiluminescence immunoassay로 측정하였다 (Roche, Germany).²³⁾ 혈청 ALT 농도의 상승은 효소활성이 > 40 IU/L (남), and > 31 IU/L (여)을 기준으로 하였다.^{12,24)}

통계분석

모든 자료의 통계분석은 SAS 8.2 (SAS institute Inc., NC, USA)를 이용하였다. 대상자의 특성에 대한 분포는 빈도와 백분율로 나타내었고 연속형 자료는 평균과 표준편차로 표시하였다. 성별 또는 혈청 ALT 상승의 유무에 따른 대상자의 특성은 범주형 자료는 카이제곱검정 (chi-square test)을 이용하여 분석하였고 연속형 자료의 집단간 비교는 Student's t-test를 이용하였다. 대사증후군의 유무에 따른 혈청 ALT 상승의 위험에 대한 교차비 (Odds ratio: OR)와 95% 신뢰구간 (Confidence interval: CI)을 구하기 위해 로지스틱 다중회귀분석 (multiple logistic regression)

모델을 이용하였다. 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다.

결 과

대상자의 일반특성

전체 대상자 4,781명 중 남자가 2,018명 (42.2 %), 여자가 2,673명 (57.8 %)이었다 (Table 1). BMI와 허리둘레가 남자에서 여자보다 유의적으로 높았으며 ($p < 0.0001$) 혈청 ALT, 혈당, 중성지방, 혈압 또한 남자가 여자보다 유의적으로 높았다 ($p < 0.0001$). HDL 콜레스테롤은 남자가 여자보다 유의적으로 낮게 나타났다 ($p < 0.0001$). 과거흡연자와 현재 흡연자의 비율은 여자보다 남자에서 더 많았다. 에너지 섭취량 ($p < 0.0001$)과 지방에서 섭취하는 에너지 섭취비율 ($p = 0.009$)은 남자에서 유의적으로 높았고 탄수화물의 섭취비율은 여자가 남자보다 유의적으로 높게 나타났다 ($p < 0.0001$).

혈청 ALT 농도 상승여부에 따른 대상자의 특성

전체 대상자 중 혈청 ALT가 상승한 사람은 남자에서 262명 (13%), 여자에서 163명 (5.9%)이었다 (Table 2, 3). BMI와 허리둘레는 남녀 모두에서 혈청 ALT 상승 집

단에서 유의하게 높았다 ($p < 0.0001$). 혈청 ALT, 혈당, 중성지방, 혈압은 남녀 모두에서 혈청 ALT 상승 집단에서 정상집단보다 유의하게 높게 나타났으며 HDL 콜레스테롤은 유의하게 낮게 나타났다 ($p < 0.05$). 흡연자와 음주자의 비율은 남녀 모두 혈청 ALT 상승 집단과 정상집단 사이에 차이가 없었다. 에너지 섭취량은 남자에서는 혈청 ALT 상승 집단에서 유의적으로 높았으나 ($p < 0.05$) 여자에서는 두 집단 간에 차이가 없었다. 탄수화물, 단백질, 지방에서 오는 에너지 섭취비율은 남자에서는 차이가 없었으나 여자에서는 탄수화물 섭취비율이 혈청 ALT 상승 집단에서 정상집단에 비해 유의적으로 더 높게 나타났고 ($p < 0.05$) 지방 섭취 비율은 더 낮게 나타났다 ($p < 0.05$).

대사증후군의 위험요소의 존재에 따른 혈청 ALT 농도 상승의 위험비

Table 4는 대사증후군의 각 위험요소와 혈청 ALT 상승의 관계를 보여준다. 비만, 복부비만, 고혈압, 고혈당, 고지혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤을 가진 사람은 대사증후군의 위험요소들을 가지고 있지 않은 사람들에 비해 혈청 ALT 상승의 위험이 유의적으로 높게 나타났다. 이러한 경향은 나이와 성별을 보정한 후에도 변하지 않았다.

Table 1. Characteristics of study population

	Men (n = 2,018)	Women (n = 2,673)	p
Age (years)	46.95 ± 15.00 ¹⁾	46.81 ± 15.97	0.7573
BMI (kg/m ²)	23.97 ± 3.09	23.45 ± 3.34	<0.0001
WC (cm)	84.19 ± 8.84	78.20 ± 9.56	<0.0001
ALT (IU/L)	27.34 ± 21.32	17.48 ± 10.25	<0.0001
FPG (mg/dL)	97.35 ± 24.83	93.19 ± 20.07	<0.0001
TG (mg/dL)	161.08 ± 159.85	114.79 ± 81.49	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	42.05 ± 9.83	46.90 ± 10.74	<0.0001
SBP (mmHg)	122.69 ± 16.03	116.32 ± 18.60	<0.0001
DBP (mmHg)	80.56 ± 10.35	74.69 ± 10.25	<0.0001
Smoking status			
Never	342 (17.65) ²⁾	2465 (91.26)	<0.0001
Former	692 (35.71)	117 (4.33)	
Current	904 (46.65)	119 (4.41)	
Alcohol intake (g/day)			
None	1278 (74.09)	2193 (89.91)	<0.0001
1-30	250 (14.49)	246 (10.09)	
30	197 (11.42)	—	
Energy intake (kcal/d)	2270.59 ± 850.67	1781.5 ± 682.67	<0.0001
Carbohydrate (%)	63.67 ± 11.71	66.92 ± 10.73	<0.0001
Protein (%)	15.24 ± 4.22	15.01 ± 5.25	0.1096
Fat (%)	17.84 ± 8.62	17.13 ± 8.63	0.0099

1, 2) All values are mean ± SD or n (%). Calculated using a χ^2 test or Student's t-test

BMI: Body mass index, WC: waist circumference, ALT: alanine aminotransferase, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 2. Characteristics of subjects by the presence of elevated ALT in men

	Normal ALT (n = 1756)	Elevated ALT (n = 262)	p
Age (years)	47.50 ± 15.31 ¹⁾	40.31 ± 12.52	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	23.67 ± 2.93	25.95 ± 3.41	< 0.0001
WC (cm)	83.38 ± 8.63	89.60 ± 8.32	< 0.0001
ALT (IU/L)	21.76 ± 7.56	64.78 ± 38.87	< 0.0001
FPG (mg/dL)	96.89 ± 25.15	100.46 ± 22.36	0.0183
TG (mg/dL)	150.96 ± 154.56	228.93 ± 177.60	< 0.0001
HDL-C (mg/dL)	42.43 ± 9.82	39.51 ± 9.50	< 0.0001
SBP (mmHg)	122.34 ± 16.05	125.05 ± 15.66	0.0105
DBP (mmHg)	80.08 ± 10.19	83.77 ± 10.84	< 0.0001
Smoking status			
Never	302 (17.89) ²⁾	40 (16)	0.3664
Former	609 (36.08)	83 (33.2)	
Current	777 (46.03)	127 (50.8)	
Alcohol intake (g/day)			
None	1124 (74.39)	154 (71.96)	0.1246
1-30	223 (14.76)	27 (12.62)	
≥ 30	164 (10.85)	33 (15.42)	
Energy intake (kcal/d)	2255.13 ± 840.72	2379.82 ± 912.50	0.0447
Carbohydrate (%)	63.82 ± 11.81	62.66 ± 11.02	0.1759
Protein (%)	15.18 ± 4.15	15.71 ± 4.67	0.1161
Fat (%)	17.76 ± 8.68	18.38 ± 8.16	0.3232

1, 2) All values are mean ± SD or n (%). Calculated using a χ^2 test or Student's t-test

BMI: Body mass index, WC: waist circumference, ALT: alanine aminotransferase, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 3. Characteristics of subjects by the presence of elevated ALT in women

	Normal ALT (n = 2600)	Elevated ALT (n = 163)	p
Age (years)	46.52 ± 16.02 ¹⁾	51.46 ± 14.42	0.0001
BMI (kg/m ²)	23.31 ± 3.26	25.78 ± 3.74	< 0.0001
WC (cm)	77.76 ± 9.35	85.23 ± 10.13	< 0.0001
ALT (IU/L)	15.62 ± 5.35	47.02 ± 20.00	< 0.0001
FPG (mg/dL)	92.43 ± 18.16	105.29 ± 37.69	< 0.0001
TG (mg/dL)	110.82 ± 70.49	178.18 ± 170.91	< 0.0001
HDL-C (mg/dL)	47.05 ± 10.76	44.50 ± 10.21	0.0032
SBP (mmHg)	115.97 ± 18.51	121.79 ± 19.20	0.0001
DBP (mmHg)	74.44 ± 10.15	78.73 ± 10.97	< 0.0001
Smoking status			
Never	2325 (91.54) ²⁾	140 (86.96)	0.0567
Former	109 (4.29)	8 (4.97)	
Current	106 (4.17)	13 (8.07)	
Alcohol intake (g/day)			
None	2063 (89.77)	130 (92.2)	0.3534
1-30	235 (10.23)	11 (7.8)	
≥ 30	-	-	
Energy intake (kcal/d)	1779.71 ± 681.81	1810.69 ± 698.33	0.601
Carbohydrate (%)	66.79 ± 10.76	68.97 ± 10.06	0.0195
Protein (%)	14.96 ± 4.14	15.71 ± 14.09	0.5306
Fat (%)	17.23 ± 8.64	15.63 ± 8.46	0.0325

1, 2) All values are mean ± SD or n (%). Calculated using a χ^2 test or Student's t-test

BMI: Body mass index, WC: waist circumference, ALT: alanine aminotransferase, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 4. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for elevated ALT according to the presence of each components of metabolic syndrome among Korean adults

	No. of subjects n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR ¹⁾ (95% CI)
Obesity			
BMI < 25	176 (5.4)	1.0	1.0
BMI ≥ 25	249 (16.3)	3.39 (2.77-4.16)	3.33 (2.71-4.10)
Abdominal obesity			
WC < 90 (M), < 80 (W)	189 (6.0)	1.0	1.0
WC ≥ 90 (M), ≥ 80 (W)	236 (14.3)	2.61 (2.13-3.19)	3.53 (2.84-4.83)
High blood pressure			
SBP < 130, DBP < 85	206 (6.7)	1.0	1.0
SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85 ²⁾	219 (12.8)	2.03 (1.66-2.48)	2.15 (1.71-2.71)
High fasting glucose			
FPG < 100	264 (7.1)	1.0	1.0
FPG ≥ 100 ³⁾	161 (15.1)	2.33 (1.89-2.88)	2.43 (1.93-3.05)
High triacylglyceride			
TG < 150	181 (5.2)	1.0	1.0
TG ≥ 150	244 (18.6)	4.14 (3.37-5.07)	3.82 (3.09-4.73)
Low HDL cholesterol			
≥ 40 (M), ≥ 50 (W)	149 (7.2)	1.0	1.0
< 40 (M), < 50 (W)	276 (10.2)	1.47 (1.19-1.81)	1.79 (1.45-2.22)

1) adjusted for age and sex 2) include antihypertensive medication 3) include hypoglycemic agent or insulin administration
 BMI: Body mass index, WC: waist circumference, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 5. Odds ratio and 95% CI for elevated ALT according to the number of components of metabolic syndrome (MS) among Korean adults

No. of components	n (%)	Elevated ALT		
		Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	
			Model 1 ¹⁾	Model 2 ²⁾
0	30 (3.14)	1.0	1.0	1.0
1	65 (4.62)	1.49 (0.96-2.32)	1.43 (0.92-2.24)	1.27 (0.78-2.05)
2	91 (8.93)	3.02 (1.98-4.61)	2.41 (1.54-3.79)	1.98 (1.22-3.23)
≥ 3 (MS)	239 (17.06)	6.34 (4.29-9.35)	4.78 (3.05-7.48)	3.52 (2.17-5.71)
P for trend		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

1) Model 1: adjusted for age, sex, and BMI

2) Model 2: adjusted for age, sex, BMI, smoking status, and alcohol intake

대사증후군 위험요소의 수에 따른 혈청ALT 농도 상승의 위험비

Table 5는 대사증후군 위험 요소의 개수에 따른 혈청 ALT 상승의 위험비를 보여준다. 혈청 ALT 상승의 발생 비율은 대사증후군의 위험요소 개수가 0, 1, 2, 3 이상으로 증가함에 따라 각각 3.1%, 4.6%, 8.9%, 17%로 증가하였다. 대사증후군 위험요소가 1, 2, 3개 이상으로 증가함에 따라 혈청 ALT 상승에 대한 위험비는 1.5 (95% CI: 0.96-2.32), 3.0 (95% CI: 1.98-4.61), 6.3 (95% CI: 4.29-9.35)으로 증가하였다 (p for trend < 0.0001). 이러한 경향성은 연령, 성별, BMI, 흡연 상태, 알코올 섭취량을 보정한 후에도 변화하지 않았다 (p for trend < 0.0001).

고 찰

본 연구에서는 2005 국민건강영양조사 자료를 토대로 한국 성인에서 대사증후군과 혈청 ALT 농도 상승과의 관련성을 조사하였다. 연구결과 대사증후군의 구성요소인 복부비만, 고혈압, 고혈당, 지질 장애 (고중성지방, 낮은 HDL-콜레스테롤) 모두가 혈청 ALT 상승의 위험을 유의적으로 증가시켰고 대사증후군의 위험 요소의 수가 1개, 2개, 3개 이상으로 증가함에 따라 혈청 ALT 농도 상승의 위험이 1.5, 3.0, 6.3배로 증가하였다. NCEP ATP III 기준에 의해 대사증후군을 판정했을 때 대사증후군을 가진 사람에서 혈청 ALT 농도 상승 [ALT > 40 IU/L (남), ALT > 31 IU/L

(여)의 비율이 유의적으로 높았으며 대사증후군을 가진 사람에서 혈청 ALT농도 상승의 위험비는 대사증후군이 없는 사람에 비해 연령, 성별, 흡연여부, 알코올 섭취량을 보정한 후에 3.5배 증가하였다. 위의 결과들은 한국 성인에서 대사증후군이 NAFLD를 진단하는 대체지표인 혈청 ALT 농도 상승의 중요한 위험요인일 수 있음을 보여준다.

대사증후군의 구성요소들과 혈청 ALT 농도 상승의 관련성에 관한 본 연구의 결과는 다른 선행연구의 결과들과 일치한다. 비당뇨성 과체중인 한국 여성을 대상으로 한 연구에서는 복부비만이 증가함에 따라 혈청 ALT 농도 상승(ALT > 40 IU/L)의 위험비가 연령, 알코올 섭취량, 심혈관 관련 변수들을 보정한 뒤에 15배까지 증가하였다.¹⁸⁾ Clark 등의 연구에 의하면 17세 이상 15,676명을 대상으로 한 The Third National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES III) 자료를 토대로 분석한 결과, 남녀 모두에서 ALT 농도의 상승집단에서 높은 BMI와 허리둘레, 고중성지방, 공복시 인슐린 상승, 낮은 HDL-콜레스테롤의 비율이 유의적으로 더 높았다.¹²⁾ 반면에, 40~85세 일본 성인 2,087명을 대상으로 한 연구에서는 BMI로 측정된 비만도와 인슐린 저항성이 혈청 ALT 상승과 강한 상관관계가 있었으나 다변량분석에서는 고혈압, 낮은 HDL 콜레스테롤, 고중성지방 등과는 유의적인 관련성을 보이지 않았다.²⁵⁾ Oh 등¹⁵⁾의 연구에서는 복부비만, 고중성지방, 감소된 HDL-콜레스테롤, 증가된 공복 혈당이 ALT 활성 증가에 대한 위험을 유의적으로 증가시켰으나 고혈압은 ALT 활성 증가의 위험과 관련성이 없는 것으로 나타났다. 또한 연령, 성별, BMI, 인슐린 저항성, hs-CRP를 보정한 후에도 대사증후군의 구성요소의 개수가 1, 2, 3개 이상으로 증가함에 따라 ALT 활성 증가의 위험비가 1.4, 1.5, 1.6으로 증가하였다. 그러나 Oh 등¹⁵⁾의 연구에서는 혈중 ALT 농도 상승에 영향을 주는 알코올 섭취량을 보정하지 않았다.

위의 연구들은 혈청 ALT 상승과 대사증후군의 진단시 서로 다른 기준들을 사용하였고 통계 분석시 보정한 변수들이 서로 다르기 때문에 그 결과들을 직접적으로 비교하기는 어렵다. 본 연구와 NHANES III에서는 혈청 ALT 상승을 남자는 > 41 IU/L, 여자는 30 IU/L을 기준으로 하였으나 Oh 등¹⁵⁾의 연구에서는 남녀 모두 ALT > 40 IU/L을 기준으로 하였고 일본인을 대상으로 연구²⁵⁾에서는 남자는 ALT ≥ 30 IU/L, 여자는 ≥ 25 IU/L을 기준으로 하였다. 또한 본 연구는 대사증후군 진단시 NCEP ATP III의 기준을 따랐으나 Oh 등의 연구에서는 국제당뇨병연맹의 진단기준을 따랐다.²¹⁾ 일본 연구에서는 NCEP ATP III의 기준을 수정한 진단기준을 사용하였다.²⁶⁾

대사증후군이 혈청 ALT 증가의 위험을 증가시키는 기전은 확실히 알려져 있지 않다. 대사증후군은 과잉의 지방이 지방 조직 내로 적절히 분배되지 못하여 발생하는데²⁷⁾ 과잉으로 축적된 지방이 간, 근육, 그리고 췌장의 β세포 내로 유입되어 지방간염, 지질장애, 간의 인슐린 저항성을 일으키는 것으로 설명된다.^{27,28)} 간세포내의 지방축적이 증가함에 따라 ALT 농도도 유의적으로 증가한다.²⁹⁾

한편 몇몇 선행연구들은 혈청 ALT농도의 상승이 대사증후군의 위험을 증가시킨다고 보고하였다.^{30~32)} 그러나 본 연구를 포함하여 다른 선행 연구결과들이 횡단 연구 (cross-sectional study)에서 수행되었으므로 혈청 ALT 농도와 대사증후군 사이에 인과관계를 설명할 수 없다는 제한점이 있다. 그러므로 향후연구에서는 종단연구 (longitudinal study)를 통해 혈청 ALT 농도와 대사증후군 사이의 인과관계를 밝혀야 할 것이다. 또한 본 연구에서는 혈청 ALT 농도 상승과 관련이 있는 것으로 알려진 C형 간염 바이러스 항원을 측정하지 않았다. 그러나 한국인에서 C형 간염 바이러스에 의한 만성간질환의 유병률은 낮은 것으로 알려져 있다.³³⁾ 그리고 NAFLD의 진단을 위해 가장 정확한 방법으로 알려진 간조직 생검법 (liver biopsy) 대신 대체지표로서 혈청 ALT 농도를 사용하였다는 제한점을 가진다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 가장 최근에 조사된 한국인을 대표하는 국민건강영양조사 자료를 이용하여 ALT 농도 상승의 다른 위험요인들을 모두 고려한 후에도 대사증후군이 혈청 ALT 농도 상승의 독립적인 위험요인일 수 있음을 제시했다는 데 의의가 있다. 그러므로 향후 NAFLD를 screening하는데 있어 복부비만, 혈압, 혈당, 혈중 지질 등 대사증후군의 위험 요소들을 평가해야 하며 간질환 효소인 ALT 농도가 상승의 위험을 감소시키기 위해 대사증후군 위험요소들의 관리가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요약 및 결론

본 연구에서는 2005 국민건강영양조사 자료를 이용하여 한국 성인을 대상으로 대사증후군과 혈청 ALT농도 상승의 관련성을 알아보고자 하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 전체 대상자 4,781명 중 남자가 2,018명 (42.2%), 여자가 2,673명 (57.8%)이었다. 그 중 혈청 ALT가 상승한 사람은 남자에서 262명 (13%), 여자에서 163명 (5.9%)이었다. 혈청 ALT 상승 집단에서 남녀 모두 BMI와 허리둘레가 유의하게 높게 나타났다. 또한 혈당, 중성지방, 혈압

은 혈청 ALT 상승 집단에서 정상집단보다 유의하게 높게 나타났으며 HDL 콜레스테롤은 유의하게 낮게 나타났다. 에너지 섭취량은 남자는 혈청 ALT 상승 집단에서 정상집단 보다 유의적으로 높게 나타났고 여자에서는 두 집단 간에 차이가 없었다.

2) 비만, 복부비만, 고혈압, 고혈당, 고지혈증, 낮은 HDL 콜레스테롤을 가진 사람은 대사증후군의 위험요소들을 가지고 있지 않은 사람들에 비해 혈청 ALT 상승의 위험이 유의적으로 높게 나타났다. 이러한 경향은 나이와 성별을 보정한 후에도 변하지 않았다.

3) 혈청 ALT 상승의 발생 비율은 대사증후군의 위험요소 개수가 0, 1, 2, 3 이상으로 증가함에 따라 각각 3.1%, 4.6%, 8.9%, 17%로 증가하였다. 대사증후군 위험요소가 1, 2, 3개 이상으로 증가함에 따라 혈청 ALT 상승에 대한 위험비는 1.5 (95% CI: 0.96-2.32), 3.0 (95% CI: 1.98-4.61), 6.3 (95% CI: 4.29-9.35)으로 증가하였다. 이러한 경향성은 연령, 성별, BMI, 흡연 상태, 알코올 섭취량을 보정한 후에도 변화하지 않았다.

본 연구의 결과, 대사증후군이 혈청 ALT 상승의 위험을 증가시키는 독립적인 위험요인일 수 있음을 확인하였다. 향후 NAFLD를 screening하는데 있어 복부비만, 혈압, 혈당, 혈중 지질 등 대사증후군의 위험 요소들을 평가해야 하며 간 질환 효소인 ALT 상승의 위험을 예방하기 위해 대사증후군 위험요소들의 관리가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Literature cited

- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, Yueh SK. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 745-752
- Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, Bruno S, Mangano C, Polito I, Amato F, Cotichini R, Stroppolini T, Mele A; ACE Collaborating Group. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151-1159
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657
- Saito T, Misawa K, Kawata S. 1. Fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 2007; 46: 101-103
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728
- Kim IK, Kim J, Kang JH, Song J. Serum leptin as a predictor of fatty liver in 7-year-old Korean children. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 109-116
- Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-1934
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-117
- Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Bajjal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 854-858
- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 437-443
- Westerbacka J, Cornér A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Fredriksson J, Yki-Järvinen H. Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. *Diabetologia* 2004; 47: 1360-1369
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-967
- Hanley AJ, Wagenknecht LE, Festa A, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Alanine aminotransferase and directly measured insulin sensitivity in a multiethnic cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1819-1827
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005; 28: 2913-2918
- Oh SY, Yoo YK, Kang MS, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Son BH, Shin JH. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006; 55: 1604-1609
- Lim S, Park KS, Lee HK, Cho SI. Changes in the characteristics of metabolic syndrome in Korea over the period 1998-2001 as determined by Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Diabetes Care* 2005; 28: 1810-1812
- World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment: IOTF, Health Communications Australia Pty Ltd., Brisbane; 2000
- Song HR, Yun KE, Park HS. Relation between alanine aminotransferase concentrations and visceral fat accumulation among nondiabetic overweight Korean women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 16-21
- Kim J. The presence of Diabetes Mellitus and Anemia in Korean Adults-based on data from 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). *Korean J Nutr* 2008; 41: 502-509
- NCEP. 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: 2486-2497

- 21) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062
- 22) The American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. American Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-209
- 23) van Helden J, Denoyel G, Karwowska S, Reamer R, Schmalz J, Wright T, Preisel-Simmons B. Performance of hepatitis B assays on the Bayer ADVIA Centaur Immunoassay System. *Clin Lab* 2004; 50: 63-73
- 24) Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006;101:76-82
- 25) Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JJ, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, Kawata S. Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. *Metabolism* 2009; 58: 1067-1075
- 26) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 202-208
- 27) Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159-5165
- 28) Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-229
- 29) Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395
- 30) Olynyk JK, Knuiman MW, Divitini ML, Davis TM, Beilby J, Hung J. Serum alanine aminotransferase, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in an Australian population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1715-1722
- 31) Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase and the 6-year risk of the metabolic syndrome in Caucasian men and women: the Hoorn Study. *Diabet Med* 2007; 24: 430-435
- 32) Suh SY, Choi SE, Ahn HY, Yang HM, Kim YI, Sung NJ. The association between normal alanine aminotransferase levels and the metabolic syndrome: 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*; 2009
- 33) Kwon JH, Bae SH. Current status and clinical course of hepatitis C virus in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 360-367