

## 우리나라 성인 남성에서 혈중 감마지티피와 공복혈당장애 또는 제2형 당뇨병 발생과의 연관성

고려대학교 의과대학 영상의학교실<sup>1</sup>, 가정의학교실<sup>2</sup>, 인천 은혜병원 노인의학연구소<sup>3</sup>, 인하대학교 의과대학 산업의학교실<sup>4</sup>

김태연<sup>1</sup> · 김도훈<sup>2</sup> · 박창해<sup>2</sup> · 조경환<sup>2</sup> · 이승환<sup>2</sup> · 가 혁<sup>3</sup> · 김환철<sup>4</sup>

The Effect of Gamma-Glutamyltransferase on Impaired Fasting Glucose or Type 2 Diabetes in Korean Men

Tae-Yeon Kim<sup>1</sup>, Do-Hoon Kim<sup>2</sup>, Chang-Hae Park<sup>2</sup>, Kyung-Hwan Cho<sup>2</sup>, Seung-Hwan Lee<sup>2</sup>, Hyuk Ga<sup>3</sup>, Hwan-cheol Kim<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan,

<sup>2</sup>Department of Family Medicine, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul,

<sup>3</sup>Institute of Geriatric Medicine, Eun-Hye Hospital,

<sup>4</sup>Department of Occupational Medicine, Anam Hospital, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

### Abstract

**Background:** We sought to determine the association between serum gamma-glutamyltransferase (GGT) levels within the normal range and the risk for development of impaired fasting glucose (IFG) or type 2 diabetes.

**Methods:** This retrospective cohort study spanned four years (2002~2006) with 1,717 Korean men who underwent periodic health examinations at a university hospital in Incheon, Korea and were not diagnosed with IFG or type 2 diabetes. Fasting plasma glucose levels were measured at the annual health examination. IFG and diabetes were defined as a serum fasting glucose concentration of 100~125 mg/dL and more than 126 mg/dL, respectively. Cox's proportional hazards model was used to evaluate the association between serum GGT levels and development of IFG or type 2 diabetes.

**Results:** There was a strong dose-response relationship between serum GGT levels and the incidence of IFG and diabetes. A total of 570 cases (33.2%) of incident IFG and 50 cases (2.9%) of diabetes were found. After controlling potential predictors, the relative risks for the incidence of IFG for GGT levels  $\leq 19$ , 20~25, 26~34, 35~50 and  $\geq 51$  were 1.00, 0.99, 1.17, 1.23 and 1.38 respectively ( $P$  for trend 0.015), and for the incidence of diabetes were 1.00, 1.44, 1.80, 2.55 and 2.58 respectively ( $P$  for trend 0.050).

**Conclusion:** The risk for development of IFG and type 2 diabetes increased in a dose-dependent manner as serum GGT increased within its normal range in Korean men. (Korean Diabetes J 33:215-224, 2009)

**Key words:** Gamma-Glutamyltransferase, Glucose intolerance, Type 2 diabetes mellitus

### 서 론

고혈압 및 고지혈증과 더불어 심혈관계 질환의 주요 위험요인인 제2형 당뇨병의 유병률은 세계적으로 빠르게 증

가하고 있는 추세이며<sup>1)</sup>, 세계 보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면 2005년 전 세계 당뇨병환자가 1억 7천만 명 정도로 추정되며<sup>2)</sup> 향후 2025년까지 3억 명에 이를 것으로 추산되고 있다<sup>2,3)</sup>. 우리나라의 경우도 식

접수일자: 2009년 3월 19일, 통과일자: 2009년 5월 18일

교신저자: 박창해, 고려대학교 안암병원 가정의학교실, E-mail: daumarong@hanmail.net

생활이 서구화되면서, 1970년대에는 당뇨병 유병률이 전체 국민의 1% 미만으로 추정되던 것이, 2003년 20~79세의 당뇨병 확인 유병환자는 총 2,694,220명(전 국민의 7.75%)이었으며, 매년 전체 환자의 10%에 달하는 신규환자가 추가로 발생하고 있다<sup>4)</sup>. 당뇨병으로 인한 의료기관 이용 환자는 성별-연령을 보정하였을 때 전 국민 평균에 비하여 3.11배 더 사망하는 것으로 추정되며 당뇨병으로 최초 진단받은 환자는 7.47배 더 사망하는 것으로 추정된다. 이처럼 당뇨병으로 최초 진단받은 환자의 사망률이 2배 이상 높은 것은 당뇨병에 대한 조기발견 시스템이 미흡함을 반영하는 것이다<sup>4)</sup>.

혈중 간 효소 중 하나인 감마지티피( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)는 임상적으로 혹은 역학적으로 간담도계질환을 나타내는 지표이자 알코올 섭취의 정도를 나타내는 생물학적 지표로 널리 사용되고 있다<sup>5)</sup>. 최근 연구에 따르면 GGT는 인체 내 여러 기관의 세포 외막에 존재하는 효소로 세포 내의 글루타치온(glutathione, GSH)농도를 높게 유지함으로써, 항산화 작용에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다<sup>6)</sup>. 또한 여러 전향적 연구에 따르면, 혈중 GGT의 상승은 만성 대사 질환들(고혈압, 당뇨, 고지혈증 및 심혈관계 질환), 음주, 비만 운동 부족 및 흡연 등 여러 생활 습관과도 관련성이 있었다<sup>5,7-10)</sup>. 한 연구에서는 향후 심장질환, 고혈압, 뇌졸중 혹은 당뇨병의 발생을 예측하는 독립적인 위험 인자로 밝혀졌으며, 그 중 비교적 낮은 수준의 혈중 GGT의 상승이라도 향후 당뇨병 발생 위험에 매우 강한 용량-반응관계가 있었다<sup>11)</sup>. 이런 결과는 혈중 GGT가 단순히 간세포의 생리적 상태를 반영하는 것 뿐만 아니라, 당뇨병의 발생 기전에 밀접하게 관련되어 있음을 나타내는 것으로, 이를 적절하게 이용한다면 향후 당뇨전단계인 공복혈당장애 및 당뇨병 발생을 예측하는 관리지표로 활용가능 할 것으로 생각된다.

이에 본 연구에서는 4년간 매년 건강검진을 받은 성인 남성을 대상으로 혈중 GGT와 공복 혈당 장애 및 제2형 당뇨병의 발생 위험도 간의 관련성을 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 설계

본 연구는 일개 대학병원 산업의학과에서 매년 건강검진을 수진하는 일개 도시의 남성들을 대상으로 혈중 간 효소인 GGT에 따른 당뇨병 전 단계인 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발병률을 조사한 후향적 코호트 연구이다.

혈중 간 효소인 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발병 간의 관계를 알아보기 위하여, 2002년부터 2006년까지 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률을 조사하였다.

### 2. 연구 대상

2002년에 인천 소재의 일개 대학병원 산업의학과에서 건강검진을 실시한 수진자들 중 2003년부터 2006년까지 총 4회 반복하여 실시한 2,969명을 잠정적인 연구 대상자로 선정하였다.

이 중 여성의 비율이(419명, 14.1%)로 상대적으로 낮았기 때문에 여성은 분석에서 제외하였다. 2,550명의 남성 중에서 2002년 당시 당뇨병 및 고혈압 등을 치료하고 있다고 응답한 자 21명, 공복혈당(fasting glucose)이 100 mg/dL 이상인 자 812명을 제외한 1,717명의 남성을 최종 연구 대상으로 설정하였다.

### 3. 평가 방법

연구 대상자들은 건강보험공단에서 실시하는 “피보험자” 및 “피부양자” 검진의 대상자들이었다. 검진 항목에는 설문지 조사, 의사의 문진, 기초혈액검사와 소변검사, 신체계측 및 흉부 X-선 촬영 등이 포함되었다.

1997년 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)와 1998년 WHO 진단 기준에 의거하여, 당뇨 전 단계의 하나인 공복혈당장애는 8시간 공복혈당이 100~126 mg/dL 미만인 경우로, 당뇨병은 8시간 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 경우로 정의하여, 2003년부터 매년 측정한 공복 시 혈당이 한번이라도 당뇨병 기준에 해당하는 경우는 제2형 당뇨병 발생자로 정의하였고, 한번도 당뇨병 기준에 해당하지는 않았지만 한번이라도 공복혈당장애에 해당하는 자는 공복혈당장애로 정의하였다. 또한 연구 시작 이후 2003년부터 2006년까지 설문지 조사에서 새롭게 당뇨약을 복용하고 있다고 답한 자도 제2형 당뇨병 발생자로 간주하였다.

설문 항목에서는 과거 병력이 있는 경우는 진단명과 진단시기, 약물 및 수술 요법 등 치료 경과에 대한 구체적인 질문이 포함되었다. 흡연력에 대해서는 흡연상태(현재 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자), 하루 흡연량(개비/일), 총 흡연기간(년)을 확인하였다. 알코올 섭취량은 설문에서 파악된 평균 음주 빈도, 회당 음주량, 알코올 도수 및 비중(0.79 g/mL)을 이용하여 하루 평균 섭취하는 순수 알코올 양(grams of ethanol per day)을 계산하였다. 운동에 대해서는 조깅, 걷기, 자전거타기, 수영, 테니스 등 운동 시 땀이 충분히 나는 운동을 포함 일주일에 평균적으로 30분 이상 시행하는 운동 빈도를 확인하여 하지 않음, 1~2/주, 3~4/주, 5회 이상/주 4군으로 구분하였다.

신체 검사 시 신장과 체중은 자동 신체 계측기를 이용하여 측정하였다. 수진자는 가벼운 내복을 착용하였고, 신발은

벗고 측정하였으며, 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)/신장(m<sup>2</sup>)의 공식을 이용하였다.

혈압은 10분간 휴식 후 5분 간격으로 앉은 자세에서 자동혈압계로 2번 측정하여 그 평균을 각 수진자의 혈압으로 하였다.

혈액 검사는 검사 전 8시간 이상 금식한 상태에서, 전원 주정맥에서 시행하였고, Hitachi 7600~110 (Hitachi, Tokyo, Japan, 정상범위 0~50 IU/L 이하)를 이용하여 공복 시 혈당, 총 콜레스테롤, 간 전이효소(ALT/AST), GGT 등을 측정하였다.

#### 4. 자료의 통계적 분석

자료는 혈중 GGT를 대상자의 측정치 범위에서 다섯 구간(5분위수)으로 정상범위 GGT군 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L 및 증가된 GGT군 51 IU/L 이상으로 나누었다. 연구시작 시점에서의 각 집단 간 연령, 흡연상태, 흡연량, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, BMI, 혈압, 공복혈당, 혈색소, 총 콜레스테롤, 간전이 효소 (AST/ALT) 등의 차이를 각 변수의 특성에 따라 카이제곱

검정과, 분산 분석(ANOVA)으로 분석하였고, 유의성 검정은  $P < 0.05$ 으로 하였다.

GGT에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 위험도는 Cox's proportional hazards model을 이용하여 구했다. 첫 번째 모델에서는 연령만을 보정한 상대 위험도를 구했고, 두 번째 모델에서는 당뇨 발병과 관련성을 보인 혼란변수 (연령, 흡연상태, 흡연량, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, BMI, 혈압, 공복혈당, 혈색소, 총 콜레스테롤)를 보정한 상대 위험도를 구했으며, 세 번째 모델에서는 두 번째 모델의 변수에 추가하여 간전이 효소(AST/ALT)를 포함시켰다.

## 결 과

### 1. 혈중 간 효소 GGT에 따른 기저 특성

혈중 GGT에 따라 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51 IU/L 이상, 다섯 집단에서 평균 나이는 각각  $37.1 \pm 9.0$ ,  $37.5 \pm 8.4$ ,  $37.2 \pm 7.8$ ,  $38.1 \pm 7.6$ ,  $37.7 \pm 6.2$ 으로 유의한 차이는 없었다.

혈중 간 효소 GGT가 증가할수록 체질량지수, 수축기 혈

**Table 1.** Baseline Characteristics of 1,717 Korean male, according to serum GGT levels

Characteristic	GGT (units/ L)					P value*
	≤ 19	20~25	26~34	35~50	≥ 51	
N	401	326	326	324	340	
Mean age (year)	$37.1 \pm 9.0$	$37.5 \pm 8.4$	$37.2 \pm 7.8$	$38.1 \pm 7.6$	$37.7 \pm 6.2$	0.053
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$22.4 \pm 2.4$	$23.4 \pm 2.6$	$23.8 \pm 2.9$	$24.4 \pm 2.5$	$25.2 \pm 3.0$	< 0.001
Family history of diabetes (%)	4.0	4.9	4.9	5.6	5.0	
Alcohol consumption (ethanol,g/d)	$7.4 \pm 10.7$	$9.6 \pm 10.6$	$12.9 \pm 14.1$	$13.9 \pm 13.1$	$16.9 \pm 15.4$	< 0.001
Smoking (pack/d,%)						
Non-smoking	32.2	29.1	22.7	24.4	18.2	
Past smoking	17.2	17.5	19.0	20.1	16.2	
1~9	15.0	10.7	9.2	12.0	6.8	
10~19	29.9	35.0	38.7	34.6	43.8	
≥ 20	5.7	7.7	10.4	9.0	15.0	
Physical exercise (%)						
Hardly ever	41.1	44.5	37.7	35.8	41.5	
Once or twice per week	39.4	46.2	43.9	46.9	40.3	
3 or 4 per week	10.5	10.7	11.3	10.2	13.5	
5 or more per week	9.0	8.6	7.1	7.1	4.7	
Systolic blood pressure (mm Hg)	$120.8 \pm 13.9$	$123.0 \pm 14.0$	$125.0 \pm 13.3$	$127.3 \pm 14.3$	$128.6 \pm 16.0$	< 0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	$74.5 \pm 9.5$	$77.1 \pm 10.5$	$78.1 \pm 9.9$	$80.6 \pm 9.9$	$81.8 \pm 10.9$	< 0.001
Fasting plasma glucose level (mg/dL)	$89.7 \pm 6.9$	$88.6 \pm 7.1$	$87.8 \pm 7.9$	$87.9 \pm 7.9$	$88.7 \pm 7.2$	0.015
Hemoglobin (g/dL)	$14.9 \pm 0.9$	$15.1 \pm 0.9$	$15.1 \pm 0.9$	$15.3 \pm 0.9$	$15.5 \pm 0.9$	< 0.001
Total cholesterol level (mg/dL)	$172.8 \pm 26.8$	$182.5 \pm 29.8$	$187.7 \pm 29.0$	$196.0 \pm 33.6$	$199.8 \pm 36.0$	< 0.001
Aspartate transaminase (IU/L)	$20.1 \pm 5.2$	$22.1 \pm 6.1$	$24.0 \pm 10.6$	$25.9 \pm 8.0$	$34.7 \pm 34.7$	< 0.001
Alanine transaminase (IU/L)	$20.8 \pm 8.1$	$25.4 \pm 10.5$	$30.2 \pm 14.8$	$35.7 \pm 18.9$	$58.3 \pm 58.2$	< 0.001

\* P-values are driven by ANOVA. Values were presented by mean  $\pm$  SD or number (%). GGT, gamma-glutamyltransferase.

압, 이완기 혈압, 혈색소, 총 콜레스테롤, 간 전이 효소 (ALT/AST)는 유의하게 높았고, 선형적으로 증가하는 양상을 보였다. 하지만 공복 시 혈당은 GGT 19 IU/L 이하 군에서  $89.7 \pm 6.9$  mg/dL로 다른 군에 비하여 유의하게 높았고, 당뇨병의 가족력은 GGT 35~50 IU/L인 군에서 5.6%로 가장 많았다.

음주량은 혈중 GGT가 증가함에 따라 증가하여 GGT 51 IU/L 이상군에서  $16.9 \pm 15.4$  g/d로 가장 높았고, 비 흡연 군은 GGT 19 IU/L 이하군에서 32.2%로 가장 높았으나, 현재 흡연군에서의 흡연량은 GGT이 증가함에 따라 증가하여 GGT 51 IU/L 이상인 군에서 하루 20개피 이상 피는 비율이 15.0%에 달하였다.

그 외 다른 특성에서는 혈중 GGT에 따른 차이가 유의하지 않았다(Table 1).

## 2. 혈중 간 효소 GGT에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생률 차이

1,717명의 남자를 대상으로 4년 동안 추적하였을 때 공복혈당장애 570명(33.2%), 제2형 당뇨병은 50명(2.9%)이 발생하였다. 즉 추적기간 동안 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병이 발생한 자는 총 620명(36.1%) 이었다(Fig. 1).

혈중 GGT에 따라 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51 IU/L 이상, 다섯 군에서 공복혈당장애는 각각 104명(25.9%), 92명(28.2%), 109명(33.4%), 119명(36.7%), 146명 (42.9%)이었으며, 제2형 당뇨병 발생자는

각각 6명 (1.5%), 7명(2.1%), 9명(2.8%), 13명 (4.0%), 15명(4.4%)이었다(Table 2). 이를 발생률 1,000인-년으로 환산 시, 공복혈당장애는 각각 98.9명, 108.2명, 131.6명, 150.3명, 179.6명 이었으며, 제2형 당뇨병은 각각 5.0명, 7.2명, 9.3명, 13.5명, 14.8명 있었다(Table 2).

공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생 위험도는 혈중 GGT이 증가함에 따라 선형적으로 증가하는 양상이었다.

## 3. 혈중 간 효소 GGT에 따른 공복혈당장애의 발생 위험도 차이

혈중 GGT 19 IU/L 이하인 군을 대조군으로 하여 연령을 보정한 공복혈당장애 발생 위험도는 GGT에 따라 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51 IU/L 이상인 군에서 각각 1.00 (referent), 1.09 (95% CI = 0.82~1.44), 1.33 (95% CI = 1.02~1.74), 1.45 (95% CI = 1.11~1.89), 1.75 (95% CI = 1.36~2.25)이었고 ( $P$  for trend < 0.001), 혼란 변수인 연령, BMI, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, 흡연상태, 흡연량, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복혈당, 혈색소, 총 콜레스테롤을 보정한 후에는 각각 1.00 (referent), 0.99 (95% CI = 0.74~1.32), 1.18 (95% CI = 0.89~1.56), 1.23 (95% CI = 1.03~1.62), 1.37 (95% CI = 1.03~1.82)이었다( $P$  for trend 0.011). 앞의 혼란 변수에 간 전이 효소(ALT/AST)를 추가 보정한 후에는 각각 1.00 (referent), 0.99 (95% CI = 0.74~1.31), 1.17 (95% CI = 0.89~1.55), 1.23 (95% CI = 1.02~1.63), 1.38 (95% CI =

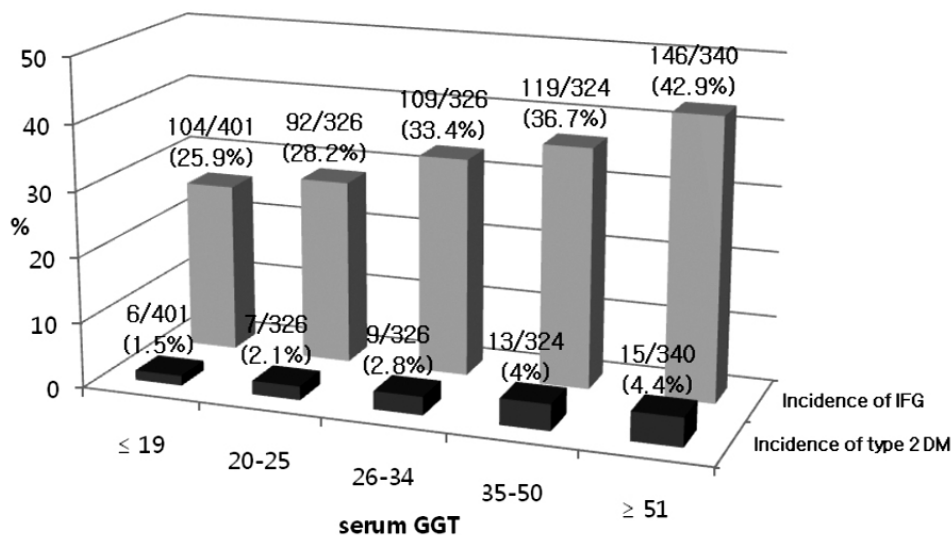


Fig. 1. Incidence of IFG (impaired fasting glucose) and type 2 diabetes mellitus according to serum GGT (gamma-glutamyltransferease) levels during 5 years of follow-up.

**Table 2.** The risk of incidence of IFG and type 2 diabetes mellitus according to serum GGT levels during 5 years of follow-up

Condition						P value
GGT (units/ L)	≤ 19	20~25	26~34	35~50	≥ 51	for Trend*
Impaired fasting glucose						
Cases, n	104	92	109	119	146	
Person-years	1,052	850	828	792	813	
Rate per 1,000 Person-years	98.9	108.2	131.6	150.3	179.6	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.09 (0.82~1.44)	1.33 (1.02~1.74)	1.45 (1.11~1.89)	1.75 (1.36~2.25)	< 0.001
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) <sup>†</sup>	1.00 (referent)	0.99 (0.74~1.32)	1.18 (0.89~1.56)	1.23 (1.03~1.62)	1.37 (1.03~1.82)	0.011
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) <sup>‡</sup>	1.00 (referent)	0.99 (0.74~1.31)	1.17 (0.89~1.55)	1.23 (1.02~1.63)	1.38 (1.02~1.86)	0.015
Type 2 diabetes						
Cases, n	6	7	9	13	15	
Person-years	1,197	971	970	960	1,015	
Rate per 1,000 Person-years	5.0	7.2	9.3	13.5	14.8	
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00 (referent)	1.43 (0.48~4.24)	1.88 (0.67~5.27)	2.58 (1.08~6.80)	2.91 (1.13~7.49)	0.020
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) <sup>†</sup>	1.00 (referent)	1.47 (0.49~4.42)	1.87 (0.65~5.42)	2.69 (1.07~7.46)	2.95 (1.04~8.37)	0.020
Multivariate-adjusted relative risk (95% CI) <sup>‡</sup>	1.00 (referent)	1.44 (0.48~4.35)	1.80 (0.62~5.24)	2.55 (1.05~7.13)	2.58 (1.01~7.69)	0.050

GGT, gamma-glutamyltransferase. IFG, impaired fasting glucose. \* For linear Trend. Model 1; Age-adjusted. † Model 2; Multiple factors such as age, body mass index, amounts of smoking, alcohol consumption, regular physical exercise, family history of diabetes, fasting plasma glucose level, hemoglobin level, total cholesterol level, other liver enzymes (Aspartate transaminase/Alanine transaminase) at the beginning of the study. ‡ Model 3; model 2 plus adjustment for all of the other liver enzymes (Aspartate transaminase/Alanine transaminase).

1.02~1.86)이었다( $P$  for trend 0.015) (Table 2).

#### 4. 혈중 간 효소 GGT에 따른 제2형 당뇨병의 발생 위험도 차이

혈중 GGT 19 IU/L 이하인 군을 대조군으로 하여 연령을 보정한 제2형 당뇨병 발생 위험도는 GGT에 따라 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51 IU/L 이상인 군에서 각각 1.00 (referent), 1.43 (95% CI = 0.48~4.24), 1.88 (95% CI = 0.67~5.27), 2.58 (95% CI = 1.08~6.80), 2.91 (95% CI = 1.13~7.49)이었고 ( $P$  for trend 0.020), 혼란 변수인 연령, BMI, 음주량, 운동량, 당뇨병의 가족력, 흡연상태, 흡연량, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 시 혈당, 혈색소, 총 콜레스테롤을 보정한 후에는 각각 1.00 (referent), 1.47 (95% CI = 0.49~4.42), 1.87 (95% CI = 0.65~5.42), 2.69 (95% CI = 1.07~7.46), 2.95 (95% CI = 1.04~8.37)이었다( $P$  for trend 0.020). 앞의 혼란 변수에 간 전이 효소(ALT/AST)를 추가 보정한 후에는 각각 1.00

(referent), 1.44 (95% CI = 0.48~4.35), 1.80 (95% CI = 0.62~5.24), 2.55 (95% CI = 1.05~7.13), 2.58 (95% CI = 1.01~7.69)이었다( $P$  for trend 0.050) (Table 2).

## 고 찰

본 연구는 4년간 연속적으로 건강검진을 받은 남성을 대상으로 혈중 GGT의 증가에 따른 당뇨전단계인 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률을 조사한 후향적 코호트 연구이다. 연구 결과 혈중 GGT 증가에 비례하여 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률이 증가하였다. 또한 비록 정상범위 내에서의 비교적 낮은 수준의 혈중 GGT의 상승일지라도 향후 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생 증가와 관련이 있음을 관찰할 수 있었다. 이는 이전의 외국의 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생과의 관련성을 살펴본 연구들과 일치되는 소견이라 할 수 있다<sup>12-14)</sup>. 국내에도 이전에 혈중 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생과의

관계를 살펴본 연구가 몇몇 있었다. 5,049명의 우리나라 남성을 대상으로 GGT에 따른 당뇨병 유병률을 살펴본 단면 조사연구에서, GGT 4군 중 제일 큰 군은 참고군을 기준으로 비교위험도가 당뇨병의 경우 2.45, 공복혈당장애의 경우는 2.40였다<sup>15)</sup>. 또한 삼성병원에서 3년간 정기 검진을 받은 남자 16,706명, 여자, 13,253명을 대상으로 혈중 GGT에 따라 5군으로 나누어, GGT와 당뇨 및 심혈관계 위험인자의 연관성을 살펴 본 대규모 단면조사연구<sup>16)</sup>에서는, 남자의 경우, 공복혈당장애/당뇨병의 대응 위험도가 남자의 경우 각각 3.16/3.82, 여자의 경우 각각 4.31/2.72이었다. 그 밖에도 남성 수진자 4,711명을 대상으로 2년간 혈중 GGT 수준과 공복혈당장애의 발생위험도를 조사한 연구에서도 GGT 75 IU/L 이상인 군에서 참고군보다 공복혈당장애 또는 제2형 당뇨병의 비교위험도는 2.54였다<sup>17)</sup>. 이상의 국내외 세 연구 모두 GGT가 증가할수록 당뇨병과 공복혈당장애 유병률과의 비교위험도는 유의하게 증가하였다. 본 연구 결과도 GGT 19 IU/L 이하를 참고군으로 하였을 때 GGT 51 이상인 군에서 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생위험도는 각각 1.38, 2.58로 이전 연구의 결과와 유사한 결과를 보였다. 그러나 이전의 연구 모두 본 연구보다 대상인구 수가 많은 점, 여성도 포함시켰다는 점이 있으나, 연구가 단면적으로 이루어졌으며, 코호트 연구인 경우에도 2년이라는 단기 추적검사이었다. 그러나 본 연구는 4년이라는 비교적 긴 기간 동안 추적검사를 시행하였다. 그 결과 4년이 지난 이후에도 혈중 GGT 수준에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생률이 단면연구나, 2년 단기 연구의 것과 유사하게 유지된다는 것을 확인하였다. 즉 이번 연구 연구에서는, 혈중 GGT를 당뇨전단계인 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생을 예측하는 보조적인 지표로의 활용 가능성을 제시하고 있으며, 또한 임상적으로는 공중 보건학적 측면에서 볼 때 관리지표로 활용 가능성을 나타내고 있다.

혈중 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 유발기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 것이 없다. 그러나 현재 여러 연구들에서 제시하고 있는 가설들을 정리하면 다음과 같다.

첫째, GGT는 간세포의 손상지표이자 간 기능부전지표로 비 알코올성 지방간 질환 시에 증가한다<sup>18)</sup>. 비 알코올성 지방간 질환은 간 세포에 지방이 과하게 축적된 상태로 정의 되는데, 최근에는 비만과 내장지방의 축적과 연관되어 대사 질환의 특징 중 하나인 인슐린저항성이 유발되어 당뇨병이 발병하는 것으로 생각된다<sup>18,19)</sup>. 또한 GGT는 비 알코올성 지방간 질환 시에 증가할 뿐만 아니라, 간 이외의 장기인 췌장, 골격근, 심근 등에 지방이 축적되었을 때도 증가하게 되

는데, 최근 Unger의 연구에 따르면, 특히 췌장 및 근육에 축적된 지방의 리포독식 과정(lipotoxic process)이 당뇨병을 유발하는데 중요한 기능을 하는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>.

둘째, GGT는 산화적 스트레스의 지표로, 이전 실험 연구에 따르면 GGT는 인체 내의 항산화 작용 시스템에서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 보통 GGT의 증가는 인체 내의 산화적 스트레스 상황에 반응하여 세포 안으로 글루타치온의 이동이 증가되었음을 의미하며, 그 밖에 당화(glycosylation), 내피세포손상(endothelial cell damage), 단백질분해(proteolysis), GGT합성 시에도 증가한다<sup>21)</sup>. 따라서 증가된 GGT는 간의 산화적 스트레스를 반영할 뿐만 아니라(간세포 안에 있는 지방에 의해 매개<sup>20)</sup>), 신체의 전반적인 산화적 스트레스를 반영한다고 할 수 있다. 최근 연구에 따르면 산화적 스트레스는 인슐린저항성과 연관되어 있음이 밝혀졌는데<sup>22,23)</sup>, 유리 활성화 산소(Reactive Oxygen Species, ROS)는 인슐린저항성의 병태생리 과정에서 중요한 염증 신호 전달 경로(signaling pathway)에 관여하는 NF- $\kappa$ B와 AP-1<sup>24)</sup>과 같은 전사인자를 활성화시킨다고 한다.

셋째, 모순되어 보일 수 있으나, 최근 연구에 따르면 3가 철이나 2가 구리가 존재하는 생리학적 상황에서 GGT 자체가 유리 활성화 산소 생성에 관여한다고 한다<sup>25,26)</sup>. 이렇게 증가된 유리 활성화 산소는 인체 내의 항산화 시스템의 처리 능력을 초과해 세포에 산화적 스트레스를 가하는 것으로 밝혀졌다<sup>25,26)</sup>. 예를 들어 GGT 반응 산물로 알려진 Cysteinyl glycerine이 증가되면 3가 철이 2가 철로 환원되면서 활성화 산소가 생성된다<sup>25,26)</sup>. 즉, GGT는 산화촉진제가 되어 췌장의 베타 세포를 포함 여러 세포에서 신호 전환 과정에 관여하는 c-Jun N-terminal kinase (JNK) (= stress activated protein kinase, SAPK)<sup>27)</sup>, p38 mitogen activated protein kinase (p38 MAPK)과 protein kinase C (PKC)에 영향을 끼쳐 인슐린 분비 유전자의 발현이 억제되어<sup>28)</sup> 당뇨병이 유발되는 것으로 보인다.

넷째, GGT는 만성 염증지표로, 염증에 관여하고, 지방간 형성에 관여하는 TNF- $\alpha$ , IL-6 등 사이토카인 생성과 관련이 있다<sup>29)</sup>. 또한 항 염증호르몬(예: 고지방조직에서 분비되는 아디포넥틴(adiponectin))과 연관된 만성 염증을 반영하거나, 사이토카인 작용 조절자인 인슐린의 효과가 감소된 것을 나타낸다<sup>30)</sup>. 실제로 아디포넥틴은 GGT와 상반된 관계를 보이고, 인슐린저항성과는 독립적으로 GGT의 활성을 반영한다<sup>30)</sup>. 그 밖에도 GGT는 성별, 비만, 음주 여부 및 흡연 여부와 상관없이 독립적으로, 급성 염증을 나타내고, 제2형

당뇨병 발생 예측인자로 알려진 C-reactive protein (CRP)와 양의 상관관계가 있다<sup>31,32)</sup>.

이렇게 증가된 GGT는 인슐린저항성, 산화적 스트레스 및 만성 염증 등을 유발하여 베타 세포 손상 등 인체 내의 여러 세포의 손상을 초래하여 비 인슐린 의존성 당뇨병 변화를 유발하는 방어적 역할을 할 것으로 생각되고, 그 중에서도 활성화된 JNK 과정에 의한 췌장의 베타 세포가 파괴가 인슐린저항성을 유발하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 이번 연구에서는 혼란변수로 작용할 수 있는 공복 시 인슐린 양, 허리둘레에 대한 평가가 이루어지지 않았다. 허리둘레가 큰 경우 즉 중심성 비만의 경우가 그렇지 않은 군보다 인슐린저항성과 연관이 있다<sup>33)</sup>. 일부 연구에서는 허리둘레가 체질량지수 보다 당뇨병 발생을 예측하는데 유용하다고 한다<sup>34,35)</sup>. 그럼에도 불구하고 대부분의 의사는 체질량지수는 정기적으로 측정을 하지만 허리둘레는 측정하지 않는다. 향후 이에 대한 인식 전환이 이루어져야 할 것이다. 한편 체질량지수로도 제2형 당뇨병 발생을 예측할 수 있으며<sup>34,35)</sup>, 일부 연구에서는 허리둘레보다 체질량지수가 제2형 당뇨병 발생을 예측하는데 더 유용하다고 한다<sup>36,37)</sup>.

둘째, 추적 기간 동안 혈중 GGT의 변화에 대해서는 분석하지 못하였다. 그러나 연구 시작점에서의 혈중 GGT는 공복혈당장애 또는 제2형 당뇨병을 진단받은 날 또는 추적 기간 중 end point에서의 혈중 GGT와 강한 양의 상관관계를 보였다(Sperman's rank correlation coefficient 0.750,  $P < 0.001$ ). 이런 결과는 연구 시작 시점에서 혈중 GGT가 높았던 경우는 추적 기간 동안 계속 높았을 것을 시사한다.

셋째, 본 연구에서는 한번의 공복혈당 측정 또는 당뇨약 복용 여부로 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병을 진단하였으므로 이로 인한 오분류 비뚤림(misclassification bias)가 발생할 수 있을 것이다. 그러나 공복혈당의 단일 측정으로 인한 공복혈당장애 및 당뇨 진단의 부정확성은 소위 비차별적(non-differential) 비뚤림에 해당함으로 본 연구에서 확인된 관련성을 오히려 낮게 평가 하는 방향으로 작용하였을 가능성이 더 크다. 따라서 공복혈당장애 및 당뇨병의 진단을 보다 엄밀히 하여 연구를 수행하면 더욱 뚜렷한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

넷째, 간 초음파를 시행하지 않고, 중성지방을 측정하지 않아 지방간에 의한 hepatic insulin resistance 여부를 알 수 없는 점이 있으나, 간 조직검사상 간에 지방이 33% 이상이 되어야 초음파상 지방간을 측정할 수 있고<sup>38)</sup>, 지방간을 측

정하는 육안판정이 관측자마다 다르고<sup>39)</sup>, 많은 역학 연구에서 비알콜성 지방간염 및 비알코올성 지방간질환을 확인하는데 간 조직검사나 간 초음파가 흔하게 사용되지 않는 대신에 간 손상 지표인 간 전이 효소로 측정한다는 점에서<sup>40)</sup> 본 연구에서 간 초음파를 시행하지 않은 것이 연구 결과를 도출하는데 큰 제한을 주지는 않는다.

다섯째, 본 연구의 대상자들은 4년간 매년 빠짐없이 건강검진에 참여한 사람들이므로 그렇지 않은 사람들에 비해서 건강관리에 보다 관심이 높은 사람들이 많이 속해있을 소지가 있다.

본 연구에서는 공복혈당장애나 당뇨병, 고혈압 등이 없다고 판단되는 우리나라 성인 남성을 대상으로 혈중 간 효소 GGT가 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 발생에 미치는 영향을 조사하여, 그 결과 GGT의 비교적 낮은 정상범위의 증가라 할지라도 향후 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생의 위험도가 선형적으로 증가하였음을 확인하였다. 본 연구 결과에 근거하여 앞으로 일반 인구를 대상으로 한 건강증진 및 당뇨병 예방사업에, 혈중 GGT를 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병의 독립적인 예측인자로 활용한다면, 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

## 요 약

**연구 배경:** 최근 감마지티피(GGT)는 제2형 당뇨병을 비롯하여, 심혈관질환의 위험 요인, 대사증후군의 요소들과 연관이 있다고 밝혀졌다. 이에 본 연구에서는 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 간의 관련성을 알아보고자 하였다.

**연구 방법:** 인천 소재의 일개 대학병원 산업의학과에서 2003년부터 2006년까지 4회 연속적으로 반복하여 건강검진을 실시한 1,717명의 남성을 대상으로, 혈중 GGT에 따라 각각 19 IU/L 이하, 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51 IU/L 이상과 같이 다섯 집단으로 나누어, 이에 따른 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 위험도를 Cox's proportional hazards model을 이용하여 구했다.

**결과:** 혈중 GGT와 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 간에는 강한 양의 상관관계를 보였다. 공복혈당의 경우 570명(33.2%), 제2형 당뇨병의 경우 50명(2.9%)로 총 570명의 환자가 즉 추적기간 동안 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병이 발생한 자는 각각 570명(33.2%), 50명(2.9%)으로 총 620명(36.1%)이었다. 모든 변수를 보정한 후, GGT 19 이하를 참고군으로 GGT 20~25 IU/L, 26~34 IU/L, 35~50 IU/L, 51

IU/L 이상에서 공복혈당장애의 발생위험도는 각각 0.99 (95% CI = 0.74~1.31), 1.17 (95% CI = 0.89~1.55), 1.23 (95% CI = 1.02~1.63), 1.38 (95% CI = 1.02~1.86)이었다 ( $P$  for trend 0.015). 또한 제2형 당뇨병의 경우는 1.44 (95% CI = 0.48~4.35), 1.80 (95% CI = 0.62~5.24), 2.55 (95% CI = 1.05~7.13), 2.58 (95% CI = 1.01~7.69)이었다 ( $P$  for trend 0.050).

**결론:** 건강한 우리나라 성인 남성에서, GGT의 비교적 낮은 정상 범위의 증가라 할지라도 향후 공복혈당장애 및 제2형 당뇨병 발생 위험도가 선형적으로 증가함을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Zimmet P: *Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?* *J Intern Med* 247:301-10, 2000
2. King H, Rewers M: *Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults.* WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 16:157-77, 1993
3. King H, Aubert RE, Herman WH: *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.* *Diabetes Care* 21:1414-31, 1998
4. Park SW, Kim DJ, Min KW, Baik SH, Choi KM, Park IB, Park JH, Son HS, Ahn CW, Oh JY, Lee J, Chung CH, Kim J, Kim H: *Current status of diabetes management in Korea using National Health Insurance Database.* *J Korean Diabetes Assoc* 31:362-7, 2007
5. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG: *Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes.* *Am J Epidemiol* 142:699-708, 1995
6. Carlisle ML, King MR, Karp DR: *Gamma-glutamyl transpeptidase activity alters the T cell response to oxidative stress and Fas-induced apoptosis.* *Int Immunol* 15:17-27, 2003
7. Pintus F, Mascia P: *Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants.* 'ATS-SARDEGNA' Research Group. *Eur J Epidemiol* 12:71-6, 1996
8. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL: *The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men.* *Ann Clin Biochem* 33:530-5, 1996
9. Kim KY, Kam S, Lee JH, Ha YA, Lee KE: *A cross-sectional study on gamma-GTP and its related factors in male workers.* *Korean J Prev Med* 35:169-74, 2002
10. Yamada Y, Noborisaka Y, Suzuki H, Ishizaki M, Yamada S: *Alcohol consumption, serum gamma-glutamyltransferase levels, and coronary risk factors in a middle-aged occupational population.* *J Occup Health* 45:293-9, 2003
11. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG: *Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM.* *Diabetes Care* 21:732-7, 1998
12. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E: *Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study.* *Diabetes Care* 28:1757-62, 2005
13. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K: *Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men.* *Diabetes Care* 27:1427-32, 2004
14. Andre P, Balkau B, Born C, Charles MA, Eschwege E: *Three-year increase of gamma-glutamyltransferase level and development of type 2 diabetes in middle-aged men and women: the D.E.S.I.R. cohort.* *Diabetologia* 49:2599-603, 2006
15. Lee MY, Weon CS, Ko CH, Lee BJ, Lee Y, Kim MJ, Shin YK, Chung CH: *Relations between serum gamma-glutamyltransferase and prevalence of diabetes mellitus.* *Korean J Med* 67:498-505, 2004
16. Kim DJ, Noh JH, Cho NH, Lee BW, Choi YH, Jung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: *Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors.* *Diabet Med* 22:1134-40, 2005
17. Shin JY, Lim JH, Koh DH, Kwon KS, Kim YK, Kim HC, Lee YC, Lee JH, Nam MS, Hong SB, Park SG: *Serum gamma-glutamyltransferase levels and the risks of impaired fasting glucose in healthy men: a 2-year*



- follow-up. J Prev Med Public Health* 39:353-8, 2006
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH: *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology* 37:1202-19, 2003
19. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR: *Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. Mol Cell* 6:87-97, 2000
20. Unger RH: *Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology* 144:5159-65, 2003
21. Joyce-Brady M, Jean JC, Hughey RP: *gamma-glutamyltransferase and its isoform mediate an endoplasmic reticulum stress response. J Biol Chem* 276:9468-77, 2001
22. Paolisso G, D'Amore A, Volpe C, Balbi V, Saccomanno F, Galzerano D, Giugliano D, Varricchio M, D'Onofrio F: *Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. Metabolism* 43:1426-9, 1994
23. Paolisso G, Gambardella A, Tagliamonte MR, Saccomanno F, Salvatore T, Gualdiero P, D'Onofrio MV, Howard BV: *Does free fatty acid infusion impair insulin action also through an increase in oxidative stress? J Clin Endocrinol Metab* 81:4244-8, 1996
24. Finkel T, Holbrook NJ: *Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature* 408:239-47, 2000
25. Stark AA, Russell JJ, Langenbach R, Pagano DA, Zeiger E, Huberman E: *Localization of oxidative damage by a glutathione-gamma-glutamyl transpeptidase system in preneoplastic lesions in sections of livers from carcinogen-treated rats. Carcinogenesis* 15:343-8, 1994
26. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M: *gamma-Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. Free Radic Biol Med* 25:786-92, 1998
27. Chang L, Karin M: *Mammalian MAP kinase signalling cascades. Nature* 410:37-40, 2001
28. Kaneto H, Xu G, Fujii N, Kim S, Bonner-Weir S, Weir GC: *Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression. J Biol Chem* 277:30010-8, 2002
29. Campos SP, Baumann H: *Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. Mol Cell Biol* 12:1789-97, 1992
30. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernandez-Real JM: *Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. Clin Endocrinol (Oxf)* 60:256-63, 2004
31. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N: *C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes* 51:1596-600, 2002
32. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ, Aronson D: *Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:193-7, 2005
33. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U: *Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. J Clin Invest* 72:1150-62, 1983
34. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP: *Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans--a 7-year prospective study. Obes Res* 5:16-23, 1997
35. Stevens J, Couper D, Pankow J, Folsom AR, Duncan BB, Nieto FJ, Jones D, Tyroler HA: *Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. Obes Res* 9:696-705, 2001
36. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident*

- cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 107: 391-7, 2003*
37. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 108:414-9, 2003*
38. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al: *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 123: 745 -50, 2002*
39. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L: *Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. AJR Am J Roentgenol 189: W320 -3, 2007*
40. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM: *Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. J Gastroentero Hepatol 17:1136-43, 2002*