

비만하지 않은 성인 남성에서 대사증후군의 대리 표지자로서 감마 글루타밀 전이효소의 임상적 유용성 평가

신경아^{1*}, 김은재²

¹신성대학교 임상병리학과 교수

²서울대병원 의학연구혁신센터 산부인과 연구교수

Evaluation of Clinical Usefulness of Gamma Glutamyl Transferase as a Surrogate Marker for Metabolic Syndrome in Non Obese Adult Men

Kyung-A Shin^{1*}, Eun Jae Kim²

¹Professor, Dept. of Clinical Laboratory Science, Shinsung University

²Research professor, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University

요약 본 연구는 대사증후군을 예측하는 대리 표지자로서 감마 글루타밀 전이효소(gamma glutamyl transferase, GGT)의 유용성을 평가하고자 하였다. 20세 이상의 비만하지 않은 남성 7,155명을 연구대상자로 하였다. 대사증후군 진단기준은 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel) 기준을 적용하였다. GGT에 따른 대사증후군 발병 위험도는 로지스틱 회귀분석을 적용하였으며, GGT의 대사증후군 위험 예측능력을 확인하기 위해 ROC (receiver operating characteristic) 곡선을 구하였다. 연령과 체질량지수와 무관하게 GGT 1사분위수보다 4사분위수에서 대사증후군 발병위험이 7.09배 높게 나타났다($p < 0.001$). 대사증후군 진단을 위한 GGT의 곡선아래면적(area under the curve)은 0.715였으며, GGT의 절단값(cut-off value)은 40.0 U/L, 민감도는 65.0%, 특이도 70.2%로 나타났다. 따라서 GGT는 대사증후군을 진단하기 위한 유용한 진단 지표로 판단된다.

주제어 : 간 효소, 감마 글루타밀 전이효소, 대리 표지자, 대사증후군, 임상적 유용성

Abstract This study was to evaluate the usefulness of gamma glutamyl transferase (GGT) as a surrogate marker predicting metabolic syndrome. 7,155 non obese men over the age of 20 were studied as subjects. The criteria for diagnosing MetS were the National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III). The risk of developing MetS according to GGT was conducted logistic regression analysis, and the ROC (receiver operating characteristic) curve was obtained to confirm GGT ability to predict the risk of MetS. Regardless of age and body mass index, MetS had a 7.09 times higher risk of onset in the fourth quartile than in the first quartile of GGT ($p < 0.001$). The AUC (area under the curve) of GGT for the diagnosis of MetS was 0.715, and the cutoff value of GGT was 40.0 U/L, the sensitivity was 65.0%, and the specificity was 70.2%. Therefore, GGT is considered to be a useful diagnostic index for diagnosing MetS.

Key Words : Liver Enzyme, Gamma Glutamyl Transferase, Surrogate Marker, Metabolic Syndrome, Clinical Usefulness

1. 서론

1.1 서론

혈청 감마 글루타밀 전이효소(Gamma glutamyl transferase, GGT)는 강력한 항산화제인 글루타치온(glutathione)의 세포질 농도를 일정하게 유지시키고

*Corresponding Author : Kyung-A Shin (mobitz2@hanmail.net)

Received November 12, 2020

Accepted December 20, 2020

Revised December 6, 2020

Published December 28, 2020

산화스트레스(oxidative stress)에 대한 세포방어 작용에 기여하는 간 효소이다[1]. GGT 활성 증가는 항산화제 부족과 산화스트레스 증가를 의미한다[1]. 전통적으로 GGT는 간담도 질환 및 과도한 알코올 섭취에 대한 지표로 인식되어 왔다[2]. 그러나 최근의 역학연구에 따르면 GGT와 심혈관질환, 고혈압, 제 2형 당뇨병 및 대사증후군과 같은 심장대사 질환과 밀접한 연관성이 밝혀졌다[3, 4]. 특히 GGT는 관상동맥질환, 뇌졸중, 고혈압, 심부전, 부정맥 등 심혈관질환 및 심혈관질환에 의한 사망과 관련이 있다고 보고된다[1]. 선행연구에서는 비만관련 대사장애의 원인으로 산화스트레스와 만성염증이 관여한다고 제시되는데[5, 6], GGT 상승은 만성 저등급 전신염증(chronic low-grade systemic inflammation)과 산화스트레스의 매개체로서 심장대사 위험인자가 될 수 있다고 알려진다[7].

대사증후군은 비만, 고혈당증, 고중성지방혈증, 고혈압, 낮은 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤혈증의 5가지 상호 연결된 위험요인의 군집현상으로, 제 2형 당뇨병 및 심혈관질환과 관련이 있다[8-11]. 이와 같은 5가지 기본적인 대사증후군 위험요인 외에도 몇 가지 다른 위험요인이 대사증후군 발병과 관련이 있다고 알려져 있다. 그 다른 위험요인으로는 만성염증, 산화스트레스, 인슐린저항성, 지방간 및 아디포카인(adipokine) 수치가 포함된다[12-15]. 전 세계적으로 대사증후군 발병률은 증가하고 있어 조기에 대사증후군을 진단하기 위한 혈액 기반의 생화학적 지표를 찾고자 연구가 진행되어 왔다[16]. 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin), 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)와 같은 대사지표들의 유용성에도 불구하고 저렴하면서 쉽게 측정할 수 있는 지표의 필요성이 요구되고 있다[17]. 대사증후군을 반영하는 잠재적인 지표 중 GGT는 비용 효율적이고 민감하며 임상에서 자주 측정하는 지표이다[18].

한국인을 대상으로 한 단면연구에서 GGT와 대사증후군 위험요인 및 인슐린저항성간의 연관성이 보고되었으며[19], 대사증후군이 없는 남성 직장인에서 GGT가 정상 범위임에도 불구하고 대사증후군 위험 증가와 관련이 있다고 보고된다[20]. 여러 연구에서 GGT와 심혈관질환, 고혈압 및 당뇨병과 같은 다양한 질환과의 관련성이 입증되었으며, GGT는 대사증후군을 예측하는데 유용한 것으로 나타났다[1, 3, 4, 19, 20]. 그러나

이러한 연구들은 대사증후군 위험을 예측하는 GGT의 최적 절단값(cut-off value)을 제시하지 못하고 있다. 또한 비만은 인슐린저항성 및 대사증후군과 밀접한 관련이 있으며[21, 22], 이는 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)으로 불리는 간의 과도한 지방축적을 유발하여 혈청 GGT 상승으로 이어진다[23]. 특히 비만하지 않은 경우에도 비알코올성 지방간 질환이 드물지 않게 발생하는 것으로 보고된다[24]. 이에 본 연구에서는 비만하지 않은 성인 남성을 대상으로 대사증후군과 GGT의 관련성을 알아보고 대사증후군을 예측하는 대리 표지자로서 GGT의 유용성을 평가하고자 하였다. AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase)를 포함한 다른 간 효소 또한 대사증후군 및 관련 질환의 위험 증가와 연관성이 있다고 보고된다[25]. 따라서 GGT의 유용성을 평가하기 위해 AST와 ALT의 대사증후군 예측 정확도와 비교하여 평가하였다.

2. 연구방법

2.1 연구대상

본 연구는 서울 소재 일개 종합병원의 건강검진센터에서 2018년 1월부터 2020년 6월까지의 건강검진 자료를 활용하였다. 연구대상에서 B형 간염보균자, C형 간염 항체양성자, 알코올성 간질환자, 간경화, 간암 등 급·만성 간 질환자를 제외하였으며, 건강검진 항목에 결측치가 없는 20세 이상의 비만하지 않은 남성 7,155명을 최종 연구대상자로 선정하였다. 과거 및 현재 병력은 설문지를 통해 파악하였다. 비만 판정기준은 세계보건기구 아시아-태평양 지역의 기준에 따라 체질량지수(body mass index, BMI) ≥ 25.0 kg/m² 이면 비만으로 설정하여 대상자에서 제외하였다[26].

2.2 연구방법

2.2.1 신체계측 및 혈압측정

연구대상자의 신체계측은 키, 체중, 체질량지수를 측정하였다. 자동 체성분 분석기 Inbody 770 (Biospace, Seoul, Korea)으로 키와 체중을 측정하였으며, 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였다. 허리둘레는 세계보건기구에서 제시하는 방법에 따라 양발을 25~30cm정도 벌려 체중을 고

루 분산시키고 숨을 편안히 내신 상태에서 갈비뼈 가장 아래 위치와 팔반의 가장 높은 위치(장골능)의 중간부위를 줄자로 0.1cm까지 측정하였다. 혈압은 20분 이상 휴식을 취한 후 HBP-9020 (OMRON, Kyoto, Japan) 자동 혈압측정계로 측정하였다.

2.2.2 혈액학적 검사 및 대사증후군 정의

혈액검사를 위해 8시간 이상 공복상태에서 아침에 채혈을 실시하였으며, Hitachi 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan) 자동 생화학분석기로 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL)-콜레스테롤, 공복혈당, 크레아티닌, 총빌리루빈, AST, ALT, GGT를 측정하였다. GGT는 Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide를 기질로 측정하였다. 또한 인슐린은 Roche Modular Analytics E170 (Roche, Mannheim, Germany)으로 측정하였다. 대사증후군은 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel) 보고서에서 제시하는 기준에 따라 5가지 항목 중 3가지 이상 동반하는 경우로 진단하였다[27]. 5가지 항목은 다음과 같다. ① 복부비만: 허리둘레 ≥ 90 cm ② 고중성지방혈증: ≥ 150 mg/dL ③ 낮은 HDL-콜레스테롤혈증: < 40 mg/dL ④ 고혈당: 공복혈당 ≥ 100 mg/dL ⑤ 고혈압: $\geq 130/85$ mmHg 인 경우이다.

2.3 통계분석

본 연구대상자를 GGT의 사분위수에 따라 분류하여 인체측정 및 생화학적 특성을 확인하기 위해 일원변량분석(one way-ANOVA)을 실시하였으며, 평균 \pm 표준편차로 제시하였다. 일원변량분석에서 차이가 있는 경우 사후분석을 실시하였으며, 사후분석은 분산의 동질성 검정을 만족하여 Scheffe법을 적용하였다. GGT 사분위수에 따른 대사증후군 및 그 구성요소의 유병률을 비교하기 위해 카이제곱검정(Chi square test)을 실시하였다. 또한 GGT를 사분위수로 나누어 종속변수에 영향을 주는 연령과 체질량지수를 보정한 후 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 대사증후군 발생 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다. 대사증후군의 대리 표지자로서 GGT의 임상적

유용성을 평가하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 활용하였으며, Youden's index가 최대인 지점을 최적 절단값으로 판단하였다. 본 연구의 모든 자료분석은 MedCalc Statistical Software 19.0.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)으로 시행하였으며, 통계적 유의수준은 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

3. 결과

3.1 GGT 사분위수에 따른 인체측정 및 생화학적 특성 비교

GGT 사분위수에 따른 인체측정 및 생화학적 특성은 Table 1에 제시하였다. 연령은 1사분위수보다 2, 3, 4사분위수에서 높았으며, 4사분위수는 2사분위수보다 높았다($p < 0.001$). 체질량지수($p = 0.001$)와 허리둘레 ($p < 0.001$)는 1사분위수보다 2, 3, 4사분위수에서 높았으며, 3사분위수와 4사분위수는 2사분위수보다 높고 4사분위수는 3사분위수보다 높았다. 수축기와 이완기 혈압은 1사분위수와 2사분위수보다 3사분위수와 4사분위수에서 높았으며, 4사분위수는 3사분위수보다 높았다(각각 $p < 0.001$). 총콜레스테롤, 중성지방, AST, ALT, GGT는 분위수가 높을수록 비례하여 증가하였다(각각 $p < 0.001$). HDL-콜레스테롤은 4사분위수에서 2사분위수와 3사분위수보다 높았으며($p = 0.002$), LDL-콜레스테롤은 1사분위수보다 2, 3, 4사분위수에서 높았고 3사분위수와 4사분위수는 2사분위수보다 높았다($p < 0.001$). 공복혈당은 1사분위수보다 2, 3, 4사분위수에서 높았으며, 4사분위수는 2사분위수와 3사분위수보다 높았다($p < 0.001$). 인슐린은 1사분위수보다 3사분위수와 4사분위수에서 높았으며, 4사분위수는 2사분위수보다 높게 나타났다($p < 0.001$). 크레아티닌은 2사분위수보다 4사분위수에서 낮았으며($p = 0.024$), 총빌리루빈은 집단간 차이가 없었다. 대사증후군과 그 구성요소 중복부만, 고혈압, 고중성지방혈증, 고혈당은 4사분위수에서 가장 높은 발생 빈도를 보였으며(각각 $p < 0.001$), 낮은 HDL-콜레스테롤혈증은 3사분위수에서 가장 높은 빈도를 보였다($p = 0.027$).

Table 1. Anthropometric and biochemical characteristics of study subjects according to GGT quartile

Variables	Q1 (N=1,558)	Q2 (N=2,016)	Q3 (N=1,757)	Q4 (N=1,824)	p value
Age (years)	43.27±12.36	45.19±11.92 ^a	46.01±10.82 ^a	47.06±10.17 ^{ab}	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	21.86±1.73	22.25±1.61 ^a	22.52±1.54 ^{ab}	22.67±1.46 ^{abc}	0.001
Waist circumference (cm)	76.74±5.43	78.30±5.29 ^a	79.53±5.33 ^{ab}	80.62±5.34 ^{abc}	<0.001
Systolic BP (mmHg)	108.20±11.42	109.12±11.98	110.32±12.39 ^{ab}	113.12±13.23 ^{abc}	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	69.56±8.83	70.17±8.96	71.05±9.55 ^{ab}	73.28±9.97 ^{abc}	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	178.34±28.57	188.59±30.18 ^a	195.68±32.88 ^{ab}	200.31±34.20 ^{abc}	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	88.15±43.39	109.95±60.31 ^a	127.23±75.84 ^{ab}	159.60±105.05 ^{abc}	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	55.26±11.58	54.49±12.24	54.41±12.68	55.78±13.27 ^{bc}	0.002
LDL-cholesterol (mg/dL)	109.36±25.94	117.33±27.35 ^a	122.25±30.36 ^{ab}	121.46±31.18 ^{ab}	<0.001
Glucose (mg/dL)	85.53±14.85	88.41±17.03 ^a	89.75±19.26 ^a	95.40±23.92 ^{abc}	<0.001
Insulin (μU/mL)	3.22±1.78	3.69±2.15	4.15±2.41 ^a	4.36±2.63 ^{ab}	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.16±0.14	1.17±0.40	1.16±0.14	1.15±0.14 ^b	0.024
Total bilirubin (mg/dL)	1.14±0.45	1.13±0.43	1.13±0.49	1.11±0.42	0.235
AST (U/L)	22.30±8.52	24.19±10.89 ^a	25.87±8.84 ^{ab}	33.97±22.05 ^{abc}	<0.001
ALT (U/L)	17.46±8.46	21.22±10.21 ^a	25.24±12.99 ^{ab}	36.19±26.99 ^{abc}	<0.001
GGT (U/L)	16.02±2.37	23.64±2.54 ^a	35.13±4.49 ^{ab}	96.38±93.39 ^{abc}	<0.001
Metabolic syndrome [§]	11(0.7)	37(1.8)	35(2.0)	117(6.4)	<0.001
High waist circumference [§]	15(1.0)	28(1.4)	44(2.5)	67(3.7)	<0.001
High BP [§]	123(7.9)	195(9.7)	218(12.4)	321(17.6)	<0.001
High triglyceride [§]	138(8.9)	373(18.5)	482(27.4)	762(41.8)	<0.001
High glucose [§]	85(5.5)	210(10.4)	218(12.4)	415(22.8)	<0.001
Low HDL-cholesterol [§]	108(6.9)	179(8.9)	171(9.7)	147(8.1)	0.027

¹⁾ Data are presented as mean ± SD.

²⁾ §: Data are presented as number (%).

³⁾ Abbreviations: BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase.

⁴⁾ a, significantly different from the Q2; b, significantly different from Q3; c, significantly different from Q4.

3.2 GGT 사분위수에 따른 대사증후군 및 대사증후군 구성요소의 발병 위험도

GGT를 사분위수로 나누어 대사증후군 및 대사증후군 구성요소의 발병 위험도를 확인한 결과는 Table 2와 같다. 보정하지 않은 경우 대사증후군, 고중성지방혈증, 고혈당은 낮은 분위수를 기준으로 분위수가 높을수록 발병 위험이 비례하여 증가하였다. 또한 복부비만과 고혈압은 1사분위수보다 3사분위수와 4사분위수에서 발병 위험이 높게 나타났으며, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증은 1사분위수보다 2사분위수와 3사분위수에서 높은 발병 위험을 나타냈다. 연령을 보정한 후 대사증후군과 고중성지방혈증은 분위수가 높을수록 발병 위험이 증가하였다. 복부비만과 고혈압은 1사분위수보다 3사분위수와 4사분위수에서 높은 발병 위험도를 보였으며, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증은

1사분위수보다 3사분위수에서 발병 위험이 높았다. 연령과 체질량지수를 보정한 후 대사증후군, 고중성지방혈증 및 고혈당은 분위수가 높을수록 비례하여 발병 위험이 증가하였다. 대사증후군은 1사분위수보다 4사분위수에서 발병위험이 7.09배 높게 나타났으며(p<0.001), 고중성지방혈증은 6.38배(p<0.001), 고혈당은 4.47배 발병위험이 높았다(p<0.001). 또한 복부비만은 1사분위수보다 4사분위수에서 발병 위험도가 2.41배 높았으며(p<0.05), 고혈압은 1사분위수보다 3사분위수에서 1.44배(p<0.05), 4사분위수에서 2.09배 높은 발병 위험도를 보였다(p<0.001). 따라서 대사증후군과 대사증후군 구성요소 중 고중성지방혈증 및 고혈당은 연령과 체질량지수와는 무관하게 GGT 사분위수가 높아짐에 따라 발병 위험이 비례하여 증가하는 것으로 나타났다.

Table 2. Risk of developing MetS and MetS components according to GGT quartile

MetS and MetS components	GGT (U/L)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	
	Odds ratio (95% confidence interval)				
Model 1	Metabolic syndrome	1	2.629 (1.337-5.171)*	2.858 (1.447-5.648)*	9.639 (5.175-17.953)**
	High waist circumference	1	1.449 (0.771-2.722)	2.642 (1.465-4.767)*	3.923 (2.232-6.895)**
	High BP	1	1.249 (0.987-1.582)	1.653 (1.310-2.085)**	2.492 (1.999-3.105)**
	High triglyceride	1	2.336 (1.898-2.876)**	3.890 (3.173-4.769)**	7.383 (6.057-9.000)**
	High glucose	1	2.015 (1.552-2.616)**	2.455 (1.892-3.186)**	5.104 (3.997-6.518)**
	Low HDL-cholesterol	1	1.308 (1.020-1.677)*	1.448 (1.126-1.861)*	1.177 (0.909-1.523)
Model 2	Metabolic syndrome	1	2.446 (1.240-4.827)*	2.677 (1.351-5.304)*	8.939 (4.784-16.703)**
	High waist circumference	1	1.353 (0.718-2.546)	2.464 (1.363-4.452)*	3.557 (2.020-6.263)**
	High BP	1	1.164 (0.915-1.482)	1.535 (1.211-1.946)**	2.261 (1.806-2.830)**
	High triglyceride	1	2.326 (1.889-2.864)**	3.867 (3.153-4.743)**	7.324 (6.003-8.934)**
	High glucose	1	1.922 (1.468-2.516)	2.351 (1.797-3.075)	4.912 (3.815-6.324)
	Low HDL-cholesterol	1	1.277 (0.996-1.638)	1.401 (1.089-1.802)*	1.124 (0.867-1.457)
Model 3	Metabolic syndrome	1	2.166 (1.095-4.286)*	2.179 (1.095-4.334)*	7.086 (3.776-13.298)**
	High waist circumference	1	1.111 (0.586-2.104)	1.774 (0.975-3.229)	2.408 (1.358-4.271)*
	High BP	1	1.121 (0.880-1.427)	1.440 (1.134-1.828)*	2.094 (1.669-2.628)**
	High triglyceride	1	2.167 (1.757-2.672)**	3.429 (2.790-4.213)**	6.377 (5.217-7.795)**
	High glucose	1	1.833 (1.399-2.403)**	2.170 (1.656-2.844)**	4.474 (3.467-5.772)**
	Low HDL-cholesterol	1	1.167 (0.907-1.500)	1.199 (0.929-1.548)	0.929 (0.714-1.208)

1) Model 1: Unadjusted in the study group.

2) Model 2: Adjusted for age in the study group.

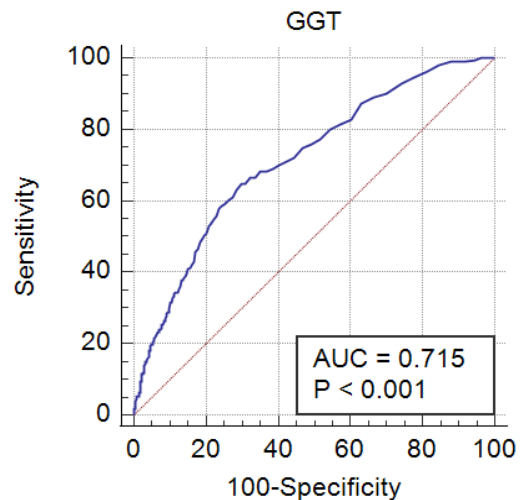
3) Model 3: Adjusted for age and BMI in the study group.

4) *: <0.05, **: <0.01.

5) Abbreviations: See Table 1; MetS, metabolic syndrome.

3.3 대사증후군 예측을 위한 GGT의 ROC 곡선 분석

대사증후군 위험을 예측하기 위한 GGT의 ROC 곡선 분석은 Table 3에 제시하였으며, GGT의 대사증후군 예측을 위한 ROC 곡선은 Fig. 1과 같다. GGT의 대사증후군 위험 예측 정확도를 나타내는 곡선아래면적 (area under the curve, AUC)은 0.715이고 절단값은 40 U/L, 민감도 65.0%, 특이도 70.2%로 나타났다. AST의 AUC는 0.624이고 절단값은 25 U/L, 민감도는 64.5%, 특이도는 56.5%였으며, ALT의 AUC는 0.678, 절단값은 27 U/L, 민감도는 58.0%, 특이도는 69.4%로 나타났다. 따라서 GGT가 다른 간 효소와 비교해 대사증후군 예측 정확도가 높게 나타났다.



1) Abbreviations: AUC, area under the curve.

Fig. 1. Receiving operating curve for predicting metabolic syndrome in non obese adult men

Table 3. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of GGT for the diagnosis of MetS

Variables	Cutoff value	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p value
GGT (U/L)	40	0.715 (0.705-0.726)	65.00	70.17	<0.001
AST (U/L)	25	0.624 (0.613-0.635)	64.50	56.49	<0.001
ALT (U/L)	27	0.678 (0.667-0.688)	58.00	69.36	<0.001

¹⁾ Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; GGT, gamma glutamyl transferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; MetS, metabolic syndrome.

4. 고찰

본 연구결과 비만하지 않은 성인 남성을 대상으로 대사증후군 및 그 구성요소는 GGT와 연관성을 보였으며, 정상과 대사증후군을 구별하기 위한 GGT의 대사증후군 예측 정확도는 0.715였다. 또한 GGT의 최적 절단값은 40.0 U/L 이었으며, 민감도는 65.0%이고 특이도 70.2%였다.

GGT는 간담도 질환 및 알코올 남용을 확인하기 위한 검사로 임상에서 사용되지만 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군과의 연관성에 대해 관심이 집중되고 있다 [2-4]. 한국 성인을 대상으로 GGT 사분위수가 높을수록 연령, 중성지방, 혈압, 공복혈당의 증가가 확인되었으며, GGT 상승이 대사증후군의 민감한 지표일 수 있다고 보고된다[20]. Kang 등[19]의 연구에서도 GGT의 사분위수가 증가함에 따라 대사증후군 유병률, 대사증후군 구성요소의 수, 인슐린저항성이 증가하였다. 본 연구결과 총콜레스테롤과 중성지방은 GGT의 분위수가 높을수록 비례하여 증가하였으며, 대사증후군과 복부비만, 고혈압, 고중성지방혈증, 고혈당은 분위수가 높을수록 발병률이 증가하는 것으로 나타나 선행연구와 유사한 결과를 보였다. 또한 대사증후군이 없는 대상자를 19년 동안 추적 관찰한 프래밍햄 심장 연구(Framingham heart study)의 결과에 따르면 관찰기간 동안 GGT가 높을수록 대사증후군 발병률이 증가하는 것으로 나타났으며, GGT의 증가가 대사증후군 발병 위험을 증가시킨다는 것을 분명히 보여주었다[28].

40세 이상 중국인을 대상으로 한 횡단면 연구에서 연령, 성별, 흡연, 알코올 섭취 및 체질량지수를 조정한 후 GGT는 가장 높은 사분위수에서 대사증후군 위험이 4.37배 증가하였다[29]. 대만 성인을 대상으로 한

Hwang 등[30]의 연구는 연령, 체질량지수, 알코올성 지방간질환을 조정한 후 가장 높은 GGT 사분위수에서 대사증후군의 승산비(odds ratio)는 45.2로 나타났다. 한국인을 대상으로 한 Lee 등[31]의 연구에서는 연령과 음주상태를 조정한 후 가장 높은 GGT 사분위수에서 대사증후군에 대한 승산비가 2.97로 나타났다. 본 연구에서는 GGT에 영향을 미치는 알코올 섭취나 약물복용 등에 대한 정보가 부족하여 이를 통제하지 못하였으나, 연령과 체질량지수를 보정한 후 대사증후군 발병 위험이 1사분위수보다 4사분위수에서 7.09배 높게 나타나 선행연구와 유사하였다. 그러나 GGT는 알코올 섭취 및 비만유무에 민감한 지표이며, 성별, 연령별, 국가간에 큰 차이를 보이므로 다양한 인구집단과 연령을 계층화하여 추가 연구가 이루어져야 하겠다[32, 33]. 또한 GGT를 낮춤으로서 대사증후군 유병률이 저하되는지에 대한 전향적 연구가 요구된다.

GGT와 대사증후군 및 그 구성요소간의 잠재적 연관성을 설명할 수 있는 정확한 기전은 완전히 밝혀지지 않았으며, 몇 가지 가능성이 제시되고 있다. GGT의 증가는 간에 지방침착이 증가하였다는 것을 의미하며, 비알코올성 지방간질환에서 자주 관찰된다[23]. 비알코올성 지방간질환은 대사증후군 및 인슐린저항성의 징후로 간주된다[34, 35]. 간의 지방침착은 인슐린저항성을 유발하고 포도당과 초저밀도 지단백 콜레스테롤의 과잉생산을 초래하며, 이는 고혈당증, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증 및 고혈압을 유발할 수 있다 [36, 37]. GGT는 글루타치온의 항상성을 유지하는 역할을 하기 때문에 GGT의 상승은 높은 산화스트레스를 의미한다고 알려져 있다[38]. 또한 상승된 GGT에 의해 활성화되는 염증 반응은 간뿐만 아니라 다른 기관의 인슐린 대사를 손상시킬 우려가 있다[39, 40]. 따라서

GGT는 대사증후군 발병의 잠재적 예측지표이며, GGT와 대사증후군간의 연관성은 산화스트레스와 염증 반응에 의해 설명될 수 있다[41].

Tao 등[18]의 연구는 20-65세 베이징 성인을 대상으로 남녀의 대사증후군을 진단하기 위한 GGT의 AUC는 각각 0.73, 0.80으로 보고하였다. 또한 남성의 GGT 최적 절단값은 31.5 U/L, 민감도는 74%, 특이도는 62%이며, 여성의 최적 절단값이 19.5 U/L, 민감도 76%, 특이도 70%로 대사증후군의 진단 표지자로서 GGT의 측정이 권장된다고 보고하였다. 터키인을 대상으로 한 Kasapoglu 등[42]의 연구는 대사증후군을 진단하기 위한 GGT의 최적 절단값은 남성 26.5 U/L, 여성 20.5 U/L로 보고하였다. 한국인을 대상으로 제 5차 국민건강영양조사 자료를 이용하여 청소년의 최적 절단값은 14 U/L로 제시하였다[25]. 비만하지 않은 성인 남성을 대상으로 한 본 연구결과 대사증후군 진단을 위한 GGT의 AUC는 0.715였으며, GGT의 최적 절단값은 40.0 U/L, 민감도는 65.0%, 특이도 70.2%로 나타났다. 특히 GGT는 AST, ALT와 같은 다른 간 효소보다 대사증후군 진단 표지자로서 더 유용한 것으로 나타나 Tao 등[18]의 연구와 유사한 결과를 보였다.

일부 연구에서 GGT의 위험기준을 남성의 경우 63 U/L 이상을 기준으로 사용하고 있으며[43], 선행연구와 본 연구결과를 통해 대사증후군을 조기에 예측하기 위해서 GGT의 상한치를 낮춰야 할 것으로 예상된다. 또한 연구에 따라 적정 절단값이 다양하게 제시되고 있으나 이는 연구대상자의 차이 때문으로 예상되며, 본 연구는 비만하지 않은 성인을 대상으로 하여 선행연구에서 제시하는 GGT 절단값 보다 높은 절단값이 산정된 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지의 제한점을 가지고 있다. 단면 연구설계로 인해 인과관계를 추론할 수 없었다. 혈청 GGT 수치는 알코올 섭취나 바르비투르산계(barbiturates)나 페니토인(phenytoin)과 같은 약물에 의해 높아질 수 있는데 이를 배제하지 못하였다[44]. 또한 특정 간 질환자를 배제하였으나 비알코올성 지방간질환자는 배제되지 못하였다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 대규모 대상을 통해 대사증후군의 대리 표지자로서 GGT의 유용성을 평가하였으며, 적정 절단값을 제시하였다는데 의미가 있다.

5. 결론

비만하지 않은 성인 남성을 대상으로 대사증후군 및 그 구성요소는 GGT와 연관성을 보였다. 또한 GGT의 대사증후군 예측 정확도는 0.715였으며, GGT의 최적 절단값은 40.0 U/L, 민감도는 65.0%, 특이도 70.2%로 나타났다. 따라서 비만하지 않은 성인 남성에서 GGT는 대사증후군을 진단하는데 있어서 우수한 진단 정확도를 보여 대사증후군 위험을 판단하는데 평가지표로서 유용한 것으로 나타났다.

REFERENCES

- [1] G. Ndrepepa & A. Kastrati. (2016). Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Annals of Translational Medicine*, 4(24), 481. DOI : 10.21037/atm.2016.12.27
- [2] J. B. Whitfield. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4), 263-355. DOI : 10.1080/20014091084227
- [3] G. Wannamethee, S. Ebrahim & A. G. Shaper. (1995). Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology*, 142(7), 699-708. DOI : 10.1093/oxfordjournals.aje.a117699
- [4] D. J. Kim et al. (2005). Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine*, 22(9), 1134-1140. DOI : 10.1111/j.1464-5491.2005.01581.x
- [5] I. Abete, E. Goyenechea, M. A. Zulet & J. A. Martínez. (2011). Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 21(Suppl 2), B1-B15. DOI : 10.1016/j.numecd.2011.05.001
- [6] C. K. Roberts, R. J. Barnard, R. K. Sindhu, M. Jurczak, A. Ehdaie & N. D. Vaziri. (2006). Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism*, 55(7), 928-934. DOI : 10.1016/j.metabol.2006.02.022
- [7] E. M. Alissa. (2018). Relationship between serum gamma-glutamyltransferase activity and cardiometabolic risk factors in metabolic

- syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(2), 430-434.
DOI : 10.4103/jfmpe.jfmpe_194_17
- [8] D. E. Laaksonen, H. M. Lakka, L. K. Niskanen, G. A. Kaplan, J. T. Salonen & T. A. Lakka. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 156(11), 1070-1077.
DOI : 10.1093/aje/kwf145
- [9] B. Isomaa et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683-689.
DOI : 10.2337/diacare.24.4.683
- [10] V. Regitz-Zagrosek, E. Lehmkühl & M. O. Weickert. (2006). Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology*, 95(3), 136-147.
DOI : 10.1007/s00392-006-0351-5
- [11] J. Lu et al. (2017). Metabolic Syndrome Among Adults in China: The 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(2), 507-515.
DOI : 10.1210/jc.2016-2477
- [12] I. Lemieux et al. (2001). Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(6), 961-967.
DOI : 10.1161/01.atv.21.6.961
- [13] J. Lugin, N. Rosenblatt-Velin, R. Parapanov & L. Liaudet. (2014). The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*, 395(2), 203-230.
DOI : 10.1515/hsz-2013-0241
- [14] M. Hamaguchi et al. (2005). The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*, 143(10), 722-728.
DOI : 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009
- [15] J. Hung, B. M. McQuillan, P. L. Thompson & J. P. Beilby. (2008). Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *International Journal of Obesity (Lond)*, 32(5), 772-779.
DOI : 10.1038/sj.ijo.0803793
- [16] M. Franzini et al. (2017). Association between plasma gamma-glutamyltransferase fractions and metabolic syndrome among hypertensive patients. *Scientific Reports*, 7(1), 12003.
DOI : 10.1038/s41598-017-12356-w
- [17] M. Lafontan & N. Viguerie. (2006). Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(6), 580-585.
DOI : 10.1016/j.coph.2006.08.002
- [18] L. Tao et al. (2013). Association between γ -glutamyl transferase and metabolic syndrome: a cross-sectional study of an adult population in Beijing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), 5523-5540.
DOI : 10.3390/ijerph10115523
- [19] Y. H. Kang, H. K. Min, S. M. Son, I. J. Kim & Y. K. Kim. (2007). The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(2), 306-313.
DOI : 10.1016/j.diabres.2006.11.009
- [20] B. S. Suh. (2012). The association between serum gamma-glutamyltransferase within normal levels and metabolic syndrome in office workers: A 4-year follow-up study. *Korean Journal of Family Medicine*, 33(1), 51-58.
DOI : 10.4082/kjfm.2012.33.1.51
- [21] D. Z. Banderas, J. Escobedo, E. Gonzalez, M. G. Liceaga, J. C. Ramirez & M. G. Castro. (2012). γ -Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 24(7), 805-810.
DOI : 10.1097/MEG.0b013e328354044a
- [22] R. A. DeFronzo & E. Ferrannini. (1991). Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14(3), 173-194.
DOI : 10.2337/diacare.14.3.173
- [23] G. Marchesini & G. Forlani. (2002). NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology*, 35(2), 497-499.
DOI : 10.1053/jhep.2002.31551
- [24] G. Erkan, I. Sayin, F. B. Polat, A. Çorakçı, G. K. Ataç & H. Değertekin. (2014). The relationship between insulin resistance, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese non-diabetic Turkish individuals: A pilot study.

- Turkish Journal of Gastroenterology*, 25(Suppl 1), 63-68.
DOI : 10.5152/tjg.2014.6233
- [25] K. Lee & J. H. Yang. (2013). Which liver enzymes are better indicators of metabolic syndrome in adolescents: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 11(4), 229-235.
DOI : 10.1089/met.2012.0153
- [26] World Health Organization. (2000). *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. Sydney: Health Communications Australia.
- [27] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). 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). *The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486-2497.
DOI : 10.1001/jama.285.19.2486
- [28] D. S. Lee et al. (2007). Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(1), 127-133.
DOI : 10.1161/01.ATV.0000251993.20372.40
- [29] Y. Xu et al. (2011). Cross-sectional and longitudinal association of serum alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese people. *Journal of Diabetes*, 3(1), 38-47.
DOI : 10.1111/j.1753-0407.2010.00111.x
- [30] A. C. Hwang, Y. C. Lin, P. T. Liu, Y. M. Kao & J. D. Chen. (2012). Synergistic effect of gamma glutamyltransferase and obesity on metabolic syndrome, independent of hepatic steatosis. *Annals of Epidemiology*, 22(12), 876-880.
DOI : 10.1016/j.annepidem.2012.09.012
- [31] M. Y. Lee et al. (2008). Relationship between gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome in a Korean population. *Diabetic Medicine*, 25(4), 469-475.
DOI : 10.1111/j.1464-5491.2008.02415.x
- [32] O. Niemelä. (2016). Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(2), 166.
DOI : 10.3390/ijerph13020166
- [33] K. A. Shin. (2019). Comparison of the serum gamma-glutamyl transferase and serum uric acid levels according to the obesity types based upon on the body mass index in Korean men. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 51(1), 50-56.
DOI : 10.15324/kjcls.2019.51.1.50
- [34] M. Penke, W. Kiess & T. Giorgis. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(12), 1329-1330.
DOI : 10.1515/jpem-2016-0415
- [35] M. Boyraz et al. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obesity Research and Clinical Practice*, 8(4), e356-e363.
DOI : 10.1016/j.orcp.2013.08.003
- [36] M. Tiikkainen et al. (2002). Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obesity Research*, 10(9), 859-867.
DOI : 10.1038/oby.2002.118
- [37] M. Adiels et al. (2006). Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*, 49(4), 755-765.
DOI : 10.1007/s00125-005-0125-z
- [38] D. H. Lee, R. Blomhoff & D. R. Jacobs. (2004). Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*, 38(6), 535-539.
DOI : 10.1080/10715760410001694026
- [39] P. M. Ridker, P. W. F. Wilson & S. M. Grundy. (2004). Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*, 109(23), 2818-2825.
DOI : 10.1161/01.CIR.0000132467.45278.59
- [40] A. Kerner et al. (2005). Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(1), 193-197.
DOI : 10.1161/01.ATV.0000148324.63685.6a
- [41] J. M. Park, J. Y. Lee, D. C. Lee & Y. J. Lee. (2017). Serum γ -glutamyltransferase level and metabolic syndrome in children and adolescents: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(3),

522-528.

DOI : 10.1111/jdi.12716

- [42] B. Kasapoglu, C. Turkay, Y. Bayram & C. Koca. (2010). Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: a clinic-based cross-sectional survey. *Indian Journal of Medical Research*, 132, 56-61.
- [43] K. Lee, J. Han & S. G. Kim. (2014). Increasing risk of diabetes mellitus according to liver function alterations in electronic workers. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(6), 671-676.
DOI : 10.1111/jdi.12202
- [44] S. Lee et al. (2015). Serum gamma-glutamyltransferase levels are associated with concomitant cardiovascular risk factors in Korean hypertensive patients: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 94(50), e2171.
DOI : 10.1097/MD.0000000000002171

신 경 아(Kyung-A Shin)

[정회원]



- 2004년 2월 : 한국체육대학교 건강관리학과 운동생리학(체육학 석사)
- 2011년 2월 : 한국체육대학교 체육학과 운동생리학(이학박사)
- 2013년 3월 ~ 현재 : 신성대학교 임상병리과 교수

- 관심분야 : 대사증후군, 보건역학, 운동생리
- E-Mail : mobitz2@hanmail.net

김 은 재(Eun Jae Kim)

[정회원]



- 2003년 2월 : 고려대학교 생명유전공학과 유전공학(유전공학 석사)
- 2013년 2월 : 고려대학교 생명유전 자원공학과 생화학 및 생물공학(이학박사)
- 1996년 8월 ~ 현재 : 서울대병원 의학연구혁신센터 산부인과 연구교수

- 관심분야 : 유전학, 면역학, 대사증후군
- E-Mail : sunways@korea.ac.kr