

## 한국 성인에서 제2형 당뇨병의 예측인자로서 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 조합

영남대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 핵의학교실<sup>2</sup>

이찬희<sup>1</sup> · 장우진<sup>1</sup> · 정현희<sup>1</sup> · 김현정<sup>1</sup> · 박상현<sup>1</sup> · 문준성<sup>1</sup> · 이지은<sup>1</sup> · 윤지성<sup>1</sup> · 천경아<sup>2</sup> · 원규장<sup>1</sup> · 조인호<sup>2</sup>  
이형우<sup>1</sup>

The Combination of Fasting Plasma Glucose and Glycosylated Hemoglobin as a Predictor for Type 2 Diabetes in Korean Adults

Chan Hee Lee<sup>1</sup>, Woo Jin Chang<sup>1</sup>, Hyun Hee Chung<sup>1</sup>, Hyun Jung Kim<sup>1</sup>, Sang Hyun Park<sup>1</sup>, Jun Sung Moon<sup>1</sup>,  
Ji Eun Lee<sup>1</sup>, Ji Sung Yoon<sup>1</sup>, Kyung Ah Chun<sup>2</sup>, Kyu Chang Won<sup>1</sup>, Ihn Ho Cho<sup>2</sup>, Hyoung Woo Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine,  
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

### Abstract

**Background:** The oral glucose tolerance test (OGTT) for detection of diabetes is difficult to perform in clinical settings. The aim of this study is to evaluate the performance of a more practical detection test, combined fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c), as a predictor of diabetes mellitus (DM) in a Korean sample.

**Methods:** We examined 2,045 (M = 1,276, mean age = 47.8 ± 9.0 yrs) medical check-up program participants between January 2002 to December 2003. FPG, HbA1c and a number of other biochemical tests were performed at baseline and four after years after initial screening. Patients who originally presented with diabetes were excluded. The characteristics of newly-diagnosed DM patients and non-diabetic patients were compared.

**Results:** The incidence of newly diagnosed diabetes was 1.6% (32/2,045) after four years of follow up. The subjects in the DM group were older, had higher levels of SBP, DBP, FPG, HbA1c, triglyceride, HDL cholesterol, GGT and LDH ( $P < 0.05$ ). In multivariate logistic regression analysis, FPG (odds ratio [OR] 1.124) and HbA1c (OR 4.794) were significantly correlated with onset of diabetes ( $P < 0.05$ ). The interaction parameter between FPG and HbA1c was more than 1.0, indicating that the two effects are synergistic. The predictive cut-off values of HbA1c and FPG were 5.35% (area under curve [AUC] = 0.944) and 102.5 mg/dL (AUC = 0.930), respectively.

**Conclusion:** The combination of HbA1c above 5.35% and FPG above 102.5 mg/dL predicted the onset of diabetes in a Korean sample. These results suggest that the combination of FPG and HbA1c may be useful for predicting progression to type 2 diabetes in east Asians. (Korean Diabetes J 33:306-314, 2009)

**Key words:** Blood glucose, Fasting, Glycosylated hemoglobin A, Type 2 diabetes mellitus

## 서 론

당뇨병 선별검사가 필요한 이유는 제2형 당뇨병환자의 약 1/3~1/2이 아직 진단되지 않은 상태로 있고, 당뇨병으로 진단받을 당시에 이미 당뇨병의 합병증이 동반되어 있는 경우가 많으며, 조기 진단과 조기 치료가 당뇨병 합병증의 발생을 늦추거나 예방할 수 있다는 점이다<sup>1-3)</sup>. 특히 당뇨병의 고위험군에서의 당뇨병 선별검사는 당뇨병의 발생 예방과 유병률 감소에 매우 중요하다<sup>4)</sup>.

선별검사가 필요한 제2형 당뇨병의 고위험군에는 체질량 지수  $25 \text{ kg/m}^2$  이상의 과체중, 일상 신체활동 저하, 당뇨병의 가족력, 임신성 당뇨나 거대아 출산의 병력, 고혈압, 이상지질혈증, 다낭성 난소증후군, 이전에 공복혈당장애나 내당능장애로 진단받았거나 뇌혈관질환의 병력, 45세 이상의 고령 등이 있다<sup>5)</sup>.

당뇨병의 선별검사에는 소변 당 검사, 공복 혈장 혈당 검사, 모세혈관 혈당 검사, 당화혈색소 및 프락토사민 검사 등이 있으며<sup>6)</sup>, 현재 미국 당뇨병학회는 공복 혈장 혈당 검사를 선별검사로 권장하고 있다<sup>7)</sup>.

경구당부하검사는 당뇨병 진단의 표준검사로 공복 혈장 혈당 검사에 비해 민감도와 특이도가 높은 검사로 알려져 있으나, 시간이 많이 소요되고 환자가 불편할 수 있으며 재현율이 낮은 것이 단점이다<sup>8)</sup>. 이에 비해 공복 혈장 혈당 검사는 간단하고 값이 싸며 재현율이 당부하 검사보다 좋지만, 당부하 후의 고혈당의 여부를 알 수 없기 때문에 당뇨병 진단에 있어 민감도가 떨어진다는 단점이 있다<sup>9)</sup>. 한편 당화혈색소 검사는 지난 2~3개월간의 평균혈당 수치를 반영하는 검사로서 당뇨병환자의 혈당 조절을 평가하는데 널리 이용되고 있으나, 당뇨병의 진단기준으로 사용하는 것은 추천되지 않았었다<sup>10)</sup>. 하지만 당뇨병 고위험군의 선별검사로써 당화혈색소의 역할에 대해서는 아직까지 명확하지 않으며, 최근 Saudek 등은 당화혈색소 검사를 당뇨병의 선별검사 및 진단에도 추가할 것을 제안하고 있다<sup>11)</sup>.

공복 혈장 혈당 검사와 당화혈색소 검사의 조합은 공복 상태에서 동시에 검사를 할 수 있다는 장점과 함께, 전향적으로 당뇨병 발생을 예측할 수 있다고 한다<sup>12)</sup>. 또한 Ko 등은 중국인에서 두 검사의 조합으로 경구당부하검사를 80% 까지 대체할 수 있다고 하였으며<sup>13)</sup>, Inoue 등과 Sato 등은 각각의 검사를 시행했을 때보다 함께 검사하는 것이 더 유효하였다고 하였다<sup>14,15)</sup>.

이에 저자 등은 한국 성인에서 당뇨병의 예측인자로서 공복 혈장 혈당 검사와 당화혈색소의 조합의 유용성을 조사

하고, 두 검사의 조합이 각각 검사하였을 때보다 효과적인가에 대하여 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2002년 1월부터 2003년 12월까지 영남대학교병원 건강증진 센터를 방문한 2,114명을 대상으로 8시간의 금식 이후 공복 혈장 혈당 검사와 당화혈색소 및 검사실 검사를 시행하였고, 기저지점 검사 후 4년 뒤 추적 검사를 시행하였다.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)가 정상 상한치의 3배 이상, 총 빌리루빈  $1.5 \text{ mg/dL}$  이상인 자와 당뇨병의 과거력이 있거나 검진에서 공복 혈장 혈당이 당뇨병의 진단기준인  $126 \text{ mg/dL}$  이상인 자 69명을 제외한 2,045명을 최종 연구 대상으로 후향적 환자 대조군 연구를 시행하였다. 남자가 1,276명, 여자가 769명이었으며, 평균 연령은  $47.8 \pm 9.0$ 세였다.

### 2. 연구 방법

환자들을 대상으로 문진 및 키, 몸무게 등의 신체계측을 시행하였고 체질량지수( $\text{kg/m}^2$ )를 계산하였다. 수축기와 이완기 혈압( $\text{mm Hg}$ )을 앙와위에서 측정하였고, 고혈압은 JNC 7차 보고서에 의해 수축기 혈압  $130 \text{ mm Hg}$  이상 또는 이완기 혈압  $80 \text{ mm Hg}$  이상으로 정의하였으며, 항고혈압 약제를 복용하고 있는 경우도 포함하였다<sup>16)</sup>. 공복 혈장 혈당의 측정은 AU5400 autoanalyzer (Olympus, Tokyo, Japan)로 hexokinase 효소법을 사용하였고, 당화혈색소는 HLC-723G7 (Tosoh, Tokyo, Japan)을 이용하여 양이온 교환수지 크로마토그래피법 (high performance liquid chromatography)을 사용하여 검사하였다 (National Glycohemoglobin Standardization Program Certified method, inter- & intra-assay CV,  $1.51 \sim 2.72\%$  &  $1.05 \sim 1.24\%$ ).

### 3. 통계 분석

통계처리는 SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 수치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였다. 각 군의 유의성을 비교하기 위해 Independent t-test와 chi-square test를 이용하였고, 당뇨병의 발생을 유의하게 예측할 수 있는 인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석을 이용하여 단일 회귀분석과 다중 회귀분석을 시행하였다. 당뇨병의 예측을 위한 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 예측도를 구하기 위해서 receiver operating characteristic (ROC)

curve와 area under curve (AUC)를 이용하였다. 모든 통계의 유의수준은 95% 신뢰구간으로  $P$ 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

## 결 과

### 1. 기저시점 검사에서 비당뇨병인 2,045명의 임상적 특징

4년 후에 당뇨병이 발생한 군은 모두 32명이었고 발생하지 않은 군은 2,013명이었다. 당뇨병 발생군의 연령은 평균  $53.6 \pm 11.3$ 세로 비발생군의  $47.7 \pm 8.9$ 세와 유의한 차이가 있었다( $P < 0.05$ ). 또한 당뇨병 발생군에서 고혈압의 유병률이 비발생군의 20.4%에 비해 50.0%로 유의하게 높았으며( $P < 0.05$ ), 수축기 및 이완기 혈압 모두 비발생군에 비해 유의하게 높았다( $132.2 \pm 14.5$  vs.  $122.8 \pm 12.2$ ,  $83.4 \pm 9.7$  vs.  $78.1 \pm 8.6$  mm Hg,  $P < 0.05$ ). 한편 체질량지수와 흡연력에 있어서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

당뇨병 발생군의 공복 혈장 혈당은  $113 \pm 10.3$  mg/dL로써 비발생군의  $91.2 \pm 9.9$  mg/dL보다 유의하게 높았으며, 당화혈색소도  $6.2 \pm 1.1\%$ 로써 비발생군의  $5.2 \pm 0.4\%$ 와 유의한 차이가 있었다. 중성지방( $167.8 \pm 89.1$  vs.  $121.4 \pm 79.0$  mg/dL)과 고밀도 지단백 콜레스테롤 수치 ( $51.2 \pm 12.8$  vs.  $56.3 \pm 13.3$  mg/dL), gamma glutamyl transferase (GGT) ( $89.6 \pm 218.9$  vs.  $35.3 \pm 33.5$  IU/L), lactate dehydrogenase (LDH) ( $343.1 \pm 77.5$  vs.  $318.5 \pm 52.4$  IU/L)도 두 군 간에 유의한 차이를 보였다(Table 1).

### 2. 당뇨병의 발생과 각 인자들의 상관관계

제2형 당뇨병의 발생과 관계있는 인자들을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 단일 회귀분석에서 제2형 당뇨병의 발생과 관련 있는 인자로 연령, 공복 혈장 혈당, 당화혈색소, 수축기/이완기 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, GGT, LDH가 의미 있었으나, 다중 회귀분석에서 공복 혈장 혈당(odds ratio [OR] 1.124)과 당화혈색소(OR 4.794)만이 의미 있는 인자로 나타났다. 또한 공복

**Table 1.** Baseline characteristics of study subjects

	Non-diabetes (n = 2,013)	Diabetes (n = 32)	P-value
Age (years)	$47.7 \pm 8.9$	$53.6 \pm 11.3$	0.006
Sex (M/F)	1,256/757	20/12	0.990
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.5 \pm 2.7$	$24.5 \pm 2.8$	0.062
Hypertension (%)	20.4	50.0	< 0.001
SBP (mm Hg)	$122.8 \pm 12.2$	$132.2 \pm 14.5$	0.001
DBP (mm Hg)	$78.1 \pm 8.6$	$83.4 \pm 9.7$	0.004
Smoking (%)	72.9	50.0	0.174
FPG (mg/dL)	$91.9 \pm 9.9$	$113.6 \pm 10.3$	< 0.001
HbA1c (%)	$5.2 \pm 0.4$	$6.2 \pm 1.1$	< 0.001
TC (mg/dL)	$194.6 \pm 34.2$	$201.7 \pm 35.0$	0.264
TG (mg/dL)	$121.4 \pm 79.0$	$167.8 \pm 89.1$	0.006
HDL-C (mg/dL)	$56.3 \pm 13.3$	$51.2 \pm 12.8$	0.035
LDL-C (mg/dL)	$112.1 \pm 30.9$	$103.0 \pm 36.1$	0.167
AST (IU/L)	$23.7 \pm 9.4$	$27.3 \pm 10.5$	0.064
ALT (IU/L)	$26.0 \pm 17.5$	$32.4 \pm 19.5$	0.073
GGT (IU/L)	$35.3 \pm 33.5$	$89.6 \pm 218.9$	< 0.001
ALP (mg/dL)	$154.3 \pm 43.0$	$160.0 \pm 51.5$	0.540
LDH (IU/L)	$318.5 \pm 52.4$	$343.1 \pm 77.5$	0.009
BUN (mg/dL)	$13.3 \pm 3.5$	$14.2 \pm 3.2$	0.161
Creatinine (mg/dL)	$0.9 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.2$	0.760
Uric acid (mg/dL)	$5.1 \pm 1.4$	$5.4 \pm 1.4$	0.313

The incidence of newly diagnosed diabetes was 1.6% (32/2045) after 4 years follow up. Values are mean  $\pm$  SD. ALP, Alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BUN, blood urea nitrogen; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma glutamyl transferase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDH, lactate dehydrogenase; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

혈장 혈당과 당화혈색소의 조합이 당뇨병의 발생을 유의하게 예측할 수 있었고 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 교호작용에 대한 OR은 1 이상으로, 두 가지의 인자가 서로를 상승시키는 작용을 나타내었다<sup>17)</sup>(Table 2).

### 3. 당뇨병 예측을 위한 당화혈색소와 공복 혈장 혈당의 조합

당뇨병 예측을 위한 두 인자의 ROC curve를 구해보았다. 당화혈색소와 공복 혈장 혈당의 AUC는 각각 0.944, 0.930으로 유의함을 보였다. 당화혈색소가 5.25%일 때 민감도와

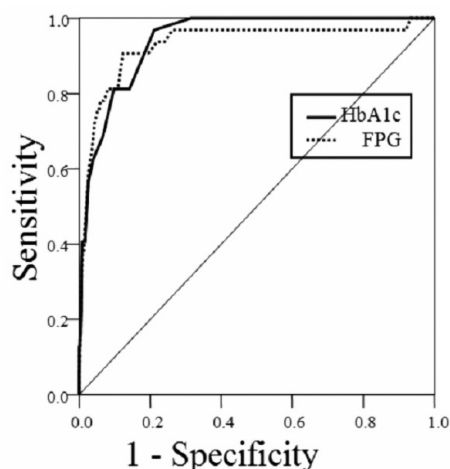
특이도는 100%, 68.7%였고, 5.35%일 때 각각 96.6%, 78.9%였다. 공복 혈장 혈당은 102.5 mg/dL에서 민감도 90.6%, 특이도 87.7%였다(Fig. 1).

공복 혈장 혈당 102.5 mg/dL와 당화혈색소 5.35%를 기준으로 네 군을 나누어 당뇨병 발생률을 비교해 보았다. 2,045명을 대상으로 32명의 당뇨병환자가 발생하여 발생률은 1.6%였다. 공복 혈장 혈당 102.5 mg/dL 미만, 당화혈색소 5.35% 미만인 군은 1,477명이었으며 이들 중 당뇨병 발생률은 0%였다. 공복 혈장 혈당 102.5 mg/dL 이상, 당화혈색소 5.35% 이상인 군은 165명이었고, 이 중 17%인 28명

**Table 2.** Logistic regression analysis of risk factors of diabetes mellitus in all subjects

Variables	B	P-value	Exp (B) (95% CI)
Univariate analysis			
Age (years)	0.062	< 0.001	1.064 (1.029~1.100)
FPG (mg/dL)	0.182	< 0.001	1.200 (1.154~1.248)
HbA1c (%)	2.991	< 0.001	19.905 (10.430~37.986)
SBP (mm Hg)	0.054	< 0.001	1.056 (1.030~1.082)
DBP (mm Hg)	0.66	< 0.001	1.068 (1.029~1.108)
TG (mg/dL)	0.004	0.002	1.004 (1.002~1.007)
HDL-C (mg/dL)	-0.033	0.034	0.968 (0.939~0.998)
GGT (IU/L)	0.008	0.004	1.008 (1.002~1.013)
LDH (IU/L)	0.007	0.009	1.007 (1.002~1.013)
Multivariate analysis			
FPG (mg/dL)	0.117	< 0.001	1.124 (1.072~1.179)
HbA1c (%)	1.604	< 0.001	4.794 (2.196~11.265)
FPG*HbA1c	0.017	< 0.001	1.017 (1.013~1.021)

DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma glutamyl transferase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDH, lactate dehydrogenase; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride.



Area under curves of HbA1c & FPG

Variables	AUC	P-value
HbA1c	0.944	< 0.001
FPG	0.930	< 0.001

Cut off values of HbA1c

HbA1c	Sensitivity	Specificity
5.25%	100%	68.7%
5.35%	96.6%	78.9%
5.45%	81.3%	85.8%
5.55%	81.3%	90.2%

Cut off values of FPG

FPG	Sensitivity	Specificity
101.5 (mg/dL)	90.6%	85.9%
102.5 (mg/dL)	90.6%	87.7%
103.5 (mg/dL)	81.3%	89.1%

**Fig. 1.** ROC curves & cut off values of HbA1c & FPG. The predicting cut-off values of HbA1c and FPG are 5.35% (AUC = 0.94), 102.5 mg/dL (AUC = 0.93) respectively. FPG, fasting plasma glucose.

**Table 3.** Incidence of diabetes mellitus according to cut off values of FPG & HbA1c

Baseline variables		N	Diabetes at follow-up
FPG (mg/dL)	HbA1c (%)		n (%)
< 102.5	< 5.35	1,477	0 (0%)
< 102.5	≥ 5.35	112	1 (0.9%)
≥ 102.5	< 5.35	291	3 (1.0%)
≥ 102.5	≥ 5.35	165	28 (17.0%)
Total		2,045	32 (1.6%)

FPG, fasting plasma glucose.

**Table 4.** Clinical characteristics of subjects with impaired fasting glucose at baseline

	Non-diabetes (n = 390)	Diabetes (n = 29)	P-value
Age (years)	49.6 ± 9.1	52.8 ± 11.3	0.155
Sex (M/F)	285/105	17/12	0.094
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 2.5	24.4 ± 2.4	0.312
Hypertension (%)	32.8	44.8	0.187
SBP (mm Hg)	127.3 ± 11.4	130.0 ± 13.1	0.290
DBP (mm Hg)	80.8 ± 7.6	82.8 ± 9.6	0.296
Smoking (%)	76	82.1	0.461

Values are mean ± SD. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

**Table 5.** Logistic regression analysis of risk factors of diabetes mellitus in subjects with impaired fasting glucose at baseline

Variables	B	P-value	Exp (B) (95% CI)
Univariate analysis			
FPG (mg/dL)	0.183	< 0.001	1.201 (1.135~1.271)
HbA1c (%)	2.000	< 0.001	7.390 (3.796~14.385)
GGT (IU/L)	0.005	0.062	1.005 (1.000~1.011)
LDH (IU/L)	0.008	0.005	1.008 (1.002~1.014)
Multivariate analysis			
FPG (mg/dL)	0.135	< 0.001	1.144 (1.073~1.220)
HbA1c (%)	1.095	0.002	2.988 (1.505~5.931)
FPG*HbA1c	0.014	< 0.001	1.014 (1.009~1.019)

FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma glutamyl transferase; LDH, lactate dehydrogenase.

이 4년 후 당뇨병으로 진단되었다. 공복 혈장 혈당과 당화혈색소가 높은 군이 낮은 군에 비해서 당뇨병 발생률이 유의하게 높음을 알 수 있었다(Table 3).

#### 4. 공복혈당장애 환자에 대한 세부 분석

공복 혈장 혈당이 102.5 mg/dL 미만인 군에서는 당뇨병이 거의 발생하지 않았기 때문에 기저 검사에서 공복혈당장애로 진단된 419명을 대상으로 세부 분석을 시행해 보았다. 이들 중 당뇨병이 발생한 군은 29명으로 모든 검진자를 대상으로 한 결과와는 달리 두 군 간의 임상적인 특징은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 두 군 간의 검사실 수치

를 비교해 보았을 때, 공복 혈장 혈당 수치는 당뇨병 발생군에서 비발생군보다 높았으며( $115.9 \pm 7.0$  vs.  $106.2 \pm 6.1$  mg/dL,  $P < 0.05$ ), 당화혈색소도 당뇨병 발생군에서 높았다( $6.3 \pm 1.1$  vs.  $5.4 \pm 0.4\%$ ,  $P < 0.05$ ). 모든 검진자를 대상으로 비교하였을 때와 유사하게 공복 혈장 혈당, 당화혈색소, GGT, LDH 값이 유의한 차이를 보였으나 지질 수치는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 단일 회귀분석에서 공복 혈장 혈당, 당화혈색소, LDH가 유의하게 당뇨병의 발생과 관계있었으나( $P < 0.05$ ), 다중 회귀분석에서는 공복 혈장 혈당(OR 1.144)과 당화혈색소(OR 2.988)만이 의미가 있었다( $P < 0.05$ ). 또한 공복 혈장 혈당과 당화혈색소 검사 사이

의 상승 작용도 확인할 수 있었다<sup>17)</sup>(Table 5).

## 고 찰

제2형 당뇨병은 약 1/3의 환자에서 합병증이 나타난 후 당뇨병으로 진단받게 되기 때문에 무증상 성인을 대상으로 한 선별검사가 강조된다. 대한당뇨병학회에서 권고하는 당뇨병의 선별검사에는 공복 혈당 검사와 경구당부하검사가 있다<sup>18)</sup>. 제2형 당뇨병 진단의 표준 검사인 경구당부하검사는 시간이 많이 걸리고 재현율이 낮으며 가격이 비싸 많은 사람을 대상으로 하는 선별검사로서는 제한적이기 때문에 최근 공복 혈장 혈당 검사의 중요성이 강조되고 있다<sup>8,19)</sup>. 본 연구에서 공복 혈장 혈당의 기준치는 102.5 mg/dL로, 이는 현재 미국 당뇨병학회의 공복혈당장애 진단기준(100~125 mg/dL)에 포함되며, Jesudason 등의 공복 혈장 혈당이 100.8 mg/dL 이상이면 당뇨병의 고위험군에 포함된다는 기준에도 일치한다<sup>20)</sup>. 하지만 공복 혈장 혈당만으로 당뇨병을 선별할 경우 식후 고혈당 여부를 알 수 없고 선별되는 환자의 수가 낮게 측정될 수 있기 때문에, 경구당부하검사를 대신하는 방법으로 당화혈색소검사가 중요하다<sup>21)</sup>.

당화혈색소는 임상화학 국제연맹에 의한 정의에 따르면, B-Chain N-말단 Valine기의 한쪽 또는 양쪽이 비가역적으로 당화된 혈색소를 의미한다<sup>22)</sup>. 당화혈색소는 전반적인 조직 단백질의 당화를 반영하며 3개월 평균 혈당에 대한 예측치로 혈당의 전반적인 생물학적 영향을 좀 더 잘 반영해 줄 수 있다<sup>23)</sup>. 하지만 당화혈색소는 혈색소 병증이나 만성 신부전 여부, 검사 방법 및 특이 투약 여부에 영향을 받을 수 있어 주의를 요한다<sup>21)</sup>.

당화혈색소는 경구당부하검사에 비해 빠르고 간편하며 식사에 상관없이 어느 때나 시행할 수 있는 장점이 있다<sup>24)</sup>. 또한 당뇨병환자에서 평균혈당으로써 유용한 지표로 널리 사용되고 있으며 당뇨병이 없는 환자에서조차도 심혈관질환을 예측할 수 있다고 알려져 있다<sup>25-27)</sup>. 40,115명의 당뇨병이 없는 한국인을 대상으로 한 Sung과 Rhee의 연구에서는 당화혈색소가 높아질수록 심혈관질환의 발생률이 높아지며 당화혈색소가 5.45% 이상이면 대사증후군의 발생을 예측할 수 있다고 하였다<sup>28)</sup>. 본 연구에서 당뇨병의 발생을 예측하기 위한 당화혈색소의 기준치는 5.35%로, 대사증후군 발생을 예측하기 위한 Sung과 Rhee의 연구결과와 유사한 값을 보였으며, 이는 대사 증후군의 발생과 당뇨병의 발생에 인슐린저항성이라는 공통 원인이 있기 때문으로 생각된다.

공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 조합을 통한 당뇨병의

선별 검사와 심혈관질환의 위험성 예측에 대한 많은 보고가 있으며, 2,389명의 인디안계 미국인을 대상으로 한 Wang 등의 연구(Strong Heart Study)에서는 경구당부하검사를 통해 새롭게 당뇨병으로 진단 받은 환자 중 약 20%는 당부하 2시간 후의 혈당이 200 mg/dL 이상, 공복 혈장 혈당이 126 mg/dL 미만으로, 당뇨병의 선별검사로 공복 혈장 혈당 단독보다는 당화혈색소를 포함한 두 가지 검사의 조합이 더욱 유용하다고 하였다<sup>29)</sup>. 449명의 일본인을 대상으로 시행한 Inoue 등의 연구에서는 나이와 성별, 체질량지수 등의 여러 인자를 보정하였을 경우 공복 혈장 혈당이 10 mg/dL (0.56 mmol/L), 당화혈색소가 0.5% 상승할 경우에 당뇨병 발생의 비교 위험도가 5.28 (95% confidence interval [CI], 3.00~9.31), 3.03 (95% CI, 1.73~9.31)배 높아진다고 하였다<sup>14)</sup>.

중국인 208명을 대상으로 시행한 Ko 등의 연구에서, 공복 혈장 혈당이 109.8 mg/dL (6.1 mmol/L) 이상, 당화혈색소가 6.1% 이상인 군은 109.8 mg/dL 미만, 6.1% 미만인 군에 비해 당뇨병이 발생할 가능성이 5배 높다고 하였으며, 특히 당화혈색소가 6.1% 이상인 사람은 경구당부하검사를 시행할 것을 권유하였다<sup>30)</sup>. 또한 Jesudason 등은 당화혈색소 5.6~6.1%, 공복 혈장 혈당이 100.8~113.4 mg/dL (5.6~6.3 mmol/L)이면, 당뇨병과 심혈관질환의 고위험군이며 추가적인 검사 및 처치가 필요함을 강조하였다<sup>20)</sup>.

40~55세의 일본인 6,736명을 대상으로 한 Kansai Healthcare 코호트 연구에서는 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 ROC curve를 구하여 공복 혈장 혈당 단독(AUC = 0.818)과 당화혈색소 단독(AUC = 0.771) 보다 두 검사의 조합(AUC = 0.853) 이 당뇨병을 예측하는데 있어 더욱 유용하다고 하였다<sup>15)</sup>. 또한 Saudek 등은 공복 혈장 혈당  $\geq$  100 mg/dL, 당화혈색소  $>$  6.0%, 무작위 혈장 혈당  $\geq$  130 mg/dL일 경우를 당뇨병의 선별 검사 기준으로, 당화혈색소가 6.5% 이상인 무증상 환자에서 공복 혈장 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 무작위 혈장 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우와 당화혈색소가 7% 이상인 환자에서 반복 시행한 당화혈색소가 6.5% 이상일 경우를 당뇨병의 진단 기준으로 제안하였으며<sup>11)</sup>, 미국 당뇨병학회 국제 전문가 위원회에서는 당화혈색소 6.5% 이상을 당뇨병의 진단기준으로 권고하여<sup>31)</sup> 최근 당뇨병 선별 검사뿐만 아니라 진단기준의 역할에 있어서도 당화혈색소의 중요성이 강조되고 있다.

본 연구에서는 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 ROC curve를 구하여 민감도와 특이도가 가장 높은 102.5 mg/dL와 5.35%라는 기준치를 구하였으며, 이 값을 기준으로 네 군으로 나누어 공복 혈장 혈당과 당화혈색소가 높은 군이

낮은 군에 비해서 당뇨병 발생률이 유의하게 높음을 증명하였다. 또한 이 두 검사를 조합한 경우에는 각각의 검사 단독보다도 더 높은 예측률을 보였다. 본 연구에서의 당화혈색소 기준치는 5.35%로 Ko 등<sup>30)</sup>의 6.1%와 Jesudason 등<sup>20)</sup>의 5.6%에 비해 다소 낮았으나, 이는 검사실 간의 측정치 차이와 대상 환자의 인종 및 연령 등의 차이에 의한 것이라고 생각된다.

요약하면, 공복 혈장 혈당 검사(OR 1.124)와 당화혈색소 검사(OR 4.794)는 당뇨병 발생과 유의한 관계가 있었다. 당뇨병 발생을 예측하기 위한 기준치는 당화혈색소가 5.35% (AUC = 0.944), 공복 혈장 혈당 수치가 102.5 mg/dL (AUC = 0.930)였으며 두 검사의 조합은 각각의 검사를 시행했을 때보다 상승효과가 있었다.

이 연구의 제한점은 후향적 환자 대조군 연구였고, 75 g 경구당부하검사를 시행하지 않고 기저시점과 4년 후의 공복 혈장 혈당을 기준으로 당뇨병을 진단하였기 때문에 당뇨병의 발생률이 낮게 측정되었을 수 있으며, 인슐린저항성과 불현성 염증 반응에 대한 조사가 부족하였다. 그리고 알코올이나 다른 약제의 복용력이 충분히 반영되지 못하였다.

이상의 결과로 한국 성인에서 공복 혈장 혈당 검사와 당화혈색소 검사의 조합은 제2형 당뇨병의 예측에 유용할 것으로 생각이 되며, 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각이 된다.

## 요 약

**연구배경:** 당뇨병의 선별 검사로서 경구당부하검사는 재현성이 낮으면서 시행하기 어려운 단점이 있어, 좀 더 쉬운 검사가 요구된다. 본 연구에서는 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 조합이 한국 성인의 당뇨병을 예측하는데 있어서 유용한지 알아보고자 하였다.

**방법:** 2002년 1월부터 2003년 12월까지 영남대학교병원 건강 증진 센터를 방문한 환자 2,045명(남자 1,276명, 평균 연령  $47.8 \pm 9.0$ 세)를 대상으로 공복 혈장 혈당과 당화혈색소, 다른 생화학적 검사를 시행하였고 4년 후 추적 검사를 시행하였다. 기저시점 검사에서 AST, ALT, 총 빌리루빈치가 높은 환자와 당뇨병이 있는 환자는 제외되었다.

**결과:** 4년 후 새롭게 당뇨병으로 진단 받은 사람은 2,045명 중 32명(1.6%)이었다. 당뇨 발생군은 비발생군에 비해 나이가 많았으며 혈압, 공복 혈장 혈당, 당화혈색소, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, GGT, LDH가 높았다( $P < 0.05$ ). 다중 회귀분석에서 공복 혈장 혈당(OR 1.124)과 당

화혈색소(OR 4.794)는 당뇨병의 발병과 유의한 상관관계가 있었다( $P < 0.05$ ). 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 교호작용에 대한 OR은 1 이상으로, 두 가지의 조합은 당뇨병의 발병을 예측하는데 있어 상승 작용을 나타내었다. 당뇨병 예측을 위한 두 인자의 ROC curve에서 당화혈색소와 공복 혈장 혈당의 기준치는 각각 5.35% (AUC = 0.944), 102.5 mg/dL (AUC = 0.930)였다.

**결론:** 한국 성인에서 5.35% 이상의 당화혈색소와 102.5 mg/dL 이상의 공복 혈장 혈당을 가진 경우에 각각의 경우보다 당뇨병의 발생을 더 잘 예측할 수 있었다. 이 결과로 한국 성인에서 제2형 당뇨병의 예측 인자로서 공복 혈장 혈당과 당화혈색소의 조합이 유용할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- King H, Rewers M: *Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care* 16:157-77, 1993
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW: *Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care* 15:815-9, 1992
- Pauker SG: *Deciding about screening. Ann Intern Med* 118:901-2, 1993
- Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH: *Screening for NIDDM in nonpregnant adults: a review of principles, screening tests, and recommendations. Diabetes Care* 18:1606-18, 1995
- American Diabetes Association: *Standards of medical care in diabetes--2009. Diabetes Care* 32(suppl 1):S13-61, 2009
- Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH: *Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care* 23:1563-80, 2000
- American Diabetes Association: *Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care* 27(suppl 1):S11-4, 2004
- Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V: *A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. JAMA* 276:1246-52, 1996
- Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B: *Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic*

- criteria. JAMA 281:1203-10, 1999*
10. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC: *HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. Diabet Med 24:333-43, 2007*
  11. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB: *A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 93:2447-53, 2008*
  12. Masaki T, Kiyoyuki K, Atsuhito T, Yoshio O, Toshiyuki S, Shoji K: *Usefulness of paired estimation of fasting plasma glucose and HbA1c: a long-term follow-up study of screened nondiabetic subjects. J Jpn Diabete Soc 44:745-50, 2001*
  13. Ko GT, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Tsang LW, Li JK, So WY, Wai HP, Cockram CS: *Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. Diabetes Care 21:1221-5, 1998*
  14. Inoue M, Matsumoto M, Kobayashi Y: *The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers. Diabetes Res Clin Pract 77:451-8, 2007*
  15. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H: *Combined measurement of fasting plasma glucose and A1c is effective for the prediction of type 2 diabetes. Diabetes Care 32:644-6, 2009*
  16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National high blood pressure education program coordinating committee: *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 42:1206-52, 2003*
  17. Kirkwood BR, Sterne JA: *Essential medical statistics. 2nd ed. p.322-30, London, Blackwell science, 2003*
  18. Korean Diabetes Association: *Treatment guideline for diabetes. 1st ed. p.9-12, Seoul, MMK communications, 2007*
  19. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: *Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 308:1323-8, 1994*
  20. Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA: *Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA(1c) for cost-effective screening. Diabetes Care 26:485-90, 2003*
  21. Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE: *Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 137:263-72, 2002*
  22. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO: *Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 36:299-308, 1998*
  23. Peterson KP, Pavlovich JG, Goldstein D, Little R, England J, Peterson CM: *What is hemoglobin A1c? An analysis of glycated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. Clin Chem 44:1951-8, 1998*
  24. Manley SE, Round RA, Smith JM: *Calibration of HbA1c and its measurement in the presence of variant hemoglobins: report on questionnaire to manufacturers. Ann Clin Biochem 43:135-45, 2006*
  25. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S: *GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 19:450-6, 1996*
  26. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: *Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 42:926-31, 1999*
  27. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: *Glycated hemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition*



- (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322:15-8, 2001
28. Sung KC, Rhee EJ: *Glycated hemoglobin as a predictor for metabolic syndrome in non-diabetic Korean adults. Diabet Med* 24:848-54, 2007
29. Wang W, Lee ET, Fabsitz R, Welty TK, Howard BV: *Using HbA1c to improve efficacy of the American Diabetes Association fasting plasma glucose criterion in screening for new type 2 diabetes in American Indians. Diabetes Care* 25:1365-70, 2002
30. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS: *Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects. Diabetes Care* 23:1770-3, 2000
31. American Diabetes Association: *International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care* 32:1327-34, 2009