

비알코올성 건강검진 수진자에서 혈청 Gamma-glutamyl transferase와 대사증후군과 연관성

박지은, 김남희, 남지현, 김주훈, 박정필, 최영식, 박요한, 김진하*

고신대학교 의과대학 내과학교실, 산업의학교실*

The Relationship between Gamma-Glutamyltransferase and Metabolic Syndrome in the Non Alcoholic Health Screen Examinees

Ji Eun Park M.D., Nang Hee Kim M.D., Ji Hyun Nam M.D., Ju Hun Kim M.D., Jung Pil Park M.D., Young
Sik Choi M.D., Yo Han Park M.D., Jin Ha Kim M.D.*

Department of Internal Medicine, Department of Occupational & Environmental Medicine
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea*

Abstract

Background: Gamma-glutamyltransferase (γ GTP) is one of the biliary enzymes, and is synthesized in epithelial cells of the intrahepatic bile duct. Increased γ GTP is conventionally interpreted as a marker of alcohol abuse and/or liver damage. Recently, an association between γ GTP and metabolic syndrome such as diabetes, obesity, hyperlipidemia, and hypertension has been reported.

The aim of this study was to assess the association between γ GTP activity and parameters of metabolic syndrome in the non-alcoholic health screen examinees.

Methods: A total of 4,110 health screen examinees (2,051 men, 2,059 women) who participated in health screening at the health promotion center in Kosin Medical Center from March, 1997 to December, 2003 were enrolled in this study. All participants have no evidence of viral hepatitis and alcohol abuse. The clinical, biochemical and metabolic parameters analyzed by multiple regression and logistic methods.

Results: Almost of all variables (age, weight, blood pressure, body mass index (BMI), waist circumference (WC), total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose and γ GTP) except high density lipoprotein (HDL) cholesterol were significantly high in men than women ($p < 0.05$). When subjects were grouped according to the γ GTP level, group I ($0 \sim \leq 20$ U/L) and group II (20 U/L $< \sim \leq 40$ U/L) and group III (> 40 U/L), significant differences were noticed in almost of all variables (weight, blood pressure, BMI, WC, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose) among each group ($p < 0.01$). The age adjusted odds ratio between WC and abnormal γ GTP level was 1.760 in men and 2.475 in women ($p < 0.01$). As subjects were grouped according to their number of components in metabolic syndrome, the numbers of subjects with abnormal γ GTP concentration were increased according to the numbers of components in metabolic syndrome ($p < 0.05$). There was a significant positive correlation among waist circumference ($r = 0.192$, $p < 0.01$), waist and hip ratio ($r = 0.293$, $p < 0.01$), systolic blood pressure ($r = 0.115$, $p < 0.01$), total cholesterol ($r = 0.135$, $p < 0.01$), triglyceride ($r = 0.228$, $p < 0.01$) and γ GTP.

Conclusion: These results suggested that increased γ GTP level in non alcoholic health examinees is closely associated with metabolic syndrome. Elevated γ GTP may not always indicate increased alcohol consumption, but may simply suggest the existence of the metabolic syndrome.

Key words : Metabolic syndrome, gamma-glutamyltransferase, metabolic parameters

교신저자 : 박 지 은
주소: 606-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 학교실
Tel: 051-990-6460
Email: jeun0227@hanmail.net

1) 고신대학교 의과대학 연구비 일부지원

서론

대사증후군은 1983년 동맥경화성 위험인자들의 집합이라는 개념으로 처음 제시된 이후, 1988년 Reaven¹⁾에 의해 인슐린 저항성, 당불내인성, 고인슐린혈증, 중성 지방 증가, 고밀도 지단백질 콜레스테롤 감소, 및 고혈압이 동시에 존재하여 syndrome X 라고 명명되었다. 인슐린저항성이란 식이와 관련된 비만, 운동부족, 유전자 이상으로 인한 인슐린 수용체 이상으로 정상 농도의 인슐린으로는 인슐린의 작용이 부족하여 체내에서 많은 인슐린이 분비되어 고인슐린혈증이 발생하게 되고, 고인슐린혈증으로 인해 2형 당뇨병, 혈중 지질 이상, 동맥경화증 및 비알코올성 지방간질환 등이 발생하는 증후군을 말한다.²⁾ 1998년 세계보건기구(WHO)에서는 인슐린저항성이 이 질환군의 모든 인자들의 원인으로 정립되지 않아 인슐린저항성증후군 보다 대사증후군으로 명명하였으며, 대사성증후군의 구성인자들에는 고혈압, 지질대사이상, 비만, 미세단백뇨, 당뇨병 또는 내당능장애를 포함하였고 그 기준치도 제시하였다.³⁾ 이후 2001년에 발표된 미국 National Cholesterol Education Program-Adult Panel III(NCEP/ATP III)에서는 혈중 저밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 치료를 제 1목표로 하고, 대사증후군에 대한 치료를 제 2목표로 정하고 대사증후군의 구성인자와 기준치를 WHO 기준보다 간결하고 더욱 엄격하게 제시하였다.⁴⁾ 그러나 NCEP/ATP III의 기준은 유럽인에게는 적합하나 아시아인에게 그대로 적용하는 것은 부적절하여 아시아 서태평양 지역에서는 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레만 다르게 적용한 지침을 사용하고 있다.⁵⁾ 대사증후군의 유병율은 진단 기준에 따라 차이가 있지만 미국의 NHANES III 통계를 보면 전 인구의 23.7%, 60세 이상의 인구의 43.5% 로 보고하고 있다.⁶⁾ 인종간에 차이가 있으며 우리나라에서도 1998년 국립건강영양조사에서 NCEP/ATP III 기준에 아시아-서태평양 지역의 기준을 적용하여 남녀 각각 28.6% 와 27.8%로 보고되었다.

Gamma-glutamyltransferase(γ GTP)는 담관계 효소의 일종으로 간내 담관의 상피세포에서 합성되며, 임상에서 담즙울체와 간세포의 괴사가 있을 경우 증가된다.⁷⁾ γ GTP는 또한 알코올성 지방간이 있을 경우에도 증가하여 임상에서 알코올성 간염의 표지자로 널리 이용되고 있

다.^{8) 9) 10)} 최근 γ GTP의 상승이 알코올 섭취와는 독립적으로 대사증후군의 표지자로 이용될 수 있다고 보고되고 있으나,^{11) 12) 13) 14) 15)} 국내 보고는 드문 실정이다.

이에 건강검진 수진자를 대상으로 NCEP/ATP III 기준에 아시아-서태평양 지역의 기준을 함께 적용하여 건강검진 수진자들을 대상으로 대사증후군의 구성인자 및 대사지표들과 γ GTP와의 연관성을 알아보고, γ GTP가 대사증후군의 변수로 이용이 가능한가를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상과 방법

1. 연구 대상

1997년 3월부터 2003년 12월 까지 고신대학교 복음병원 건강검진센터에서 건강진단을 받았던 20세 이상의 수진자 14,400명 중 4,110명(남자 2,051명, 여자 2,059명)을 대상으로 하였으며, 대상군의 평균연령은 49.31 ± 16.80 세(남자 49.59 ± 16.77 세, 여자 49.03 ± 17.02 세)였다. 이들 중에 복부 초음파에서의 간담도의 종양성 질환, 담석 질환, 간경변증이 발견된 수진자, 혈청학적 검사에서 HBsAg 양성자와 anti-HCV 양성자, 간기능 장애를 보인 경우는 제외 시켰으며, AST/ALT 비가 2 이상, AST 또는 ALT가 40 IU/L 이상, 초음파검사상에서 지방간이 있고, 설문조사에서 의미 있는 알코올 섭취(40g/주, 1주일에 소주 2-3병 이상)가 있었던 경우는 알코올성 간질환으로 간주하여 제외하였다.

2. 방법

1) 신체 계측 및 혈액검사

대상군의 신체지표로 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레 비(waist-hip ratio, WHR)와 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다. 키, 체중은 자동측정기(Fanics FA-94H)를 이용하였고, 복부둘레와 둔부둘레는 직립자세에서 각각 제대부위와 둔부에서 측정하였다. 혈액검사는 10시간 이상 금식한 상태에서 채혈하였으며, 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, AST, ALT, γ GTP 등을 자동 분석기(Olympus 5223, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 공복혈당은 헥소카이네즈법으로

측정하였고, 총 콜레스테롤과 중성지방은 enzymatic calorimetric test로 측정하였으며, 고밀도지단백질(HDL) 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였고 저밀도 지단백질(LDL)콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다.

2) 대사증후군의 정의

2001년 발표된 ATPⅢ 진단기준 중 복부비만의 항목에 아시아-서태평양 지역의 기준의 허리둘레를 대입하여 복부비만을 정의하였다. 대사증후군의 진단기준은 복부비만(남자 허리둘레 ≥ 90 cm, 여자 허리둘레 ≥ 80 cm), 고중성지방혈증(≥ 150 mg/dL), 저HDL 콜레스테롤혈증(남자 < 40 mg/dL, 여자 < 50 mg/dL), 고혈압($\geq 130/80$ mmHg), 공복 고혈당(≥ 115 mg/dL) 중에서 3개 항목 이상을 만족시킬 때로 하였다. 또한 위 기준에 따라 대사증후군의 인자가 없는 군을 MSN0, 한개 가지고 있는 군을 MSN1, 두개 가지고 있는 군을 MSN2, 세 개 이상 가진 군을 MSN3로 나누어 각 군간에 γ GTP의 이상에 차이가 있는지를 알아보았다.

3. 통계처리 및 분석

모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 각 군의 값의 비교는 Student's t test와 one-way ANOVA를 이용하였고, 대사증후군의 개수와 γ GTP의 비교는 one-way ANOVA와 χ^2 -test를 이용하여 검정하였다. γ GTP와 대사증후군의 비교위험도는 multiple logistic regression analysis를 이용하여 구하였다. 각 대사증후군의 변수들 간의 연관성과 비비만군과 비만군에서 γ GTP와의 상관관계는 Spearman 상관관계분석을 하였다. 통계분석은 SPSS(Version 11.0)을 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상 및 생화학적 특성

전체 연구 대상자의 임상적 특징을 보면, 체중은 남자 68.95 ± 10.54 kg, 여자 57.03 ± 8.39 kg, 허리둘레는 남자 85.17 ± 8.52 cm, 여자 78.93 ± 10.14 cm, 수축기혈압은 남

자 127.47 ± 16.69 mmHg, 여자 124.01 ± 20.28 mmHg로 남자에서 유의하게 높았다($p < 0.05$)(Table 1). 혈청지질 중 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, γ GTP, AST, ALT는 남자에서 높았으나, HDL 콜레스테롤은 남자 46.94 ± 13.47 mg/dL, 여자 51.64 ± 13.55 mg/dL로 여자에서 높았다($p < 0.05$)(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of study subject

	Male (n=2,051)	Female (n=2,059)	Total (n=4,110)
Age (years)	49.59 $\pm$ 16.57	49.03 $\pm$ 17.02	49.31 $\pm$ 16.80
Height (cm)*	170.01 $\pm$ 6.43	157.11 $\pm$ 5.96	163.55 $\pm$ 8.94
Weight (kg)*	68.95 $\pm$ 10.54	57.03 $\pm$ 8.39	62.98 $\pm$ 11.23
BM (kg/m ²)	23.81 $\pm$ 3.09	23.14 $\pm$ 3.44	23.47 $\pm$ 3.29
Systolic BP (mmHg)*	127.47 $\pm$ 16.69	124.01 $\pm$ 20.28	125.74 $\pm$ 18.66
Diastolic BP (mmHg)*	78.69 $\pm$ 10.70	75.90 $\pm$ 21.77	77.29 $\pm$ 17.22
Waist C (cm)*	85.17 $\pm$ 8.52	78.93 $\pm$ 10.14	82.05 $\pm$ 9.87
Hip C (cm)*	93.86 $\pm$ 6.03	93.41 $\pm$ 14.64	93.64 $\pm$ 11.20
WHR *	0.90 $\pm$ 0.67	0.85 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.85
T-Chol (mg/dL)	192.77 $\pm$ 36.68	190.55 $\pm$ 39.81	191.66 $\pm$ 38.29
TG (mg/dL)*	138.07 $\pm$ 92.35	110.76 $\pm$ 69.92	124.40 $\pm$ 83.01
HDL (mg/dL)*	46.94 $\pm$ 13.47	51.64 $\pm$ 13.55	49.29 $\pm$ 13.71
LDL (mg/dL)	118.21 $\pm$ 34.13	116.75 $\pm$ 36.18	117.48 $\pm$ 35.18
γ GTP (U/L)*	49.11 $\pm$ 78.14	19.48 $\pm$ 23.63	34.27 $\pm$ 59.54
GOT (IU/L)*	28.79 $\pm$ 17.84	23.04 $\pm$ 10.49	25.91 $\pm$ 14.91
GPT (IU/L)*	32.44 $\pm$ 26.79	19.98 $\pm$ 17.46	26.20 $\pm$ 23.45
FBG (mg/dL)*	100.06 $\pm$ 25.62	96.63 $\pm$ 21.94	98.19 $\pm$ 23.92
Hb (mg/dL)*	14.80 $\pm$ 1.15	12.67 $\pm$ 1.08	13.73 $\pm$ 1.54
Uric acid (mg/dL)*	6.17 $\pm$ 1.89	4.45 $\pm$ 1.05	5.32 $\pm$ 1.76

Values are mean $\pm$ standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; Waist C, Waist circumference; Hip C, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma-glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase. * $P < 0.05$ men vs women

2. γ GTP와 대사증후군 변수들과의 연관성

알코올성 간염의 표지자인 γ GTP치가 알코올과 무관하게 대사증후군의 표지자로 이용될 수 있는지를 알아보기 위해 γ GTP의 정상범위인 40 U/L 이하치를 절반으로 나누어 I군($0 < \sim \leq 20$ U/L, 1,184명)과 II군($20 < \sim \leq 40$ U/L, 1,136명)으로, 정상범위 이상을 III군(>40 U/L, 809명)으로 나누어 비교해 본 결과 γ GTP는 I군 13.58 ± 3.63 U/L, II군 28.64 ± 5.61 U/L, III군 95.32 ± 112.71 U/L (평균 34.42 ± 51.82 U/L), 체중은 I군 58.24 ± 9.18 kg, II군 66.23 ± 10.24 kg, III군 70.57 ± 11.55 kg (평균 63.44 ± 11.45 kg)으로, 그 외 헤모글로빈, 수축기혈압, 허리둘레, 총콜레스테롤, 중성지방, AST, ALT, 공복혈당 모두 I과 II군, I군과 III군, II군과 III군 사이에 서로 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$) (Table 2).

Table 2. Differences of metabolic parameters according to the γ GTP concentration

	Group 1 (n=1,184) (≤ 20 U/L)	Group 2 (n=1,136) ($20 < \sim \leq 40$ U/L)	Group 3 (n=809) (>40 U/L)
Age (years)	$46.83 \pm 17.04^* \dagger$	52.40 ± 16.46	51.35 ± 15.64
Height (cm)	$161.08 \pm 8.34^* \dagger$	$165.18 \pm 9.21 \ddagger$	167.60 ± 8.01
Weight	$58.24 \pm 9.18^* \dagger$	$66.23 \pm 10.24 \ddagger$	70.57 ± 11.55
BMI	$20.98 \pm 2.27^*$	22.05 ± 2.64	21.31 ± 2.47
Systolic BP (mmHg)	$121.90 \pm 18.53^* \dagger$	129.00 ± 18.09	130.98 ± 17.59
Diastolic BP	$74.34 \pm 11.09^* \dagger$	79.88 ± 26.55	81.24 ± 10.91
Waist C	$77.95 \pm 9.03^* \dagger$	$85.25 \pm 8.67 \ddagger$	88.05 ± 8.69
Hip C	$92.48 \pm 5.89^* \dagger$	94.76 ± 18.67	95.03 ± 6.17
WHR	0.84 ± 0.78	0.90 ± 0.75	0.92 ± 0.72
T-Chol	$183.49 \pm 36.3^* \dagger$	$196.81 \pm 37.61 \ddagger$	205.37 ± 39.06
TG	$98.82 \pm 56.96^* \dagger$	$132.60 \pm 73.38 \ddagger$	178.49 ± 116.99
HDL	$51.14 \pm 13.16^* \dagger$	$47.39 \pm 13.79 \ddagger$	47.25 ± 14.33
LDL	$112.58 \pm 33.28^*$	$122.89 \pm 35.56 \ddagger$	122.42 ± 37.51
γ GTP	$13.58 \pm 3.63^* \dagger$	$28.64 \pm 5.61 \ddagger$	95.32 ± 112.71
GOT	$21.65 \pm 6.74^* \dagger$	$25.91 \pm 8.58 \ddagger$	36.85 ± 26.82
GPT	$17.54 \pm 10.08^* \dagger$	$27.43 \pm 16.34 \ddagger$	46.69 ± 38.54
FBG	$94.47 \pm 19.21^* \dagger$	$100.59 \pm 25.99 \ddagger$	104.35 ± 29.46
Hb	$13.01 \pm 1.40^* \dagger$	$14.19 \pm 1.38 \ddagger$	14.70 ± 1.36
Uric acid	$4.73 \pm 1.22^* \dagger$	$5.69 \pm 1.41 \ddagger$	6.29 ± 2.59

Values are mean $\pm$ standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; Waist C, Waist circumference; Hip C, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma-glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase. * $p < 0.01$, Group I vs Group II, $\dagger$ $p < 0.01$, Group I vs Group III, $\ddagger$ $p < 0.01$ Group II vs Group III

3. 대사지표들간의 상관관계

대사증후군의 구성요소 및 대사지표들 간의 상관관계를 분석한 결과 총 대상군에서 체질량지수는 허리둘레 ($r=0.821$, $p < 0.01$), WHR ($r=0.546$, $p < 0.01$), 수축기혈압 ($r=0.349$, $p=0.01$), 총콜레스테롤 ($r=0.312$, $p < 0.01$), 중성지방 ($r=0.338$, $p < 0.01$)과 높은 양의 상관관계를 보였으나, HDL 콜레스테롤 ($r=-0.277$, $p < 0.01$)과는 음의 상관관계를 보였다 (Table 3).

Table 3. Comparisons of correlation coefficients among metabolic parameters in study subjects

Variable	WC	WHR	SBP	DBP	Tchd	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.821*	0.546*	0.349*	0.258*	0.312*	-0.277*	0.338*	0.288*	0.146*	0.116*
WC	1	0.827*	0.407*	0.295*	0.346*	-0.331*	0.408*	0.314*	0.216*	0.192*
WHR	0.827*	1	0.410*	0.289*	0.328*	-0.288*	0.378*	0.290*	0.252*	0.203*
SBP	0.407*	0.410*	1	0.583*	0.237*	-0.119*	0.254*	0.184*	0.189*	0.115*
DBP	0.295*	0.289*	0.583*	1	0.188*	-0.666*	0.189*	0.141*	0.121*	0.098*
T-CHOL	0.346*	0.328*	0.237*	0.188*	1	0.058*	0.354*	0.899*	-0.115*	0.135*
HDL	-0.331*	-0.288*	-0.119*	-0.066*	0.058*	1	-0.399*	-0.138*	-0.111*	-0.005
TG	0.408*	0.378*	0.254*	0.189*	0.354*	-0.399*	1	0.069*	0.179*	0.228*
LDL	0.314*	0.290*	0.184*	0.141*	0.899*	-0.138*	0.069*	1	0.127*	0.041*
FBG	0.216*	0.252*	0.189*	0.121*	0.155*	-0.111*	0.179*	0.127*	1	0.109*
γ GTP	0.192*	0.203*	0.115*	0.098*	0.135*	-0.005	0.228*	0.041*	0.109*	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol, FBG,

Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma-glutamyltransferase. * $p < 0.01$

4. 비만군에서 대사지표들간의 상관관계

남자 비만군에서 대사지표들간을 비교해보면 전체 대 상군과의 다소 수치적인 차이는 있으나 유의한 상관관계를 보였다. 체질량지수는 허리둘레($r=0.733$, $p < 0.01$), WHR ($r=0.615$, $p < 0.01$)과 허리둘레는 WHR($r=0.933$, $p < 0.01$), 수축기혈압($r=0.311$, $p < 0.01$), 이완기혈압($r=0.306$, $p < 0.01$), 총콜레스테롤($r=0.215$, $p < 0.01$), 중성 지방($r=0.319$, $p < 0.01$), LDL 콜레스테롤($r=0.210$, $p < 0.01$), 공복혈당($r=0.166$, $p < 0.01$), γ GTP($r=0.144$, $p < 0.01$) 과 양의 상관관계를 보였으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.242$, $p < 0.01$)과는 음의 상관관계를 보였다. 수축기 혈압은 이완기혈압, 중성지방, 공복혈당, γ GTP와 양의 상관관계를 보였다(Table 4).

Table 4. Comparisons of correlation coefficients among metabolic parameters in obese men

Variable	WC	WHR	SBP	DBP	Tchol	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.733†	0.615†	0.399†	0.302†	0.224†	-0.223†	0.303†	0.217†	0.079*	0.222
WC	1	0.933†	0.311†	0.306†	0.215†	-0.242†	0.319†	0.210†	0.166†	0.144†
WHR	0.933†	1	0.298†	0.304†	0.230†	-0.231†	0.336†	0.219†	0.199†	0.191†
SBP	0.311†	0.298†	1	0.822†	0.128†	-0.001	0.204†	0.058	0.088†	0.192†
DBP	0.306†	0.304†	0.822†	1	0.146†	0.052	0.221†	0.043	0.114†	0.200†
T-CHOL	0.215†	0.230†	0.128†	0.146†	1	-0.122†	0.360†	0.190†	0.092*	0.155†
HDL	-0.242†	-0.231†	-0.001	0.052	0.097*	1	-0.350†	-0.185†	-0.122†	0.142†
TG	0.319†	0.336†	0.204†	0.221†	0.360†	-0.350†	1	0.141†	0.160†	0.273†
LDL	0.210†	0.219†	0.058	0.043	0.190†	-0.185†	0.141†	1	0.089*	-0.002
FBG	0.166†	0.199†	0.088*	0.114†	0.093*	-0.122†	0.160†	0.088*	1	0.117†
γ GTP	0.144†	0.191†	0.192†	0.200†	0.155†	0.142†	0.273†	-0.002	0.117†	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma-glutamyltransferase. * $p < 0.05$, † $p < 0.01$

여성 비만의 경우 대사지표들과의 상관관계를 분석해보

면 체질량지수는 허리둘레, WHR, 수축기혈압, 이완기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤($r=0.228$, $p < 0.01$), 공복혈당, γ GTP와 유의한 양의 상관관계를 보였으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.142$, $p < 0.01$)과는 음의 상관관계를 보였다(Table 5).

Table 5. Comparisons of correlation coefficients among metabolic parameters in obese women

Variables	WC	WHR	SBP	DBP	Tchol	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.69†	0.283†	0.230†	0.216†	0.338†	-0.142†	0.201†	0.228†	0.028	0.073†
WC	1	0.699†	0.247†	0.236†	0.223†	-0.196†	0.288†	0.242†	0.076†	0.067*
WHR	0.699†	1	0.268†	0.232†	0.226†	-0.188†	0.330†	0.230†	0.134†	0.083†
SBP	0.247†	0.268†	1	0.825†	0.237†	-0.058*	0.262†	0.236†	0.236†	0.125†
DBP	0.236†	0.232†	0.825†	1	0.232†	-0.043	0.245†	0.230†	0.215†	0.122†
T-CHOL	0.223†	0.226†	0.237†	0.232†	1	0.234†	0.274†	0.927†	0.133†	0.092†
HDL	-0.196†	-0.188†	-0.058*	-0.043	0.234†	1	-0.363†	-0.089†	-0.091†	0.056
TG	0.288†	0.330†	0.262†	0.245†	0.274†	-0.363†	1	0.165†	0.184†	0.148†
LDL	0.242†	0.230†	0.236†	0.230†	0.927†	-0.089†	0.165†	1	0.131†	0.043
FBG	0.076†	0.134†	0.236†	0.215†	0.133†	-0.091†	0.184†	0.131†	1	0.043
γ GTP	0.067*	0.083†	0.125†	0.122†	0.092†	0.056	0.148†	0.043	0.043	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma-glutamyltransferase. * $p < 0.05$, † $p < 0.01$

5. 대사증후군 구성인자 수에 따른 γ GTP의 농도와 관계
대상군을 NCEP/ATP III 기준에 아시아-태평양 지역의 기준 중 허리둘레 만을 변경하여 적용한 대사증후군의 구성인자를 가진 수에 따라 MSN0~3 네 군으로 구분하고, 각 군간에 γ GTP 농도의 정상 유무의 차이가 있는지를 알아본 결과 γ GTP 농도가 40 U/L 이상인 비정상인 경우가 MSN0, MSN1, MSN2, MSN3에서 각각 7.3%, 16.3%, 29.6%, 33.8%로 대사증후군의 구성인자의 수가 많을수록 증가하는 양상을 보여 주었고, MSN2 이상부터 평균(20.1%) 보다 높았다($p < 0.01$)(Table 6). 또한 대사증후군의 구성인자의 수가 많을수록 γ GTP 농도가 유의하

게 증가하였다($p<0.01$)(Figure 1).

Table 6. Numbers of normal and abnormal serum γ GTP level according to the numbers of components of metabolic syndrome (modified NCEP-ATPIII criteria)*

	MSN0	MSN1	MSN2	MSN3	Total
γ GTP <40 U/L	985 (92.7%)	1,157 (83.7%)	658 (70.4%)	484 (66.2%)	3,284 (79.9%)
γ GTP $\geq$ 40 U/L	77 (7.3%)	226 (16.3%)	276 (29.6%)	247 (33.8%)	826 (20.1%)
Total	1,062	1,383	934	731	4,110

* $p<0.01$

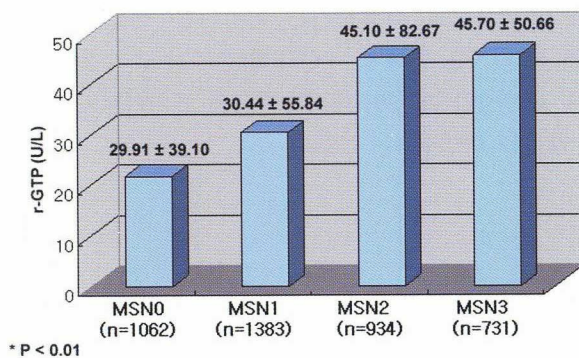


Figure 1. Mean of γ GTP level according to the numbers of components of metabolic syndrome (modified NCEP-ATPIII criteria)*

6. 대사증후군 구성인자의 유무에 따른 γ GTP 이상의 비교위험도

나이를 보정한 남녀 모두 허리둘레(비교위험도 남자 1.760, 여자 2.47)가 큰 군, 공복혈당이 115 mg/dL 이상인 군(비교위험도 남자 1.842, 여자 2.085) 및 중성지방이 150 mg/dL 이상인 군(비교위험도 남자 4.284 여자 2.264)에서 γ GTP 이상의 비교위험도가 유의하게 높았으나 ($p<0.01$), HDL 콜레스테롤이 낮은 군과 혈압이 높은 군에서는 유의하지 않았다(Table 7).

Table 7. Logistic regression of abnormal γ GTP and metabolic syndrome (modified NCEP-ATPIII criteria)

Variable	OR	CI	P
High WC			
Men (WC $\geq$ 90 cm)	1.760	(1.430-2.167)	0.000
Women (WC $\geq$ 80 cm)	2.475	(1.574-3.891)	0.000
FBS ($\geq$ 115 mg/dL)			
Men	1.842	(1.450-2.339)	0.000
Women	2.085	(1.357-3.201)	0.001
TG ($\geq$ 150 mg/dL)			
Men	4.284	(3.512-5.225)	0.000
Women	2.264	(1.530-3.350)	0.000
HDL			
Men (<40 mg/dL)	1.192	(0.980-1.451)	0.078
Women (<50 mg/dL)	0.982	(0.678-1.421)	0.923
BP ($\geq$ 130/85mmHg)			
Men	3.376	(1.124-10.141)	0.030
Women	1.420	(0.412-4.895)	0.578

Abbreviations are: WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; FBG, Fasting blood glucose; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; BP, blood pressure; OR, Odds ratio; CI, 95% Confidence interval

고 찰

대사증후군은 심혈관계 질환의 발생 및 사망률과도 밀접한 연관성이 있으며, 대사증후군 환자는 정상인과 비교해서 심혈관계 질환의 발생은 4배, 제 2형 당뇨병은 2배 호발 한다. 최근 우리나라도 음식문화의 서구화, 영양 섭취의 과잉 및 고령사회로의 급속한 진입, 주거환경의 변화, 운동량의 부족 등으로 대사증후군의 유병률이 계속 증가하고 있으므로 대사증후군의 발생에 관여하는 인자들에 관한 연구는 의미가 있다고 생각된다.

임상에서 알코올성 간염의 표지자로 널리 이용되고 있는 γ GTP가 알코올 섭취와는 독립적으로 고혈압,¹⁶⁾ 이상 지혈증,¹⁷⁾ 당뇨병,¹⁸⁾ 등의 대사증후군과 관련이 있다고 보고되고 있다. 건강검진 수진자 중 비음주인을 대상으로 한 본 연구에서 γ GTP 농도가 정상범위 안에서 γ GTP 농도가 높은 군이 낮은 군보다 대사증후군의 변수들이 유의한 차이를 보인 것은 γ GTP치가 알코올 음주에 독립적인 변수로 작용함을 시사해준다.

본 연구에서 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레가 큰 군, 공복혈당이 높은 군 및 중성지방이 높은 군에서 γ GTP의 이상이 동반된 위험도가 높았다. 또한 대사증후군의 구성인자 수가 증가 할수록 γ GTP 농도가 비정상인 경우가 유의하게 증가하는 양상을 관찰할 수 있었고, 대사증후군의 구성인자의 수가 많을수록 γ GTP 농도가 유의하게 증가되어, 대사증후군과 γ GTP는 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 대사증후군에서 γ GTP가 증가하는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그 중 한가지는 단순히 간에 지방이 침착하는 것을 들 수 있다. 지방간이 발생하면 간 인슐린저항성(hepatic insulin resistance)과 연관된 인슐린저항성이 유발된다.¹⁸⁾ 실제 비알코올성 비만인의 경우 간세포의 지방변화(fatty change)와 연관이 있고,¹⁹⁾ 음주자들에서의 γ GTP의 증가도 음주량보다 알코올에 의한 말단(end organ)장기의 손상과 더 밀접한 관련이 있고,^{20) 21)} 이러한 상황에서는 증가된 γ GTP가 간세포막의 기능의 변화를 더 직접적으로 반영한다. 지방간은 지방질 대사산물인 중성지방이 간세포 내에 축적되어 발생한다. 중성지방은 주로 지방세포에 저장되어 있는데 호르몬 민감성 리파아제(hormone sensitive lipase)에 의해 지방산 형태로 혈중으로 방출된다. 인슐린저항성으로 인한 고인슐린혈증과 이에 따른 포도당, 글리세롤 및 유리지방산의 간내 유입이 많아지면 초저밀도(VLDL) 콜레스테롤이 과다 생산되어 고중성지방혈증이 유발된다고 한다.²²⁾ 그러므로 고콜레스테롤혈증보다 고중성지방혈증이 지방간의 중요한 위험인자로 보고되고 있다.²³⁾ 본 연구에서도 중성지방의 농도가 γ GTP농도에 따라 유의한 차이를 보였고, 중성지방은 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레와 가장 높은 상관계수를 보였다. 비만증은 신체에 지방조직이 축적된 상태로 각종 성인병의 원인이 되는데 비만에 의해 유발되는 대사장애는 나이나 단순한 비만도 보다 체지방 분포가 더 많은 영향을 주는 것으로 알려져 있고, 특히 체지방 분포가 복부에 증가되어 있는 복부비만증의 경우에 더 높다. 본 연구에서도 비만지표인 허리둘레가 높은 상관을 보였다.

대사증후군과 γ GTP의 증가와 관련된 또 다른 한가지의 가설은 γ GTP는 세포의 항산화에 중요한 역할을 하는 glutathione의 세포내 농도를 유지시키는데 일차적인 기능을 하여 항산화에 관여한다고 한다.²⁴⁻²⁶⁾ γ GTP의 증

가는 산화스트레스를 극복하기 위해 세포내로 glutathione의 이동으로 인해 이차적으로 나타나는 현상이라고 한다.

저자들의 연구에서 γ GTP의 농도와 혈색소(Hemoglobin, Hb)치와 상관이 있었다. 인슐린저항성 상태는 유리지방산을 간으로 운반을 증가시키고, 유리지방산의 증가는 유리기(free radical)의 증가를 유발한다. 이러한 유리기의 증가에 인슐린저항성과 연관이 높은 철분과다가 연관이 있다고 한다.²⁷⁾

특히 대사증후군과 비만의 지표로 최근 주목 받고 있는 대사증후군의 구성인자 중의 하나인 허리둘레는 여러 대사지표들과 상관관계가 높음을 알 수 있었다. 저자들의 연구에서 γ GTP치가 대사증후군 인자들과 유의한 상관관계를 보였으나, 상대적으로 다른 지표들보다는 상관계수가 낮았다. 이러한 결과는 대사증후군의 원인을 γ GTP치 단독으로 설명하기는 어렵다는 것을 의미한다. 반면 본 연구를 통하여 γ GTP의 증가가 단지 알코올 음주의 표지자가 아니라, 대사증후군의 표지자로도 이용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

결론

γ GTP는 담관계 효소의 일종으로 간내 담관의 상피세포에서 합성되며, 임상에서 담즙울체와 간세포의 괴사가 있을 경우 증가되며, 특히 알코올성 지방간이 있을 경우에도 증가하여 임상에서 알코올성 간염의 표지자로 널리 이용되고 있다. 최근 γ GTP의 상승이 알코올 섭취와는 독립적으로 대사증후군의 표지자로 이용될 수 있다고 보고되고 있어, 건강검진 수진자를 대상으로 NCEP/ATP III 기준에 아시아-서태평양 지역의 기준을 함께 적용하여 대사증후군의 구성인자 및 대사증후군의 변수들과의 γ GTP와의 연관성을 알아보고, γ GTP가 대사증후군의 변수로 이용이 가능한가를 알아보려고 본 연구를 시행하여 γ GTP는 대사증후군과 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었으며, γ GTP치의 증가가 단지 알코올 음주만을 의미하는 것이 아니라, 대사증후군이 존재하는 것을 시사하는 표지자로도 이용될 수 있음을 알 수 있었다.

참고 문헌

1. Reaven GM. Role of insulinresistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
2. DeFranzo RA, Ferrannini E: insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
3. Alberti KGMM, Zimmert PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-554, 1998
4. 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. *JAMA* 285:2486-2497, 2001
5. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, The International Obesity Task Force: The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communication Australia, 2000. <http://www.obesityasiapacific.com>
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 287:356-359, 2002
7. Nemesanszky E, Lott JA: Gamma-glutamyltransferase and its isoenzymes: progress and problems. *Clin Chem* 31:797-803, 1985
8. Bunciu T, Weidenfeld H, Maroane E: Serum gamma glutamyltransferase assay in the detection of alcohol consumers and in the early and stadial diagnosis of alcohol liver disease. *Med interne* 21:23-29, 1983
9. Cushman P, Jacobson G, Barboriak JJ, Anderson AJ: Biochemical markers for alcoholism: sensitivity problems. *Alcoholism* 8:253-257, 1984
10. Sharper AG, Pocock SJ, Ashby D: Biochemical and hematological response to alcohol intake. *Ann Clin Biochem* 22:50-61, 1985
11. Schiele F, Guilmin AM, Detienne H, Siest G: Gamma-glutamyltransferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference intervals. *Clin Chem* 23:1023-1028, 1977
12. Arnesen E, Huseby NE, Brenn T, Try K: The Troms Heart study: distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 46:63-70, 1986
13. Nilssen O, Forde OH, Brenn T: The Troms study: distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 132:318-326, 1990
14. Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, Tabata M, Nagase H, Yoshida M, Kawano S: Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 8:445-449, 1994
15. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M: Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 49:1358-1366, 2003
16. Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y: Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 9:101-105, 1995
17. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA: Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248:230-238, 2000
18. Perry LJ, Wannamethee SG, Shaper AG: Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 21:732-737, 1998
19. Yamada Y, Ishizaki M, Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H: Relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase activity and blood pressure in middle-aged male and female non-drinkers. *J Hum Hypertens* 4:609-614, 1990
20. Henningsen NC, Janson L, Trelle E: Influence of carboxyhemoglobin, gamma-glutamyltransferase, body weight, and heart rate on blood pressure in middle-aged men. *Hypertension* 5:560-563, 1983
21. Fagerberg B, Lindstedt G, Berglund G: Effects of alcohol intake and obesity on serum liver enzyme activity in obese men with mild hypertension. *J Intern Med* 233:477-784, 1993
22. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisnisk C, Silbert CK: Relationship of fat distribution to glucose tolerance. *Diabetes* 35:411-415, 1986
23. Assay N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 45:1929-1934, 2000
24. Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HI: Gamma-glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11:586-592, 1994
25. Takahashi Y, Oakes SM, Williams MC, Takahashi S, Miura T, Joyce-Brady M: Nitrogen dioxide exposure activates gamma-glutamyltransferase gene expression in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 143:388-396, 1997
26. Karp DR, Shimooku K, Lipsky PE: Expression of gamma-glutamyltranspeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death. *J Biol Chem* 276:3798-3804, 2001
27. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S: Non alcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 97:2714-2724, 2002