

건강한 남성에서 혈중 감마지티피 수준과 공복혈당장애 (IFG)의 발생 위험도: 2년 추적 연구

신주연, 임종한¹⁾, 고대하²⁾, 권근상²⁾, 김용규³⁾, 김환철¹⁾, 이의철¹⁾, 이주형²⁾, 남문석⁴⁾, 홍성빈⁴⁾, 박신구¹⁾

노동부 광주지방노동청, 인하대학교 의과대학 부속병원 산업의학과¹⁾, 전북대학교 의과대학 예방의학교실²⁾, 가톨릭대학교 의과대학 산업의학센터³⁾, 인하대학교 의과대학 부속병원 내과⁴⁾

Serum Gamma-glutamyltransferase Levels and the Risks of Impaired Fasting Glucose in Healthy Men: A 2-year Follow-up

Joo-Youn Shin, Jong-Han Lim¹⁾, Dai-Ha Koh²⁾, Keun-Sang Kwon²⁾, Yong-Kyu Kim³⁾, Hwan-Chul Kim¹⁾, Yeui-Cheol Lee¹⁾, Ju-Hyoung Lee²⁾, Moon-suk Nam³⁾, Sung-Bin Hong³⁾, Shin-Goo Park¹⁾

Gwangju Regional Labor Office, Ministry of Labor, Department of Occupational and Environmental Medicine, Inha University Hospital¹⁾, Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Chonbuk National University²⁾, Industrial Medical Center, The Catholic University of Korea³⁾, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital⁴⁾

Objectives : An increase in the serum gamma-glutamyltransferase (GGT) concentration has been regarded as a marker of alcohol drinking or liver disease. Some reports, however, have suggested that the serum GGT may be a sensitive and early biomarker for the development of prediabetes and diabetes. In this study we investigated whether serum GGT is a reliable predictor of the incident impaired fasting glucose (IFG), including diabetes.

Methods : We performed a prospective study for two years (2002-2004). We analyzed the periodic health examination data from a total of 4,711 men. The examinations were done in the years 2002 and 2004. The analyzed data included a self-questionnaire, a physical examination and the laboratory results. Both IFG and diabetes were defined as a serum fasting glucose concentration of more than 100 mg/dL and 126 mg/dL, respectively.

Results : A total of 738 cases (15.7%) of incident IFG and 13 cases (0.3%) of diabetes occurred. The mean serum GGT concentrations were quite different between the normal (38.0 IU) and incident IFG groups (50.3 IU), and the incident diabetes group (66.0 IU) ($p < 0.001$). After

multivariable adjustment, the relative risks for incident IFG or diabetes across the baseline GGT categories (<10th, 10th-20th, 30th-40th, 50th-60th, 70th-80th and >90th percentile) were 1.0, 1.172 (0.769-1.785), 1.107 (0.725-1.689), 1.444 (0.934-2.232), 2.061 (1.401-3.031) and 2.545 (1.784-3.631) (p -value for trend: < 0.001). The risks significantly increased with increasing levels of GGT for 2 years; when comparing the increased groups (<10%, 10-20%, >20%) versus the decreased over 20% group of GGT, the risks for IFG or diabetes were 1.334 (1.002-1.776), 1.613 (1.183-2.199) and 1.399 (1.092-1.794).

Conclusions : Our findings suggest that serum GGT concentrations within its normal range may be an early predictor of the development of IFG and diabetes. As serum GGT is a relatively inexpensive test and a reliable marker, it might have important implications in public health promotion.

J Prev Med Public Health 2006;39(4):353-358

Key words : Impaired fasting glucose, Prediabetes, Diabetes, Gamma glutamyltransferase

서론

혈중 감마지티피 (GGT, gamma-glutamyltransferase)는 건강보험공단의 피보험자 및 피부양자 건강검진 시 필수 항목으로 포함되어 있어서 현재 우리나라에서 매우 폭넓게 이용되고 있다. 건강검진 시 '간장

질환'의 선별검사로 이용되고 있으나 독립적인 유용성은 제한적이며 다른 간기능 지표의 보조적인 역할에 그치고 있다.

감마지티피는 인체 내 여러 기관의 세포 외막에 분포하는 효소이며 세포내의 항산화 작용에 중요한 역할을 하고 특히 간 내에 많이 분포되어 있어서 간세포 손상을

가하는 여러 인자들에 의해서 대상으로 증가하게 되는데 [1], 임상 영역에서는 혈중 감마지티피의 상승을 주로 간담도계 질환 또는 일부 약물 및 알코올 섭취 등에 의한 것으로 해석하고 있다 [2].

하지만 혈중 감마지티피의 상승이 기타 여러 가지 질환들(고혈압, 당뇨, 고지혈증 및 심혈관계 질환들) 및 음주, 비만, 운동부족, 흡연 등의 여러 가지 좋지 않은 생활습

관들과도 관련성이 있음이 밝혀지고 있다 [3-10]. 이러한 결과들은 혈중 감마지티피의 상승을 간세포 손상 또는 음주의 결과로서만 해석할 수 없도록 한다. 또한 혈중 감마지티피의 상승이 단순히 간세포의 생리적 상태를 반영하는 것 뿐 만이 아니라 인체 내에 부하되는 전반적인 산소성 스트레스 (oxidative stress)를 반영하는 지표로 확인되었다 [11].

당뇨병 및 당뇨병 합병증의 발생에 있어서 산소성 스트레스가 중요한 기전의 하나로서 관여한다는 가설은 비교적 설득력을 얻고 있다 [12-14]. 혈중 감마지티피를 체내의 산소성 스트레스를 반영하는 지표로 본다면 혈중 감마지티피의 상승이 당뇨병 및 당뇨병 합병증의 발생과 연관이 있다는 추정이 가능하다. 실제로 이와 관련하여 일부 연구들에서는 혈중 감마지티피의 상승이 향후 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생을 예측할 수 있는 지표이며 일반적으로 '정상범위'라고 받아들여지는 수준에서도 혈중 감마지티피의 상승과 당뇨병의 발생이 상호간에 민감하게 양-반응의 관련성이 있음을 제시하고 있다 [15-18]. 혈중 감마지티피를 당뇨전단계 (prediabetes) 및 당뇨병의 발생을 예측하는 지표로 활용할 수 있다면 현재 일반 인구를 대상으로 폭넓게 시행되고 있는 건강검진을 통해서 당뇨병의 예방을 위한 전략을 수립하는 데 많은 도움이 될 것이다. 현재 우리나라의 건강검진 체계에서는 유감스럽게도 혈중 감마지티피의 상승이 임상적 중요성에 비해서 적절히 해석되지 못하고 있는 형편이다.

지금까지 우리나라에서 혈중 감마지티피의 상승과 당뇨병 발생과의 연관성을 조사한 몇몇 연구들이 있었으나 대부분 단면 연구에 그치는 제한점이 있었고, 또한 혈중 감마지티피의 공중 보건학적 유용성에 대해 고찰한 연구는 드물었다. 이에 본 연구에서는 건강한 건강검진 수진자들을 대상으로 하여 혈중 감마지티피의 상승이 향후 2년의 기간 동안 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생과 연관이 있는 지에 대해 추적 연구를 수행하였고, 분석된 결과를 바탕으로 공중 보건학적 측면에 있어서 혈중 감마지티피의 유용성을 살펴보았다.

연구내용 및 방법

2002년도에 한 대학병원 산업의학과에서 건강검진을 실시한 수진자들 중 2004년도에도 반복하여 실시한 수진자들을 잠정적인 연구대상자로 선정하였고 이들은 모두 7,571명 이었다.

이 중 여성의 비율이(1,007명, 13.3%) 상대적으로 낮았기 때문에 여성은 분석에서 제외하였다. 외국인(4명, 0.001%) 역시 같은 이유로 제외하였다. 그리고 2002년 당시 문진표 상 당뇨병을 병원에서 진단받았거나 당시 치료 중이라고 기재한 수진자 376명(4.97%)을 제외하였고 2002년 공복혈당 (fasting glucose)이 100 mg/dL를 넘었던 1,478명(19.52%)도 연구 대상자에서 제외하여 최종 연구대상자를 남성 4,711명으로 설정하였다.

연구 대상자들은 건강보험공단에서 비용을 지급하는 형태로 실시되는 '피보험자' 및 '피부양자' 검진의 대상자들이었다. 이들 검진항목에는 의사의 문진 및 설문지 조사, 기초혈액검사, 소변검사, 신체계측, 흉부 X-선 촬영 등이 포함된다. 모든 수진자들에게는 검사결과의 정확도를 높이기 위하여 8시간 이상 금식한 상태에서 검사를 받도록 교육하였다.

2002년도와 2004년도 각각 설문지를 통해 흡연, 음주 및 운동 등에 대해 조사하였고, 분석에서는 2002년도의 설문지 내용을 이용하였다. 흡연에 대한 항목에서는 흡연여부(현재흡연자, 과거흡연자, 비흡연자), 하루 흡연량, 그리고 총 흡연기간을 확인하였고 음주 항목에서는 평균적인 음주빈도와 일회 음주량을 조사하였다. 그리고 일주일에 평균적으로 30분 이상 행하는 운동빈도를 확인하였다.

신체계측을 통해 키와 몸무게를 측정하였고 이를 이용하여 체질량지수(BMI, kg/m²)를 계산하였다. 혈액검사를 통해 공복혈당과 alanine aminotransferase(ALT)를 측정하였다. 모든 혈액표본은 산업의학과에서 채취되었고, 분석은 동일 병원의 임상병리과에서 시행되었다. 미국당뇨병학회의 기준을 준용하여 당뇨전단계의 하나인 공복혈당장애 (impaired fasting glucose, IFG)는 8시간 공복혈당이 100-125 mg/dL인 경우, 그리고 당뇨는 8시간 공복혈당이

126 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 이와 같은 기준으로 2004년도 공복혈당의 결과를 이용하여 공복혈당장애군, 당뇨군으로 전환되는 '질환 발생 위험도'를 분석하였다. 질환 발생 위험도는 2002년도 혈중 감마지티피 수준에 따라 10%씩 나누어 10개 군으로 분류하여 최저군을 기준으로 나머지 9개 군에서의 질환 발생 위험도를 분석하였다. 질환 발생 위험도는 연령, 체질량지수, 흡연, 음주 그리고 규칙적 운동빈도를 보정하여 분석하였고, 이외에 추가로 ALT를 보정하여 위험도가 달라지는지를 보여 주었다. 그리고 혈중 감마지티피가 비만, 음주 그리고 간세포 손상 등과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있으므로 혈중 감마지티피의 상승이 공복혈당장애 및 당뇨병의 발생에 있어서 민감한 예측지표인지를 확인하기 위해서 ALT와 체질량지수를 이용하여 각각에 대한 질환 발생 위험도를 분석하여, 혈중 감마지티피의 상승에 따른 위험도와 비교하였다.

또한 혈중 감마지티피의 기저치 (baseline level)에 따른 질환 발생 위험도 뿐 만 아니라 추적기간 동안 기저치에서 어느 정도, 어떤 양상으로 변화하였는지 그리고 이렇게 변화되는 양상에 따른 질환 발생의 위험도가 어떠한지를 분석하였다. 혈중 감마지티피의 변동 양상은 기저치에서 몇 % 상승 또는 감소하였는지에 따라 6개 군으로 분류하였다. 즉 20%이상 감소군, 20%에서 10%까지의 감소군, 10%에서 0%까지의 감소군, 0%에서 10%까지의 증가군, 10%에서 20%까지의 증가군, 20%이상의 증가군으로 분류하였고 20%이상 감소군을 비교군으로 하여 각 군에서의 질환 발생 위험도를 계산하였다. 위험도 계산은 기저치에 따른 질환 발생 위험도 분석과 동일한 방법으로 연령, 체질량지수, 흡연 습관, 운동빈도, ALT와 기저치 혈중 감마지티피를 보정하여 분석하였다.

통계적인 분석은 윈도우용 SPSS 11.0판을 이용하였다. 추적결과 상 정상군, 공복혈당장애군 및 당뇨병군에서의 혈중 감마지티피의 평균 차이를 검정하기 위해 ANOVA를, 그리고 혈중 감마지티피의 기저치에 따른 수준별 질환 발생 위험도와 변화 양상에 따른 위험도 분석을 위해 카이제곱 검정에서 선형대선형(linear by

Table 1. General characteristics of study population

	Mean	SD (range)
Age	41.0	8.6 (22.0-79.0)
BMI(kg/m ²)	23.8	2.8 (14.7-39.7)
	number	%
Smoking status		
Nonsmoker	1,242	26.4
Ex-smoker	805	17.1
Current smoker	2,661	56.5
Drinking frequency		
None	1,125	23.9
< 3/month	1,538	32.6
1 - 2/week	1,639	34.8
> 3/week	409	8.7
Exercise frequency		
None	1,861	39.5
1 - 2/week	1,916	40.7
3 - 4/week	586	12.4
> 4/week	346	7.3

Table 2. Incidence(%) of impaired fasting glucose(IFG) and DM

	Number	%	Mean	SE	p value*
Normal	3,938	84.0	38.0	0.50	
IFG	738	15.7	50.3	1.63	<0.001
DM	13	0.3	66.0	12.19	

* p value from ANOVA

linear) 분석과 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결 과

연구대상자들의 일반적 특성을 살펴보면, 우선 연령대별 분포는 20대가 264명 (5.6%), 30대 2,038명(43.3%), 40대 1,528명 (32.4%), 50대 799명(17.0%), 그리고 60대 이상이 82명(1.7%)으로 30대에서 50대가 다수를 차지하였다. 평균 연령은 41세 이고, 22세부터 79세 까지 포함되었다 (Table 1). 연구대상자들의 체질량지수는 평균 23.8 kg/m²이었고, 흡연자가 비흡연자 보다 높은 빈도를 차지하였으며 (56.5%) 음주 빈도는 한 달에 한두 번 또는 일주일에 한 두 번 정도가 높은 빈도를 차지하였다 (67.4%). 그리고 규칙적인 운동 빈도는 거의 하지 않는다는 응답 보다 일주일에 한 두 번 이상이라는 응답이 다소 많았다 (Table 1).

연구 대상자들 중 2년 동안 공복혈당장애로 전환된 비율은 15.7% (738명)이었고, 당뇨병으로 전환된 비율은 0.3% (13명)으로 확인되었다. 2004년도의 정상군, 공복혈당장애군, 그리고 당뇨병군의 2002년도 혈중

감마지티피 평균(표준오차)은 각각 33.0 IU/L(0.50), 50.3 IU/L(1.63), 66.0 IU/L(12.19)이었고, 세 군의 평균치의 차이는 통계적으로 유의하였다 (Table 2)(p <0.001).

Table 및 Figure를 통해 제시되지 않았으나 기저치 혈중 감마지티피 수준에 따라 10퍼센트 단위로 10개 군으로 분류하여 2년 후 공복혈당장애 또는 당뇨병으로 전환되는 비율을 계산하였는데, 혈중 감마지티피의 수준이 높을수록 공복혈당장애 및 당뇨병의 발생 빈도는 선형적으로 증가하였고 통계적으로도 유의하였다 (p for trend <0.001).

다변량 로지스틱 회귀분석 방법을 이용하여 다른 영향 변수들, 즉 연령, 체질량지수, 흡연, 음주, 운동을 보정한 후 분석한 결과에서도 하위 10퍼센타일과 비교한 상대 위험도는 단변량 분석 결과와 유사하게 혈중 감마지티피의 상승에 따라 선형적으로 증가하는 경향을 보였다 (Table 3). 상대 위험도는 25.0 IU/L에서 29.0 IU/L인 군부터 서서히 증가하여 (aRR = 1.353) 70 퍼센타일(42 IU/L) 이상인 군부터는 상대 위험도가 2배 이상 증가하는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 간세포 손상의 민감한 지표인 ALT(기저치)를 보정한 후에 도 거의 달라지지 않았다.

Figure 1은 혈중 감마지티피, ALT, BMI 등 세 변수의 수준별 질병 발생 위험도를 선형적으로 보여 준다. 혈중 감마지티피, ALT, BMI 등 세 변수는 기저치이며 각각 10퍼센타일 씩 10개 군으로 분류하여 하위 10퍼센타일을 기준으로 각 군 별 상대 위험도를 분석하였다. 상대 위험도는 연령, 체질량지수, 흡연, 음주, 운동, ALT, 체질량지수, 혈중 감마지티피를 변수로 포함하여 다변량 로지스틱 회귀분석 방법으로 분석하였다. 각 세 변수별 상대 위험도를 구하기 위해서 이들 중 하나씩 10개 군으로 분류한 후 각각 종속변수로 설정하여 분석하였다.

Figure 1을 통해서 볼 때 혈중 감마지티피가 ALT와 비교하여 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생을 더욱 민감하게 예측하는 지표를 알 수 있다. 이러한 결과는 특히 혈중 감마지티피 또는 ALT의 수준이 70퍼센타일 이상일 경우에 더욱 뚜렷하다. 체질량지수는 상대 위험도 예측에 있어서 혈중

감마지티피와 비슷한 경향을 보여주었다.

Table 4는 혈중 감마지티피의 변화 양상에 따른 질환의 상대 위험도를 보여준다. 상대 위험도를 계산하기 위한 분석 방법은 Table 3과 동일하게 적용하였다. 다만 혈중 감마지티피의 기저치를 추가적으로 보정하였다. 혈중 감마지티피의 변화 정도를 기준으로 기저치에 비해 20% 이상 감소한 군, 20%에서 10% 감소한 군, 10%에서 0% 감소한 군, 10% 미만으로 증가한 군, 10% 이상 20% 미만으로 증가한 군, 20% 이상 증가한 군 등 6개 군으로 분류하였고 20% 이상 감소한 군을 기준으로 다른 군의 상대 위험도를 계산하였다.

결과상 혈중 감마지티피가 기저치에 비해 감소한 군의 상대 위험도는 비교군과 거의 비슷해졌고 통계적인 차이도 보이지 않았으나 기저치에 비해 증가할 경우에는 통계적으로 유의하게 상대 위험도가 비교군에 비해 약 1.5배 내외로 증가함을 확인할 수 있다.

논리적으로 혈중 감마지티피의 변동 양상에 따른 위험도 변화는 혈중 감마지티피가 일정 수준이상일 때만 의미가 있다고 판단할 수 있다. 따라서 이와 관련하여 결과에서 제시되는 않았으나 기저치 35 IU/L를 기준으로 두 군으로 나누어 분석을 시행했다. 분석한 결과에서 35 IU/L 미만인 군에서는 혈중감마지티피의 변동에 따른 상대 위험도가 유의한 차이를 보이지 않았고 단지 35 IU/L 이상인 군에서만 10%이상 증가하는 군부터 상대 위험도가 유의하게 증가하였다. 달리 말하면 혈중 감마지티피가 35 IU/L 미만인 경우에는 혈중 감마지티피의 변동 정도가 상대 위험도에 큰 영향을 주지 않았다.

고 찰

본 연구를 통해 비록 정상범위에 가까운 비교적 낮은 수준의 혈중 감마지티피의 상승일지라도 향후 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생 증가와 관련이 있음을 알 수 있다. 또한 혈중 감마지티피의 기저 수준을 기준으로 2년 동안의 증감 양상에 따른 질환 발생의 상대 위험도 분석 결과는 혈중 감마지티피가 당뇨전단계 및 당뇨병 발생의 예측인자라는 사실을 다시 한번 지지하며

Table 3. Adjusted relative risks(aRR) for incidence of impaired fasting glucose(IFG) or DM according to baseline GGT levels

GGT (IU/L)	Total number	Incident number(%)	aRR*	95% CI*	aRR†	95% CI†
~16.0	576	50 (8.7)	1.000	.	1.000	.
16.0-19.0	442	49 (11.1)	1.172	(0.769-1.785)	1.172	(0.769-1.785)
19.0-22.0	304	36 (11.8)	1.334	(0.844-2.108)	1.335	(0.845-2.111)
22.0-25.0	447	48 (10.7)	1.107	(0.725-1.689)	1.108	(0.726-1.692)
25.0-29.0	367	47 (12.8)	1.353	(0.881-2.077)	1.354	(0.882-2.080)
29.0-35.0	322	46 (14.3)	1.444	(0.934-2.232)	1.446	(0.935-2.236)
35.0-42.0	422	63 (14.9)	1.518	(1.012-2.275)	1.518	(1.012-2.277)
42.0-53.0	444	89 (20.0)	2.061	(1.401-3.031)	2.063	(1.401-3.037)
53.0-75.0	534	114 (21.3)	2.145	(1.475-3.119)	2.145	(1.472-3.126)
75.0~	831	209 (25.2)	2.545	(1.784-3.631)	2.539	(1.763-3.657)

* adjusted for age, BMI, smoking status, drinking frequency and exercise frequency

† adjusted for age, BMI, smoking status, drinking frequency, exercise frequency and ALT

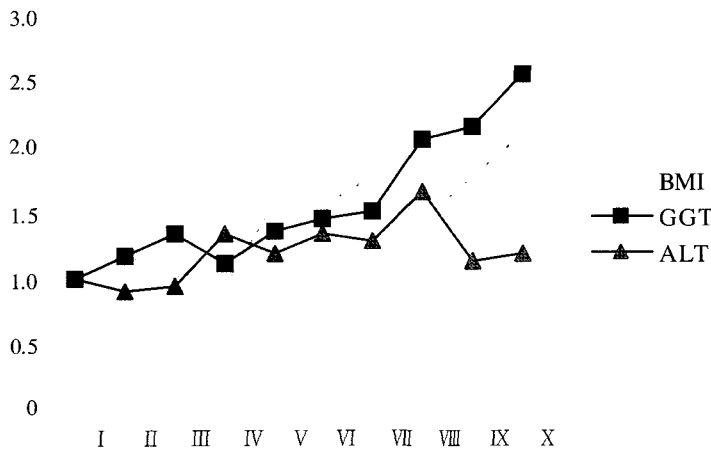


Figure 1. Adjusted relative risks(aRR) according to GGT, BMI and ALT levels.

* group I : 0-10%ile, II : 10-20%ile, III: 20-30%ile, IV: 30-40%ile, V : 40-50%ile, VI: 50-60%ile, VII: 60-70%ile, VIII: 70-80%ile, IX: 80-90%ile, X: 90-100%ile

† adjusted for age, smoking status, drinking frequency, regular exercise frequency, GGT, ALT and BMI

‡ each adjusted RRs for GGT, BMI and ALT was calculated by categorizing these variables into 10 groups

이와 더불어 임상적으로는 ‘관리지표’로 활용 가능함을 보여주었다.

달리 말하자면 Table 3과 Figure 1의 결과를 통해서 혈중 감마지티피의 상승이 향후 당뇨병전단계 및 당뇨병의 발생과 연관이 있을 수 있음을 알 수 있으며, 특히 Table 4의 결과는 혈중 감마지티피의 상승으로 초래된 위험도가 향후 혈중 감마지티피의 변동으로 달라질 수 있음을 보여준다.

하지만 Table 4의 결과만으로는 혈중 감마지티피의 감소로 인해 위험도가 낮아지는 지에 대한 인과관계를 알 수는 없다. 다만 결과를 Table로 제시하지는 않았으나 혈중 감마지티피의 기저치 35 IU/L를 기준으로 분류한 후 각각 분석한 결과에서 혈중 감마지티피의 변동에 따른 위험도의 차이는 35 IU/L 이상인 군에서만 나타났다. 이러한 결과는 혈중 감마지티피의 상승으로 인해 초래된 위험도가 향후 혈중

감마지티피의 감소 또는 이의 감소를 유발하는 요인들에 의해서 상쇄될 수 있음을 의미하는 것으로 해석할 수 있다. 반면 혈중 감마지티피가 35 IU/L 미만으로 비교적 낮게 유지되는 군에서는 혈중 감마지티피의 변동 자체가 위험도에 별 영향을 미치지 않는다고 해석할 수 있다. 혈중 감마지티피가 인체 내 산소성 스트레스의 반영 지표라는 사실들이 확인되고 있기에 이러한 결과는 더욱 의미가 있다.

혈중 감마지티피가 단순히 간세포 손상이나 음주 혹은 비만을 반영하는 지표일 뿐만이 아니라 인체 내 부하되는 전반적인 산소성 스트레스를 반영한다는 연구결과들이 있었고 [11], 기존의 여러 역학적 연구결과들은 이러한 사실을 뒷받침하고 있다 [3,6,15,16,19].

일반적으로 혈중 감마지티피는 간세포 손상의 지표로서 음주, 비만 그리고 각종

간담도계 질환에 의해 상승한다고 알려져 있으나 [2], 한편으로 혈중 감마지티피를 단순히 간세포 손상의 지표로서만 해석할 수는 없다고 지적되었으며 여러 연구들에서 간세포 손상과는 별로 연관이 없는 요인들과 혈중 감마지티피 상승과의 연관성이 확인되고 있다. 즉, 운동부족 및 흡연과 같은 좋지 않은 생활 습관, 그리고 고혈압, 당뇨병, 지질대사 이상 등의 만성질환들이 혈중 감마지티피의 상승과 관련이 있다는 결과들이 제시되고 있다 [5,7,10,15,16,20].

혈중 감마지티피의 상승과 향후 당뇨병전단계 및 당뇨병의 발생과의 상호 관련성은 ‘산소성 스트레스 (oxidative stress)’ 개념으로 설명되고 있다. 혈중 감마지티피는 간세포 손상의 반영지표인 AST, ALT와는 다르게 음주에 의해 민감하게 상승하며 흡연과 운동 부족, 연령 등에 의해서도 영향을 받는데 [5,7,8,10], 이와 같은 요인들은 모두 체내 산소성 스트레스를 유발하는 원인이 되는 것들이다 [21,22]. 따라서 여러 요인들에 의한 체내 산소성 스트레스의 부하는 혈중 감마지티피의 상승의 현상으로 이어진다고 추정할 수 있다. 이 같은 가설은 무엇보다도 체내 항산화 상태를 반영하는 지표들이 혈중 감마지티피의 수준과 직접적으로 연관성이 있음이 확인되면서 설득력을 얻고 있다 [11].

당뇨전단계 및 당뇨병의 발생 과정에 산소성 스트레스가 관여한다는 것은 비교적 잘 알려져 있으며 산소성 스트레스는 당뇨병의 발생과 진행 뿐만 아니라 고혈압, 고지혈증, 동맥경화 등 기타 만성질환의 발생 및 진행에 매우 중요한 기전으로 설명되고 있다 [13,15,23,24].

따라서 혈중 감마지티피가 체내 산소성 스트레스 부하의 반영 지표라면 혈중 감마지티피의 상승이 향후 당뇨병전단계 및 당뇨병의 발생과 관련성이 있을 수 있다.

당뇨병은 고혈압과 고지혈증과 더불어 잘 알려져 있는 심혈관계 질환의 위험요인이며 전 세계적으로 일반 인구 집단에 있어서 커다란 건강 위협으로 대두하고 있다 [25]. 당뇨병은 우리나라에서도 커다란 공중 보건학적 문제로 부각되고 있다. 우리 사회는 현재 급속한 고령화를 경험하고 있는데 이미 지난 2000년 65세 이상 인구가 총인구의 7.2%에 달하여 ‘고령화

사회'에 진입한 가운데 오는 2019년에는 고령사회에 진입하고 2026에는 초고령사회에 도달할 것으로 예견되고 있다 [26]. 이러한 고령화와 더불어 전반적인 서구화된 생활양식으로의 변화로 인하여 당뇨병의 유병률 및 당뇨병으로 인한 사망은 최근 급격히 증가되고 있는데 현재 60세 이상 인구 중 약 9-12% 정도에서부터 22%까지 이른다고 알려지고 있다 [26,27]. 따라서 향후 우리 사회의 당뇨병으로 인한 사회·경제적 부담을 경감시키기 위해서는 하루 속히 일반인구 집단을 대상으로 하는 건강 증진 및 당뇨병 예방 사업이 본격적으로 추진되어야 할 필요성이 있다.

당뇨병을 조기에 선별하는 것과 더불어 예방이 무엇보다도 중요한데 당뇨병의 예방을 위해서는 우선 일반적으로 '당뇨전단계'로 알려져 있는 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG)와 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)를 예방하기 위한 노력이 선행되어야 한다. 공복혈당장애와 내당능장애는 당뇨병 발생의 독립적인 위험요인일 뿐만이 아니라 이미 당뇨전단계 상태에서 심혈관계 질환의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다 [28-33].

일반 인구 집단을 대상으로 하는 보건 사업은 효율적으로 시행되기가 매우 어려우며 많은 비용이 소요되는 반면 그 효과를 추산하기도 쉬운 일이 아니다. 따라서 이미 일반 인구를 대상으로 폭넓게 검사되고 있는 혈중 감마지티피를 보조적인 관리 지표의 하나로서 활용할 수 있다면 당뇨병 예방 사업에서 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

현재 우리나라에서는 전국적인 차원에서 주기적인 건강검진이 시행되고 있고 혈중 감마지티피도 이에 포함되어 있으나, 실질적으로는 밝혀지고 있는 임상적인 유용성에 비해 적절히 해석되어 지지 못하고 있는 실정이다. Table 4에서 나타난 결과에서 보듯이 비록 기저치 혈중 감마지티피의 상승 자체가 위험요인일 수 있지만 향후 이를 조절하여 낮추거나 정상화한다면 위험도는 낮아질 가능성이 있다. 이는 혈중 감마지티피를 이용하여 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생을 예측할 수 있으며 동시에 이들 질환의 예방전략 수립에 이를 활용할 수 있음을 보여주는 것이다. 따라

Table 4. Adjusted relative risks(aRR) for incidence of impaired fasting glucose(IFG) or DM according to GGT levels change for 2 years

GGT change (%)	Total number	Incident number (%)	aRR ^{*,†}	95% CI [†]
<-20	913	146 (15.9)	1.000	.
-20~-10	547	78 (14.3)	1.045	(0.766-1.424)
-10~0	548	80 (14.6)	1.092	(0.804-1.482)
0~10	707	107 (15.1)	1.334	(1.002-1.776)
10~20	444	84 (18.9)	1.613	(1.183-2.199)
>20	1362	221 (16.2)	1.399	(1.092-1.794)

* adjusted for age, BMI, smoking status, drinking frequency, exercise frequency, ALT and baseline GGT
 † in comparison with the decreased group of GGT level over 20% for 2 years

서 혈중 감마지티피를 일반 인구를 대상으로 하는 공중 보건 사업에서 하나의 예측 및 관리지표로서 활용할 수 있는 가능성이 있다고 판단된다.

본 연구의 결과로 볼 때 현재의 건강검진시 참조하는 정상 범위는 당뇨병과 같은 만성질환을 예방·관리하기에는 부적절하게 높은 수준으로서 보다 낮게 조정될 필요가 있다. 현재 건강 검진에서 혈중 감마지티피의 수준을 남성에서는 77 IU/L까지 '정상'으로 분류하고 있는데 Table 3에서 혈중 감마지티피가 42 IU/L 수준일 때 비교군에 비해서 질환 발생 위험도가 2배 이상 증가함을 알 수 있다. 물론 현재 건강 검진에서 혈중 감마지티피는 당뇨병 발생 예측을 위해서 포함된 것은 아니며 '간장 질환'의 조기 진단 목적으로 이용되고 있다. 하지만 체질량지수나 ALT와 같은 항목들도 실질적으로는 하나의 '관리지표'로 이용되고 있다는 점을 감안하면 혈중 감마지티피의 공중보건학적 유용성을 검토하여 활용도를 높일 필요가 있다고 판단된다.

본 연구의 제한점으로는 우선 공복혈당의 단일 측정으로 인한 오분류 비뒤림(misclassification bias)과 추적기간이 상대적으로 짧다는 사실을 지적할 수 있다. 하지만 공복혈당의 단일 측정으로 인한 공복혈당장애 및 당뇨병 진단의 부정확성은 소위 비차별적(non-differential) 비뒤림에 해당되므로 본 연구에서 확인된 결과들의 관련성을 오히려 낮게 평가하도록 작용하였을(toward to null) 가능성이 크다. 따라서 공복혈당장애 및 당뇨병의 진단을 보다 엄밀히 하여 연구를 수행한다면 더욱 뚜렷한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 그리고 2년 동안의 기간은 당뇨병의 발생을 평가하기에는 다소 짧은 것이 사실이지만 공복혈당장애는 당뇨전단계의 하

나로서 당뇨병 발생으로 연결되는 과정에 있는 상태이므로 본 연구에서와 같이 당뇨전단계에 초점을 두는 경우에서는 2년이라는 기간이 불충분하지는 않다고 판단한다. 더욱이 짧은 추적 기간 역시 비차별적인 오분류 비뒤림과 같이 연구 결과의 관련성을 낮게 평가하도록 하므로 단일 추적 기간이 길어진다면 본 연구 결과의 관련성도 더욱 명확하게 나타날 것이다.

혈중 감마지티피의 변화 양상에 따른 상대 위험도 분석에서 음주, 흡연, 체질량지수, 운동 등의 변화 양상을 동시에 고려하지 못한 제한점이 있다. 이러한 제한점 때문에 혈중 감마지티피를 '과체중과 좋지 않은 생활습관들을 반영하는 지표'로는 볼 수 있으나 과연 혈중 감마지티피의 상승 자체가 당뇨전단계 및 당뇨병 발생에 있어서 '독립적인 위험인자'라는 결론을 도출하는 데는 한계가 있다.

하지만 이러한 제한점들에도 불구하고 본 연구를 통해서 혈중 감마지티피의 상승이 향후 공복혈당장애 및 당뇨병 발생과 밀접한 연관이 있음을 확인하였고 현재 건강검진에서 폭넓게 시행되고 있는 혈중 감마지티피를 하나의 '예측 및 관리 지표'로 활용한다면 공중보건학적으로 당뇨전단계 및 당뇨병의 조기 발견·예방에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 판단한다.

요약 및 결론

본 연구에서는 혈중 감마지티피의 상승이 당뇨전단계 및 당뇨병의 발생을 민감하게 예측하는 지표인지를 확인하였고, 이를 바탕으로 혈중 감마지티피의 공중 보건학적 유용성을 살펴보았다.

본 연구의 결과로 비교적 낮은 수준의 혈중 감마지티피 상승에서도 향후 당뇨전단

계 및 당뇨병의 발생이 증가될 수 있다는 사실을 알 수 있었다. 혈중 감마지티피를 활용한다면 당뇨병의 예방 및 조기 발견을 위한 공중 보건 전략을 수립하는 데 많은 도움이 될 수 있을 것이라고 기대한다.

참고문헌

- Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38(4): 263-355
- Yi KN, Kwon OH. Clinical Pathology File, 3rd Ed. Seoul, Eui-Hak Publishing & Printing Co; 2000. p. 367-370 (Korean)
- Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142(7): 699-708
- 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* 1996; 12(1): 71-76
- 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* 1996; 33(6): 530-535
- 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* 2002; 35(2): 169-174 (Korean)
- Kim SH, Lee JN, Hong YC. Effect of commuting time on male workers' serum gamma-glutamyltransferase level. *Korea J Occup Environ Med* 2002; 14(4): 418-425 (Korean)
- 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* 2003; 45(5): 293-299
- Stranges S, Dom JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinara E, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004; 39(3): 754-763
- Shin JY, Kim YK, Park SG, Lee JN, Kim HC, Lee JH, Hong YC. The clinical importance of an increase in serum gamma-glutamyltransferase concentration. *Korea J Occup Environ Med* 2005; 17(1): 1-9 (Korean)
- Lim JS, Yang JH, Chun BY, Kam S, Jacobs DR Jr, Lee DH. Is serum gammaglutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2004; 37(7): 1018-1023
- Bhatia S, Shukla R, Venkata Madhu S, Kaur Gambhir J, Madhava Prabhu K. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clin Biochem* 2003; 36(7): 557-562
- Atli T, Keven K, Avci A, Kutlay S, Turkcapar N, Varli M, Aras S, Ertug E, Canbolat O. Oxidative stress and antioxidant status in elderly diabetes mellitus and glucose intolerance patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39(3): 269-275
- Delles C, Schneider MP, Oehmer S, Fleischmann I, Fleischmann EF, Schmieder RE. Increased response of renal perfusion to the antioxidant vitamin C in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10): 2513-2518
- Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003a; 46(3): 359-364
- Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA) study. *Clin Chem* 2003b; 49(8): 1358-1366
- Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *J Intern Med* 2003; 254(3): 287-295
- Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes C care* 2004; 27(6): 1427-1432
- Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E. Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71(6): 405-412
- van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59(8): 713-721
- Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact* 1996; 102(1): 17-36
- Lesgards JF, Durand P, Lassarre M, Stocker P, Lesgards G, Lanteaume A, Prost M, Lehucher-Michel MP. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Health Perspect* 2002; 110(5): 479-486
- Park E, Kang MH. Smoking and high plasma triglyceride levels as risk factors for oxidative DNA damage in the Korean population. *Ann Nutr Metab* 2004; 48(1): 36-42
- Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1031: 204-213
- World Health Organization(WHO). Diabetes Programme. Available from: URL: <http://www.who.int/diabetes/en/>
- The Korea Geriatrics Society. Textbook of Geriatric Medicine, 2nd Ed. Seoul, Medical Publishing Co; 2005. p. 774-784 (Korean)
- Korea National Statistical Office. Statistics information system. Mortality statistics(1983-2004). Available from: <http://wwwsearch.nso.go.kr>
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86(9): 897-902
- Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Imperatore G, Narayan KM. Impaired fasting glucose and risk of diabetes in Taiwan: follow-up over 3 years. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60(3): 177-182
- Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2910-2914
- Heldgaard PE, Olivarius Nde F, Hindsberger C, Henriksen JE. Impaired fasting glycemia resembles impaired glucose tolerance with regard to cardiovascular risk factors: population-based, cross-sectional study of risk factors for cardiovascular disease. *Diabet Med* 2004; 21(4): 303-304
- Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Stenlund H, Gareeboo H, Alberti KG, Shaw J. High incident of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *J Intern Med* 2004; 256(1): 37-47
- Wang JJ, Yuan SY, Zhu LX, Fu HJ, Li HB, Hu G, Tuomilehto J. Effects of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on predicting incident type 2 diabetes in a Chinese population with high post-prandial glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(2): 183-191