

대사증후군 예측인자로서 알라닌아미노전이효소의 의미

울산동강병원 내분비대사내과, 부산보훈병원 내분비대사내과¹, 부산대학교병원 내과학교실 내분비대사내과²

권지혜 · 안용성¹ · 강양호² · 손석만² · 김인주² · 김용기²

Alanine Aminotransferase as a Predictor of Metabolic Syndrome in Koreans

Ji Hae Kwon, Yong Seong An¹, Yang Ho Kang², Seok Man Son², In Ju Kim², Yong Ki Kim²

Department of Internal Medicine, Ulsan Dongkang Hospital, Department of Internal Medicine¹, Busan Veterans Hospital; and Department of Internal Medicine², Pusan National University College of Medicine

ABSTRACT

Aims: Alanine aminotransferase (ALT) is associated with insulin resistance, and is independent of the general metabolic measures. Gamma-glutamyltransferase (GGT) is regarded as a predictor of diabetes mellitus. We analyzed which of ALT or GGT is better tool to preestimate the development of metabolic syndrome.

Method: A total of 1203 Koreans who visited the Institute of Health in Pusan National University Hospital from January 2005 to August 2006 were enrolled in this cross-sectional study. Their median age was 51 years old, and the prevalence of metabolic syndrome was 16.4% (n = 197). We excluded the subjects with diabetes mellitus, hypertension and viral hepatitis or those subjects with a level of alanine aminotransferase (ALT) or gamma-glutamyltransferase (r-GGT) > 80 IU/L.

Results: For all the patients in the metabolic syndrome group, the median homeostatic assessment of insulin resistance (HOMA-IR), the waist circumference, the fasting blood glucose level, the systolic and diastolic blood pressure were all associated with the ALT level ($P < 0.05$). For the nonmetabolic syndrome group, all the metabolic risk factors were associated with the ALT level ($P < 0.05$). On logistic regression analysis, after correction for age, alcohol intake, HOMA-IR and body mass index, the logALT maintained a highly predictive value for metabolic syndrome, and this was better than the logGGT [odds ratio (OR) of logALT: 18.489, odds ratio of logGGT: 2.024] ($P < 0.001$). The risk of developing metabolic syndrome was significantly higher in the above 50 percentile and the above 75 percentile of ALT than in the lowest quartile. [for men - OR: 3.6; 95% confidence interval (CI), 2.2-5.9; OR: 6.9; 95% CI: 4.3-10.9] [for women - OR: 2.7; 95% CI: 1.5-4.7; OR: 6.5; 95% CI: 3.8-11] ($P < 0.001$). The cut-off value of ALT by the ROC curve was 24 IU/L for men (sensitivity: 64.3%, specificity: 66%, negative predictive value: 99.5%) and 20 IU/L for women (sensitivity: 78.9%, specificity: 61.4%, negative predictive value: 84.9%).

Conclusions: Even although patients can have an ALT level that's included within the upper normal level, we may consider the probability that these patients will have metabolic syndrome. Furthermore, in our analysis, the ALT level is a better predictor of metabolic syndrome than the GGT level. (*J Korean Endocr Soc* 23:404~412, 2008)

Key Words: alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, metabolic syndrome

접수일자: 2008년 8월 11일

통과일자: 2008년 10월 27일

책임저자: 권지혜, 울산동강병원 내분비대사내과

서 론

대사증후군은 복부비만, 고지혈증, 고혈압, 고혈당상태 등이 동일인에서 나타나는 상태로 제2형 당뇨병과 심혈관 질환의 위험성이 증가되는 것에 그 의미를 두고 있다[1]. 대사증후군과 관련하여 이러한 전통적인 요소들 이외의 다른 관련된 요소들에 대한 관심이 최근 증가되고 있는데, 무증상염증(subclinical inflammation), 미세단백뇨(microalbuminuria), 및 비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 등이 대표적이다[2~3].

비알콜성 지방간질환은 단순간지방증(simple hepatic steatosis)부터 더 심각한 상태인 비알콜성 지방간염(NASH, Nonalcoholic steatohepatitis)까지 그 범위가 다양하며, 섬유화, 간경화증, 그리고 간부전을 초래할 수 있다. 전형적인 비알콜성 지방간질환을 포함한 비알콜성 지방간염 환자에서 간기능의 이상조건 즉, 아스파르트산아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 그리고 γ -glutamyltransferase (GGT)와 같은 간효소치의 상승이 흔히 나타난다. 간효소치의 만성적인 증가에 대한 가장 흔한 원인이 비알콜성 지방간질환이므로 간효소치는 비알콜성 지방간질환에 대해 믿을만한 예측인자로 여겨지고 있다[4].

비알콜성 지방간질환에서 대사증후군의 유병률이 증가될 뿐 아니라 간효소치가 제2형 당뇨병의 발병을 예측하는 데 도움이 된다는 전향적인 결과가 잘 알려져 있다[5~6]. 조 등[7]은 2년간의 전향적 연구에서 한국인에서 ALT 수치가 당뇨병 발생을 예측하는 인자임을 보여주었고, GGT는 역시 당뇨병과의 연관성을 가지는 인자로서 인식되어 왔으며 최근 GGT와 당뇨병의 관계에 영구적 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)이 밀접한 관련을 나타낸다는 보고가 주목을 받은 바 있다[8]. 간기능 검사는 일차 진료 현장에서 흔히 시행되는 검사이지만 모든 간효소치를 동시에 측정하지 않는 경우가 많다. 본 연구에서 저자들은 대사증후군의 진단에 있어 ALT와 GGT의 관련성을 비교하여, 우리나라의 일차 진료 검사에서 더 흔히 측정되는 ALT가 대사증후군의 예측에 기여하는 정도를 확인하고 대사증후군을 예측할 수 있는 ALT치를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2006년 8월까지 부산대학병원에서 건강검진을 받았던 20세 이상의 수진자 8,898명 중에서 당뇨병, 고혈압의 과거력 또는 약물복용 중인 경우와 악성 질환이 있는 경우를 제외한, 4,981명의 환자의 간질환 유무를 확인하였다. 혈청학적 검사에서 HBsAg 양성자와 anti-HCV 양

성자, AST 또는 ALT가 80 IU/L를 초과하거나 병력청취 시 간질환의 과거병력을 가진 수진자를 제외한 3,516명에서, 병력청취가 분명하지 않은 경우를 제외한 1,203명(남성 629명, 여성 574명)을 대상으로 단면적 연구를 시행하였다. 상기 기준에서 당뇨병과 고혈압 환자, 그리고 간효소 수치 2배 이상의 경우를 제외한 것은, 약제와 관련한 간기능 이상의 경우를 배제하기 위함이다. 평균 연령은 51세로 남녀가 동일하였다.

2. 방법

1) 신체계측

키, 체중, 허리둘레, 수축기와 이완기 혈압을 측정하였고, 체질량지수는 신장과 체중을 측정하여 계산으로 산출하였다. 키, 체중은 자동 측정기를 이용하였고, 허리둘레는 직립자세에서 제대 부위를 측정하였다.

2) 검사실 검사

AST, ALT, GGT, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)은 자동화학면역분석기 (Modulator P800, Roche, Swiss)로 측정하였다.

간효소의 정상범위는 혈청 AST 10~40 IU/L, ALT 6~40 IU/L, GGT 0~60 IU/L이었고, 각각의 간효소 농도를 4분위로 분류하여 비교하였다.

3) 음주력과 흡연력

음주력은 3개의 소그룹으로 분류하여 Group 0: 비음주군(0 g/주), Group 1: 소량의 음주군(주 1~2회), Group 2: 다량의 음주군(주 3회 이상)으로 하였다.

흡연력도 3개의 소그룹으로 분류하여, Group 0: 한 번도 흡연하지 않은 군, Group 1: 예전에 흡연한 적이 있으나 지금은 금연하고 있는 군, Group 2: 지금 흡연하고 있는 군으로 계산하였다.

4) 대사증후군의 진단

인슐린 저항성의 지표로서 homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 이용하였고, 계산식은 다음과 같다[9]. 혈당은 automatic gamma counter (1470 WIZARD, WALLAC)로 측정하였다.

HOMA-IR: [fasting insulin (μ U/mL)

\times fasting glucose (mmol/L)] / 22.5

대사증후군의 정의는, 2001년 발표된 NCEP-ATP III 진단기준[10]에서 복부비만 항목에 한국인 허리둘레기

준[11]을 대입하여 복부비만을 정의하였다. 진단 기준은 복부비만(남자에서 허리둘레 ≥ 88 cm, 여자에서 허리둘레 ≥ 83 cm), 고중성지방혈증(≥ 150 mg/dL), 저 고밀도지단백 콜레스테롤혈증(남자에서 < 40 mg/dL, 여자에서 < 50 mg/dL), 고혈압($\geq 130/85$ mmHg), 공복 고혈당(≥ 110 mg/dL) 중에서 3개 항목 이상을 만족시킬 때로 하였다.

5) 통계처리

통계방법은 윈도우즈용 SPSS 프로그램(Ver. 12.0)을 이용하였다. 대사증후군 유무와 간효소치의 분류에 따른 각 군 간의 특징의 차이는 independent t-test와 one-way ANOVA test를 이용하여 검정하였고, ALT와 GGT 수치에 따른 대사증후군의 발병 위험에 대한 교차비는 logistic regression을 이용하여 분석하였다. 통계적으로 유의한 P값은 0.05 미만으로 판정하였다.

결 과

1. 대상자들의 임상적 특징(Table 1-1, 1-2)

전체 연구 대상자는 1,203명(남성 629명, 여성 574명)이고 대사증후군이 있는 사람은 197명으로 전체의 16.4% (남성 10.4%, 여성 5.9%)에 해당하였다.

대상자의 평균 연령은 51.3세(남녀 각각 51세)이고 대사증후군이 있는 군은 55세로, 남녀 각각에서 비대사증후군의

경우보다 연령이 높았다.

간효소치의 평균값은 ALT, AST, GGT가 각각 24 ± 12 IU/L, 24 ± 7 IU/L, 31 ± 32 IU/L였다. 대사증후군이 동반된 경우 ALT, AST, GGT는 각각 32 ± 15 IU/L, 27 ± 9 IU/L, 45 ± 36 IU/L로서 대사증후군이 없는 경우의 각각 22 ± 10 IU/L, 24 ± 7 IU/L, 28 ± 30 IU/L에 비하여 유의하게 높은 수치를 보였다($P < 0.001$). 대사증후군이 있는 남성의 ALT, AST, GGT는 33 ± 16 IU/L, 27 ± 8 IU/L, 49 ± 39 IU/L로 여성의 31 ± 14 IU/L, 28 ± 9 IU/L, 37 ± 31 IU/L에 비하여 역시 유의한 결과를 보였다($P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.001$).

다른 요소에서는, 수축기혈압 123.77 ± 19 mmHg, 이완기혈압 76.41 ± 12 mmHg, HOMA-IR 1.24 ± 1 , 체질량지수 24.14 ± 9 kg/m², 허리둘레 83.05 ± 9 cm, 중성지방 124.26 ± 90 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 54.7 ± 13 mg/dL, 공복혈당 92.61 ± 20 mg/dL이었다.

현재 흡연하고 있는 사람은 438명(36.4%)이었고, 흡연 경험이 있는 사람의 43.65%인 86명에서 대사증후군이 있었다. 주 1회 이상 음주력이 있는 사람은 555명(46.13%)으로 그 중 57.9%인 114명이 대사증후군에 해당하였다.

전체에서, 대사증후군 유무에 따른 대사증후군 위험요소들의 평균차이는 통계학적으로 의미가 있었다($P < 0.05$).

Table 1-1. Characteristics of subjects according to the presence of metabolic syndrome

	Total (n = 1203)	Metabolic syndrome (n = 197)	Nonmetabolic syndrome (n = 1,006)
Age (years)	51.28 ± 9.3	54.9 ± 8.9	50.6 ± 9.2
Smoking (1 or 2)	N = 438 (36.4% of total)	N = 86 (43.65% among smoker)*	N = 352 (56.35%)
Alcohol (1 or 2)	N = 555 (46.13% of total)	N = 114 (57.87% among alcohol drinker)	N = 441 (42.13%)
SBP (mmHg)	123.77 ± 18.58	$142.08 \pm 14.39^{\dagger}$	120.19 ± 17.15
DBP (mmHg)	76.41 ± 11.66	$86.82 \pm 9.03^{\dagger}$	74.37 ± 11.02
ALT (IU/L)	23.63 ± 11.61	$32.47 \pm 15.49^{\dagger}$	21.9 ± 9.81
AST (IU/L)	24.21 ± 7.14	$27.37 \pm 8.63^{\dagger}$	23.59 ± 6.64
GGT (IU/L)	30.92 ± 31.84	$44.69 \pm 36.3^{\dagger}$	28.23 ± 30.2
HOMA-IR	1.24 ± 0.97	$1.83 \pm 1.31^{\dagger}$	1.13 ± 0.84
BMI (kg/m ²)	24.14 ± 2.84	25.5 ± 2.9	23.88 ± 2.75
Waist (cm)	83.05 ± 8.76	$90.33 \pm 6.84^{\dagger}$	81.62 ± 8.38
TG (mg/dL)	124.26 ± 90.41	$188.46 \pm 105.58^{\dagger}$	111.7 ± 81.5
HDL-C (mg/dL)	54.7 ± 13.1	$46.2 \pm 10.78^{\dagger}$	56.37 ± 12.87
FBS (mg/dL)	92.61 ± 19.57	$106.62 \pm 26.98^{\dagger}$	89.9 ± 16.4

Data are means \pm SD. Smoking (0: no smoking history, 1: previous smoking, 2: current smoking); Alcohol (0: no alcohol, 1: 1~2 times/week, 2: ≥ 3 times/week); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; GGT, r-glutamyltransferase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment - insulin resistance; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride. * $P < 0.001$, $\dagger P < 0.05$, metabolic syndrome vs nonmetabolic syndrome.

Table 1-2. Mean difference of metabolic risk factors according to sex

Metabolic syndrome (Yes or No)	MEN		WOMEN	
	Y	N	Y	N
Age (years)	53.7 ± 8.8	50.6 ± 9.4	56.9 ± 8.9	50.5 ± 9.1
Smoking (1 or 2)	N = 81	N = 330	N = 5 [†]	N = 22 [†]
Alcohol (1 or 2)	N = 101	N = 355	N = 13	N = 86
SBP (mmHg)	141.2 ± 15.4	122.4 ± 16.2	43.7 ± 12.3 [*]	118 ± 17.8
DBP (mmHg)	87.6 ± 9.6	76.3 ± 10.8	85.4 ± 7.8 [†]	72.4 ± 10.8
ALT (IU/L)	33.3 ± 15.9 [*]	23.1 ± 9.6	31 ± 14.7 [*]	20.7 ± 9.8
AST (IU/L)	27 ± 8.2 [†]	24.1 ± 6.5	28 ± 9.4 [†]	23 ± 6.8
GGT (IU/L)	49 ± 38.5 [*]	30.6 ± 30.1	37.1 ± 31 [†]	25.9 ± 30.1
HOMA-IR	1.9 ± 1.35 [*]	1.2 ± 0.9	1.7 ± 1.2 [*]	1.1 ± 1.2
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 2.5	24 ± 2.7	25.8 ± 3.6 [*]	23.7 ± 2.8
Waist (cm)	90.1 ± 6.1 [*]	82.4 ± 8.3	90.8 ± 8	81 ± 8.4
TG (mg/dL)	202.4 ± 117.2 [*]	122.9 ± 71	163.7 ± 75.6	100.5 ± 89.4
HDL-C (mg/dL)	45.8 ± 9.9 [*]	56.5 ± 12.7	46.9 ± 12.1	56.3 ± 13
FBS (mg/dL)	108.7 ± 28.9 [*]	91.6 ± 17.4	102.9 ± 22.9 [*]	88.2 ± 15.3

Data are means ± SD. Smoking (0: no smoking history, 1: previous smoking, 2: current smoking); Alcohol (0: no alcohol, 1: 1~2 times/week, 2: ≥ 3 times/week); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; GGT, r-glutamyltransferase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment - insulin resistance; PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride. * $P < 0.001$, † $P < 0.05$.

Table 2. Pearson's correlations between hepatic enzymes and metabolic risk factor in the presence and absence of metabolic syndrome (Men + Women)

Metabolic syndrome (Yes or No)	Hepatic enzymes	Alcohol	HOMA-IR	BMI	Waist	TG	HDL	FBS	SBP	DBP
Y	ALT	0.094	0.468 [*]	0.136	0.23 [†]	0.018	-0.009	0.644 [*]	-0.175 [†]	-0.141 [†]
	AST	0.048	0.33 [*]	0.149 [†]	0.133	0.116	-0.075	0.413 [*]	-0.007	-0.01
	GGT	0.21 [†]	0.206 [†]	0.057	0.125	0.076	0.08	0.419 [*]	-0.015	0.05
N	ALT	0.097 [†]	0.38 [*]	0.146 [*]	0.276 [*]	0.112 [*]	-0.112 [*]	0.705 [*]	0.097 [†]	0.084 [†]
	AST	0.062	0.24 [*]	0.078 [†]	0.089 [†]	0.086 [†]	0.1 [†]	0.409 [*]	0.117 [*]	0.102 [†]
	GGT	0.075 [†]	0.216 [*]	0.081 [†]	0.182 [*]	0.01	-0.054	0.308 [*]	0.083 [†]	0.067 [†]

* $P < 0.001$, † $P < 0.05$.

2. 간효소치와 대사증후군 구성요소 사이의 관계 (Table 2)

대사증후군이 있는 군에서 ALT는 요소들 중 허리둘레, 공복혈당, 수축기혈압과 이완기 혈압이 의미있는 상관관계를 보였고, AST는 공복혈당과 체질량지수, GGT는 음주력과 공복혈당에서만 유의한 관계를 보였다. HOMA-IR은 세 개의 간효소 모두에서 의미있는 수치를 보였다. 비대사증후군에서는 ALT의 경우 음주력, HOMA-IR, 체질량지수, 허리둘레, 중성지방농도, 고밀도지단백 콜레스테롤, 공복혈당, 수축기혈압, 이완기혈압 모두에서 관계가 있었으나, AST는 음주력에서, GGT는 중성지방농도와 고밀도지단백 콜레스테롤에서 관련성을 보이지 않았다($P < 0.05$).

남성에서 대사증후군이 있는 사람에서 ALT는 허리둘레,

공복혈당, 수축기혈압과 이완기 혈압에서 관계가 있었으나, AST와 GGT는 요소들 중 공복혈당에서만 의미가 있었다. 비대사증후군에서는 ALT와 GGT는 허리둘레와 공복혈당에서, AST는 고밀도지단백 콜레스테롤과 공복혈당에서 상관관계가 의미가 있었다($P < 0.05$).

여성에서는 대사증후군이 있는 군에서는 세 개의 간효소에서 공복혈당만 의미있는 관계를 보였다. 비대사증후군에서는 ALT는 전형적인 대사증후군 요소들 모두에서 의미가 있었으나($P < 0.05$), AST는 고밀도지단백 콜레스테롤에서, GGT는 중성지방농도와 수축기 이완기혈압에서 상관관계가 통계학적으로 유의하지 않았다.

3. 간효소치와 대사증후군의 관계

간효소치의 대사증후군 발병에 대한 기여도를 확인하기

Table 3. Logistic regression between study variables and metabolic syndrome

Variables	Odds ratio	P
LogALT	18.489	< 0.001
LogALT	-0.49	0.466
LogALT	2.024	0.022

This results are adjusted for age, HOMA-IR, BMI and alcohol.

Table 4-1. Risk for metabolic syndrome according to ALT levels

	ALT level below 25 percentiles	ALT level within 25~50 percentiles	ALT level within 50~75 percentiles	ALT level above 75 percentiles
Men (IU/L)	6~17	18~22	23~30	31~77
Odds Ratio (95% confidence interval)	1	1.7 (1~2.8)	3.6 (2.2~5.9)*	6.9 (4.3~10.9)*
Women (IU/L)	6~15	16~19	20~25	26~77
Odds Ratio (95% confidence interval)	1	1.2 (0.6~2.3)	2.7 (1.5~4.7)*	6.5 (3.8~11)*

* $P < 0.001$.

Table 4-2. Risk for metabolic syndrome according to GGT levels

	GGT level below 25 percentiles	GGT level within 25~50 percentiles	GGT level within 50~75 percentiles	GGT level above 75 percentiles
Men (IU/L)	5~15	16~23	24~41	42~389
Odds Ratio (95% confidence interval)	1	1.7 (1~2.9)	3.2 (2~5.2)*	5.9 (3.7~9.4)*
Women (IU/L)	5~13	14~18	19~30	31~389
Odds Ratio (95% confidence interval)	1	2.4 (1.3~4.6)	3.1 (1.7~5.6)*	7.2 (4.1~12.5)*

* $P < 0.001$.

위해, 연령, 음주력, 체질량지수, HOMA-IR로 보정하였고, 이 때 logALT의 기대치는 18.489($P < 0.001$)이었고 logGGT는 2.024 ($P = 0.002$)로, logALT가 대사증후군의 발병을 예측하는 데 더 도움이 됨을 알 수 있었다. logAST는 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 3).

4. 간효소치와 4분위값에 대한 대상의 분류 및 비교위험도 분석(Table 4-1, 4-2)

ALT값을 4분위값으로 분류하여 가장 낮은 군을 기준으로 25~50 percentile군, 50~75 percentile군, 75 percentile 이상군을 비교하였다. 그 결과 성별에 따라 ALT값이 높을수록 대사증후군의 비교위험도는 증가하였다(odds ratio (신뢰구간), 남자: 1.7 (1~2.8), 3.6 (2.2~5.9), 6.9 (4.3~10.9), 여자: 1.2 (0.6~2.3), 2.7 (1.5~4.7), 6.5 (3.8~11)). 그리고 남녀 각각 50 percentile이상에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$).

GGT값도 4구간으로 분류 시 남녀 각각 50 percentile 이상에서 유의한 차이를 보였다(odds ratio (신뢰구간), 남자: 1.7 (1~2.9), 3.2 (2~5.2), 5.9 (3.7~9.4), 여자: 2.4 (1.3~4.6), 3.1 (1.7~5.6), 7.2 (4.1~12.5)] ($P < 0.001$).

5. 대사증후군 진단에 대한 간효소치의 기준값 (Fig. 1-1, 1-2)

ROC 분석을 이용한 대사증후군에 대한 ALT 수치의 기준값을 확인하여 보면, 남성은 24 IU/L (민감도 64.29%, 특이도 66%, 음성예측치 99.5%)이었고 area under the ROC (AUC) 값은 0.701 ($P = 0.001$) 이었다. 여성은 20 IU/L (민감도 78.47%, 특이도 61.43%, 음성예측치 84.9%), AUC 값은 0.747 ($P = 0.0001$)이었다. 상기 기준값 이상의 ALT를 가지는 남성 282명에서 대사증후군은 86명으로 유병률은 30.5%이었고, ALT 값이 20 IU/L 이상인 여성 282명에서 대사증후군은 58명으로 유병률은 20.6%에 달하였다.

GGT의 경우 남성에서 기준값은 36 IU/L (민감도 58.82%, 특이도 83.33%, 음성예측치 98.6%)이었고 AUC 값은 0.71 ($P = 0.0033$)이었다. 여성은 26 IU/L (민감도 61.11%, 특이도 63.71%, 음성예측치 78.2%), AUC값은 0.655 ($P = 0.0001$)이었다. 역시 기준값 이상의 수치를 가지는 남성 195명에서 대사증후군은 71명으로 유병률은 36.4%이었고, 여성에서는 173명 중 33명으로 19.1%로 확인되었다.

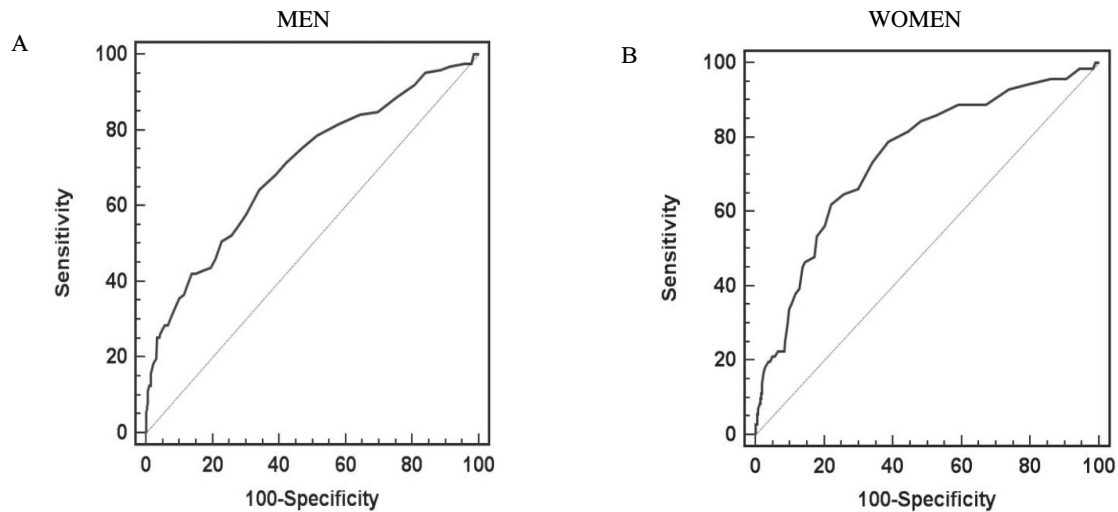


Fig. 1-1. Cut-off value of ALT according to sex (A: men, B: women) to preestimate the incidence of metabolic syndrome. A. MEN The cut-off value of ALT about metabolic syndrome is above 24 IU/L. The sensitivity is 64.29% (95% confidence interval 55.3~72.6%) and the specificity is 66% (61.7~70.1%). The negative predictive value is 99.5% and AUC (area under the ROC curve) is 0.701 (95% confidence interval 0.664~0.737) ($P = 0.0001$). B. WOMEN The cut-off value of ALT about metabolic syndrome is above 20 IU/L. The sensitivity is 78.87% (95% confidence interval 67.6~87.7%) and the specificity is 61.43% (57~65.7%). The negative predictive value is 84.9% and AUC is 0.747 (0.709~0.782) ($P = 0.0001$).

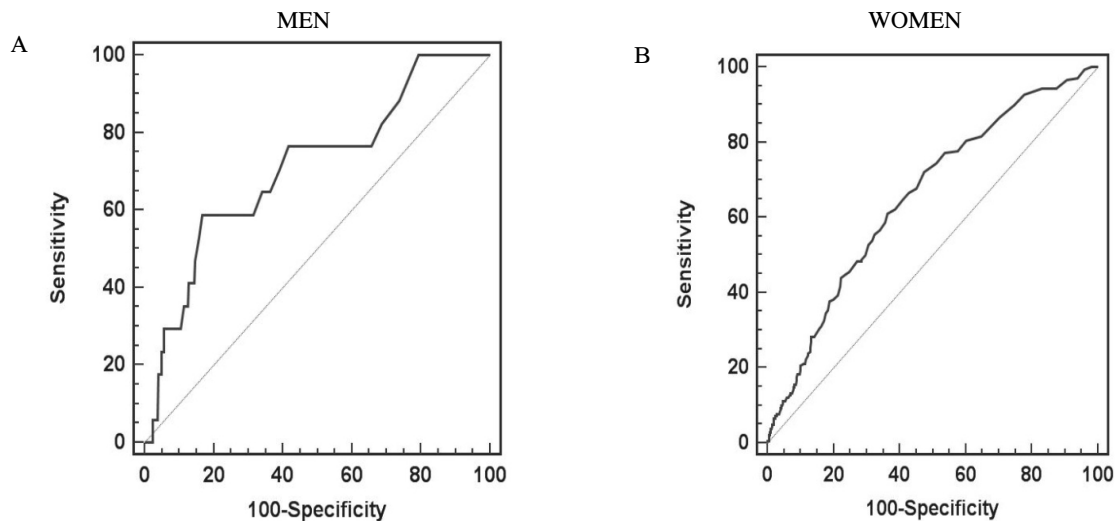


Fig. 1-2. Cut-off value of GGT according to sex (A: men, B: women) to preestimate the incidence of metabolic syndrome. A. MEN The cut-off value of GGT about metabolic syndrome is above 36 IU/L. The sensitivity is 58.82% (95% confidence interval 33~81.5%) and the specificity is 83.3% (80.1~86.2%). The negative predictive value is 98.6% and AUC (area under the ROC curve) is 0.71 (95% confidence interval 0.673~0.745) ($P = 0.0033$). B. WOMEN The cut-off value of GGT about metabolic syndrome is above 26 IU/L. The sensitivity is 61.11% (95% confidence interval 53.6~68.3%) and the specificity is 63.71% (58.7~68.5%). The negative predictive value is 78.2% and AUC is 0.655 (0.614~0.694) ($P = 0.0001$).

고 찰

본 연구에서는 여러 간효소치 중에서 ALT, GGT, 그리고 AST의 대사증후군 발생에 대한 예측도를 알아보았다. 그 결과 ALT가 가장 높은 기대치를 보이고($P < 0.001$), GGT 역시 유의한 결과를 보였으나 ALT에 미치지 못하였고($P = 0.022$), AST는 통계학적인 의미를 갖지 못하였다. 그리고

대사증후군 요소들 중에서 공복혈당수치가 가장 높은 상관 관계를 보였으며 허리둘레가 다음을 차지한 것은 기존의 보고와 유사하였다[1].

대사증후군의 발생을 예측하는 인자들을 찾는 노력들은 많은 연구에서 볼 수 있다. 전향적 연구들을 확인해 보면 운동 부족(physical inactivity)[10], 프로인슐린 상승과 아디포넥틴(adiponectin) 농도 감소[1,13], 그리고 대사증후군의 구

성요소 중에서 특히 허리둘레와 중성지방[1], 그리고 CRP[14]에 관한 결과들이 대표적이다. GGT의 경우 대사증후군 요소와의 관련성[1]과, 대사증후군과 2형 당뇨병의 발생예측을 7년간 전향적 연구관찰한 Nakanishi 등[6]의 보고가 잘 알려져 있다. ALT의 경우 Sattar 등[5]의 4.9년간의 연구와 Anthony 등[1]이 5.2년간 관찰한 Insulin Resistance Atherosclerosis Study 등에서 대사증후군뿐만 아니라 제2형 당뇨병의 발생을 예측하는 데 ALT가 유용함을 보고하고 있다. ALT는 그 측정방법이 단순하고 임상적으로 널리 이용되는 접근성이 있으므로 더욱 효용성이 큰 검사로 기대된다.

본 연구에서 logALT는 logGGT에 비해 대사증후군을 예측하기에 더 도움이 되는 것으로 확인되었다(odds ratio 18.5 vs 2) (Table 3). 간효소치와 인슐린 저항성 또는 비알콜성 지방간질환과의 상관관계를 조사한 연구 보고들은 많으나, 대사증후군이나 제2형 당뇨병의 발생예측을 위하여 ALT와 GGT를 동시에 관찰한 전향적 연구결과는 흔하지 않다. 최근 조 등[7]이 2년간의 전향적 연구에서 ALT 농도를 4구간으로 나누었을 때 가장 높은 군에서 제2형 당뇨병에 대한 상대위험도가 유의하게 증가되었고, GGT보다 그 수치가 높았음을 발표하였다. 그러나 대사증후군과 당뇨병의 예측에 있어서 간효소 중에 어느쪽이 더 의미있는 지표인지에 대해서는 의견이 일치되지 않고 있다. Wannamethee 등[15]은 단면적 연구에서 고령의 남성에서 GGT가 ALT에 비해 insulin resistance와 CRP로 보정하고도 대사증후군과 당뇨병을 예측하는 데 유리한 지표가 된다고 발표하였고, Andre[16] 등은 3년간의 코호트 연구에서 제2형 당뇨병을 예견하는 대사증후군의 발병에서 GGT는 남성에서, ALT는 여성에서 의미있는 증가를 보인다고 발표하였으나, 이것은 여러 인자로 보정할 때 GGT는 그 의미가 상쇄된다는 기존의 보고를 크게 벗어나지 못하는 것이다[16]. 더욱이 조 등[7]의 연구에서는 성별과 연령으로 보정하였을 때 ALT가 GGT보다 대사증후군을 예측하는데 더 유의한 결과를 보였다.

간효소 수치가 만성적으로 증가되어 있는 상태는 바이러스성 질환과 알코올을 제외하면 대부분 비알콜성 지방간질환에 해당한다[4]. 이 비알콜성 지방간질환이 대사증후군의 특징임을 주지시키는 근거들은 많이 알려져 있다. 단면적 연구에서부터[17,18] 대규모의 인구기초조사에 이르기까지 대사증후군에서 비알콜성 지방간질환의 요소들이 상승한 것을 볼 수 있고[19], ALT를 포함한 간효소 수치의 증가가 대사증후군이나 제2형 당뇨병의 발병을 제시한다는 연구들이 발표되었다[1,5,7,15]. 이러한 ALT와 비알콜성 지방간질환, 즉 대사증후군이 연결되는 기전을 살펴보면, 첫 번째로 이러한 간효소치는 간 내에 지방침착과 관련이 되어 있다[20]. 이것은 체중과 무관하게 인슐린 저항성의 여러 특징과 상관관계가

있고, 간에 침착된 지방은 인슐린의 내인성포도당 생성억제 과정에 결함을 유발한다[21]. 본 연구에서 대사증후군이 없는 사람에서도 각 간효소치들과 대사증후군 요인과의 상관관계가 있는 것을 보았고(Table 1-1, 1-2), 그 중에서 공복혈당치가 가장 밀접한 관련성을 나타냄을 알 수 있었다. 더불어 이러한 연관성은 전신의 인슐린 저항성을 반영하는 결과로 보인다. 비알콜성 지방간질환에서의 대사성 결함은 간과 말초조직의 지방조직과 근육조직의 인슐린 저항성과 일치한다는 최근의 보고가 있다[23].

본 연구대상을 ALT 농도를 4분위 값으로 분류하였을 때, 상위 50 percentile에 해당하는 대상의 대부분이 남녀 모두 40 IU/L미만의 정상범위에 포함되었다(Table 4-1). 이것은 ALT 수치가 높은 정상범위에 들 때도 대사증후군의 발생가능성을 염두에 두어야 함을 알 수 있고, 이에 대한 설명으로 ALT 수치는 간의 지방침착 정도와 비례한다는 보고가 있다[22]. ROC 분석을 통해 얻어진 ALT의 기준값은 남성 24 IU/L, 여성 20 IU/L이고, 대사증후군의 진단에 대한 예민도는 남성 65%, 여성 79%로 나타났다.

본 연구의 제한점은 횡단면적 연구이기에 간효소와 대사증후군의 발생에 대한 인과관계를 증명할 수 없었고, 또한 이번 연구에서는 간효소치를 한 번 시행한 결과이지만 일부 보고에서 간기능 장애 환자의 평가를 위해서는 혈청 간기능 검사를 반복검사하는 것이 필요하다고 알려져 있다[23].

결론적으로, 본 연구에서는 ALT가 GGT에 비해 대사증후군의 발생을 예측하는데 더 유리한 인자가 되고, 남성은 24 IU/L, 여성은 20 IU/L 이상에서 대사증후군에 대한 ALT의 임계점을 구할 수 있었다. 그러므로 일차진료에서 흔히 측정되는 ALT의 결과에 따라, 대사증후군의 여부에 대한 관심을 제고할 필요가 있을 것이다.

요 약

목적: 대사증후군 예측인자로 가능성을 가지는 alanine aminotransferase (ALT)와 r-glutamyltransferase (GGT) 중에서 국내 일차 진료 의사가 접근하기 쉬운 ALT 수치를 중심으로 여러 대사증후군 위험요소들과의 상관관계를 확인하여 보았다.

방법: 2005년 1월부터 2006년 8월까지 부산대학병원 건강검진을 방문한 환자들 중에서 바이러스성 간질환이 없고 AST, ALT의 정상범위 두배수 이하에 해당하는 1,203명을 무작위로 추출하여(남성 629명, 여성 574명), NCEP-ATP III 진단기준에서 국내 기준에 근거하여 허리둘레 기준을 수정하여(남자 88 cm 이상, 여자 83 cm 이상) 대사증후군을 진단하였고, ALT 수치와 GGT 수치를 성별에 따라 각각 4분위값으로 분류하였다.

결과: 대사증후군이 있는 사람은 197명(유병률 16.4%)이

있고, 남성 126명, 여성 71명이었다($P < 0.001$). 각 효소의 평균값은 남성에서 대사증후군 시 ALT 33 IU/L, 비대사증후군 시 23 IU/L, 여성에서 대사증후군 시 ALT 31 IU/L, 비대사증후군 시 20.7 IU/L이었고, 남성에서 대사증후군 시 GGT 49 IU/L, 비대사증후군 시 30.6 IU/L, 여성에서 대사증후군 시 37 IU/L, 비대사증후군 시 26 IU/L이었다. 간효소치와 대사증후군 요소와의 상관관계를 확인하였을 때, ALT의 경우 전체 대사증후군에서 허리둘레, 공복혈당, 수축기혈압과 이완기혈압이 의미가 있었고, 비대사증후군에서는 모든 요소에서 유의한 관계를 보였다. ALT와 GGT의 남녀 각각 4분위값에서 가장 낮은 구간에 대한 50% 이상, 75% 이상 구간에서 대사증후군에 대한 예측도가 유의하게 증가하였다($P < 0.001$). 대사증후군을 예측하기 위해 연령, 음주력, HOMA-IR, 허리둘레로 보정한 로지스틱 회귀분석에서 odds ratio값이 logALT는 18.489 ($P < 0.001$)로, logGGT의 2.024 ($P = 0.022$)보다 우세하였다. 또한 ROC 분석을 이용한 ALT 수치의 기준값은 남성 24 IU/L (민감도 64.3%, 특이도 66%, 음성예측치 99.5%, AUC 0.701) 이상, 여성 20 IU/L (민감도 79%, 특이도 61%, 음성예측치 84.9%, AUC 0.747) 이상이었다.

결론: 대사증후군을 예측하는 지표로서 ALT 농도가 유용하였다. 일차 진료 상황에서 일반적으로 검사하는 ALT를 대사증후군 발생 예측에 이용하는 것이 기대되며 ALT 수치의 적용에 있어서는 성별에 따른 차이를 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM: Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 54:3140-3147, 2005
2. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1136-1143, 2002
3. Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 17(suppl):S186-S190, 2002
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 98:960-967, 2003
5. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical

- risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 53:2855-2860, 2004
6. Nakanishi N, Suzuke K, Tatara K: Serum γ -glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 27:1427-1432, 2004
7. Cho NH, Lee HK, Jang HC, Chan JCN, Choi SH, Lim S, Kim HR: Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:2566-2568, 2007
8. Lee DH, Steffes MW, Jacobs DR Jr: Can persistent organic pollutants explain the association between serum gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes? *Diabetologia*, 51:402-407, 2008
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostatic model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
10. 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* 285:2486-2496, 2001
11. Chung HW, Kim DJ, Jin HD, Choi SH, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Huh KB: Prevalence of metabolic syndrome according to the new criteria for obesity. *J Kor Diabetes Assoc* 26:431-442, 2002
12. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA: Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 25:1612-1628, 2002
13. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 61:75-80, 2004
14. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM: Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 25:2016-2021, 2002
15. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH: Hepatic enzyme, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*

- 28:2913-2918, 2005
16. Andre P, Balkan B, Vol S, Charles MA, Eschwege E
DESIR study group: Gamma-glutamyltransferase
activity and development of the metabolic syndrome
(International Diabetes Federation Definition) in
middle-aged man and women, data from the
Epidemiological Study on the Insulin Resistance
Syndrome(DESIR) cohort. *Diabetes Care* 30:2355
-2361, 2007
17. Marchesini G, Brisi M, Bianchi G, Tomassetti S,
Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S,
Forlani G, Melchionda N: Nonalcoholic fatty liver
disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*
50:1844-1850, 2001
18. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F,
Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N,
Rizzetto M: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis,
and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917-923,
2003
19. Liangpunsakul S, Chalasani N: Unexplained elevations
in alanine aminotransferase in individuals with the
metabolic syndrome: results from the third National
Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J*
Med Sci 329:111-116, 2005
20. 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*
40:1387-1395, 2004
21. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM,
Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J,
Yki-Jarvinen H: Fat accumulation in the liver is
associated with defects in insulin suppression of
glucose production and serum free fatty acids
independent of obesity in normal men. *J Clin*
Endocrinol Metab 87:3023-3028, 2002
22. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen
A, Hakkinen AM, Tamminen M, Teramo K,
Yki-Jarvinen H: Effects of identical weight loss on
body composition and features of insulin resistance in
obese women with high and low liver fat content.
Diabetes 52:701-707, 2003
23. Pratt DS, Kaplan MM: Evaluation of abnormal
liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl*
J Med 342:1266-1271, 2000