

알코올의존으로 입원한 환자에서 나이와 성별에 따른 퍼센트 탄수화물-결핍트랜스페린과, 감마-글루타밀전이효소 변화 양상의 차이

한림대학교 의과대학 강남성심병원 정신건강의학교실,¹ 한림대학교 의과대학 한강성심병원 정신건강의학교실,² 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 정신건강의학교실³

진교식¹ · 이중서¹ · 이병철² · 김지욱³ · 최인근¹

The Alteration of % Carbohydrate-Deficient Transferrin and Gamma-Glutamyl Transferase Levels of Alcohol-Dependent Inpatients according to Age and Sex

Gyo-Sik Jin, MD,¹ Jung Seo Yi, MD,¹ Boung Chul Lee, MD,² Jee Wook Kim, MD,³ Ihn-Geun Choi, MD¹

¹Department of Neuropsychiatry, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Neuropsychiatry, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Neuropsychiatry, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

Objectives This study sought to investigate the relationship between age, sex and alterations in levels of % carbohydrate-deficient transferrin (%CDT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in patients admitted with alcohol dependence.

Methods The study retrospectively enrolled 187 patients who were diagnosed with alcohol dependence according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth edition (DSM-IV) and were admitted into a closed ward in Hallym University Hangang Sacred Heart Hospital from 2009 to 2012 and Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital from 2012 to 2017. Demographic factors (age, sex) and biochemical markers [%CDT, GGT, mean corpuscular volume (MCV), aspartate transferase (AST), alanine transferase (ALT)] were collected by reviewing medical records. Alterations in the levels of %CDT and GGT in different groups for each demographic factor were compared after correcting for confounding variables (age, initial %CDT, GGT, MCV, AST, ALT).

Results Decreased %CDT and GGT were observed during the period of abstinence after admission. The normalization period for %CDT increased with age, while the normalization period for GGT was longer in female patients.

Conclusions These results suggest that alcohol-dependent patients that vary in age have different alterations in %CDT, while different sexes have different alterations in GGT. Age and sex can be potential indicators of treatment response after abstinence in patients with alcohol dependence. Further studies are needed to evaluate the relationship between these factors with regards to physiological and hematological changes in alcohol dependence.

Key Words Alcohol dependence · Age · Sex · Carbohydrate-deficient transferrin · Gamma-glutamyl transferase.

Received: September 14, 2017 / Revised: October 10, 2017 / Accepted: October 23, 2017

Address for correspondence: Ihn-Geun Choi, MD

Department of Neuropsychiatry, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07441, Korea

Tel: +82-2-829-5114, Fax: +82-2-849-4469, E-mail: ihngeun@naver.com

서론

알코올의존은 환자의 신체 및 정신적 건강에 악영향을 끼치고 더 나아가 가족, 직장, 사회에까지도 부정적 영향을 미치는 정신질환이다. 보건복지부에서 2016년 발표한 정신질환

실태조사에 따르면 알코올의존과 알코올남용을 포함한 알코올 사용장애의 평생 유병률은 12.2%(남성 18.1%, 여성 6.4%)로 남성이 여성보다 3배 이상 높았고 2016년 알코올사용장애 추정환자는 139만 명에 달해 상당한 인구가 알코올사용장애에 이환되어 있었다. 이처럼 알코올사용장애는 흔한 질병이

지만 알코올사용장애 환자의 정신의료서비스 이용률은 12.1%에 불과하여 다른 정신질환에 비해 낮은 수치를 보이고 있다.¹⁾ 알코올사용장애 환자는 질환의 특성상 환자 스스로 병원을 방문하는 비율이 낮게 되는데 그 이유는 치료 필요성에 대한 인식 저하와 비협조성 등이 있겠다.²⁾ 정신과 환자들의 낮은 치료 이용은 환자의 삶의 질을 낮추는 악영향을 주고 회복과 재활에 따른 사회적 비용증가로 이어질 수 있다. 실제 알코올사용장애가 의심되는 환자들은 일반적으로 음주와 관련된 사실을 부인하거나 축소하는 경향이 있고 의사들도 음주 자체에 대한 질환으로의 인식과 치료에 대한 적극성이 상대적으로 빈약하기 때문에 알코올사용장애 환자를 조기에 감별하고 그 중증도를 파악할 수 있는 생화학적인 표지자의 중요성이 증대되고 있다.^{3,4)}

알코올의존의 객관적 진단을 위해 현재 사용되는 대표적인 검사들은 자동 화학분석기를 사용하여 측정할 수 있는 감마-글루타미달전이효소(γ -glutamyl transferase, 이하 GGT) 등의 간효소와 자동 혈구분석기로 측정 가능한 평균 적혈구용적(mean corpuscular volume, 이하 MCV) 등이다. 하지만 이러한 검사들의 낮은 특이도 때문에 유용하게 사용되는 진단방법이 탄수화물-결핍트랜스페린(carbohydrate-deficient transferrin, 이하 CDT)이다. 탄수화물-결핍트랜스페린은 간에서 생성되는 트랜스페린의 변이형으로서, 정상인에 비해 알코올의존 환자들에서 탄수화물이 결핍된 트랜스페린이 많이 존재한다는 사실이 1986년 처음 밝혀졌다. 철의 운반 단백질인 트랜스페린은 sialylation의 정도에 따라 pentasialo, tetrasialo, trisialo, disialo, monosialo, asialo의 적어도 6개의 변이형(isoform)으로 존재한다.⁵⁾ 정상인에서는 tetrasialo 변이형이 대부분이지만 음주과다 상태가 되면 asialo, monosialo, disialo 변이형들이 증가하는데, 이들을 CDT로 정의한다. CDT는 알코올의존에 대해 현재까지 알려진 것 중에서 가장 특이도가 높은 진단방법으로 주로 유럽 지역에서 활발하게 이용되어 왔지만, 최근에 알코올의존의 객관적 진단방법 중 유일하게 미국식품의약청의 공인을 받은 후 이에 대한 관심이 더욱 증가하고 있다.⁶⁾ CDT의 결과는 정량적으로 얻어진 절대치(U/L)나 총트랜스페린에 대한 상대치(%CDT)로 나타낼 수 있다. CDT의 절대치는 트랜스페린 생성 자체의 변화를 초래할 수 있는 임신이나 빈혈, 심한 간 질환 등과 같은 다양한 병적 상태에 의해 영향을 받을 수 있는 반면, %CDT의 측정은 이런 경우에도 민감도와 특이도가 양호하다는 장점이 있으며 성별에 따라 정상치를 달리 적용할 필요가 없다. GGT는 흔히 사용되는 여러 약물이나 다양한 임상적 상황에 의해 영향을 받지만,^{7,8)} %CDT는 이런 영향을 거의 받지 않아 알코올의존에 대한 %CDT의 진단적 유용성은 기존의 대표적 검사인 GGT와

MCV에 비해 민감도와 특이도에서 유의한 차이가 있다.⁹⁾

이처럼 알코올사용장애 환자의 생화학표지자를 이용한 진단 가능성에 대한 연구들이 있었다.¹⁰⁻¹⁴⁾ 이 연구들에서는 GGT, MCV, %CDT가 알코올사용장애 환자에서 민감도와 특이도를 가지고 있고 진단적 유용성에 대해 설명하고 있었다. 하지만 입원 이후 알코올사용장애와 관련된 생화학표지자의 변화에 대해서는 아직까지 연구된 바가 없다. 알코올의존 환자들을 대상으로 급중 기간 중 생화학표지자의 변화 특성에 대해 연구하는 것은 향후 진단이나 치료에 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 정신건강의학과 안정병동에서 입원치료를 받은 알코올의존 환자들의 입원 기간 중 %CDT 및 GGT 변화와 나이, 성별과의 상관관계를 분석하였다. 이를 통해 알코올의존 환자들의 집단에 따른 생화학표지자의 해석에 도움을 제공하여 향후 보다 효율적인 알코올사용장애 치료에 시행하는 데 활용될 수 있도록 하였다.

방 법

연구 대상

의무기록 검토를 통해 후향적으로 2009년 1월부터 2012년 9월까지 한강성심병원에서 입원치료를 받은 환자 그리고 2012년 10월부터 2017년 6월까지 강남성심병원에서 입원치료를 받은 만 18세 이상의 알코올사용장애 환자를 대상으로 하였다. 정신건강의학과 전문의들이 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders(이하 SCID-I)¹⁵⁾ 기초한 의학적 면담을 실시하여, 주 진단이 alcohol dependence로 진단된 187명의 환자들이 연구에 포함되었다. 본 연구는 강남성심병원 기관윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(IRB No : 2017-05-030). 제외기준은 : 1) 조현병이나 기분장애 등과 같은 주요 정신질환의 현 병력 및 과거력이 있는 경우, 2) 알코올금단의 경과에 영향을 미칠 수 있는 다른 물질사용장애를 가진 경우, 3) 알코올-관련 장애와 직접 관련 없는 신체적 질환이 동반된 경우, 그리고 4) 임상적 검사가 어려운 정도의 심각한 행동 또는 의사소통 문제가 있는 경우이다.

자료 수집

대상자의 인구 통계학적 특성

연령, 성별의 인구학적 특성을 의무기록을 검토하여 수집하였다.

검체 채취

% carbohydrate-deficient transferrin

채취된 혈액의 혈청 검체를 4°C에 냉장보관 후 일주일 동안 한 번씩 모아서 CDT의 측정용 %CDT TIA(Bio-rad, Hercules, CA, USA) 시약을 사용하여 %CDT assay법(Axis-Shield ASA, Oslo, Norway)으로 측정하였다. CDT의 검사원리는 칼럼을 통한 분리 후 탁도를 측정하는 이중 면역분석법(heterogenous immunoassay)이다. 검체 중의 혈청 트랜스페린을 Fe³⁺로 포화시키고 이온교환 컬럼을 통과시키면, sialo기의 양에 따라 CDT에 해당하는 asialo, monosialo, disialo 분획이 분리된다. 분리된 CDT 분획과 검체 중의 총트랜스페린을 각각 항-트랜스페린 항체와 반응시켜 면역 복합체를 형성하게 한 후 405 nm에서 탁도를 측정하였다.

측정 장비로는 microplate reader(Bio-tek instruments, Inc., Winooski, VT, USA)를 사용하였고, 결과는 측정 곡선(calibration curve)을 구하여 총트랜스페린에 대한 CDT의 비율인 %CDT 값으로 계산하였다. %CDT의 참고범위는 제조사에서 제시한 2.47%를 기준으로 하였다.

Gamma-glutamyl transferase

GGT는 Szasz법(Thomas, 1998)을 이용한 측정용 시약인 gamma-GT FS(Diasys, Holzheim Germany)를 통하여 생화학 자동 분석기(Hitachi 7600 Automatic Analyzer ; Tokyo, Japan)로 측정하였다.

Mean corpuscular volume

자동 혈액분석기 ADVIA 2120(Siemens, Tarrytown, NY, USA)을 이용하여 측정하였다.

Aspartate transferase & alanine transferase

Aspartate transferase(이하 AST)와 alanine transferase(이하 ALT)는 UV rate법을 이용한 측정용 시약인 LQ DIA GOT(ASAN, Hwaseong, Korea) (Hitachi 7600 Automatic Analyzer)로 측정하였다.

정상화 기간의 측정

입원환자에게서 입원 시에 채혈을 하여 생화학표지자의 초기값을 측정하고 입원 시 시행하지 못할 경우 최소 24시간 이내에 검체를 채취하도록 하였다. 이후 1주일에 한 번씩 생화학표지자의 값을 추적하고 초기 측정일에서 수치가 정상화된 측정일까지의 기간을 정상화 기간으로 측정하였다.

통계 분석

알코올의존 환자의 입원치료 이후 나이와 성별에 따른 생화학표지자들의 수치 변화 양상의 차이에 대해 알아보기 위해 각각의 생화학표지자와 나이의 상관관계는 Pearson's correlation test로 측정하였다. 그 뒤에 %CDT와 GGT의 정상화 기간에 유의한 영향을 주는 요인들을 알아보기 위해 종속변수를 %CDT와 GGT로 하고 독립변수를 age, sex, initial %CDT, GGT, MCV, AST, ALT로 놓아 multiple regression을 시행하였으며 독립변수 설정 시에 age, sex를 넣어 Model I으로 age, sex, initial %CDT, GGT, MCV, AST, ALT를 넣어 Model II를 시행하여 비교하였다. 통계분석에는 윈도우용 SPSS 24.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA) software 프로그램을 이용하였으며 모든 유의수준은 0.05 미만으로 하여 양측 검정하였다.

결 과

인구학적 특성 및 입원 시 초기 측정값

인구학적 특성에서 연령의 범위는 25세부터 72세였고 평균연령은 53.32세[standard deviation(SD) = 13.72]였다. 성별은 남자 159명, 여자 28명이었다. 입원 시의 초기 생화학표지자의 평균값은 %CDT는 3.60%(SD = 2.16), GGT는 328.23 IU/L(SD = 490.59), MCV는 95.81 fL(SD = 7.03), AST는 88.67 IU/L (SD = 103.47), ALT는 66.70 IU/L(SD = 116.92)로 측정되었다(표 1).

입원치료 중 생화학표지자의 정상화 기간

입원치료 중 측정된 생화학표지자의 정상화 기간은 %CDT는 평균 21.56일, GGT는 26.77일, MCV는 30.24일, AST는 20.71일, ALT는 26.78일로 AST의 정상화 기간이 가장 짧았

Table 1. Demographic characteristics and biochemical values of the subjects (n = 187)

Variables	Mean ± SD or number
Demographic characteristics	
Age (years)	53.32 ± 13.72
Male : female	159 : 28
Initial biochemical values	
%CDT (%)	3.60 ± 2.16
GGT (IU/L)	328.23 ± 490.59
MCV (fL)	95.81 ± 7.03
AST (IU/L)	88.67 ± 103.47
ALT (IU/L)	66.70 ± 116.92

%CDT : % carbohydrate-deficient transferrin, GGT : gamma-glutamyl transferase, MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate transferase, ALT : alanine transferase, SD : standard deviation

Table 2. Normalization period of the biochemical values

Variables	Normalization period (days), mean ± SD
%CDT (%)	21.56 ± 11.97
GGT (IU/L)	26.77 ± 16.99
MCV (fL)	30.24 ± 17.90
AST (IU/L)	20.71 ± 18.76
ALT (IU/L)	26.78 ± 43.49

%CDT : % carbohydrate-deficient transferrin, GGT : gamma-glutamyl transferase, MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate transferase, ALT : alanine transferase, SD : standard deviation

Table 3. Correlations between the demographic characteristics and biochemical values

Variables	Age	%CDT	GGT	MCV	AST	ALT
Age	1	-0.033	-0.066	-0.028	0.123	-0.145
%CDT		1	0.064	0.114	0.184*	0.035
GGT			1	0.229*	0.488*	0.275*
MCV				1	0.109	0.025
AST					1	0.695*
ALT						1

* : p < 0.05. %CDT : % carbohydrate-deficient transferrin, GGT : gamma-glutamyl transferase, MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate transferase, ALT : alanine transferase

다(표 2).

생화학표지자 간의 상관관계

Initial %CDT는 initial AST와 양의 상관관계가 있었다(R = 0.184, p = 0.015). Initial GGT는 initial MCV, AST, ALT와 양의 상관관계가 있었다(R = 0.229, p = 0.002, R = 0.488, p < 0.001, R = 0.275, p < 0.001). Initial AST는 initial ALT와 양의 상관관계가 있었다(R = 0.695, p < 0.001) (표 3).

고령변수 통제 이후 인구집단 차이와 입원 시 생화학지표 수치의 영향

다른 생화학표지자의 효과를 보정한 상태에서 %CDT의 정상화 기간과 나이, 성별, 입원 시 생화학지표와의 관계를 보았을 때 나이가 통계적으로 유의한 정적 상관관계를 보여 나이가 많을수록 정상화 기간이 길었다(R = 0.224, p = 0.017) (표 4, 그림 1). GGT의 정상화 기간은 성별과 유의한 정적 상관관계를 보여 여성에서 정상화 기간이 길었으나 %CDT에 비해 상대적으로 설명력은 낮았다(R = 0.162, p = 0.045)(표 5).

고찰

알코올의존은 정신적, 사회적 문제뿐만 아니라 신체적 손상이 동반되는 질환이고¹⁶⁾ 이를 객관적으로 진단하기 위해

Table 4. Multiple linear regression analysis on normalization period of %CDT

Variables	Model I		Model II	
	Beta coefficients	p-value	Beta coefficients	p-value
Age	0.224	0.017*	0.225	0.027*
Sex	-0.009	0.921	0.026	0.801
%CDT			0.156	0.126
GGT			-0.023	0.840
MCV			-0.060	0.537
AST			0.126	0.409
ALT			-0.1118	0.370
Adjusted R ²	0.035	0.045*	0.030	0.180

* : p < 0.05. %CDT : % carbohydrate-deficient transferrin, GGT : gamma-glutamyl transferase, MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate transferase, ALT : alanine transferase

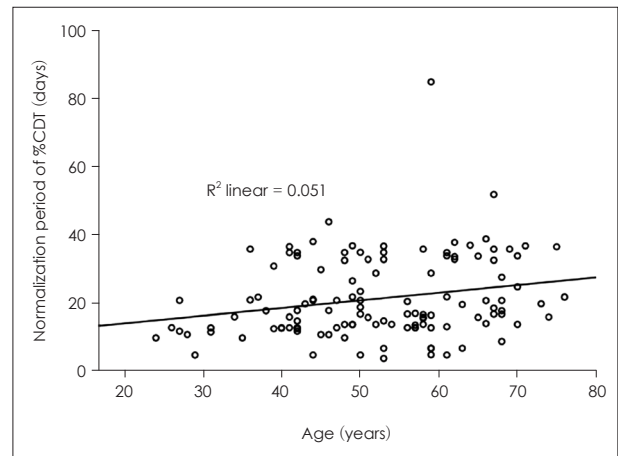


Fig. 1. Association between age and normalization period of %CDT by linear regression analysis. %CDT : % carbohydrate-deficient transferrin.

쓰이는 지표로 %CDT, GGT, MCV, AST, ALT가 이용되고 있는데¹⁷⁾ 이를 통해 알코올의존의 심한 정도(severity) 및 다른 질환과의 감별을 해 볼 수 있다.¹⁸⁾ %CDT는 다른 생화학표지자인 GGT나 MCV보다도 민감도가 높아 알코올의존 환자의 제독치료 후 추적관찰에 특히 유용하다.¹³⁾¹⁹⁾

본 연구에서 입원치료를 받는 알코올사용장애 환자에서 %CDT, GGT의 나이와 성별에 따른 수치 변화 양상의 차이를 알아본 결과, %CDT의 정상화 기간이 성별과는 상관관계가 없고 나이와 유의한 정적 상관관계를 가진다는 것을 알 수 있었다. 이는 이전 연구에서 %CDT가 성별에 상관없이 같은 정상치를 적용할 수 있다는 점과는 일치하고²⁰⁾ 또 다른 소규모 연구에서 제시한 여성, 고령에서 %CDT 수치가 더 높다는 연구결과와는 부분적으로 일치한다.²¹⁾ 연령이 증가할수록 %CDT의 정상화 기간이 길어진다는 것은 기전은 알 수 없으나 연령과 관련된 요소가 %CDT의 정상화를 방해한다고 추정해 볼 수 있다.

Table 5. Multiple linear regression analysis on normalization period of GGT

Variables	Model I		Model II	
	Beta coefficients	p-value	Beta coefficients	p-value
Age	-0.027	0.740	-0.092	0.295
Sex	0.162	0.045*	0.137	0.120
%CDT			0.040	0.655
GGT			0.092	0.341
MCV			0.001	0.106
AST			-0.044	0.741
ALT			0.072	0.987
Adjusted R ²	0.017	0.098	-0.002	0.460

* : $p < 0.05$. %CDT : % carbohydrate-deficient transferrin, GGT : gamma-glutamyl transferase, MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate transferase, ALT : alanine transferase

GGT는 정상화 기간이 나이와 관련 없으나 성별과는 연관이 있다는 것을 본 연구에서 알 수 있었는데 이는 기존의 연구에서 여성과 고령에서 더 적은 양의 음주에서도 증가하는 경향이 보인다는 연구결과와 부분적으로 일치한다.⁴⁾ 이는 GGT가 음주 이외의 상황에 의해 간 손상을 받는 경우에도 증가할 수 있다는 점이 지적되었던 것으로 보아²²⁾ 보다 통제된 실험조건에서 추가연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로는 다음과 같다. 첫째, 연구에 포함된 사례에서 후향적인 연구방법으로 인하여 연구에 사용된 모든 생화학표지를 확인하지 못하거나 한 사례에서 모든 생화학표지가 비정상인 경우가 있고 대상자의 특성으로 나이와 성별만을 조사하여 생화학표지에 영향을 줄 수 있는 음주량, 음주 기간, 신체질량지수 등을 고려하지 않아 상관관계의 신뢰도를 저하시키는 요인이 되었다.

둘째, 전체 대상자가 187명으로 집단 규모가 작고 포함된 사례에서 여성이 월등히 적어 일반화하기에는 무리가 있을 것으로 보인다. 추후 연구에서는 보다 큰 집단과 성별의 균형으로 대표성을 갖는 집단의 연구가 필요하다.

셋째, 인구학적, 생화학표지자 간의 상호 관련성만을 확인하였고 각 지표들이 어떤 기전으로 영향을 끼치는지에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 향후에는 이들 수치 간의 영향을 주는 기전을 밝혀내는 연구가 이루어져야 할 것이다.

넷째, 정상화 기간의 측정 과정에서 생화학표지자의 추적 검사 간격이 1주일 내외로 이 간격 내의 수치 변화는 측정에 제한이 있었다. 이는 정상화 기간의 통계에 편향을 가져와 단기간의 변화를 예측하기 어렵게 한다. 이후 연구에서 추적검사 간격을 줄여 생화학표지자의 변화를 민감하게 측정한다면 좀 더 유의한 연관성을 관찰할 수 있을 것이다.

본 연구의 의의는 다음과 같다. 첫째, 알코올사용장애로 입

원한 환자의 알코올 특이적 생화학표지자의 정상화 기간에 대한 나이와 성별에 따른 차이에 관한 첫 번째 연구이다. 본 연구는 입원환자에서 %CDT의 정상화 기간이 나이에 따라, GGT의 정상화 기간이 성별에 따라 차이가 나는 것을 밝혔다.

둘째, 입원한 환자에서 통제된 환경조건으로 생화학표지에 영향을 줄 수 있는 변인을 줄여 유의성을 높일 수 있었다.

셋째, 알코올의존 환자에서 치료의 반응을 예측하는 데 도움이 될 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 알코올의존 환자에서 입원치료 중 %CDT, GGT 수치의 변화 양상에 대해 다른 생화학표지자의 영향을 통제한 다음 나이, 성별에 따른 고유의 영향을 분석한 결과, %CDT의 정상화 기간은 나이가 많을수록 GGT의 정상화 기간이 여성에서 유의하게 긴 것으로 나타났다. 따라서 %CDT 및 GGT 정상화 기간을 알코올의존으로 입원한 환자의 치료반응과 연관 지어 본다면 고령과 여성에서 입원 치료 반응이 지연될 것으로 예측할 수 있겠다.

중심 단어 : 알코올의존 · 나이 · 성별 ·

탄수화물-결핍트랜스페린 · 감마-글루타미달전효소.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Mohw.go.kr [homepage on the Internet]. 2016 The Survey of Mental Disorders in Korea [updated 2017 Apr 13; cited 2017 Apr 13]. Available from: http://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb030301vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=032901&CONT_SEQ=339138&page=1.
- 2) Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160:1977-1989.
- 3) Byun JH LB, Ham BJ, Chung CS, Hur MN, Lee JJ, Choi IG. Comparing biological markers of alcohol dependence in the patients of an alcohol counseling center. *Korean J Biol Psychiatry* 2006;13:273-278.
- 4) Niemelä O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:166.
- 5) Mårtensson O, Härlin A, Brandt R, Seppä K, Sillanaukee P. Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1710-1715.
- 6) Bortolotti F, De Paoli G, Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001-2005. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;841:96-109.
- 7) Chiu KW, Chen YS, de Villa VH, Wang CC, Eng HL, Wang SH, et al. Characterization of liver enzymes on living related liver transplantation patients with acute rejection. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1825-1827.
- 8) Topic A, Djukic M. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers. *Clin Lab* 2013;59:233-245.
- 9) Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver dis-

- orders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477-1486.
- 10) **de Beaurepaire R, Lukasiewicz M, Beauverie P, Castéra S, Dagherne O, Espaze R, et al.** Comparison of self-reports and biological measures for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in psychiatric inpatients. *Eur Psychiatry* 2007;22:540-548.
 - 11) **Niemelä O.** Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
 - 12) **Lakshman R, Tsutsumi M, Ghosh P, Takase S, Anni H, Nikolaeva O, et al.** Alcohol biomarkers: clinical significance and biochemical basis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:67S-70S.
 - 13) **Walter H, Hertling I, Benda N, König B, Ramskogler K, Riegler A, et al.** Sensitivity and specificity of carbohydrate-deficient transferrin in drinking experiments and different patients. *Alcohol* 2001;25:189-194.
 - 14) **Liangpunsakul S, Lai X, Ross RA, Yu Z, Modlik E, Westerhold C, et al.** Novel serum biomarkers for detection of excessive alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:556-565.
 - 15) **American Psychiatric Association.** Task Force on DSM-IV. *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
 - 16) **Franzini M, Paolicchi A, Fornaciari I, Ottaviano V, Fierabracci V, Maltinti M, et al.** Cardiovascular risk factors and gamma-glutamyl-transferase fractions in healthy individuals. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:713-717.
 - 17) **Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B; WHO/ISBRA Study Group.** CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:332-339.
 - 18) **Ryback RS, Eckardt MJ, Felsner B, Rawlings RR.** Biochemical and hematologic correlates of alcoholism and liver disease. *JAMA* 1982;248:2261-2265.
 - 19) **Huseby NE, Nilssen O, Erfurth A, Wetterling T, Kanitz RD.** Carbohydrate-deficient transferrin and alcohol dependency: variation in response to alcohol intake among different groups of patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:201-205.
 - 20) **Anton RF, Dominick C, Bigelow M, Westby C; CDTECT Research Group.** Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDTECT as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001;47:1769-1775.
 - 21) **Szabó G, Környei L, Keller É, Lengyel G, Fehér J.** Levels of carbohydrate-deficient transferrin according to gender and age in a small town in Hungary. *Clin Exp Med* 2009;3:319-325.
 - 22) **Schuckit MA, Irwin M.** Diagnosis of alcoholism. *Med Clin North Am* 1988;72:1133-1153.