

혈청 Gamma-Glutamyltransferase에 따른 복부비만과 제2형 당뇨병간의 관련성: Korean Genome and Epidemiology Study

신지연, 황준현, 정진영¹⁾, 김성희²⁾, 문재동³⁾, 노상철⁴⁾, 김영욱⁵⁾, 김양호⁶⁾, 임중환⁷⁾, 주영수⁸⁾, 홍영습⁹⁾, 하은희¹⁰⁾, 이용환¹¹⁾, 이덕희, 김동현^{1,12)}

경북대학교 의학전문대학원 예방의학교실, 한림대학교 임상역학연구소¹⁾, 대구카톨릭대학교병원 가정의학과²⁾, 전남대학교 의학전문대학원 산업의학과³⁾, 단국대학교 의과대학 산업의학교실⁴⁾, 마산 삼성병원 산업의학과⁵⁾, 울산대학교 의과대학 산업·환경의학교실⁶⁾, 인하대학교 의학전문대학원 사회의학교실⁷⁾, 한림대학교성심병원 산업의학과⁸⁾, 동아대학교 의과대학 예방의학교실⁹⁾, 이화여자대학교 의학전문대학원 예방의학교실¹⁰⁾, 고신대학교 의과대학 예방의학교실¹¹⁾, 한림대학교 의과대학 사회의학교실¹²⁾

The Association of Central Obesity with Type 2 Diabetes among Koreans according to the Serum Gamma-Glutamyltransferase Level: Korean Genome and Epidemiology Study

Ji-Yeon Shin, Jun-Hyun Hwang, Jin-Young Jeong¹⁾, Sung-Hi Kim²⁾, Jai-Dong Moon³⁾, Sang-Chul Roh⁴⁾, Young-Wook Kim⁵⁾, Yangho Kim⁶⁾, Jong-Han Leem⁷⁾, Young-Su Ju⁸⁾, Young-Seoub Hong⁹⁾, Eun-Hee Ha¹⁰⁾, Yong-Hwan Lee¹¹⁾, Duk-Hee Lee, Dong-Hyun Kim^{1,12)}

Department of Preventive Medicine, Kyungpook National University School of Medicine; Hallym Research Institute of Clinical Epidemiology, Hallym University College of Medicine¹⁾; Department of Family Medicine, Daegu Catholic University Hospital²⁾; Department of Occupational and Environmental Medicine, Chonnam National University College of Medicine³⁾; Department of Occupational and Environmental Medicine College of Medicine, Dankook University⁴⁾; Department of Occupational and Environmental Medicine, Masan Samsung Hospital⁵⁾; Department of Occupational and Environmental Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine⁶⁾; Department of Social · Medicine, Inha University School of Medicine⁷⁾; Department of Occupational and Environmental Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital⁸⁾; Department of Preventive Medicine, Dong-A University College of Medicine⁹⁾; Department of Preventive Medicine, Ewha Womans University Medical School, Department of Social and Preventive Medicine¹⁰⁾; Department of Preventive Medicine, Kosin University College of Medicine¹¹⁾; Department of Social and Preventive Medicine, Hallym University College of Medicine¹²⁾

Objectives : This cross-sectional study was performed to examine if the serum gamma-glutamyltransferase (GGT) level that is within its normal range is associated with the risk of type 2 diabetes and if the association between the waist hip ratio (WHR) and type 2 diabetes is different depending on the serum GGT levels.

Methods : The study subjects were 23,436 persons aged 40 years or older and who participated in regular health check-ups at 11 hospitals (males: 5,821, females: 17,615). The gender-specific quintiles of the serum GGT and WHR were used to examine the associations with type 2 diabetes.

Results : The serum GGT levels within their normal range were positively associated with type 2 diabetes only in women. The adjusted odds ratios (ORs) were 1.0, 1.0, 1.4, 2.1, and 2.5 according to the quintiles of the serum GGT ($p_{\text{trend}} < 0.01$). The WHR was more strongly associated with the prevalence of diabetes among the women with a high-normal serum GGT level as compared with those with a low-normal serum GGT level (p for interaction = 0.02). For example, the adjusted ORs for women with a low normal serum GGT level were 1.0, 1.2, 1.5, 2.2, and 2.4 according

to the quintiles of the WHR, while those figures were 1.0, 2.4, 3.6, 5.0, and 8.3 among the women with a high normal serum GGT level. However, in men, the serum GGT was very weakly associated with type 2 diabetes and the association between the WHR and type 2 diabetes was not different depending on the serum GGT level.

Conclusions : Serum GGT within its normal range was positively associated with type 2 diabetes, and central obesity was more strongly associated with the prevalence of type 2 diabetes when the serum GGT level was high-normal. However, these associations were observed only in women, which is different from the previous findings. The stronger relation between central obesity and type 2 diabetes among women with a high-normal serum GGT level can be useful for selecting a group that is at high risk for type 2 diabetes regardless of whatever the underlying mechanism is.

J Prev Med Public Health 2009;42(6):386-391

Key words : Blood glucose, Gamma-glutamyltransferase, Gender, Obesity, Type 2 diabetes mellitus

서론

비정상적으로 상승된 혈청 gamma-glutamyltransferase (GGT)는 주로 과도한 알코올 섭취나 간담도계 질환을 나타내는 지표로서 임상이나 역학연구에서 널리 사용되고 있는 간효소이다. 그러나 최근 일반 인구집단에서 혈청 GGT가 정상범위내에서 다양한 심혈관계 질환 위험인자들과 용량-반응관계를 보였으며 [1-5], 전향성 코호트 연구에서도 음주와 독립적으로 향후 관상동맥질환, 고혈압, 뇌졸중, 제 2형 당뇨병 등의 발생 위험을 예측하였다 [4-14]. 여러 가지 질병들 중에서도 특히 향후 제 2형 당뇨병 발생 위험과 매우 강한 용량-반응관계가 있었는데 이는 생리학범위내에서 혈청 GGT 증가에 관여할 수 있는 어떠한 요인들이 제 2형 당뇨병의 발생기전과 밀접한 관련성이 있을 가능성이 있음을 시사한다 [4,5,7,8,10,12,13].

한편 비만은 제 2형 당뇨병의 잘 알려진 원인으로 현재 당뇨병 발생률의 증가에는 유전적인 요인과 함께 비만인구의 증가가 가장 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다 [15,16]. 그러나 흥미롭게도 최근 발표된 몇몇 역학 연구들에서 비만이 혈청 GGT가 높은 정상군에서만 제 2형 당뇨병과 강한 관련성을 보였고, 낮은 정상군에서는 관련성이 없거나 약하게 나타난 것으로 보고된 바 있다 [4,5,12,17]. 비록 대부분 통계적 유의성을 확보하는 데는 실패하였으나 이러한 연구 결과가 참이라면 이는 비만만으로는 제 2형 당뇨병이 발생하기에 충분하지 않을 가능성이 있음을 의미하며 [17], 비만자 중 혈청 GGT가 높은 사람들을 대상으로 집중적인 관리를 시행할 경우 제 2형 당뇨병에 대한 보다 효과적인 예방대책을 수립할 수 있음을 의미한다.

그러나 현재까지 보고된 연구들에서 관찰된 교호작용은 주로 비만도가 심한 서양인들을 대상으로 시행되었으며 [4,12,17] 비만의 정도가 다른 동양인들을 대상으로 한 연구나 여자들을 대상으로 한 연구는 드물었다. 여자는 남자와 비교하여 혈청 GGT의 수치가 낮고 [2,4], 혈청

GGT와 체질량지수(body mass index, BMI)와의 관련성이 약한 것으로 [2] 보고되고 있기 때문에, 여자에서 비만과 혈청 GGT와의 교호작용은 남자와 다를 가능성이 있을 것으로 예상된다.

따라서 본 연구에서는 비만 정도가 낮은 우리나라 사람들을 대상으로 정상범위 내 혈청 GGT와 제 2형 당뇨병 유병률의 관련성을 평가하고, 비만과 제 2형 당뇨병 유병률의 관련성이 정상범위 내의 혈청 GGT 수치에 따라서 어떻게 달라지는가를 분석하고자 하였다. 일반적으로 복부 비만은 전반적인 비만 정도를 나타내는 BMI에 비하여 제 2형 당뇨병 혹은 대사증후군의 발생에 더 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있고, 특히 아시아인들은 BMI가 복부비만을 잘 반영하지 못하는 것으로 보고되고 있으므로 [18,19] 본 연구에서는 비만지표로 허리-엉덩이둘레비(waist hip ratio, WHR)를 사용하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 한국인의 주요 만성질환과 연관된 유전적, 환경적 요인 규명을 위하여 질병관리본부가 2001년부터 수행중인 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)의 일환으로, 본 연구의 대상은 2004년 11월부터 2007년 12월까지 전국 11개 병원에 성인병 검진을 받기 위해 내원한 40세 이상 성인들 중 연구에 참여하기로 동의한 31,303명(남자 10,062명, 여자 21,241명)이었다. 이들 중 혈청 GGT, 공복혈당, 신체계측, 음주력, 흡연력, 당뇨과거력에 결측치를 가지는 자료는 제외하였으며, 혈청 GGT 수치가 50 U/L 이상인 경우와 공복 혈당이 60 mg/dL 미만인 경우도 제외하여 최종 분석 대상자는 23,436명(남성 5,821명, 여성 17,615명)이었다.

2. 조사 방법

매년 1회 자료수집과 관련하여 표준화 교육을 받은 조사원들이 연구 대상자의 일반적 특성 및 건강행태에 대하여 구조

화된 설문지를 이용하여 면접조사를 시행하였으며 표준화된 지침서에 따라서 신체계측을 시행하였다. 신장은 발뒤꿈치와 후두부가 닿은 상태에서 정면을 보게 한 후 0.1 cm 단위까지 측정하였으며, 체중은 가벼운 옷만을 걸친 상태에서 표준 계측기로 0.1 kg 단위까지 측정하였다. 허리둘레는 피검자가 양발을 모으고 곧게 선 자세에서 측정자가 피검자의 정면에 서서 줄자를 피검자의 갈비뼈와 장골능상부 사이의 자연적인 허리몸통의 제일 좁은 부분에 감은 다음 호기 마지막 단계에서 피부를 눌러지 않도록 측정하였고, 엉덩이둘레는 엉덩이의 가장 뒤쪽으로 나온 부분에서 피검자의 엉덩이의 가장 넓은 부위를 줄자가 수평이 되도록 하여 측정하였다.

흡연은 비흡연, 과거흡연, 현재흡연으로 분류하였고, 과거흡연과 현재흡연의 경우 구체적인 흡연 기간과 흡연량을 물어 총 흡연량(pack-year)을 계산하였다. 음주는 비음주, 과거음주, 현재음주로 분류하였으며, 현재음주의 경우 현재까지 음주기간과 7종류의 술(막걸리, 정종, 포도주, 소주, 맥주, 양주, 기타)에 대한 지난 1년 동안의 평균 음주횟수 및 1회 음주시 평균량을 질문하였다.

혈액 채취는 8시간 이상의 공복상태를 유지하게 한 후 시행하였다. 본 연구에 이용된 임상검사치인 혈청 GGT와 공복혈당은 대상자가 모집된 전국 11개 병원 자체의 진단검사의학과에서 자동화된 기기를 이용하여 시행되었으며 모든 참여병원은 대한임상검사정도관리협회의 정기적인 정도관리진단을 받고 있다.

3. 분석 방법

모든 분석은 남녀를 층화하여 시행하였다. 연구대상자들의 혈청 GGT수치와 WHR는 남녀별로 각각 오분위수(quintile, Q)를 이용하여 다섯 그룹으로 범주화하였다. 혈청 GGT의 오분위 절단 수치는 남자 17, 22, 28, 36 U/L, 여자 11, 13, 16, 21 U/L 였으며, WHR의 오분위 절단 수치는 남자 0.84, 0.87, 0.90, 0.93, 여자 0.78, 0.81, 0.84, 0.88이었다. 제 2형 당뇨병의 정의는 공복

혈당치가 126 mg/dL 이상이거나 현재 치료중인 사람으로 하였다.

먼저 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 혈청 GGT 오분위수와 제 2형 당뇨병 유병률간의 관련성을 평가한 다음, 혈청 GGT를 낮은 정상군(첫번째 오분위수+두번째 오분위수)과 높은 정상군(세번째 오분위수 이상)으로 나누어서 각 군에서 WHR와 제 2형 당뇨병 유병률간의 관련성을 분석하였다. 그리고 일반선형모형을 이용하여 WHR와 공복 혈당간의 관련성을 혈청 GGT 오분위수 각각에 대해 층화하여 분석하였다. 모든 분석에서 연령, 흡연(pack-year), 음주량(g/day)을 보정하였고, 혈청 GGT와 제 2형 당뇨병간의 관련성을 분석할 때에는 추가적으로 WHR를 보정하였다. 모든 통계분석은 SAS ver. 9.1 (SAS Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 시행하였으며 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

남자의 평균 나이는 54.8세, 여자의 평균 나이는 51.3세였다. 현재 흡연자 비율은 남자 27.6%, 여자 1.8% 였고, 현재 음주자 비율은 남자 66.2%, 여자 28.0%로 성별에 따라 흡연과 음주 습관에 많은 차이를 보였다. 비만도의 경우 평균 WHR는 남자 0.88, 여자 0.83이었으며 평균 BMI는 남자 24.1 kg/m², 여자 23.5 kg/m²로 전반적으로 남자의 비만정도가 높았다. 평균 혈청 GGT치도 남자 26.1 U/L, 여자 16.2 U/L로 남자에 서 높았다 (Table 1).

Table 2는 정상 범위 내의 혈청 GGT 오분위수와 제 2형 당뇨병 유병률간의 관련성을 보여준다. 혈청 GGT 수치가 가장 낮은 군(Q1)을 기준으로 하였을 때 남자에서는 혈청 GGT가 증가함에 따라 그 비차비가 각각 0.9, 0.9, 1.2, 1.3 (p for trend=0.03)으로 통계적 유의성은 있었으나 그 관련성의 크기는 매우 약하였다. 그러나 여자에서의 비차비는 각각 1.0, 1.4, 2.1, 2.5 (p for trend<0.01)로 나타나 혈청 GGT치가 증가함에 따라 당뇨병의 유병률이 증가하는 양상이 뚜렷하게 나타났다. 혈청 GGT에 따른 공복혈당치의 경우 남녀 모두에서

Table 1. Characteristics of study participants

Variables	Men (n=5,821)	Women (n=17,615)	p-value*
Age (yr)	54.8±8.9	51.3±7.7	<0.01
Smoking (%)			
Non-smoker	1,947 (33.5)	17,150 (97.4)	<0.01
Ex-smoker	2,267 (39.0)	141 (0.8)	
Current-smoker	1,607 (27.6)	324 (1.8)	
Alcohol intake (%)			
Non-drinker	1,472 (25.3)	12,241 (69.5)	<0.01
Ex-drinker	498 (8.6)	445 (2.5)	
Current-drinker	3,851 (66.2)	4,929 (28.0)	
Waist hip ratio	0.88±0.05	0.83±0.06	<0.01
Body mass index (kg/m ²)	24.1±2.6	23.5±2.8	<0.01
Gamma-glutamyltransferase (U/L)	26.1±10.3	16.2±7.8	<0.01

Values are mean ± SD or prevalence.
* Statistical analysis by t-test or Chi-square test.

Table 2. Odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) of prevalent diabetes associated with quintiles (Q) of serum gamma-glutamyltransferase in men and women

	Quintiles of serum GGT					p trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Men	(<11 U/L)	(17-21 U/L)	(22-27 U/L)	(28-35 U/L)	(≥36 U/L)	
Prevalence (%)	8.2	8.2	8.1	10.0	10.8	
Odds ratio (95% CI)						
Model 1	Reference	1.0 (0.7-1.3)	1.0 (0.7-1.3)	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.0-1.8)	<0.01
Model 2	Reference	1.0 (0.8-1.4)	1.1 (0.8-1.4)	1.4 (1.0-1.8)	1.5 (1.1-2.1)	<0.01
Model 3	Reference	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.8-1.6)	1.3 (1.0-1.7)	0.03
Women	(<11 U/L)	(11-12 U/L)	(13-15 U/L)	(16-20 U/L)	(≥21 U/L)	
Prevalence (%)	2.0	2.3	3.7	6.2	8.4	
Odds ratio (95% CI)						
Model 1	Reference	1.2 (0.8-1.6)	1.9 (1.4-2.5)	3.3 (2.5-4.3)	4.6 (3.5-5.9)	<0.01
Model 2	Reference	1.0 (0.7-1.5)	1.6 (1.2-2.1)	2.5 (1.9-3.3)	3.3 (2.5-4.3)	<0.01
Model 3	Reference	1.0 (0.7-1.3)	1.4 (1.0-1.9)	2.1 (1.6-2.7)	2.5 (1.9-3.3)	<0.01

model 1: crude odds ratio, Model 2: adjusted for age (yr), smoking (pack-yr), and alcohol intake (g/day), Model 3: adjusted for the same variables as in model 2 plus waist hip ratio.

혈청 GGT치가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 증가하는 양상을 보였으며 제 2형 당뇨병 유병률과 유사하게 남자에 비하여 여자에서 증가의 추세가 보다 뚜렷하였다(data not shown).

남자에서는 WHR와 제 2형 당뇨병 유병률간의 관련성이 혈청 GGT의 수준에 따라 차이가 없었다 (Table 3). 그러나 여자에서는 혈청 GGT가 낮은 정상군에 비하여 높은 정상군에서 WHR과 당뇨병 유병률 사이에 더 강한 용량-반응 관계가 나타났으며, 혈청 GGT와 WHR간의 교호작용은 통계적으로 유의하였다(p for interaction =0.02). 즉, 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 WHR이 높아짐에 따라 비차비가 1, 1.2, 1.5, 2.2, 2.4로 증가하는데 비하여 혈청 GGT가 높은 정상군에서는 비차비가 1, 2.4, 3.6, 5.0, 8.3으로 훨씬 더 강력하게 증가하는 양상을 보여주었다.

혈청 GGT를 오분위수로 나눈 상태에서 WHR와 공복혈당간의 관련성을 평가하였

을 때도 여자에서만 혈청 GGT수치가 높아 질수록 WHR와 공복혈당치간의 용량-반응이 증가하는 경향을 보였다 (p for interaction <0.01)(Figure 1). 특히, 혈청 GGT치가 가장 낮은 군에서는 WHR이 증가해도 공복혈당은 거의 증가하지 않았으며 WHR이 가장 낮으면서 GGT가 가장 높은 군의 공복혈당 수치(90.9 mg/dl)가 WHR이 가장 높으면서 GGT가 가장 낮은 군의 공복혈당수치(88.8 mg/dl)보다 높게 나타났다.

한편 WHR 대신 BMI 혹은 허리둘레를 각각 비만지표로 하여 위의 모든 분석들을 반복하였을 때도 유사한 결과를 보여주었다(data not shown).

고 찰

본 연구 결과 여자에서는 정상 범위 내의 혈청 GGT가 높을수록 제 2형 당뇨병 유병률이 높아지는 관련성이 뚜렷하게 관찰되어 GGT와 제 2형 당뇨병 발생과의 관련성

Table 3. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals (CIs) of prevalent diabetes by quintiles (Q) of waist hip ratio after stratification by categories of serum gamma-glutamyltransferase (GGT) in men and women

Categories of serum GGT	Quintiles of waist hip ratio					p-trend	p-interaction
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5		
Men	(<0.84)	(0.84-0.86)	(0.87-0.89)	(0.90-0.92)	(≥0.93)		
Low-normal GGT (<22 U/L)						<0.01	0.95
Case/no.of participants	25/628	35/495	32/450	53/405	44/335		
Prevalence (%)	3.98	7.07	7.11	13.09	13.13		
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.7 (1.0-2.9)	1.7 (1.0-2.8)	3.0 (1.8-5.0)	2.4 (1.4-4.1)		
High-normal GGT (≥22 U/L)						<0.01	
Case/no.of participants	29/537	46/665	57/711	73/762	130/833		
Prevalence (%)	5.40	6.92	8.02	9.58	15.61		
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.3 (0.8-2.1)	1.5 (0.9-2.3)	1.7 (1.1-2.6)	2.6 (1.7-4.0)		
Women	(<0.78)	(0.78-0.80)	(0.81-0.83)	(0.84-0.87)	(≥0.88)		
Low-normal GGT (<13 U/L)						<0.01	0.02
Case/no. of participants	18/1810	22/1574	27/1345	37/1111	36/797		
Prevalence (%)	0.99	1.40	2.01	3.33	4.52		
Adjusted OR (95% CI)	Reference	1.2 (0.6-2.3)	1.5 (0.8-2.8)	2.2 (1.2-4.0)	2.4 (1.3-4.4)		
High-normal GGT (≥13 U/L)						<0.01	
Case/no. of participants	18/1723	55/1978	96/2138	162/2417	334/2722		
Prevalence (%)	1.04	2.78	4.49	6.70	12.27		
Adjusted OR (95% CI)	Reference	2.4 (1.4-4.1)	3.6 (2.2-6.0)	5.0 (3.0-8.1)	8.3 (5.1-13.6)		

Adjusted for age (yr), smoking (pack-yr), and alcohol intake (g/day).

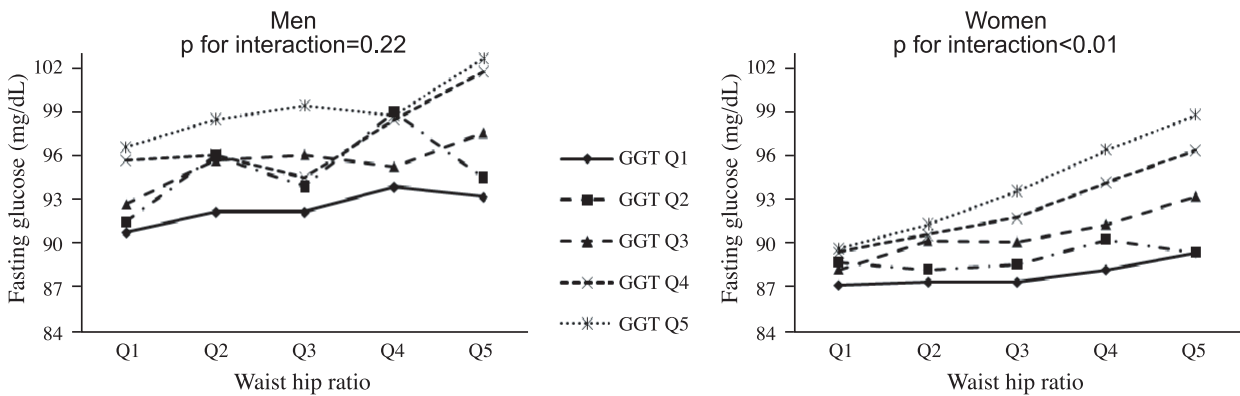


Figure 1. Adjusted means of fasting glucose in men and women by quintiles(Q) of waist hip ratio and quintiles of serum gamma-glutamyltransferase (GGT). Adjusted for age (yr), smoking (pack-yr), and alcohol intake (g/day).

을 보고한 기존의 전향적 코호트 연구들과 일치되는 소견으로 볼 수 있었다 [4,5, 7,8,10,12,13]. 그러나 남자에서는 매우 약한 관련성만이 관찰되어 이전의 연구결과와는 차이가 있었다. 이전의 코호트 연구에서는 남자에서도 정상 범위 내의 혈청 GGT가 제 2형 당뇨병의 발생률을 예측하는 것으로 보고된 바 있으며 [5,7,10,12], 단면연구에서도 유사한 관련성을 보였다 [20,21]. 따라서 본 연구가 단면연구이기 때문에 남자에서 관련성이 보이지 않았다고 해석하기는 힘들 것으로 보인다.

본 연구에서 가장 흥미로운 연구결과는 여자의 경우 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 비만과 공복혈당 및 제 2형 당뇨병간의 관련성이 거의 없거나 약하게 나타났던 반면, 혈청 GGT가 높은 정상군에서는

뚜렷한 용량-반응관계를 보였다는 점이다. 본 결과와 유사하게, 선행연구에서도 비록 대부분 통계적으로 유의한 수준에 미치지지는 못했지만 혈청 GGT에 따라서 BMI와 제 2형 당뇨병의 발생률 혹은 유병률이 다른 것으로 보고된 바 있다 [4, 5,12,17]. 또한 당뇨 환자를 대상으로 한 단면연구에서는 혈청 GGT가 높은 정상군에서만 BMI와 혈당조절이상 사이에 관련성이 있었다 [22].

혈청 GGT치가 낮은 군에서 비만과 공복혈당간에 거의 관련성을 나타내지 않았다는 점은 단순히 혈청 GGT가 비만과 교호작용을 한다는 것 이상의 의미를 가질 수 있다. 즉, 이 결과는 비만 그 자체만으로는 혈당 이상이 초래되기가 어려움을 시사하는 소견으로 비만이 제 2형 당뇨병의 위험

을 증가시키기 위해서는 비만과 함께 정상범주내의 혈청 GGT 증가가 시사하는 어떠한 다른 요인이 함께 존재하여야 함을 의미한다.

정상범주내의 혈청 GGT가 어떠한 기전으로 제 2형 당뇨병과 관련되어 있는지에 대하여서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 현재 몇 개의 가능한 기전들이 논의되고 있다. 첫째, 혈청 GGT가 단순히 비알콜성지방간의 지표로서 제 2형 당뇨병과 관련성을 보인다는 것이다 [23,24]. 비알콜성지방간은 최근 인슐린 저항성을 야기하는 주요 원인들 중 하나로 간주되고 있다 [24]. 둘째, 산화스트레스는 당뇨병의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있는데 혈청 GGT가 산화스트레스를 나타내는 지표로써 제 2형 당뇨병을 예측

한다는 관점이다 [25,26]. 셋째, 혈청 GGT가 여러 가지 다양한 환경오염물질에 대한 비특이적 지표일 가능성이 있으며 특정 환경오염물질에 대한 간접적 생체 지표로서 제 2형 당뇨병을 예측한다는 주장이 최근에 제기되었다. 특히, 일반인구집단에서 잔류성 유기오염물질(persistent organic pollutants, POPs)의 혈중농도가 높을수록 정상범위내의 혈청 GGT가 상승하였으며 [27] POPs와 제 2형 당뇨병 유병률 사이에 매우 강한 용량-반응관계가 있음이 보고된 바 있다 [28]. POPs는 지방조직 내에 축적되는 수년에서 수십년간의 반감기를 가진 주요한 환경오염물질로서 특히 위 연구결과에서 [28] 혈중 POPs의 농도가 높은 군일수록 비만과 당뇨 사이의 관련성이 높게 나타났으며, POPs 농도가 매우 낮은 사람들의 경우 비만과 당뇨병간에 관련성이 없는 것으로 나타났다. 즉, POPs 농도와 비만간의 교호작용은 혈청 GGT와 비만간의 교호작용과 매우 유사한 형태의 관련성을 보였다. 따라서 기존 연구들과 본 연구 결과를 종합해보면 제 2형 당뇨병 발생에는 비만뿐만 아니라 지방조직에 축적된 POPs와 같은 환경오염물질이 중요한 역할을 할 가능성이 있음을 시사하는 것이라고 해석 가능할 것이다.

본 연구에서 남자에서는 혈청 GGT와 제 2형 당뇨병간에 매우 약한 관련성만을 보였으며 혈청 GGT와 비만간의 교호작용은 관찰되지 않았다. 그러나 선행연구들에서 [4,5,7,12] 여자에서 관찰된 유사한 결과들이 남자에서도 관찰된 것으로 보아 이러한 연구결과는 실제 남녀간의 차이를 반영하는 것이라기 보다는 본 연구대상자에서만 나타난 결과로 추정된다. 가장 중요한 이유로서는 본 연구대상자 남자들의 혈청 GGT의 분포를 생각해보 수 있을 것이다. 즉, 남자의 평균 혈청 GGT는 26.1 U/L로 여자의 16.2 U/L에 비하여 1.5배 정도 높았으며 오분위수로 나누었을 때 첫 번째 절단 수치(17 U/L)가 이미 여자의 세 번째 절단 수치(16 U/L)에 가까웠다. 정상범주 내의 혈청 GGT와 제 2형 당뇨병간의 관련성은 매우 낮은 혈청 GGT에서부터 증가하는 경향이 있으므로 첫 번째 절단수

치가 높아지면 기준군의 유병률이 상승함으로써 원래 관련성의 크기를 희석하게 되는 결과를 초래하게 된다. 또한 여자에서 보여준 교호작용은 주로 혈청 GGT가 매우 낮은 군과 그렇지 않은 군에서 보여준 관련성의 차이이므로 혈청 GGT가 매우 낮은 군의 존재가 교호작용의 평가를 위하여서는 필수적이다. 그러나 본 연구대상자 남자의 경우 이렇게 매우 낮은 혈청 GGT를 가진 사람들의 수가 매우 작았는데 남자의 첫 번째 절단 수치를 여자와 같은 기준인 11 U/L로 적용할 경우 첫 번째 오분위수에 해당하는 남자수는 130명, 당뇨병 유병자수는 13명에 불과하여 비만과의 교호작용의 평가가 불가능하였다. 뿐만 아니라 남자에서는 흡연자와 음주자의 비율이 여자에 비하여 매우 높았으며 음주자들의 일일 알코올 섭취량 평균도 남자에서 훨씬 높았다. 혈청 GGT는 흡연과 음주뿐만 아니라 여러 가지 환경요인에 영향을 받게 되므로 남자의 경우 여자와 비교하여 혈청 GGT가 매우 다양한 요인들에 대한 복합적인 노출의 지표일 가능성이 크다. 즉, 혈청 GGT는 비만조직의 오염물질 외에도 여러 가지 다양한 인자에 의하여 영향을 받는 비특이적 지표이므로 본 연구의 남자에서 혈청 GGT가 지방조직내의 오염물질 노출 정도를 반영하는 지표로서의 가치가 여자에 비해 상대적으로 낮을 가능성이 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 단면연구로서 인과관계 해석시 주의를 요한다. 일반적으로 당뇨병이 진행되면 체중감소가 나타나고, 당뇨로 진단받은 사람들 중에서는 체중감량이나 생활습관개선 등을 통해 질병을 조절하고자 하는 사람이 많기 때문에 이러한 점들이 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 문제점을 고려하여 기존에 당뇨병으로 치료받고 있는 사람을 제외하고 분석을 시행해본 결과 유사한 경향성은 보였으나 환자수의 부족으로 통계적 유의성에 이르지 못하였다. 하지만 몇몇 전향적 연구에서도 이미 본 연구와 유사한 결과가 나왔기 때문에, 인과관계가 정반대일 가능성은 작을 것으로 보인다. 또 다른 제한점

은 임상검사를 한 기관에서 일괄적으로 하지 못하였다는 점이다. 각 기관마다 분석기기나 시약 등의 차이로 인하여 참고치 또한 다소 차이가 있기 때문에 이러한 자료들을 하나로 모아 분석에 이용하는 것은 문제가 될 수 있다. 그러나 본 연구대상자가 모집된 모든 참여기관이 대한임상검사정도관리협회의 정기적인 정도관리 진단을 받고 있는 대학병원급의 의료기관으로서 사용된 임상검사 자체가 자동화된 기계로 간단하게 시행할 수 있는 검사이며, 본 연구는 정상치와 비정상치간의 차이를 보는 연구가 아니라 정상범주내의 혈청 GGT와 제 2형 당뇨병간의 관련성을 보는데 초점을 맞춘 연구이므로 연구결과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구에서는 우리 나라 사람을 대상으로 혈청 GGT치에 따라 당뇨병과 복부비만의 관련성이 달라짐을 확인하였으며 이러한 결과는 여자에서만 관찰되었다. 현 시점에서 비만과 혈청 GGT간의 교호작용에 대한 기전은 불분명하나, 어떠한 기전이 이러한 교호작용에 관여하는지에 관계없이 이러한 결과는 향후 당뇨병 예방사업에 유용하게 적용될 수 있을 것으로 기대된다. 즉, 혈청 GGT 측정은 매우 간편하고 저렴한 검사방법이므로 비만인구를 대상으로 혈청 GGT를 같이 측정하면 보다 효과적으로 제 2형 당뇨병의 고위험군을 선별할 수 있을 것이며 특히 비만인구의 비율이 증가할수록 혈청 GGT를 이용한 선별검사는 더욱 유용한 방법으로 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997; 26(3): 305-310.
2. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromsø Study: Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132(2): 318-326.
3. Lim JS, Kim YJ, Chun BY, Yang JH, Lee DH,

- Kam S. The association between serum GGT level within normal range and risk factors of cardiovascular diseases. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(1): 101-106. (Korean)
4. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1358-1366.
 5. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes: A 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003; 46(3): 359-364.
 6. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142(7): 699-708.
 7. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 732-737.
 8. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: The Mexico city diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1757-1762.
 9. Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, Tabata M, Nagase H, Yoshida M, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 1994; 8(6): 445-449.
 10. Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B, KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med* 2005; 258(6): 527-535.
 11. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112(14): 2130-2137.
 12. Lee DH, Silventoinen K, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Tuomilehto J. Gamma-glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: Observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5410-5414.
 13. Andre P, Balkau B, Born C, Charles MA, Eschwege E, D.E.S.I.R. Study Group. 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* 2006; 49(11): 2599-2603.
 14. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31(8): 1851-1855.
 15. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: Emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004; 22(4): 485-504.
 16. Ryu SH, Beck SH, Chang YS, Kim DI, Suh BS, Kim WS, et al. Abdominal obesity in relation to the incidence of type 2 diabetes mellitus and impaired fasting glucose among some Korean adults: A retrospective cohort study. *J Prev Med Public Health* 2004; 37(4): 359-365. (Korean)
 17. Lim JS, Lee DH, Park JY, Jin SH, Jacobs DR Jr. A strong interaction between serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of prevalent type 2 diabetes: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chem* 2007; 53(6): 1092-1098.
 18. Huxley R, Barzi F, Stolk R, Caterson I, Gill T, Lam TH, et al. Ethnic comparisons of obesity in the Asia-Pacific region: Protocol for a collaborative overview of cross-sectional studies. *Obes Rev* 2005; 6(3): 193-198.
 19. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002; 3(3): 141-146.
 20. Kim DJ, Noh JH, Cho NH, Lee BW, Choi YH, Jung JH, et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 2005; 22(9): 1134-1140.
 21. Sabanayagam C, Shankar A, Li J, Pollard C, Ducatman A. Serum gamma-glutamyl transferase level and diabetes mellitus among US adults. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(7): 369-373.
 22. Zoppini G, Targher G, Trombetta M, Lippi G, Muggeo M. Relationship of serum gamma-glutamyltransferase to atherogenic dyslipidemia and glycemic control in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(2): 370-374.
 23. Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase: Another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 4-7.
 24. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50(8): 1844-1850.
 25. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res* 2004; 38(6): 535-539.
 26. Shin JY, Kim YK, Park SG, Lee JN, Kim HC, Leem JH, et al. The clinical importance of an increase in serum-glutamyltransferase concentration. *Korean J Occup Environ Med* 2005; 17(1): 1-9. (Korean)
 27. Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and gamma glutamyltransferase: Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Clin Chem* 2006; 52(9): 1825-1827.
 28. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1638-1644.