



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

한국인의 혈청 Gamma-Glutamyltransferase  
                    궤적에 따른 당뇨병 발생  
:Korean Cancer Prevention Study

연세대학교 보건대학원  
역학건강증진학과 역학전공  
전 주 은

한국인의 혈청 Gamma-Glutamyltransferase  
궤적에 따른 당뇨병 발생  
:Korean Cancer Prevention Study

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2017년 6월 일

연세대학교 보건대학원

역학건강증진학과 역학전공

전 주 은

전주은의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 지 선 하 

심사위원 전 용 관 

심사위원 김 희 진 

연세대학교 보건대학원

2017년 6월 일

## 감사의 말씀

저의 대학원 과정을 돌아볼 때, 소중한 분들의 따뜻한 관심과 사랑으로 내적인 성장을 할 수 있는 참으로 의미 있는 시간들이었습니다. 무엇보다 꾸준한 관심과 격려와 더불어, 몸소 보이신 학자로서의 덕목과 가르침으로 학문적 통찰을 일깨워주신 지선하 교수님께 마음 깊이 감사드립니다.

석사 기간 동안 항상 세심한 조언과 격려로 지도해주신 김희진 교수님께도 감사를 전합니다. 또한, 바쁘신 와중에도 친히 부심을 맡아주시고, 조언을 아끼지 않으신 전용관 교수님 감사드립니다.

초심을 잃고 좌절의 순간 마다 저를 붙들어 새우시고 마땅히 가야할 바를 일러주시며, 새 힘을 더해 주시는 주님께 감사드립니다. 항상 사랑과 기도로써 저의 든든한 버팀목이 되어 주시는 사랑하는 할머니, 부모님, 오빠, 동생 고맙고 사랑합니다.

대학원 생활 동안 부족한 제게 늘 지지와 조언을 아끼지 않으시고, 희비를 함께 나누었던 연세대학교 보건대학원 국민건강증진연구소 선생님들께도 감사를 전합니다.

오늘의 순간을 연구의 끝이 아닌 시작으로 생각하고 앞으로도 기대되는 성장이 있는 제가 되도록 노력하겠습니다.

논문을 마칠 수 있도록 사랑으로 응원해주신 모든 분들께 다시 한 번 진심으로 감사의 인사를 전합니다.

2017년 6월

전주은 올림

## 차 례

### 국문 요약

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| I . 서론                               | 1  |
| 1. 연구배경 및 필요성                        | 1  |
| 2. 연구 목적                             | 4  |
| II . 연구대상 및 방법                       | 5  |
| 1. 연구의 틀                             | 5  |
| 2. 연구 대상자                            | 7  |
| 3. 연구자료 수집                           | 9  |
| 4. 당뇨병 정의 및 추적                       | 11 |
| 5. 집단중심추세모형방법론(GBTM)                 | 12 |
| 6. 통계분석                              | 16 |
| III . 연구결과                           | 18 |
| 1. 연구대상자의 일반적 특성                     | 18 |
| 2. 잠재계층분석(LCGA) 결과                   | 20 |
| 3. 잠재계층분석(LCGA) 결과에 따른 그룹별 일반적특성     | 24 |
| 4. 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별 당뇨병 발생 위험       | 30 |
| 5. 비만 유무에 따른 혈청 GGT 궤적 그룹별 당뇨병 발생 위험 | 34 |
| 6. 비만과 혈청 GGT의 교호작용                  | 38 |

|              |    |
|--------------|----|
| IV. 고찰 ..... | 48 |
| 참고문헌 .....   | 54 |
| 부록 .....     | 61 |
| 영문요약 .....   | 66 |

## 표 차 례

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1. Basic characteristics by gender at year 0 and year 8 .....                                                           | 19 |
| Table 2. Estimated parameters of GGT trajectories by gender .....                                                             | 21 |
| Table 3. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8<br>in men .....                                       | 25 |
| Table 4. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8<br>in women .....                                     | 28 |
| Table 5. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT<br>trajectories by gender .....                               | 32 |
| Table 6. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT<br>trajectories after stratification by category of BMI ..... | 35 |
| Table 7. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of serum<br>GGT and category of BMI .....                        | 39 |
| Table 8. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of<br>serum GGT and category of BMI .....                      | 41 |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 9. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values and<br>category of BMI ..... | 43 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 10. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values<br>and category of BMI ..... | 44 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 그림 차례

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Study design .....                                                                              | 5  |
| Figure 2. Flow chart of the participants .....                                                            | 8  |
| Figure 3. Basic assumption of group-based trajectory modeling methods ·<br>.....                          | 13 |
| Figure 4. Basic assumption of group-based trajectory modeling methods<br>in the study .....               | 15 |
| Figure 5. Changes in GGT during waves 1-4 by trajectory groups .....                                      | 23 |
| Figure 6. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of serum<br>GGT and category of BMI .....   | 46 |
| Figure 7. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values and<br>category of BMI .....            | 46 |
| Figure 8. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of<br>serum GGT and category of BMI ..... | 47 |
| Figure 9. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values<br>and category of BMI .....          | 47 |

## 부 록 표 차 례

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1. Hazard ratios (95%CI) for risk of IFG according to trajectories of serum GGT by gender ..... | 66 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 부 록 그 림 차 례

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. ROC curves for serum GGT values for predicting T2D among men .....                           | 64 |
| Figure 2. ROC curves for serum GGT values for predicting T2D among women .....                         | 64 |
| Figure 3. ROC curves for trajectories of serum GGT for predicting T2D among men .....                  | 65 |
| Figure 4. ROC curves for trajectories of serum GGT for predicting T2D among women .....                | 65 |
| Figure 5. Odds ratios (95%CI) for risk of IFG by trajectories of serum GGT and category of BMI .....   | 67 |
| Figure 6. Odds ratios (95%CI) for risk of IFG by serum GGT values and category of BMI .....            | 67 |
| Figure 7. Hazard ratios (95%CI) for risk of IFG by trajectories of serum GGT and category of BMI ..... | 68 |
| Figure 8. Hazard ratios (95%CI) for risk of IFG by serum GGT values and category of BMI .....          | 68 |

## 국 문 요 약

### 한국인의 혈청 Gamma-Glutamyltransferase 궤적에 따른 당뇨병 발생 :Korean Cancer Prevention Study

#### 연구 배경

세계적으로 질병부담률이 가중되고 있는 당뇨병의 병태 생리적 기전에는 산화 스트레스(Oxidative stress) 같은 요인이 포함되며, 혈청 GGT는 Oxidative stress의 초기 마커로 제안되어왔다. 한편 비만은 제2형 당뇨병(T2D)의 잘 알려진 원인으로, 관련 연구들에서 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 비만하더라도 당뇨병과 관련성이 없거나 약하게 보였는데, 이러한 연구들에서 관찰된 교호작용은 주로 비만도가 높은 서양인들을 대상으로 한 연구들이었다.

#### 연구 목적

최근 생애 전반의 자료에 기초한 만성질환 및 대사성 질환 연구에 있어 집단 중심추세모형방법론(GBTM)을 적용한 연구가 특히 주목되고 있는 가운데, 이에 이 연구에서는 서양인에 비해 낮은 비만 정도를 보이는 우리나라 성인 인구집단을 대상으로, 당뇨병 고위험군 선별 및 예방을 위해 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 활용하여 혈청 GGT 추적 관리 기간 동안 시간에 따른 특유의 변화 양상을 파악하고, 그 상이한 변화 양상에 따른 T2D 발생 위험도를 평가하여, 비만유무에 따라서는 어떠한 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

이 연구는 한국인 압 예방연구의 확장된 대상자 2,384,045명(Extended KCPS) 중 1996~2003년까지 격년으로 건강 검진에 참여하여 혈청 GGT 측정치를 보유한 558,446명을 최종 연구 대상으로 하였다. 1차수(1996-1997년)~4차수(2002-2003년)를 혈청 GGT 궤적을 그리기 위한 기간으로 두고, 집단중심추세 모형방법론(GBTM) 중 하나인 잠재계층분석(LCGA)을 시행하여 최종적으로 성별에 따라 각각 4개 그룹으로 대상자를 분류하였다. 분류된 혈청 GGT 궤적에 따른 T2D 발생 위험도 추정을 위해 콕스 비례위험 모형을 사용하였다.

## 연구결과

이 연구에서 20세 이상 성인 남녀에 대해 각각 잠재계층분석(LCGA)을 시행한 결과, 시간에 따른 혈청 GGT의 궤적의 이질성에 따라 T2D 발생 위험도에 차이를 보였으며, 남녀 모두 혈청 GGT의 사분위수 그룹을 이용하기보다 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 이용한 결과에서 비만 유무에 따른 T2D 발생 위험 정도의 차이를 더 잘 반영하였고, 이전의 관련연구들과서와 같이 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 비만하더라도 T2D 발생 위험도가 다른 그룹에 비해 약하게 보였다.

## 연구결과

집단중심추세모형방법론(GBTM)을 적용한 결과, 비만과 T2D 발생 위험에 있어서 혈청 GGT 농도의 중요 효과를 확인하였으며, 이는 남자에서 더 두드러졌다. 앞으로 당뇨병 고위험군 선별을 위한 바이오마커 이용 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

---

핵심어: 지지티, 당뇨병, 비만, 코호트

## I . 서론

### 1. 연구배경 및 필요성

Gamma-glutamyltransferase(GGT)는 주로 간 내에 많이 분포하고 있으며 (Kristenson H et al., 1985), 생체 내의 산화환원반응에 중요한 역할을 하는 대표적인 항산화 물질인 글루타티온(glutathione)의 세포 내 농도를 유지하는 중요한 역할을 한다(Forman et al., 1997). 혈청 GGT 농도(Circulating serum levels)는 관찰 연구에서 당뇨병 전단계(prediabetes)와 제2형 당뇨병(Type 2 diabetes, T2D)의 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, 당뇨병의 병태 생리적 기전에는 산화 스트레스(Oxidative stress) 같은 요인이 포함되며, 일부 연구에서는 혈청 GGT가 Oxidative stress의 초기 마커 일 수 있다고 제안되어왔다(Kim et al., 2006; Han et al., 2006; Park et al., 2014).

당뇨병은 전 세계적으로 가장 흔한 대사성 질환 중의 하나이며, 그로 인한 사망률 및 이환율은 꾸준히 증가하고 있고(Shaw et al., 2010; WHO, 2015; CDC, 2016), 성인 초기에 공복혈당장애로 정의되는 Prediabetes 유병률 또한 꾸준히 증가하고 있다(Dabelea et al., 2009). 실제로 국민건강영양조사에 따르면, 국내 당뇨병 유병률이 최근 몇 년 사이 소폭 증가하였고, 2015년 기준 국내 당뇨병 및 당뇨병 전 단계 유병자수는 무려 1천2백30만 명에 이르는 것으로 나타났다(질병관리본부, 2016).

한편 비만은 제2형 당뇨병(T2D)의 잘 알려진 원인으로, 이전 연구들에 의하면 과체중, 과도한 에너지 섭취량 및 신체 비활동은 당뇨병 발생과 관련이 있으며(Maskarinec et al., 2009), 당뇨병 발생률의 증가에는 유전적인 요인을 비롯하여 비만인구의 증가가 가장 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있는

데(Mensah et al., 2004), 지난10월 대한비만학회(Korean society for the study of obesity)의 발표에 따르면, 한국 성인의 비만율( $25\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$ )은 32.4%로, 3명중 1명이 비만인 것으로 나타났다. 또한, 최근 10년간(2006년-2015년) 우리나라 고도비만율( $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ )은 2.3%에서 4.2%로 꾸준히 증가하였으며, 특히 우리나라 비만인구에서 1.8배의 당뇨병 동반 위험비를 보였다 (질병관리본부, 2016).

이러한 혈청 GGT의 생리학적 기전을 기반으로 제2형 당뇨병(T2D)과의 관련성에서 비만 유무에 따른 관련성의 차이에 초점을 맞춘 그간 몇몇 연구들을 보면, 비만유무에 따라 혈청 GGT와 제2형 당뇨병(T2D)사이의 관련성의 강도에 있어 차이를 보이며, 흥미롭게도 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 관련성이 없거나 약하게 보였다(Lee et al., 2003a; Lee et al., 2003b; Lee et al., 2004; Lim et al., 2007). 하지만 이러한 연구들에서 관찰된 교호작용은 주로 비만도가 높은 서양인들을 대상으로 한 연구들이었으며(Lee et al., 2003a; Lee et al., 2003b; Lee et al., 2004), 비만의 정도에 있어 서양인들과는 다른 동양인을 대상으로 한 연구는 드물다. 이 연구는 이러한 혈청 GGT와 제2형 당뇨병(T2D) 간의 생리학적 기전과 비만 유무에 따른 차이에 초점을 맞추어 그 관련성을 알아보는 데서 출발하였다.

이와 더불어 집단중심추세모형방법론(GBTM, Group based trajectory modeling methods)을 활용하면 혈청 GGT 추적관리 기간 동안 시간에 따른 특유의 변화 양상을 파악하고 그에 따라 적절히 대상자를 분류하여 연구할 수 있으며(Jones et al., 2001; Frank et al., 2002; Nagin et al., 2010), 최근 이를 이용한 만성 질환 연구가 활발히 이루어지고 있다(Zheng et al., 2013; Dhana et al., 2016; Hulman et al., 2017).

따라서 이 연구에서는 서양인에 비해 낮은 비만 정도를 보이는 우리나라 인구집단을 대상으로, 정상범위 내 혈청 GGT와 제2형 당뇨병(T2D) 발생 위험과의 관련성을 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 통해 평가하고, 비만과 제2형 당뇨병(T2D) 발생 위험과의 관련성이 혈청 GGT농도에 따라서 어떠한 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다.

## 2. 연구 목적

이 연구의 근원 집단(Source population)은 1992 년부터 1995 년까지를 기  
반조사시점으로 하는 한국인 암 예방 연구(KCPS, The Korean cancer  
prevention study) 대상자 1,329,525명이다. 한국인 암 예방 연구에 대한 전  
체 설명은 이전 연구에 설명되어있다(Jee SH, 2004; Jee SH, 2006). 이 연구  
는 이 연구는 한국인 암 예방연구의 확장된 대상자로서 1992-1999년까지 포함  
한 2,384,045 명을 대상으로 하였으며(Extended KCPS), 구체적인 연구 목적은  
다음과 같다.

첫째, 혈청 GGT의 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 이용하여, 잠재계층분석  
(LCGA)을 실시하고 그에 따라 연구대상자들을 그룹화 하였다.

둘째, 잠재계층분석(LCGA)에 따른 혈청 GGT 그룹별 추적 기간 동안의 당뇨병  
발생 위험도를 도출하였다.

셋째, 잠재계층분석(LCGA)을 통한 혈청 GGT 그룹별 당뇨병 발생 위험과의 관  
련성에서 비만 유무에 따른 차이를 파악하였다.

## Ⅱ. 연구대상 및 방법

### 1. 연구의 틀

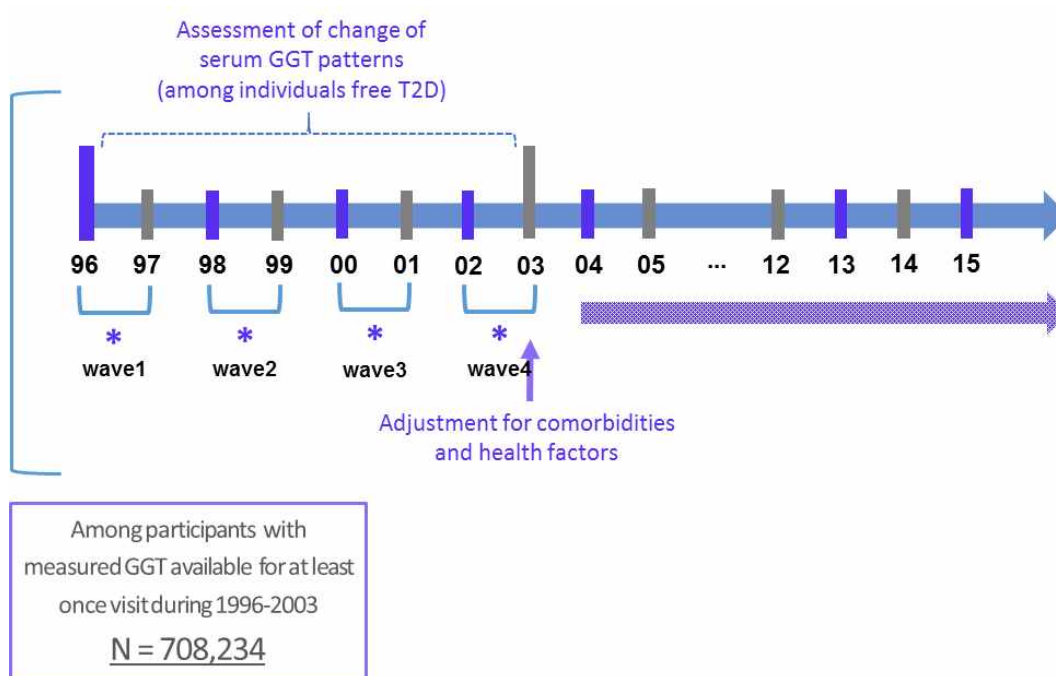


Figure 1. Study design

이 연구에서의 관심변수인 혈청 GGT 측정이 KCPS에서 1996년부터 이루어졌으므로, 혈청 GGT 측정치를 지닌 대상자들에 대해 잠재계층분석(LCGA)을 이용한 GGT 궤적을 그리기 위한 기간을 1996년부터 2003년까지(1~4 wave)로 정하였다. 따라서 1996년부터 2003년까지의 격년으로 건강 검진에 참여하여 혈청 GGT 측정치를 보유한 대상자 708,234명을 본 연구의 최종 기준 집단으로 하였다. 즉, 1996년 또는 1997년, 1998년 또는 1999년, 2000년 또는 2001년, 2002년 또는 2003년에 혈청 GGT 측정치를 하나 이상 보유한 자에 대해서 가장 빠른 검진 년도의 혈청 GGT 측정치를 사용하여 GGT 궤적을 그리기 위한 4개의 wave를 구성하였으며, 이 연구의 자세한 디자인을 도식화하면 Figure 1과 같다.

## 2. 연구 대상자

1996년부터 2003년까지 4 wave의 혈청 GGT 측정치를 지닌 대상자 708,234명 중 20세 미만인 대상자 967명과 1996-1997년 시점 기준 당뇨병 유병자 762명, 당뇨병, 간질환, 암에 대한 과거력을 지닌 대상자 14,740명을 비롯한 그 밖에 총 콜레스테롤, 공복혈당, 수축기혈압, 흡연력, 음주력, 운동관련 변수에 결측값 또는 이상치를 지닌 102,899명을 제외하였고, 체질량지수에 대한 결측값 또는 이상치 2,667명을 제외하였다. 또한, 혈청 GGT 궤적을 그리기 위한 기간인 1차수(wave1, 1996-1997년)에서 4차수(wave4, 2002-2003년) 사이 사망자 249명, 당뇨병 발생자 27,504명을 제외한 558,446명을 최종 연구 대상으로 하였다(Figure 2).

본 연구에 포함된 모든 연구대상자는 연세의료원 임상연구심의위원회의 승인을 받았다.

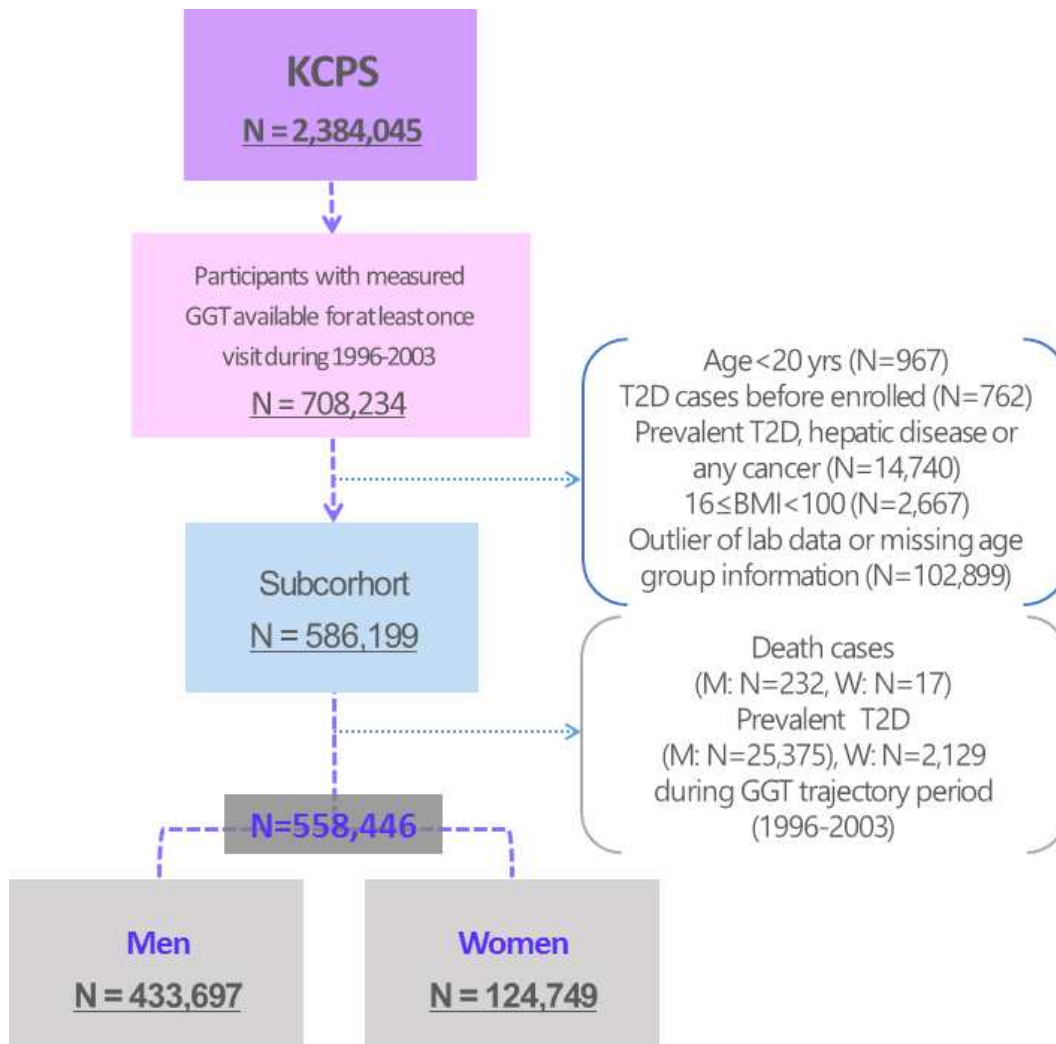


Figure 2. Flow chart of the participants

### 3. 연구자료 수집

#### 가. 문진자료

##### 1) 조사 설문 항목

문진표에 의한 자료 수집은 구조화된 설문지를 이용하여 진행되었으며, 나이, 성별, 가족력, 질환 과거력(암, 심장병, 뇌졸중, 당뇨병 포함), 약복용력, 흡연력, 음주력 등의 생활습관과 주관적 건강상태, 결혼상태, 여성문진(초경연령, 폐경연령 포함)에 대해 자기기입식 방법으로 측정하였다(윤미옥, 2013).

##### 2) 설문 내용 구분

흡연력은 비흡연, 과거흡연, 현재흡연으로 구분하여 질문하였고, 현재 흡연자의 경우는 흡연량과 흡연기간에 대하여 각각 기술하도록 하였다. 음주력은 ‘현재 술을 안 마신다’와 ‘마신다’로 구분하였고, 운동여부에 대해서는 ‘운동함’과 ‘운동하지 않음’으로 구분하였다. 가족력은 암, 뇌졸중, 심장병, 당뇨병에 대해 질문하였다. 과거력과 약복용력은 대상자가 알고 있는 모든 내용과 기존 의무기록을 통하여 수집하였다.

## 나. 신체계측 및 혈액검사

신장과 체중은 각각 측정기기를 사용하여 직접 측정된 값을 연구에 사용하였다. 체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 체중(kg)에 신장을 미터로 환산한 값의 제곱( $m^2$ )으로 나누어 계산하였고, 혈압은 안정된 상태에서 수축기 혈압, 이완기 혈압을 측정하였다. 모든 대상자는 12시간 이상 금식 후에 혈액을 채취하여 원심분리 후 영하 70도로 냉동시켰다. 총콜레스테롤(Total cholesterol), 중성지방(Triglyceride), 고밀도지단백콜레스테롤(High density lipoprotein cholesterol), 공복혈당(Fasting glucose)을 비롯한 간효소(AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase), 혈청 GGT(Gamma-glutamyltransferase), 요산(uric acid), WBC(White Blood Cells), C-반응성단백(CRP, C-reactive protein) 등을 측정하였다.

본 연구의 최종 분석에는 일반적 특성(성, 연령), 생활 습관(흡연, 음주, 운동), 건강검진결과로서 수축기혈압, 공복혈당 수치를 포함 하였다.

#### 4. 당뇨병 정의 및 추적

이 연구의 주요 결과변수인 당뇨병에 대한 정의는 국제표준질병사인분류(ICD-10) 진단 코드기준 질병 코드로 당뇨병(E10~E14) 코드를 포함한 경우, 또는 해당 검진일 당시 공복혈당 126mg/dL 이상이면서 당뇨병 관련 약 복용이력이 있는 경우에 한하여 당뇨병 발생으로 정의하였고, 이에 대한 새로운 변수를 생성하였다. 이 해당 변수를 지닌 대상자를 당뇨병 발생자로 분류하였으며, 결과(Outcomes)에 대한 추적(Follow-up)은 2014년까지 이루어졌다.

총 추적 기간은 5,426,015.68인년, 추적 도중 사망자는 249명, 당뇨병 발생자는 128,124명이었고, 잠재계층분석(LCGA)에 포함되지 않은 나머지 기간 동안 당뇨병이 발생하지 않은 자는 2014년까지 기간을 전체 추적기간으로, 당뇨병 발생자는 2003년부터 당뇨병 발생 시점까지 기간을 추적기간으로 두었다.

또 다른 결과변수로서의 공복혈당장애를 두고 추가적인 분석을 진행하였는데, 이에 대한 정의는 위에 정의된 당뇨병의 경우에 속하지 않으면서 해당 검진일 당시 공복혈당이 100~125mg/dL인 경우에 공복혈당장애로 정의하였다. 추적 중 공복혈당장애 발생자는 총 37,851명이었다.

## 5. 집단중심추세모형방법론(GBTM)

### 가. 집단중심추세모형방법론(GBTM)의 개념

집단중심추세모형방법론(GBTM)은 연구대상자들 각각의 개인적 특성을 규명하고, 특정 변수에 대해 시간 또는 연령에 따른 유사한 진행 패턴을 파악하고 적합하게 분류해주는 방법이다. 이 연구에서는 집단중심추세모형방법론(GBTM) 중 한가지인 잠재계층분석(LCGA) 기법을 이용하여 분석하였는데, 잠재 잠재계층분석(LCGA) 기법은 Nagin 등에 의해 그 이론이 발전하여 왔으며, 분석 도구로는 SAS 소프트웨어의 proc traj나 Stata 소프트웨어의 Traj이 주로 쓰인다(Jones et al., 2001; Nagin et al., 2010). 이 연구에서는 SAS 소프트웨어의 proc traj를 분석에 활용하였다.

잠재계층분석(LCGA) 기법에서는 데이터의 형식에 따라 분석 시 각기 다른 모형을 적용하는데, 이분형 자료에서는 주로 로짓 기반 모형(Logit-based model)을 적용하며, 심리측정식 계층 구조형 자료(Psychometric scale data)의 경우 중도 절단 모형(CNORM, Censored normal(tobit) model)을 적용한다.

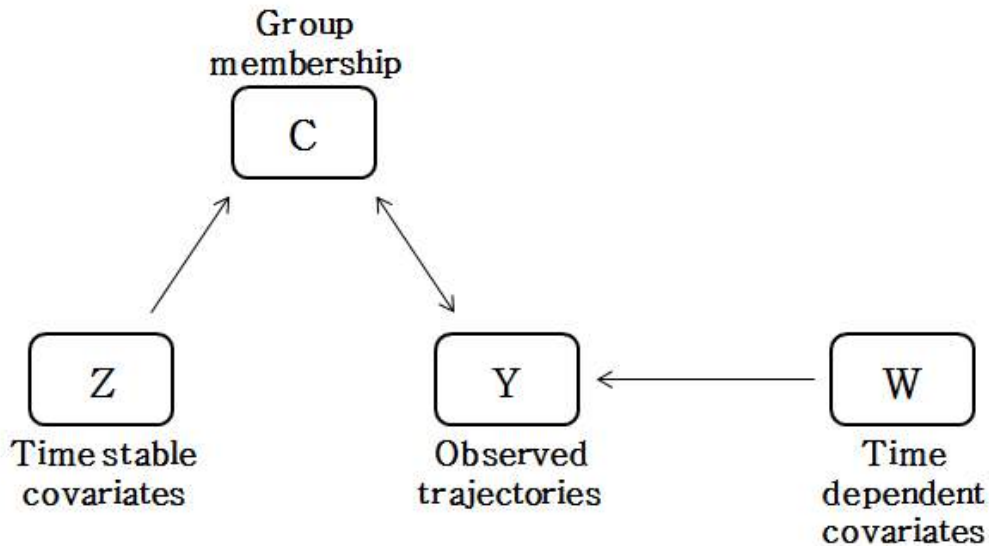


Figure 3. Basic assumption of group-based trajectory modeling methods

집단중심추세모형방법론(GBTM)의 주요한 가정으로는 시간에 독립적인 공변량은 각 그룹에 속한 개인을 통해서만 관찰되는 추세와 연관되며, 시간에 의존적인 공변량은 관찰되는 추세와 직접적으로 연관된다는 것이다. 집단중심추세모형방법론(GBTM)의 가정을 도식화하면 Figure 3과 같다. 이러한 가정에 따라 proc traj시행 시 시간에 따라 변화하는 변수와 그렇지 않은 변수들의 효과 크기를 고려하여 각 개인별 그룹에 속할 확률 값을 계산해주게 되며, 그룹 개수에 대한 모형 적합도 비교는 베이지안 정보 척도(BIC, Bayesian information criterion)를 통해 시행되는데, 그 값이 작을수록 적합하다고 판정한다(Jones et al., 2001; Nagin et al., 2010).

## 나. 집단중심추세모형방법론(GBTM)의 적용

이 연구에서는 1996-1997년을 1차수(wave1), 1998-1999년을 2차수(wave2), 2000-2001년 및 2002-2003년을 각각 3차수(wave3) 및 4차수(wave4)로 설정하여, 1~4차수까지를 혈청 GGT 궤적을 위한 기간으로 잡고, 각각의 차수 별로 측정된 대상자별 4개의 혈청 GGT값을 잠재계층분석(LCGA)에 이용하였다. 즉, 본 연구에서는 1차수(wave1, 1996-1997년)부터 4차수(wave 4, 2002-2003년)까지 격년으로 4회 추적조사 및 설문에 참여한 사람을 기준으로 하여 대상자의 혈청 GGT 측정값에 중도 절단 모형(CNORM)을 적용, 이를 통한 잠재계층분석(LCGA)을 실시하였고, 각각의 상이한 궤적을 통해 적합한 그룹화를 시행한 결과, 성별에 따라 최종적으로 각각 4개 그룹으로 분류하였다.

이 연구에서 적용한 집단중심추세모형방법론(GBTM) 가정에 대한 모형은 다음과 같다(Figure 4).

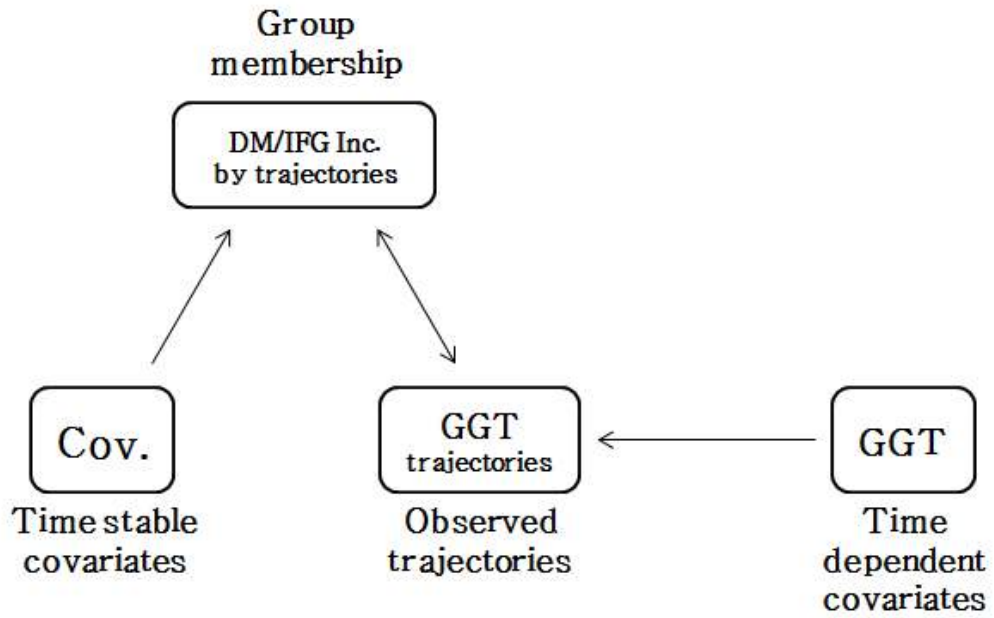


Figure 4. Basic assumption of group-based trajectory modeling methods  
in the study

## 6. 통계분석

기본적으로 여성은 남성에 비해 혈청 GGT농도가 상당히 낮은 수준이기에 성별 교호작용을 고려하여, 남녀 각각에 대해 잠재계층분석(LCGA)을 실시하였다. 잠재계층분석(LCGA)을 통하여 시간의 흐름에 따른 혈청 GGT농도의 각기 다른 양상을 남녀 각각에 대해 파악하였고, 그에 따라 대상자들을 남녀 각각 4개씩의 그룹화 하였으며, 분류된 그룹별 일반적 특성을 파악하였다.

### 가. 잠재계층분석(LCGA)을 통한 당뇨병 발생 위험도 추정

각 혈청 GGT 궤적에 따라 궤적 종료시점인 2003년부터 2014년까지 추적기간 동안의 십 만 인 년당 당뇨병 발생률과 당뇨병 발생에 대한 비교위험도 분석을 하였다. 또한 연령, 생활습관변수(흡연상태, 음주상태, 운동상태), 체질량지수, 수축기혈압, 공복혈당을 차례로 통제하여 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 통해 당뇨병 발생 위험도를 추정하였으며, 연구대상 집단 표본크기(Sample size)에 대한 콕스비례위험모형 가정이 만족하는지 검토하였다. 또한, 잠재계층분석(LCGA)을 적용한 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별 당뇨병 발생 위험도와 기존의 전통적인 혈청 GGT농도 사분위수 기준에 따른 그룹별 당뇨병 발생 위험도 비교를 위해 추적 시작시점인 2003년 기준 혈청 GGT 농도를 사분위수로 그룹화하여, 혼란변수 통제 하 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 실시하였다. 분석 모형에 있어서의 적합도 비교를 위한 척도로는 AIC(Akaike information criterion)와 C statistic 값을 이용하였다.

## 나. 비만유무에 따른 혈청 GGT와의 교호작용

혈청 GGT 농도와 당뇨병의 관련성에 대한 기존의 단면연구들에서의 결과와 비교하기 위해, 로지스틱 회귀모형으로 남녀 각각에 대해 연령, 생활습관변수(흡연상태, 음주상태, 운동상태), 체질량지수를 보정한 상태에서 혈청 GGT 궤적 추세 특성에 따라 분류된 각 그룹별 비만유무에 따른 당뇨병과의 관련성에 대한 오즈비를 도출하였다.

또한, 비만유무와 혈청 GGT와의 교호작용이 코호트 연구에서도 보이는지를 검토하기 위해 각 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별로 체질량지수 세 군( $23\text{kg}/\text{m}^2$  미만,  $23\text{--}25\text{kg}/\text{m}^2$  미만,  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상)에 따라 각각의 더미변수를 만들어 당뇨병 발생 위험비를 도출하였다.

혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 적용한 오즈비 및 당뇨병 발생 위험비와 혈청 GGT 사분위수 그룹을 적용하였을 때의 결과 비교를 위해 연구대상자들의 2003년 시점 혈청 GGT 사분위수 그룹에 따른 비만과 당뇨병과의 관련성의 강도 차이 또한 살펴보았다.

모든 분석에 분석도구로는 SAS software version 9.4(SAS Institute, Cary, NC)을 사용하였으며, 통계적 유의성은 p-value 0.05미만을 기준으로 하였다.

### Ⅲ. 연구결과

#### 1. 연구대상자의 일반적 특성

558,466명의 최종 분석 대상 중 남자가 433,697명(77.7%)으로 여자(N=124,749, 22.3%)보다 많았으며, 평균연령은 남자( $44.39 \pm 8.13$ 세)가 여자( $39.80 \pm 7.13$ 세)보다 많았다. 연구 대상자의 1차수(wave1) 혈청 GGT 평균은 남자가  $35.73 \pm 37.8$ (U/L), 여자에서  $13.70 \pm 10.42$ (U/L)였고, 4차수(wave4)에서는 남자가  $46.98 \pm 48.44$ (U/L), 여자에서  $16.86 \pm 14.74$ (U/L)로 남녀 모두에서 증가를 보였다. 또한, 남자와 여자 모두에서 1차수(wave1)에서 4차수(wave4)까지 혈청 GGT 궤적에 따라 공복혈당과 수축기혈압의 증가를 보였다(Table 1).

Table 1. Basic characteristics by gender at year 0 and year 8

|                                                             |                 | Men             | Women          |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| N=558,466                                                   | N (%)           | 433,697 (77.7)  | 124,749 (22.3) |
|                                                             |                 | Mean±SD         |                |
| GGT*, U/L                                                   | at year 0       | 35.73 ± 37.8    | 13.70 ± 10.42  |
|                                                             | at year 8       | 46.98 ± 48.44   | 16.86 ± 14.74  |
| Log GGT*, U/L                                               | at year 0       | 1.43 ± 0.30     | 1.07 ± 0.23    |
|                                                             | at year 8       | 1.55 ± 0.30     | 1.16 ± 0.21    |
| BMI†, kg/m <sup>2</sup>                                     | at year 0       | 23.43 ± 2.58    | 21.23 ± 2.41   |
|                                                             | at year 8       | 24.31 ± 2.71    | 21.93 ± 2.63   |
| Fasting glucose, mg/dl                                      | at year 0       | 89.2 ± 14.4     | 84.87 ± 11.39  |
|                                                             | at year 8       | 91.9 ± 19.7     | 85.91 ± 12.17  |
| Systolic BP‡, mmHg                                          | at year 0       | 121.27 ± 13.64  | 111.56 ± 11.82 |
|                                                             | at year 8       | 125.41 ± 16.07  | 114.12 ± 16.23 |
|                                                             |                 | N (%)           |                |
| Age, years, at year 8                                       | <30             | 7,285 (1.7)     | 4,220 (3.4)    |
|                                                             | 30-39           | 121,481 (28.0)  | 61,767 (49.5)  |
|                                                             | 40-49           | 187,718 (43.3)  | 45,428 (36.4)  |
|                                                             | 50-59           | 100,868 (23.3)  | 12,210 (9.8)   |
|                                                             | 60+             | 16,345 (3.8)    | 1,124 (0.9)    |
| Smoking status, n (%)<br>at year 8                          | Former smoker   | 86,295 (19.90)  | 741 (0.59)     |
|                                                             | Current smoker  | 180,736 (41.67) | 267 (0.21)     |
| Drinking status, n (%)<br>at year 8                         | Current drinker | 318,133 (73.35) | 25,109 (20.13) |
| Regular exercise, n (%)<br>at year 8                        | Yes             | 292,846 (67.52) | 46,546 (37.31) |
| Type 2 diabetes, n (%)<br>at year 8                         |                 | 115,553 (26.64) | 12,571 (10.08) |
| Impaired fasting glucose,<br>n (%) at year 8<br>(N=438,253) |                 | 34,859 (10.89)  | 2,992 (2.53)   |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; †BMI, body mass index; ‡BP, blood pressure

## 2. 잠재계층분석(LCGA) 결과

중도 절단 모형(CNORM)을 통하여 연구대상자들에 대하여 1996-1997년 1차수 (wave1)부터 2002-2003년 4차수(wave4)까지의 혈청 GGT에 대한 잠재계층분석 (LCGA)을 실시하였다. 잠재계층분석(LCGA) 결과 각 그룹에 대한 확률은 모두  $p$ -value 0.0001 미만으로 통계적인 적합 수준을 만족하였으며, 그룹 개수에 대한 BIC 최소값은 남성에서의 모형이 122237.85, 여성에서의 모형이 116115.73로, 성별에 따라 각각 최종 4개의 그룹으로 대상자를 그룹화 하였다 (Table 2).

Table 2. Estimated parameters of GGT trajectories by gender

| GGT* trajectories        | Parameter                              | Beta     |          |        | Group            | Average group |
|--------------------------|----------------------------------------|----------|----------|--------|------------------|---------------|
|                          | Intercept, U/L<br>Estimate<br>(95% CI) | Beta 0   | Beta 1   | Beta 2 | proportion, N(%) | Prob >  T     |
| <b>Men (N=433,697)</b>   |                                        |          |          |        |                  |               |
| Low-upward               | 1.18 (1.18-1.18)                       | -35.58   | 0.02     |        | 148,603 (34.37)  | <.0000        |
| Moderate-upward          | 1.43 (1.42-4.44)                       | 4890.86  | -4.91    | 0.00   | 178,362 (40.63)  | <.0000        |
| Elevated-upward          | 1.71 (1.65-1.77)                       | -1383.03 | 1.36     | -0.00  | 87,092 (20.35)   | <.0000        |
| High-upward              | 2.06 (2.04-2.09)                       | -6399.88 | -6399.88 | -0.00  | 19,640 (4.65)    | <.0000        |
| <b>Women (N=124,749)</b> |                                        |          |          |        |                  |               |
| Low-upward               | 0.89 (0.88-0.89)                       | -45.65   | 0.02     |        | 24,512 (23.34)   | <.0000        |
| Low-stable               | 1.09 (1.09-1.10)                       | 848.73   | -0.87    | 0.00   | 84,809 (62.84)   | <.0000        |
| Moderate-upward          | 1.27 (1.10-1.44)                       | 6464.87  | -6.48    | 0.00   | 13,450 (12.19)   | <.0000        |
| High-upward              | 1.57 (1.56-1.58)                       | 17.57    | -0.05    | 0.00   | 1,978 (1.63)     | <.0000        |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase

Figure 5는 잠재계층분석(LCGA)을 통한 체질량지수 그룹별 연구 대상자들의 성별 혈청 GGT 그룹별 궤적을 보여주고 있다. 남자에서는 혈청 GGT가 4개의 그룹(Low-upward, Moderate-upward, Elevated-upward, high-upward) 모두에서 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 지속적으로 점차 증가하는 양상을 보였으며, ‘Moderate-upward’로 분류된 대상자가 가장 많았다(N=178,362, 40.6%). 여자에서는 혈청 GGT가 4개의 그룹에서 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 변화를 보이지 않고 계속적으로 낮은 수준에 머물러 있던 ‘Low-stable’을 제외한 나머지 그룹(Low-upward, Moderate-upward, high-upward)에서 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 꾸준히 혈청 GGT가 증가하는 양상을 보였고, 특히 남자에서보다 더 가파르게 증가하는 양상을 보였다(Figure 5).

성별 연구대상자에 대한 각 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별 비율은 남자에서 ‘Low-upward’ 34.4%(N=148,603), ‘Moderate-upward’ 40.6%(N=178,362), ‘Elevated-upward’ 20.4%(N=87,092), ‘high-upward’ 4.6%(N=19,640)이었으며, 여자에서는 ‘Low-upward’ 23.3%(N=24,512), ‘Low-stable’ 62.8%(N=84,809), ‘Moderate-upward’ 12.2%(N=13,450), ‘high-upward’ 1.6%(N=1,978)이었다(Figure 5).

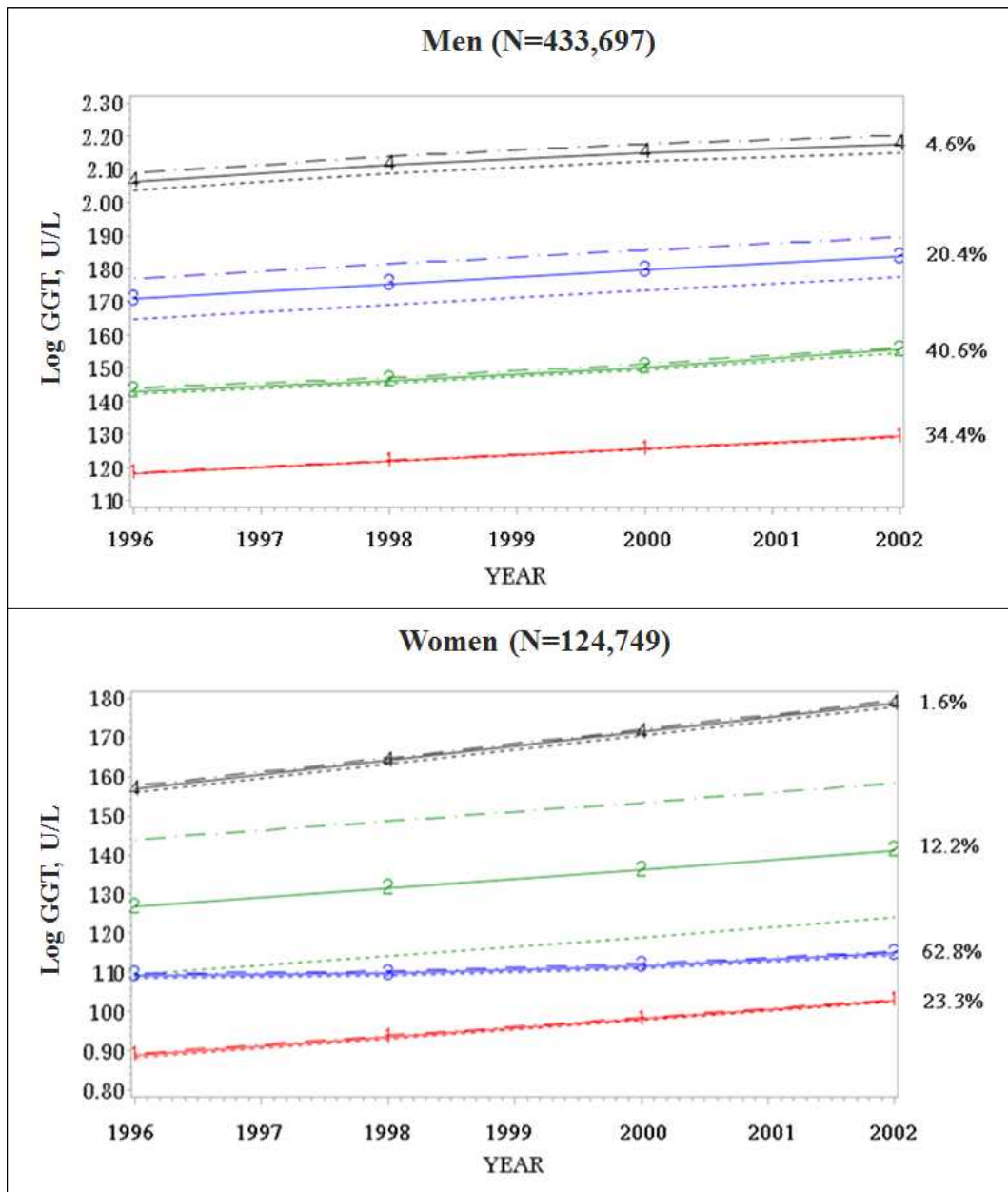


Figure 5. Changes in GGT during waves 1-4 by trajectory groups.

### 3. 잠재계층분석(LCGA) 결과에 따른 그룹별 일반적특성

Table 3는 잠재계층분석(LCGA)을 통한 혈청 GGT 그룹별 남성 대상자들의 일반적 특성을 보여주고 있다. 남자에서는 그림 5에서와 같이 혈청 GGT 궤적에 따른 4개의 그룹 모두에서 혈청 GGT의 증가를 보였는데, ‘Elevated-upward’에서는 1차수(wave1) 혈청 GGT 평균  $58.2 \pm 33.0$ (U/L)에서 4차수(wave4)  $77.6 \pm 40.8$ (U/L)로, ‘High-upward’에서는 1차수(wave1) 혈청 GGT 평균  $138.6 \pm 92.6$ (U/L)에서 4차수(wave4)  $180.1 \pm 115.8$ (U/L)로 크게 증가하였다. 체질량지수(BMI)는 1차수(wave1) 대비 4차수(wave4)에 약간 증가하는 양상을 보였으나, 임상지표들을 살펴보면, 남자에서의 공복혈당이 1차수(wave1)  $89.2 \pm 14.4$ (mg/dl)에서 4차수(wave4)에  $91.9 \pm 19.7$ (mg/dl), 수축기혈압이 1차수(wave1)  $121.3 \pm 13.6$ (mmHg)에서 4차수(wave4)에  $125.4 \pm 16.1$ (mmHg)로 증가를 보여, 공복혈당 및 수축기혈압에서는 혈청 GGT 궤적에 따른 모든 그룹에서 전반적으로 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 크게 증가하는 것을 볼 수 있었다.

남성 대상자들에서 당뇨병 발생 위험을 추적하기 위한 기준 시점인 4차수(wave4)에서의 연령 분포를 보면, ‘Low-upward’와 ‘Moderate-upward’에서는 20~30대의 연령대가 각각 70% 이상을 차지하였으며(Low-upward: 73.3%, Moderate-upward: 70.7%), 1차수(wave1)부터 높은 수준의 혈청 GGT 수치를 보인 ‘Elevated-upward’와 ‘High-upward’에서는 40~50대의 연령대가 40~50대의 연령대가 70% 이상을 차지하여(Elevated-upward: 73.4%, High-upward: 79.1%), 이전의 연구들과 같이 연령이 증가함에 따라 혈청 GGT 수치 또한 증가하는 양상을 볼 수 있었다(Table 3).

Table 3. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8 in men

|                                      |           | GGT*               |                    |                    |                    | p-value |
|--------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
|                                      |           | Low-upward         | Moderate-upward    | Elevated-upward    | High-upward        |         |
| N=433,697                            |           | N=148,603          | N=178,362          | N=87,092           | N=19,640           |         |
|                                      |           | Mean $\pm$ SD      |                    |                    |                    |         |
| GGT, U/L                             | at year 0 | 16.30 $\pm$ 6.81   | 29.61 $\pm$ 14.23  | 58.24 $\pm$ 33.04  | 138.56 $\pm$ 92.58 | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 20.73 $\pm$ 7.79   | 39.23 $\pm$ 17.95  | 77.64 $\pm$ 40.79  | 180.07 $\pm$ 15.81 | <.0001  |
| Ln GGT, U/L                          | at year 0 | 1.18 $\pm$ 0.18    | 1.43 $\pm$ 0.18    | 1.72 $\pm$ 0.20    | 2.07 $\pm$ 0.25    | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 1.29 $\pm$ 0.16    | 1.56 $\pm$ 0.17    | 1.84 $\pm$ 0.20    | 2.19 $\pm$ 0.24    | <.0001  |
| BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup> | at year 0 | 22.44 $\pm$ 2.33   | 23.63 $\pm$ 2.49   | 24.47 $\pm$ 2.53   | 24.54 $\pm$ 2.66   | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 23.28 $\pm$ 2.49   | 24.55 $\pm$ 2.59   | 25.34 $\pm$ 2.67   | 25.26 $\pm$ 2.90   | <.0001  |
| Fasting glucose, mg/dl               | at year 0 | 87.44 $\pm$ 12.78  | 89.15 $\pm$ 14.22  | 91.15 $\pm$ 15.85  | 93.86 $\pm$ 18.24  | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 88.27 $\pm$ 14.05  | 91.69 $\pm$ 18.50  | 96.49 $\pm$ 24.76  | 102.03 $\pm$ 31.24 | <.0001  |
| Systolic BP <sup>§</sup> , mmHg      | at year 0 | 118.65 $\pm$ 12.77 | 121.40 $\pm$ 13.43 | 124.19 $\pm$ 14.11 | 127.03 $\pm$ 15.18 | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 121.78 $\pm$ 15.18 | 125.70 $\pm$ 15.81 | 129.41 $\pm$ 16.28 | 132.52 $\pm$ 17.13 | <.0001  |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>BP, blood pressure

Table 3. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8 in men (continued)

|                                                         |                 | GGT*            |                 |                 |                | p-value |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|
|                                                         |                 | Low-upward      | Moderate-upward | Elevated-upward | High-upward    |         |
| N=433,697                                               |                 | N=148,603       | N=178,362       | N=87,092        | N=19,640       |         |
|                                                         |                 | N (%)           |                 |                 |                |         |
| Age, years, n (%)<br>at year 8                          | <30             | 3,945 (2.65)    | 2,653 (1.49)    | 622 (0.71)      | 65 (0.33)      | <.0001  |
|                                                         | 30-39           | 49,700 (33.44)  | 48,477 (27.18)  | 19,843 (22.78)  | 3,461 (17.62)  |         |
|                                                         | 40-49           | 59,252 (39.87)  | 77,507 (43.45)  | 41,201 (47.31)  | 9,758 (49.68)  |         |
|                                                         | 50-59           | 29,812 (20.06)  | 42,579 (23.87)  | 22,703 (26.07)  | 5,774 (29.40)  |         |
|                                                         | 60+             | 5,894 (3.97)    | 7,146 (4.01)    | 2,723 (3.13)    | 582 (2.96)     |         |
| Smoking status, n (%)<br>at year 8                      | Former smoker   | 28,394 (19.11)  | 36,710 (20.58)  | 17,762 (20.39)  | 3,429 (17.46)  | <.0001  |
|                                                         | Current smoker  | 51,647 (34.76)  | 74,716 (41.89)  | 43,180 (49.58)  | 11,193 (56.99) |         |
| Drinking status, n (%)<br>at year 8                     | Current drinker | 92,903 (62.52)  | 133,442 (74.82) | 74,051 (85.03)  | 17,737 (90.31) | <.0001  |
| Regular exercise, n (%) at<br>year 8                    | Yes             | 100,701 (67.77) | 120,861 (67.76) | 58,576 (67.26)  | 12,708 (64.70) | <.0001  |
| Type 2 diabetes, n (%)<br>at year 8                     |                 | 22,660 (15.25)  | 48,230 (27.04)  | 34,812 (39.79)  | 9,851 (50.16)  | <.0001  |
| Impaired fasting glucose,<br>n(%) at year 8 (N=312,092) |                 | 10,163 (7.99)   | 14,794 (11.73)  | 8,113 (16.18)   | 1,789 (20.68)  | <.0001  |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; †BMI, body mass index; §BP, blood pressure

Table 4는 잠재계층분석(LCGA)을 통한 혈청 GGT 그룹별 여성 대상자들의 일반적 특성을 보여주고 있다. 여자에서는 혈청 GGT가 4개의 그룹에서 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 변화를 보이지 않고 계속적으로 낮은 수준에 머물러 있던 ‘Low-stable’ 을 제외한 나머지 그룹(Low-upward, Moderate-upward, high-upward)에서 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 꾸준히 혈청 GGT가 증가하는 양상을 보였는데, ‘Moderate-upward’에서는 1차수(wave1) 혈청 GGT 평균  $21.9 \pm 15.6$ (U/L)에서 4차수(wave4)  $31.0 \pm 19.4$ (U/L)로, ‘High-upward’에서는 1차수(wave1) 혈청 GGT 평균  $45.4 \pm 36.8$ (U/L)에서 4차수(wave4)  $76.1 \pm 63.3$ (U/L)로 크게 증가하였다.

체질량지수는 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 추적기간 동안 큰 변화를 보이지 않았고, 공복혈당은 1차수(wave1)  $87.7 \pm 14.6$ (mg/dl)에서 4차수(wave4)에  $92.2 \pm 24.5$ (mg/dl)로 ‘High-upward’에서만 다소 증가하는 양상을 보였으며, 수축기혈압은 모든 혈청 GGT 궤적에 따른 4개의 그룹 모두에서 약간의 증가를 보였으나, 이 역시 ‘High-upward’에서만 1차수(wave1)  $115.9 \pm 14.1$ (mmHg) 대비 4차수(wave4)  $121.2 \pm 17.1$ (mmHg)로 크게 증가하는 것으로 나타났다.

여성 대상자들에서 당뇨병 발생 위험을 추적하기 위한 기준 시점인 4차수(wave4)에서의 연령 분포를 보면, 남자에서와 마찬가지로 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹 별 연령대 증가가 혈청 GGT수치 증가와 관련되는 양상을 볼 수 있었다(Table 4).

Table 4. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8 in women

|                                      |           | GGT*               |                    |                    |                    | p-value |
|--------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
|                                      |           | Low-upward         | Moderate-upward    | Elevated-upward    | High-upward        |         |
| N=433,697                            |           | N=24,512           | N=84,809           | N=13,450           | N=1,978            |         |
|                                      |           | Mean $\pm$ SD      |                    |                    |                    |         |
| GGT, U/L                             | at year 0 | 7.41 $\pm$ 2.78    | 13.47 $\pm$ 6.44   | 21.92 $\pm$ 15.57  | 45.43 $\pm$ 36.84  | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 10.55 $\pm$ 3.99   | 15.06 $\pm$ 5.81   | 30.96 $\pm$ 19.44  | 76.06 $\pm$ 63.29  | <.0001  |
| Ln GGT, U/L                          | at year 0 | 0.84 $\pm$ 0.18    | 1.10 $\pm$ 0.17    | 1.29 $\pm$ 0.20    | 1.57 $\pm$ 0.25    | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 1.00 $\pm$ 0.15    | 1.15 $\pm$ 0.15    | 1.44 $\pm$ 0.19    | 1.80 $\pm$ 0.26    | <.0001  |
| BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup> | at year 0 | 20.83 $\pm$ 2.10   | 21.15 $\pm$ 2.35   | 22.19 $\pm$ 2.80   | 22.96 $\pm$ 3.00   | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 21.46 $\pm$ 2.26   | 21.85 $\pm$ 2.57   | 23.04 $\pm$ 3.10   | 23.90 $\pm$ 3.30   | <.0001  |
| Fasting glucose, mg/dl               | at year 0 | 84.19 $\pm$ 10.85  | 84.79 $\pm$ 11.28  | 86.18 $\pm$ 12.27  | 87.67 $\pm$ 14.62  | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 84.80 $\pm$ 10.67  | 85.69 $\pm$ 11.49  | 88.39 $\pm$ 15.17  | 92.25 $\pm$ 24.54  | <.0001  |
| Systolic BP <sup>§</sup> , mmHg      | at year 0 | 110.14 $\pm$ 11.07 | 111.46 $\pm$ 11.65 | 114.17 $\pm$ 13.21 | 115.95 $\pm$ 14.13 | <.0001  |
|                                      | at year 8 | 111.95 $\pm$ 14.63 | 113.93 $\pm$ 16.36 | 118.21 $\pm$ 17.03 | 121.16 $\pm$ 17.06 | <.0001  |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>BP, blood pressure

Table 4. Basic characteristics by GGT trajectories at year 0 and year 8 in women (continued)

|                                                          |                 | GGT*          |                |                 |             | p-value |
|----------------------------------------------------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------|-------------|---------|
|                                                          |                 | Low-upward    | Low-stable     | Moderate-upward | High-upward |         |
| N=124,749                                                |                 | N=24,512      | N=84,809       | N=13,450        | N=1,978     |         |
|                                                          |                 | N (%)         |                |                 |             |         |
| Age, years, n (%)<br>at year 8                           | <30             | 965 (3.94)    | 2967 (3.50)    | 261 (1.94)      | 27 (1.37)   | <.0001  |
|                                                          | 30-39           | 14039 (57.27) | 42220 (49.78)  | 4981 (37.03)    | 527 (26.64) |         |
|                                                          | 40-49           | 7898 (32.22)  | 31,266 (36.87) | 5429 (40.36)    | 835 (42.21) |         |
|                                                          | 50-59           | 1505 (6.14)   | 7,717 (9.10)   | 2461 (18.30)    | 527 (26.64) |         |
|                                                          | 60+             | 105 (0.43)    | 639 (0.75)     | 318 (2.36)      | 60 (3.13)   |         |
| Smoking status, n (%)<br>at year 8                       | Former smoker   | 204 (0.83)    | 465 (0.55)     | 58 (0.43)       | 14 (0.71)   | <.0001  |
|                                                          | Current smoker  | 31 (0.13)     | 175 (0.21)     | 50 (0.37)       | 11 (0.56)   |         |
| Drinking status, n (%)<br>at year 8                      | Current drinker | 4494 (18.33)  | 17225 (20.31)  | 2926 (21.75)    | 464 (23.46) | <.0001  |
| Regular exercise, n (%)<br>at year 8                     | Yes             | 8369 (34.14)  | 31839 (37.54)  | 5515 (41.00)    | 823 (41.61) | <.0001  |
| Type 2 diabetes, n (%)<br>at year 8                      |                 | 1520 (6.20)   | 7809 (9.21)    | 2655 (19.74)    | 587 (29.68) | <.0001  |
| Impaired fasting glucose, n<br>(%) at year 8 (N=117,170) |                 | 385 (1.54)    | 1,945 (2.44)   | 570 (5.19)      | 92 (6.40)   | <.0001  |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; †BMI, body mass index; §BP, blood pressure

#### 4. 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별 당뇨병 발생 위험

Table 5에서 기준 시점인 4차수(wave4)를 기준으로 하여, 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹별 당뇨병 발생 위험도를 분석한 결과를 살펴보면, 연령만을 통제한 모형1에서는 남자에서 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, 1차수(wave1)부터 가장 높은 혈청 GGT농도 수준에서 시간이 지남에 따라 꾸준히 증가를 보인 ‘High-upward’ 그룹에서 Hazard ratio 3.78(95% confidence interval(CI): 3.70-3.87)로 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였으며( $p<0.0001$ ), 여자에서도 동일하게 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, 시간이 지남에 따라 혈청 GGT농도가 크게 증가하였던 ‘High-upward’ 그룹에서 HR(95% CI)이 3.43(3.12-3.78)로 유의하게 높은 당뇨병 발생 위험도를 보였다( $p<0.0001$ ). 4차수(wave4)에서의 생활습관 변수(흡연, 음주, 현재운동여부)를 추가로 통제한 모형2에서는 남자에서 ‘Low-upward’ 그룹 대비 당뇨병 발생 위험도가 ‘High-upward’ 그룹에서 3.83(3.74-3.92)으로 모형1에서의 결과보다도 약간 더 높은 당뇨병 발생 위험도를 보였으며( $p<0.0001$ ), 여자에서는 연령만을 통제한 모형1과 동일한 당뇨병 발생 위험도를 보였다. 또한, 연구 대상자들의 체질량지수를 추가로 보정한 모형3에서는 남자에서 ‘Low-upward’ 그룹 대비 당뇨병 발생 위험도가 ‘Moderate-upward’ 그룹에서 1.64(1.61-1.66), ‘Elevated-upward’ 그룹에서 2.43(2.38-2.47), ‘High-upward’ 그룹은 3.25(3.17-3.33)으로 유의하게 높았으며( $p<0.0001$ ), 여자에서는 ‘Low-stable’ 그룹에서 1.29(1.22-1.36), ‘Moderate-upward’ 그룹에서 2.05(1.92-2.18), ‘High-upward’ 그룹은 2.68(2.43-2.95)로 유의하게 높았다( $p<0.0001$ ).

마지막으로 당뇨병 발생 위험을 추적하기 위한 기준 시점인 4차수(wave4) 기준 공복혈당 및 수축기혈압을 추가로 통제한 모형4에서는 당뇨병 발생 위험도가 남자에서 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, ‘Moderate-upward’ 그룹에서 HR(95% CI)가 1.56(1.53-1.58), ‘Elevated-upward’ 그룹에서 2.11(2.07-2.14), ‘High-upward’ 그룹은 2.44(2.38-2.51)으로 유의하게 높았으며 ( $p<0.0001$ ), 여자에서도 동일하게 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, ‘Low-stable’ 그룹에서 HR(95% CI)가 1.25(1.18-1.32), ‘Moderate-upward’ 그룹에서 1.93(1.81-2.06)으로, High-upward’ 그룹은 2.26(2.05-2.49)로 유의하게 높은 당뇨병 발생 위험도( $p<0.0001$ )를 보였다(Table 5).

Table 5. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT trajectories by gender

| Men (N=433,697) |                |                                   |                         |                   |                                                    |                        |                        |                        |
|-----------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                 | No. of Persons | No. of DM <sup>†</sup> incidences | Person years, follow-up | Age adjusted rate | Model 1<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | Model 2<br>HR (95% CI) | Model 3<br>HR (95% CI) | Model 4<br>HR (95% CI) |
| Low-upward      | 148,603        | 22,660                            | 1499727.15              | 1839.03           | 1.00                                               | 1.00                   | 1.00                   | 1.00                   |
| Moderate-upward | 178,362        | 48,230                            | 1693231.98              | 3087.46           | 1.82<br>(1.79-1.85)                                | 1.83<br>(1.80-1.86)    | 1.64<br>(1.61-1.66)    | 1.56<br>(1.53-1.58)    |
| Elevated-upward | 87,092         | 34,812                            | 770766.20               | 4484.60           | 2.86<br>(2.81-2.90)                                | 2.88<br>(2.83-2.93)    | 2.43<br>(2.38-2.47)    | 2.11<br>(2.07-2.14)    |
| High-upward     | 19,640         | 9,851                             | 160910.05               | 5982.72           | 3.78<br>(3.70-3.87)                                | 3.83<br>(3.74-3.92)    | 3.25<br>(3.17-3.33)    | 2.44<br>(2.38-2.51)    |
| P for trend     |                |                                   |                         |                   | <.0001                                             | <.0001                 | <.0001                 | <.0001                 |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>DM, diabetes mellitus; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

Model1: Adjusted for age (demographics)

Model2: Adjusted for Model1 + smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior factors)

Model3: Adjusted for Model2 + body mass index (demographics + behavior factors + BMI)

Model4: Adjusted for Model3 + fasting blood glucose, and systolic blood pressure (demographics + behavior factors + BMI + biological indicators)

Table 5. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT trajectories by gender (continued)

| Women (N=124,749)   |                   |                                      |                               |                         |                                                    |                        |                        |                        |
|---------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                     | No. of<br>Persons | No. of DM <sup>†</sup><br>incidences | Person<br>years,<br>follow-up | Age<br>adjusted<br>rate | Model 1<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | Model 2<br>HR (95% CI) | Model 3<br>HR (95% CI) | Model 4<br>HR (95% CI) |
| Low-upward          | 24,512            | 1,494                                | 130556.23                     | 1194.72                 | 1.00                                               | 1.00                   | 1.00                   | 1.00                   |
| Low-stable          | 84,809            | 7,586                                | 259713.48                     | 5942.91                 | 1.37<br>(1.30-1.45)                                | 1.37<br>(1.30-1.45)    | 1.29<br>(1.22-1.36)    | 1.25<br>(1.18-1.32)    |
| Moderate<br>-upward | 13,450            | 2,522                                | 883269.88                     | 561.91                  | 2.46<br>(2.31-2.62)                                | 2.46<br>(2.31-2.62)    | 2.05<br>(1.92-2.18)    | 1.93<br>(1.81-2.06)    |
| High-upward         | 1,978             | 557                                  | 17946.05                      | 3306.12                 | 3.43<br>(3.12-3.78)                                | 3.43<br>(3.12-3.78)    | 2.68<br>(2.43-2.95)    | 2.26<br>(2.05-2.49)    |
| P for trend         |                   |                                      |                               |                         | <.0001                                             | <.0001                 | 0.0008                 | <.0001                 |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>DM, diabetes mellitus; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

Model1: Adjusted for age (demographics)

Model2: Adjusted for Model1 + smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior factors)

Model3: Adjusted for Model2 + body mass index (demographics + behavior factors + BMI)

Model4: Adjusted for Model3 + fasting blood glucose, and systolic blood pressure (demographics + behavior factors + BMI + biological indicators)

## 5. 비만 유무에 따른 혈청 GGT 궤적 그룹별 당뇨병 발생 위험

Table 6에서는 각 혈청 GGT 궤적 그룹별 비만 유무에 따른 당뇨병 발생 위험도를 추정한 결과를 볼 수 있다. 남자에서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$  미만 대상자에서 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, HR(95% CI)이 ‘Elevated-upward’ 그룹에서는 2.73(2.63-2.83), ‘High-upward’ 그룹에서 3.82(3.62-4.03)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였으며, 체질량지수  $23\text{--}25(\text{kg}/\text{m}^2)$  대상자에서는 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, ‘Elevated-upward’ 그룹에서 2.35(2.27-2.42), ‘High-upward’ 그룹에서 3.22(3.07-3.37)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였다. 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상인 대상자에서는 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, HR(95% CI)이 ‘Elevated-upward’ 그룹에서는 2.33(2.27-2.40), ‘High-upward’ 그룹에서 3.04(2.94-3.15)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였는데, 비만유무를 차지한 모든 대상자에서 혈청 GGT 궤적에 따라 통계적으로 당뇨병 발생 위험이 유의하게 증가하였으나, 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$  미만 대상자에서 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상인 대상자에서 보다 더 높은 당뇨병 발생 위험도를 보였다 (Table 6).

Table 6. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT trajectories after stratification by category of BMI

| GGT*<br>Trajectories                 | Men (N=433,697) |                                                            |                                |                            | P for trend |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------|
|                                      | Low-upward      | Moderate-upward<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | Elevated-upward<br>HR (95% CI) | High-upward<br>HR (95% CI) |             |
| BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup> |                 |                                                            |                                |                            |             |
| <23                                  | 1.00            | 1.63 (1.58–1.68)                                           | 2.73 (2.63–2.83)               | 3.82 (3.62–4.03)           | <.0001      |
| 23–25                                | 1.00            | 1.64 (1.59–1.69)                                           | 2.35 (2.27–2.42)               | 3.22 (3.07–3.37)           | <.0001      |
| 25+                                  | 1.00            | 1.60 (1.56–1.64)                                           | 2.33 (2.27–2.40)               | 3.04 (2.94–3.15)           | <.0001      |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

<sup>¶</sup>Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

여자에서는 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$  미만 대상자 중 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, HR(95% CI)이 ‘Low-stable’ 그룹에서는 1.21(1.13-1.30), ‘Moderate-upward’ 그룹에서는 1.73(1.57-1.90), ‘High-upward’ 그룹에서 2.28(1.90-2.74)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였고, 체질량지수  $23-25(\text{kg}/\text{m}^2)$  대상자에서는 ‘Low-stable’ 그룹에서 1.49(1.32-1.67), ‘Moderate-upward’ 그룹에서는 2.46(2.16-2.81), ‘High-upward’ 그룹에서 2.78 (2.29-3.38)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였다. 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상인 대상자 중에서는 ‘Low-upward’ 그룹을 기준으로 하였을 때, HR(95%CI)이 ‘Low-stable’ 그룹에서는 1.36(1.19-1.57), ‘Moderate-upward’ 그룹에서는 2.31(2.00-2.68), ‘High-upward’ 그룹에서 3.26(2.74-3.89)의 유의한 당뇨병 발생 위험도를 보였는데, ‘Low-stable’ 및 ‘Moderate-upward’ 그룹에서는 체질량지수  $23-25(\text{kg}/\text{m}^2)$  대상자가  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상 대상자보다 혈청 GGT 궤적에 따라 더 높은 당뇨병 발생 위험도를 보였다(Table 6).

Table 6. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D according to GGT trajectories after stratification by category of BMI (continued)

| GGT*<br>Trajectories                 | Women (N=124,749) |                                                       |                                |                            | P for trend |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------|
|                                      | Low-upward        | Low-stable<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | Moderate-upward<br>HR (95% CI) | High-upward<br>HR (95% CI) |             |
| BMI <sup>†</sup> , kg/m <sup>2</sup> |                   |                                                       |                                |                            |             |
| <23                                  | 1.00              | 1.21 (1.13–1.30)                                      | 1.73 (1.57–1.90)               | 2.28 (1.90–2.74)           | <.0001      |
| 23–25                                | 1.00              | 1.49 (1.32–1.67)                                      | 2.46 (2.16–2.81)               | 2.78 (2.29–3.38)           | <.0001      |
| 25+                                  | 1.00              | 1.36 (1.19–1.57)                                      | 2.31 (2.00–2.68)               | 3.26 (2.74–3.89)           | <.0001      |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

<sup>¶</sup>Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

## 6. 비만과 혈청 GGT의 교호작용

### 가. 당뇨병 관련성(오즈비)

이전의 관련연구들에서 비만 유무에 따라 보여졌던 혈청 GGT농도와 당뇨병 간의 관련성 차이가 잠재계층분석(LCGA)을 통한 혈청 GGT궤적에 따른 그룹을 적용하였을 때에도 보이는지를 파악하기 위해, 세 군으로 나눈 체질량지수 그룹과 혈청 GGT 궤적 그룹에 대한 각각의 더미변수를 만들어, 로지스틱 회귀분석을 실시, 대상자들의 혈청 GGT궤적에 따른 그룹과 당뇨병 간의 오즈비를 도출하였다.

남자에서 ‘Low-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 미만인 대상자들을 기준군으로 하였을 때, 전체적으로 유의한  $p$  for trend 및  $p$  for interaction값을 보였으며( $p<0.0001$ ), ‘High-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상으로 비만인 대상자에서 HR(95% CI)이 9.15(8.74-9.58)로 유의한 오즈비( $p<0.0001$ )를 보였다. 여자에서도 마찬가지로 ‘Low-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 미만인 대상자들을 기준군으로 하였을 때, ‘High-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상으로 비만인 대상자에서 11.38(9.56-13.55)의 유의하게 높은 오즈비( $p<0.0001$ )를 보였다(Table 7).

Table 7. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>1)</sup>

| GGT* Trajectories | BMI <sup>†</sup>                               |                      |                    |
|-------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                   | Men (N=433,697)                                |                      |                    |
|                   | <23<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
| Low-upward        | 1.00                                           | 1.45 (1.40-1.50)     | 2.10 (2.03-2.18)   |
| Moderate-upward   | 1.72 (1.66-1.78)                               | 2.56 (2.48-2.64)     | 3.70 (3.59-3.80)   |
| Elevated-upward   | 3.14 (3.01-3.28)                               | 4.03 (3.89-4.18)     | 6.16 (5.98-6.35)   |
| High-upward       | 4.67 (4.37-5.00)                               | 6.15 (5.79-6.53)     | 9.15 (8.74-9.58)   |
| P for trend       | <.0001                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AUC               | 0.695                                          |                      |                    |
| GGT* Trajectories | Women (N=124,749)                              |                      |                    |
|                   | <23<br>HR (95% CI)                             | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
|                   |                                                |                      |                    |
| Low-upward        | 1.00                                           | 1.47 (1.29-1.67)     | 2.55 (2.17-2.99)   |
| Low-stable        | 1.23 (1.15-1.33)                               | 2.26 (2.09-2.45)     | 3.61 (3.32-3.93)   |
| Moderate-upward   | 1.90 (1.72-2.10)                               | 4.19 (3.77-4.66)     | 6.97 (6.30-7.71)   |
| High-upward       | 2.63 (2.15-3.22)                               | 4.68 (3.81-5.75)     | 11.38 (9.56-13.55) |
| P for trend       | <.0001                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AUC               | 0.715                                          |                      |                    |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

1) Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

## 나. 당뇨병 발생 위험비

혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 관련성이 없거나 약하게 보였던 이전의 단면 연구에서의 결과가 코호트 연구 디자인에서도 재현되는지를 알아보기 위해 당뇨병 발생에 대한 위험도를 추정하였다. 잠재계층분석(LCGA)을 적용하여 도출된 혈청 GGT 궤적에 따른 각 그룹에서 연구 대상자들의 비만 여부에 따라 당뇨병 발생 위험도에 어떠한 차이를 보이는지를 살펴보았다. 남자에서 ‘Low-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$  미만인 대상자들을 기준으로 하였을 때, ‘High-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상으로 비만인 대상자에서 HR(95% CI)가 5.92(5.72-6.13)의 유의한 당뇨병 발생 위험도 ( $p<0.0001$ )를 보였으며(Table 8), 여자에서도 마찬가지로 ‘Low-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$  미만인 대상자들을 기준으로 하였을 때, ‘High-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $25(\text{kg}/\text{m}^2)$  이상으로 비만인 대상자에서 7.16(6.29-8.16)의 유의하게 높은 당뇨병 발생 위험도( $p<0.0001$ )를 보였다. 각 혈청 GGT 궤적별 에 따라 체질량지수가 증가할수록 당뇨병 발생 위험도가 유의하게 증가하는 양상을 확인할 수 있었으며, 남녀 모두에서 전체적으로 유의한 p for trend( $p<0.0001$ ) 및 p for interaction(Men:  $p<0.0001$ , Women:  $p=0.0004$ )을 보였다(Table 8).

Table 8. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>2)</sup>

|                   | BMI <sup>†</sup>                        |                  |                  |
|-------------------|-----------------------------------------|------------------|------------------|
|                   | Men (N=433,697)                         |                  |                  |
|                   | <23                                     | 23-25            | 25+              |
| GGT* Trajectories | HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | HR (95% CI)      | HR (95% CI)      |
| Low-upward        | 1.00                                    | 1.41 (1.37-1.46) | 1.97 (1.90-2.03) |
| Moderate-upward   | 1.64 (1.59-1.69)                        | 2.32 (2.25-2.38) | 3.13 (3.05-3.21) |
| Elevated-upward   | 2.77 (2.67-2.87)                        | 3.32 (3.22-3.43) | 4.55 (4.43-4.67) |
| High-upward       | 3.90 (3.69-4.11)                        | 4.56 (4.36-4.78) | 5.92 (5.72-6.13) |
| P for trend       | <.0001                                  |                  |                  |
| P for interaction | <.0001                                  |                  |                  |
| AIC               | 2921069.90                              |                  |                  |
| C statistic       | 0.6698                                  |                  |                  |
|                   | Women (N=124,749)                       |                  |                  |
|                   | <23                                     | 23-25            | 25+              |
| GGT* Trajectories | HR (95% CI)                             | HR (95% CI)      | HR (95% CI)      |
| Low-upward        | 1.00                                    | 1.42 (1.26-1.61) | 2.38 (2.06-2.76) |
| Moderate-upward   | 1.22 (1.14-1.31)                        | 2.11 (1.95-2.28) | 3.16 (2.92-3.42) |
| Elevated-upward   | 1.79 (1.63-1.97)                        | 3.50 (3.18-3.85) | 5.19 (4.75-5.67) |
| High-upward       | 2.41 (2.00-2.89)                        | 3.93 (3.31-4.67) | 7.16 (6.29-8.16) |
| P for trend       | <.0001                                  |                  |                  |
| P for interaction | 0.0004                                  |                  |                  |
| AIC               | 285556.53                               |                  |                  |
| C statistic       | 0.7065                                  |                  |                  |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

2) Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

## 다. 혈청 GGT 사분위수 그룹 적용 분석

이번에는 잠재계층분석(LCGA)을 통하여 도출된 혈청 GGT 궤적 그룹을 적용하였을 때의 오즈비 및 당뇨병 발생 위험비와 기존 전통적인 연구방법에서의 결과 비교를 위해 기반조사시점 혈청 GGT농도의 사분위수 그룹을 적용한 분석을 실시하였다

. 이전의 관련연구들에서처럼 세 군으로 나눈 체질량지수 그룹과 혈청 GGT 농도 사분위수 그룹에 대한 각각의 더미변수를 만들어 당뇨병에 대한 오즈비 및 당뇨병 발생 위험비를 도출하였다. 그 결과, 남녀 모두에서 ‘Low-upward’ 그룹이면서 체질량지수  $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 미만인 대상자들을 기준군으로 하였을 때, 전체적으로 유의한 p for trend 및 p for interaction값을 보였으나( $p < 0.0001$ ), GGT 궤적에 따른 그룹을 적용하였을 때의 결과보다 낮은 오즈비를 보였다(Table 9).

혈청 GGT농도 사분위수 그룹을 적용하여, 당뇨병 발생 위험도를 추정하였을 때에도 남녀 모두 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 적용하였을 때 보다 낮은 당뇨병 발생 위험도를 보였다(Table 10).

Table 9. Odds ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values and category of BMI<sup>3)</sup>

| Serum GGT* values | BMI <sup>†</sup>                               |                      |                    |
|-------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                   | Men (N=433,697)                                |                      |                    |
|                   | <23<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
| Q1                | 1.00                                           | 1.50 (1.44-1.56)     | 2.17 (2.08-2.26)   |
| Q2                | 1.32 (1.27-1.37)                               | 1.94 (1.87-2.02)     | 2.91 (2.81-3.02)   |
| Q3                | 1.83 (1.75-1.90)                               | 2.69 (2.59-2.79)     | 4.00 (3.87-4.13)   |
| Q4                | 2.95 (2.83-3.07)                               | 3.87 (3.73-4.02)     | 6.03 (5.84-6.23)   |
| P for trend       | <.0001                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AUC               | 0.686                                          |                      |                    |
| Serum GGT* values | Women (N=124,749)                              |                      |                    |
|                   | <23<br>HR (95% CI)                             | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
|                   |                                                |                      |                    |
| Q1                | 1.00                                           | 1.62 (1.44-1.82)     | 2.76 (2.39-3.18)   |
| Q2                | 1.09 (1.00-1.18)                               | 1.77 (1.59-1.98)     | 2.85 (2.51-3.23)   |
| Q3                | 1.36 (1.26-1.47)                               | 2.36 (2.14-2.59)     | 3.57 (3.22-3.96)   |
| Q4                | 1.67 (1.55-1.81)                               | 3.62 (3.32-3.94)     | 6.38 (5.87-6.93)   |
| P for trend       | 0.0008                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AUC               | 0.716                                          |                      |                    |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

3) Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

Table 10. Hazard ratios (95%CI) for risk of T2D by serum GGT values and category of BMI<sup>4)</sup>

| Serum GGT* values | BMI <sup>†</sup>                               |                      |                    |
|-------------------|------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                   | Men (N=433,697)                                |                      |                    |
|                   | <23<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
| Q1                | 1.00                                           | 1.45 (1.40-1.51)     | 2.01 (1.93-2.08)   |
| Q2                | 1.29 (1.24-1.34)                               | 1.83 (1.77-1.89)     | 2.57 (2.49-2.66)   |
| Q3                | 1.73 (1.67-1.80)                               | 2.41 (2.33-2.49)     | 3.30 (3.20-3.40)   |
| Q4                | 2.63 (2.54-2.73)                               | 3.22 (3.12-3.32)     | 4.47 (4.34-4.60)   |
| P for trend       | <.0001                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AIC               | 2924789.80                                     |                      |                    |
| C statistic       | 0.6619                                         |                      |                    |
| Serum GGT* values | Women (N=124,749)                              |                      |                    |
|                   | <23<br>HR (95% CI)                             | 23-25<br>HR (95% CI) | 25+<br>HR (95% CI) |
|                   |                                                |                      |                    |
| Q1                | 1.00                                           | 1.55 (1.39-1.74)     | 2.51 (2.20-2.86)   |
| Q2                | 1.08 (1.00-1.17)                               | 1.68 (1.52-1.86)     | 2.59 (2.31-2.90)   |
| Q3                | 1.33 (1.23-1.43)                               | 2.17 (1.98-2.37)     | 3.09 (2.82-3.39)   |
| Q4                | 1.61 (1.49-1.74)                               | 3.14 (2.90-3.39)     | 4.90 (4.55-5.28)   |
| P for trend       | 0.0008                                         |                      |                    |
| P for interaction | <.0001                                         |                      |                    |
| AIC               | 285580.46                                      |                      |                    |
| C statistic       | 0.7069                                         |                      |                    |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>BMI, body mass index; <sup>§</sup>HR, hazard ratio; <sup>||</sup>CI, confidence interval

4) Adjusted for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

## 라. 혈청 GGT 사분위수 그룹 적용 결과와의 비교

잠재계층분석(LCGA)에 따라 도출된 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 적용하였을 때와 혈청 GGT 사분위수에 따라 분류된 그룹을 적용하였을 때의 각각의 모형에 대한 적합도를 서로 비교하였다. 모형의 적합도 평가 척도 중 하나인 AIC(Akaike information criterion)와 C statistic 값을 통해 모형의 안정도를 비교한 결과, 앞선 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹에서의 분석이 남자에서 AIC 값이 2921069.90, C statistic 값은 0.6698로, 혈청 GGT 사분위수에 따른 그룹에서의 분석(AIC=2924789.80, C statistic=0.6619)에서 보다 낮은 AIC 및 높은 C statistic 값을 보여 더 안정된 모형의 적합도를 보였지만, 여자에서는 두 모형에서 비슷한 값을 보였다(Table 10).

혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 적용한 분석에서의 결과와 혈청 GGT농도 사분위수 그룹을 적용하였을 때의 결과를 서로 비교한 결과, 단면연구 및 코호트 연구에서의 당뇨병 관련성에 있어, 잠재계층분석(LCGA)을 적용하여 도출된 혈청 GGT 궤적에 따른 그룹을 적용하였을 때의 비만 여부에 따른 교호작용이 더 명확하게 제시되는 것을 확인할 수 있었다(Figure 6-9).

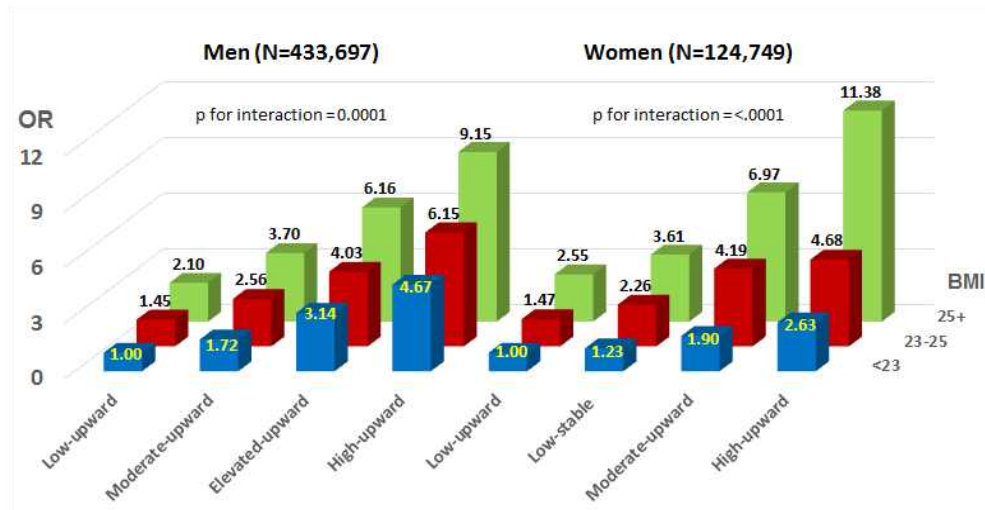


Figure 6. Odds ratios(95% CI) for risk of T2D by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>5)</sup>

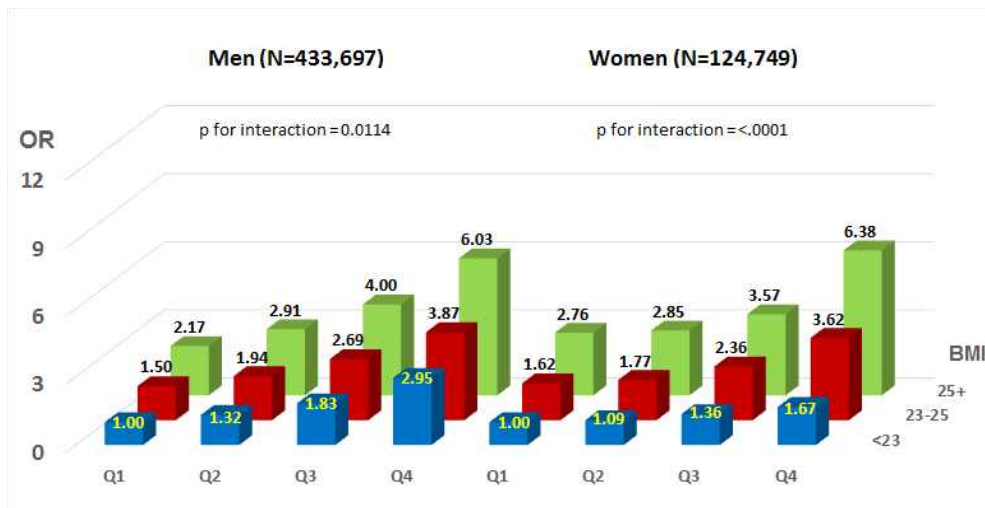


Figure 7. Odds ratios(95% CI) for risk of T2D by serum GGT values and category of BMI<sup>5)</sup>

5) Adjustment for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

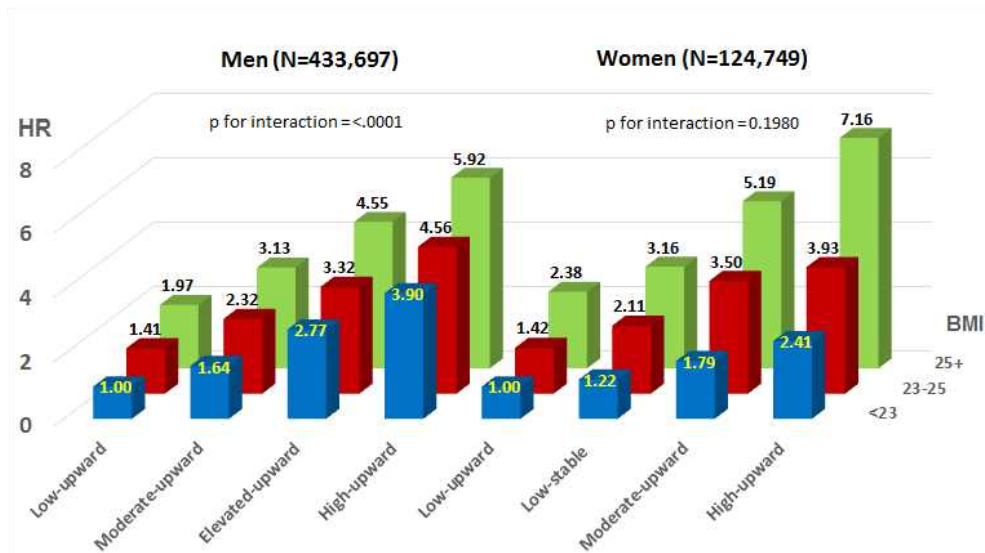


Figure 8. Hazard ratios(95% CI) for risk of T2D by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>6)</sup>

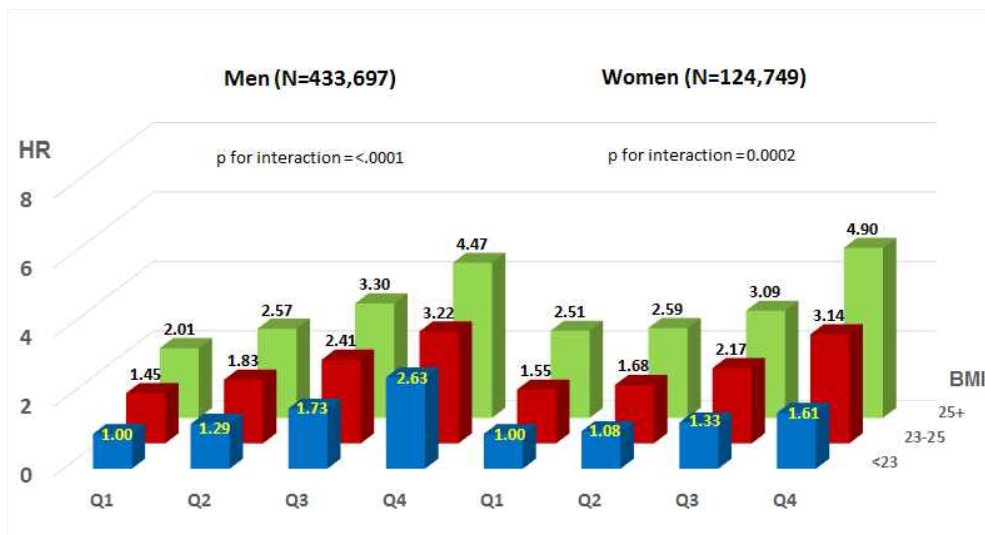


Figure 9. Hazard ratios(95% CI) for risk of T2D by serum GGT values and category of BMI<sup>6)</sup>

6) Adjustment for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

## IV. 고찰

집단중심추세모형방법론(GBTM)을 통해 분류된 남녀 각각 4개의 혈청 GGT 궤적 그룹에 따라 당뇨병 발생 양상이 다른 양상을 보였으며, 시간이 지남에 따라 혈청 GGT농도 증가와 함께 당뇨병 발생 위험 또한 증가하였다. 특히 이전의 관련연구들에서와 같이 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 비만하더라도 당뇨병 발생 위험도가 낮았으며, 남자에서 매우 유의한 교호작용을 보였다. 또한, 남녀 모두 혈청 GGT의 사분위수 그룹 분석 결과에 비해 혈청 GGT의 궤적에 따른 그룹으로 구분한 결과에서 비만 유무에 따른 당뇨병 발생 위험의 정도 차이를 더 잘 반영하였다.

혈청 GGT와 당뇨병 간의 기전적인 부분에서 보면, 세포의 정상적인 대사과정 동안에 생성되는 산화 스트레스(Oxidative stress)에 대항하여 세포를 보호하는 역할을 하는 글루타티온(Glutathione)이 혈청 GGT와 밀접한 관련이 있다. 체내 Oxidative stress가 증가하게 되면 Glutathione이 부족해지고 필요한 만큼의 Glutathione이 생성되지 않으므로 Oxidative stress는 더욱 가중되는 악순환이 야기된다. 이때 세포내 GGT는 세포 밖의 Glutathione을 대사시켜 감마-글루타밀( $\gamma$ -glutamyl)기가 제거된 시스테인(cysteine)만이 세포 내로 유입되게 하고, 이 cysteine이 세포내에서 Glutathione으로 전환된다. 그러므로 세포내 항산화작용에 가장 중요한 역할을 하는 Glutathione의 농도를 유지하는데 GGT가 이용되며, Oxidative stress가 증가할수록 GGT의 농도가 증가하게 된다.

지금까지 그 자체만으로 노화, 동맥경화증, 당뇨병 등의 발생과 관련하여 임상적으로 결정적인 역할을 하는 Oxidative stress에 대한 연구가 꾸준히 있어왔고(Park et al., 2014; 안정아, 2009; 이미영 등, 2004; Whitfield,

2001), 이러한 다양한 결과들을 근거로 하여 당뇨병 및 심혈관계 질환 등 대사성 질환 발생 기전에 대하여 Oxidative stress 및 혈청 GGT에 관한 관심이 증가되어 왔으며, 당뇨병과의 관련성에 대해서도 많이 보고되고 있다(임지선 등, 2005; Emdin et al., 2005; Wojcicka et al., 2004). 최근에는 혈청 GGT와 당뇨병관련 연구들에서 혈청 GGT와 관련된 유전자의 단일염기 다형성(SNP, single nucleotide polymorphism)을 이용하여 유전적인 요소에 의해 상승된 혈청 GGT와 당뇨병과의 관련성에 대해서 유전적 범위 내에서의 그 인과성을 설명하려는 시도도 있었다(Lee et al., 2016; Nano et al., 2017).

이처럼 혈청 GGT의 수치는 알코올 섭취 이외에도 당뇨병 등 각종 대사증후군과도 관련성이 있는 것으로 알려져 왔는데, Framingham Study에서 혈청 GGT와 심혈관계 질환 위험 인자들 간의 관련성에 대해 진행한 연구에서 평균 19년 추적 관찰한 결과, 대상자 총 3,451명 중 968명이 대사증후군에 이환되었고, 535명에서 심혈관질환이 발생하였으며, 혈청 GGT의 사분위 그룹에 따라 이러한 질환들의 상대위험도가 증가하였다고 보고한 바 있다(Lee et al., 2007). 또한, 미국의 4,800여명의 젊은 성인을 대상으로 한 전향적 CARDIA(the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) 연구에서도 15년 추적 관찰한 결과, 당뇨병과 고혈압의 발생율과 상대위험도가 혈청 GGT 수치에 따라 현저히 증가한다고 보고하였으며(Lee et al., 2003a), 한국인 4,000여명을 대상으로 1998년에서 2002년까지 4년간 추적 관찰한 연구에서는 혈청 GGT가 상승할수록 당뇨병의 유병율 및 상대위험도가 증가했음을 보고하기도 하였다(Lee et al., 2003b). 본 연구에서도 기존의 혈청 GGT 수준이 높을수록 지속된 위험요인의 축적으로 인해 당뇨병 발생 위험 수준이 중년의 시기를 지남에 따라 그 영향이 증가하는 선행연구와 비슷한 결과를 보였다.

한편 당뇨병에 있어서의 비만의 영향에 대해 살펴보면, 비만은 제2형 당뇨병의 잘 알려진 원인 중 하나로, 이전의 역학 연구들에서도 과체중 및 비만이

급증하는 당뇨병과 관련성을 보인바 있다(Maskarinec et al., 2009). 일반적으로 복부 지방조직의 증가는 사이토카인 생성을 증가시키며 인슐린 저항성과도 관련성을 보이는데(McLaughlin et al., 2011), 이는 베타 세포에서의 지방산의 지속적인 노출이 인슐린 분비 저하를 야기 시키고, 인슐린 유전자 발현 또한 저하시키며 더 나아가 베타 세포의 사멸을 증가시키기 까지 한다는 생물학적 메커니즘으로 설명된다(Jacqueminet et al., 2000; Maedler et al., 2001). 이미 기존의 연구들에서 복부의 내장지방 조직은 남녀 모두에서 당뇨병 발생 위험과 관련하여 유의하게 양의 상관성을 보인 바 있는데, 본 연구에서는 비만 유무에 따른 혈청 GGT 궤적 그룹별 당뇨병 발생 위험도를 추정함에 있어 남녀 간 뚜렷한 차이를 보였다. 특히 남자보다 여자에서 비만이 당뇨병 발생에 미치는 영향이 더 큰 것으로 보였는데, 이에 대해서는 여성에서 남성에 비해 더 높은 간세포의 지질, 공복혈당 및 식후 혈당 수준을 보이며, 지방질의 체내 정체성 또한 더 높게 나타나는 경향을 보인다는 이전 연구에서의 보고가 있으며, 이러한 생물학적 메커니즘에 있어 남녀 간 차이가 존재함을 시사한다(Greenman et al., 2004).

비만유무에 따라 보이는 혈청 GGT와 당뇨병 사이의 관련성의 강도 차이에 대한 연구는 이미 여러 차례 보고된 바 있다. 1988년부터 2004년까지의 미국 민건강영양조사 제3기 자료를 이용하여 진행한 연구에서는 당뇨병 위험에 있어 혈청 GGT와 체질량지수 간의 교호작용에 대해 살펴보았는데, 그 결과 낮은 혈청 GGT 수치(Q1+Q2)를 보인 대상자들에서 체질량지수  $25\text{kg/m}^2$  이상임에도 불구하고 당뇨병과의 관련성이 오즈비 1.3에서 2.4정도로 낮게 나타났으며, 혈청 GGT 수치가 사분위수 이상이면서 체질량지수  $35\text{kg/m}^2$  이상인 경우는 20배 가까지의 오즈비를 보였다(Lim et al., 2007).

이러한 단면연구들에서는 공통적으로 비만유무에 따라 혈청 GGT와 당뇨병 사이의 관련성에서 큰 교호작용을 보이며, 혈청 GGT가 정상 수준으로 낮은 경

우에는 비만하더라도 당뇨병과의 관련성이 없거나 약하게 보였는데(Lee et al., 2003a; Lee et al., 2003b; Lee et al., 2004; Lim et al., 2007), 이 상호 작용에 대한 한 가지 가능한 해석은 높은 혈청 GGT를 가진 비만 한 대상자는 무증상임에도 이미 비만으로 인해 많은 병리학적인 변화를 겪었으며, 많은 위험 요소를 포함한 상태일 수 있는데 반해, 낮고 정상적인 혈청 GGT를 가진 비만 한 대상자는 아직 질병의 초기 단계 수준에 있다고 설명할 수 있겠다. 이러한 해석에서 혈청 GGT 활성화는 비만과 당뇨병 사이의 연관성에서 중재적 요소로서 체질량지수와 제2형 당뇨병 사이의 연관성을 상당히 약화시키는 역할을 하는데, 기존의 단면연구 또는 코호트연구에서는 이 같은 혈청 GGT의 실질적인 상호작용에 대해 충분히 반영하지 못했다는 제한점이 있다.

그러나 본 연구에서 제2형 당뇨병뿐만 아니라, 공복혈당장애 위험과 관련하여 혈청 GGT와 비만 간의 상호 작용 또한 파악한 데 있어서 당뇨병의 중요한 병태 생리학적 기전을 포괄적으로 암시할 수 있는 연구라고 할 수 있겠다. 이러한 점으로 비추어 보았을 때, 비만만으로는 당뇨병 발생에 있어 충분한 위험요인이 아닐 수 있으며, 단순히 비만인구 대상이 아닌, 혈청 GGT농도가 높은 비만자를 대상으로 당뇨병 예방 대책을 수립하고 관리한다면, 보다 효율적으로 잠재적인 당뇨병 예방 및 관리를 할 수 있을 것이라 사료된다.

세계적인 당뇨병 증가 추세와 더불어 우리나라 당뇨병 관리체계에 있어 매우 중요한 예방 및 관리 대상이 되는 당뇨병 고위험군 선별 및 예방을 위해 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 활용하여 혈청 GGT 추적 관리 기간 동안 시간에 따른 특유의 변화 양상을 파악하고자 하였다. 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 활용한 최근의 연구들을 보면, 생애 전반의 자료에 기초한 집단중심추세모형방법론(GBTM)의 적용에 특히 주목하고 있는 추세이다. 이 연구에서는 성별로 각각 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 적용하여 혈청 GGT 변화에 따라 각각 4개의 그룹으로 분류하였으며, 그 그룹에 따라 상이하게 나타나는 당뇨병

발생 위험도를 도출, 비만 유무에 따른 교호작용 또한 발견할 수 있었다.

이 연구에서 들 수 있는 주요한 강점으로는 첫 째, 20년에 걸쳐 추적 조사한 대규모 자료를 통해 20세 이상의 성인 남녀를 대상으로, 관심변수에 대한 종단적 자료를 새롭게 구성하여 각기 다른 혈청 GGT농도 양상에 따라 실제 당뇨병 발생 양상 또한 어떠한 차이를 보이는지, 또한 비만유무에 따라서는 어떠한 차이를 보이는지를 파악하고자 한 첫 연구라는 점이다. 또한 둘 째, 이전의 단면연구에서 보였던 혈청 GGT농도와 당뇨병과의 관련성에서 비만유무에 따른 관련성 강도의 차이가 이 연구에서 또한 보였으며, 마지막으로 이 연구에서 새로운 관점을 제공해주고 있는데, 추적 조사된 자료에 집단중심추세모형방법론(GBTM)이라는 새로운 방법론을 적용하여 얻어진 혈청 GGT 궤적에 따라서 비만 유무에 있어 당뇨병 발생 위험도 차이를 파악하였다는 점이 있겠다. 따라서 이 연구에서는 성인기에 시간에 따른 혈청 GGT 변화 양상에 따라 당뇨병 발생 위험도에 있어서도 다른 양상을 보일 수 있다는 새로운 정보를 제공해주고 있는데, 이러한 점을 통해서 우리는 생애주기 동안의 혈청 GGT 궤적이 중요할 수 있으며, 젊은 시기의 꾸준한 건강관리가 당뇨병 위험에 있어서 무엇보다 중요할 수 있다는 점을 다시 한 번 시사한다.

본 연구에서 몇 가지 제한점을 포함하고 있는데 첫 째로, 1차수(wave 1)부터 4차수(wave 4)까지의 시간의 흐름에 따른 혈청 GGT의 변화 양상과 연령 및 기간효과를 반영한 집단기반혼합모형 적용은 하지 못하였다는 점이 있으며 둘 째, 본 연구에서 분류된 각 그룹 별 크기가 상이하다는 점이 있다. 그러나 분류된 각 그룹 별 상이한 크기에 대한 사항은 본래 이 연구에서 적용한 잠재계층분석(LCGA)방법의 단점 중 하나로, 이 연구에서 우리나라 20세 이상 성인들에서 시간의 흐름에 따라 변화를 보이는 혈청 GGT의 양상을 고려하고, 분류된 각 그룹에 따른 당뇨병 발생 양상을 예측하는 데에는 이전의 문헌들로 보아 잠재계층분석(LCGA)방법이 무엇보다 적합한 방법이었다. 더욱이 당뇨병 발생 위

험도를 추정하는 분석에 있어서 기준 시점이 되는 4차수(wave4) 이전의 당뇨병 발생자를 모두 제외하였으며, 4차수(wave4) 기준으로 당뇨병과 관련한 주요한 요인들을 보정하여 분석의 정교함을 높이기 위해 노력하였다. 두 번째 제한점으로는 몇몇의 개인 간 혈청 GGT 변화의 차이 및 각 그룹 간 혈청 GGT 변화의 차이가 공존할 수 있어 통계적으로 불편한 부분이 있어, 잠재계층분석방법에 의해 분류된 각 혈청 GGT 궤적 그룹 간 비교에 있어서 통계적 파워의 면에서 다소 어색할 수 있다는 점이 있는데, 잠재계층분석방법의 특성 상 각 그룹 별로 동일한 그룹 내에 속한 개인은 동질적인 변화 양상의 특성을 지닐 수밖에 없다. 세 번째로는, 이 연구의 최종 분석 대상자 중 여자에서 현재흡연율이 상당히 낮았는데, 이는 연구의 근원 인구집단에서 분류된 최종 분석 대상자들의 특성 상 1차수(wave1)부터 4차수(wave4)까지 모두 검진에 응한 사람들을 대상으로 하였을 때, 정기적인 검진에 응한 여자의 경우 매우 건강인들로 구성되었을 가능성을 시사한다.

결론적으로 이 연구에서 남녀 각각 집단중심추세모형방법론(GBTM)을 적용한 결과, 시간에 따른 혈청 GGT의 궤적의 이질성에 따라 제2형 당뇨병 발생 위험도에 차이를 보였으며, 남녀 모두 혈청 GGT의 사분위수 그룹을 이용하기보다 혈청 GGT의 궤적에 따른 그룹을 이용한 결과에서 비만 유무에 따른 당뇨병 발생 위험의 정도 차이를 더 잘 반영하였고, 이전의 관련연구들과서와 같이 혈청 GGT가 낮은 정상군에서는 비만하더라도 당뇨병 발생 위험도가 다른 그룹에 비해 약하게 보였다.

## 참고문헌

국민건강보험공단. 2016 비만백서, 2016

안정아. 한국인에서 혈청 GGT와 대사증후군의 관련성 연구[*master's thesis*]. 서울: 연세대학교 보건대학원 ;2009

윤미옥. 체중변화가 심뇌혈관질환 발생 및 사망에 미치는 영향: Korean cancer prevention study[*master's thesis*]. 서울: 연세대학교 보건대학원; 2013

이미영, 원찬식, 고장현. 혈청 감마지티와 당뇨병 유병률과의 상관관계. 대한 내과학회지 2004;67(5):498-505

임지선, 김유진, 천병렬. 정상 범위내 혈청 GGT와 심혈관계 질환의 위험요인과의 관련성. 예방의학회지 2005;38(1):101-6

Centers for Disease Control and Prevention. Long-term Trends in Diabetes, 2016

Dabelea D, DeGroat J, Sorrelman C, Glass M, Percy CA, Avery C, Hu D, D'Agostino RB Jr, Beyer J, Imperatore G, Testaverde L, Klingensmith G, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in Navajo youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2009;32 Suppl 2:S141-7

Dhana K, van Rosmalen J, Vistisen D, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Kavousi M. Trajectories of body mass index before the diagnosis of cardiovascular disease: a latent class trajectory analysis.

Eur J Epidemiol 2016;31:583-92

Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. Circulation 2005;112:2078-80

Frank BH, Solomon CG, Stampfer MJ, Willett WC, Haffner SM, Manson JE. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2002;25:1129-34

Forman HJ, Liu R-M, Tian L. Glutathione cycling in oxidative stress. Lung Biol Health Dis 1997;105:99-121

Gjerde H, Amundsen A, skog OJ, Mørland J, Aasland OG. Serum gamma-glutamyl transferase : an epidemiological indicator of alcohol consumption. Br J Addict 1987;82:1027

Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. Clin Endocrinol 2004;60:382-8

Han JH, Choi YE. Metabolic Syndrome and Oxidative Stress, Antioxidants. J Korean Acad Fam Med 2006;27:773-81

Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, Witte DR, Færch K, Vistisen D, Ikehara S, Kivimaki M, Tabák AG. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study. Diabetologia 2017;60(7):1252-60

Jacqueminet S, Briaud I, Rouault C, Reach G, Poitout V. Inhibition of insulin gene expression by long-term exposure of pancreatic beta cells to palmitate is dependent on the presence of a stimulatory glucose concentration. *Metabolism* 2000;49:532-6

Nano J, Muka T, Ligthart S, Hofman A, Darwish Murad S, Janssen H, Franco OH, Dehghan A. Gamma-glutamyltransferase levels, prediabetes and type 2 diabetes: a Mendelian Randomization study. *Int J Epidemiol* 2017;1-10

Whitfield JB. Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38(4):263-355

Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control* 2004;15(4):341-8

Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006;355(8):779-87

Jones BL, Nagin DS, Kathryn Roeder. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *SMR* 2001;29(3):374-93

Kim BY, Son SM. Mechanism of Developing Diabetic Vascular Complication by Oxidative Stress. *J Korean Endocr Soc* 2006;21(6):448-59

Kim JK. Gamma-glutamyltransferase, waist circumference, visceral fat and risk for prevalence of type 2 Diabetes[master's thesis]. Seoul: Graduate School of Public Health Yonsei University; 2008

Korea Centers for Disease Control and Prevention. the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES): The Korea Health Statistics (2015). 2016

Kristenson H, Hood B, Peterson B, Trell E. Prevention of alcohol-related problems in urban middle-aged males. *Alcohol* 1985;2(3):545-9

Lee DH, Jacobs D Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: CARDIA study. *Clin Chem* 2003;49:1358-66a

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* 2003;46(3):359-64b

Lee DH, Silventoinen K, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Tuomileto 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;89:5410-4

Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs DR Jr. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2006;114:350-4

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;52:1825-7

- Lee DH, Jacobs JR. Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of exposure to various environmental pollutants? *Free Radic Res* 2009;43(6):533-7
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: The Framingham Heart Study Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:127-33
- Lee MY, Koh SB, Nam JH, Shin JY, Shin YG, Kong ID, Ryu SY, Lee TY, Park JK, Chung CH. Relationship between Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome in Korean population. *Diabet Med* 2007;25:469-75
- Lee YS, Cho Y, Burgess S, Smith GD, Relton GL, Shin SY, Shin MJ. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of type 2 diabetes in the general Korean population: a Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet* 2016;25(17):3877-86
- Lim JS, Lee DH, Park JY, Jin SH, Jacobs D Jr. A Strong Interaction between Serum-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):1092-8
- Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Stefan N, Stumvoll M, Haring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F. Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MRS study.

MAGMA 2005;18:128-37

Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2001;50:69-76

Maskarinec G, Grandinetti, A, Matsuura G, Sharma S, Mau M, Henderson BE, Kolonel LN. Diabetes prevalence and body mass index differ by ethnicity: the multiethnic cohort. *Ethn Dis* 2009;19:49-55

McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):E1756-60

Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015;314(10):1021-29

Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, Deedwania PC. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: Emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004;22(4):485-504

Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:109-38

Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R, Massien C, Alméras N, Després JP. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study

of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. Am J Clin Nutr 2012;96:714-26

Nilssen O, Forde OH, Brenn T. The Tromso Study: Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. Am J Epidemiol 1990;132(2):318-26

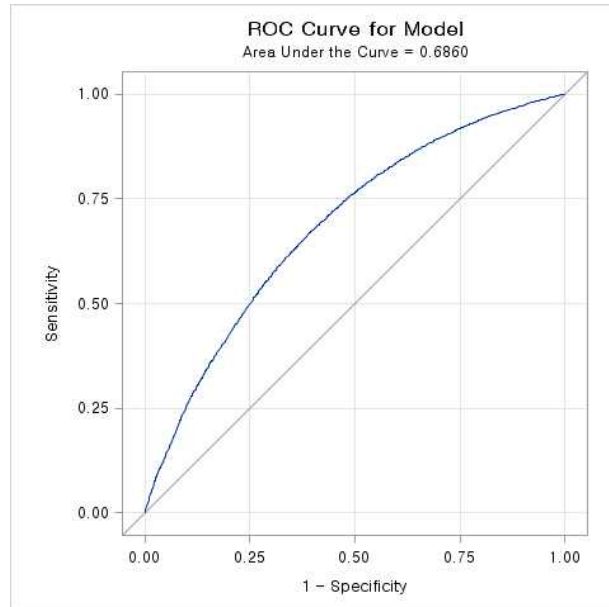
Park SY, Lee SP. The Relationship between Oxidative Stress and Oxidative Markers. Korean J Clin Lab Sci 2014;46(1):31-7

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87(1):4-14

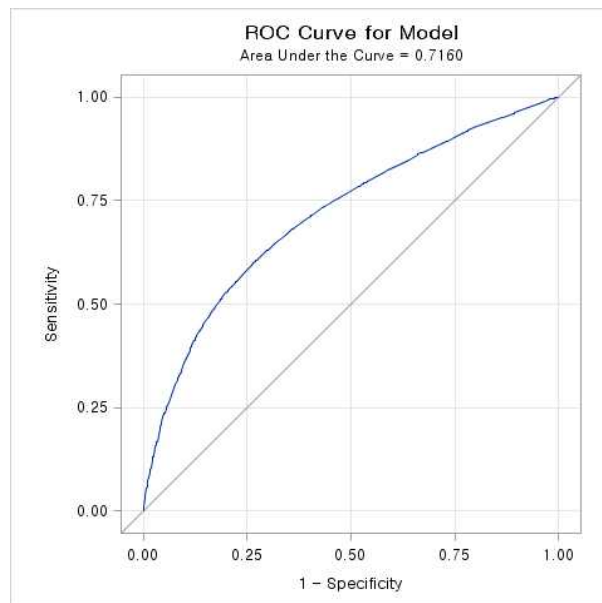
Wojcicka G, Beltowski J, Jamroz A. Oxidative stress in hypertension. Postepy Hig Med Dosw(Online) 2004;31(58):183-93

World Health Organization. 2015 Global report on diabetes, 2016

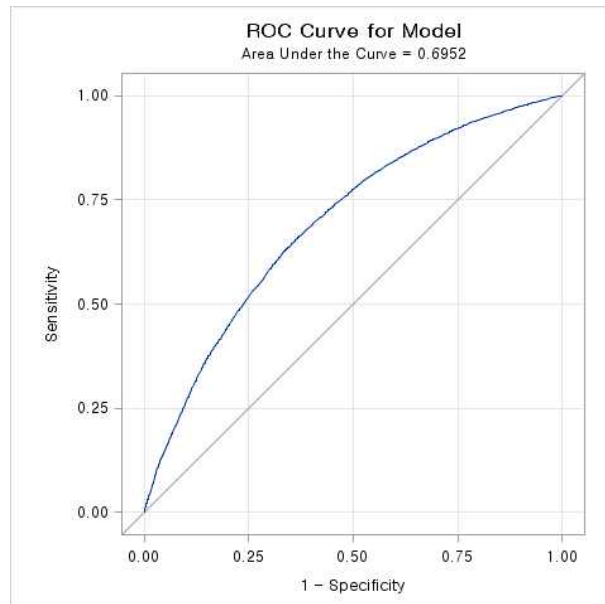
Zheng H, Tumin D, Qian Z. Obesity and Mortality Risk: New Findings From Body Mass Index Trajectories. Am J Epidemiol 2013;178(11):1591-9



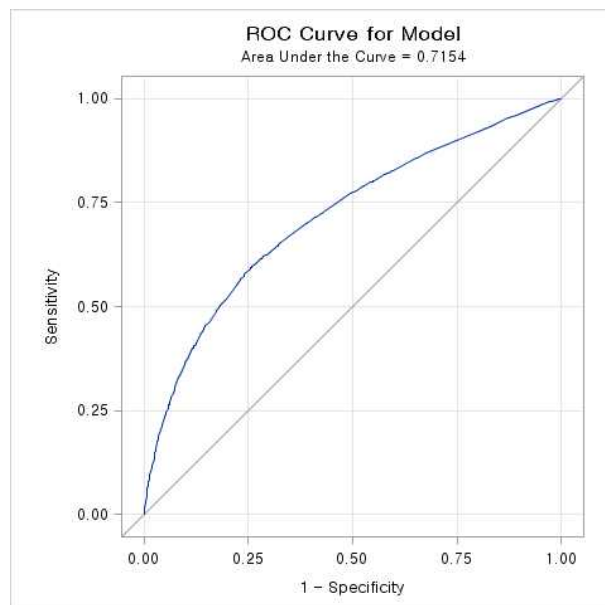
Appendix Figure 1. ROC curves for serum GGT values for predicting T2D among men



Appendix Figure 2. ROC curves for serum GGT values for predicting T2D among women



Appendix Figure 3. ROC curves for trajectories of serum GGT for predicting T2D among men



Appendix Figure 4. ROC curves for trajectories of serum GGT for predicting T2D among women

Appendix Table 1. Hazard ratios(95% CI) for risk of IFG according to trajectories of serum GGT by gender

| Men (N=312,092)     |                                                   |                       |                       |                       |
|---------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                     | Model1<br>HR <sup>§</sup> (95% CI <sup>  </sup> ) | Model2<br>HR (95% CI) | Model3<br>HR (95% CI) | Model4<br>HR (95% CI) |
| GGT Trajectories    |                                                   |                       |                       |                       |
| Low-upward          | 1.00                                              | 1.00                  | 1.00                  | 1.00                  |
| Moderate<br>-upward | 1.37<br>(1.33-1.40)                               | 1.36<br>(1.32-1.39)   | 1.29<br>(1.26-1.33)   | 1.25<br>(1.22-1.28)   |
| Elevated<br>-upward | 1.84<br>(1.79-1.90)                               | 1.81<br>(1.76-1.87)   | 1.68<br>(1.63-1.73)   | 1.51<br>(1.47-1.56)   |
| High-upward         | 2.26<br>(2.15-2.38)                               | 2.23<br>(2.12-2.34)   | 2.06<br>(1.96-2.17)   | 1.73<br>(1.64-1.82)   |
| P for trend         | <.0001                                            | <.0001                | <.0001                | <.0001                |
| Women (N=117,170)   |                                                   |                       |                       |                       |
|                     | Model1<br>HR (95% CI)                             | Model2<br>HR (95% CI) | Model3<br>HR (95% CI) | Model4<br>HR (95% CI) |
| GGT Trajectories    |                                                   |                       |                       |                       |
| Low-upward          | 1.00                                              | 1.00                  | 1.00                  | 1.00                  |
| Low-stable          | 1.32<br>(1.18-1.48)                               | 1.32<br>(1.18-1.47)   | 1.28<br>(1.15-1.43)   | 1.24<br>(1.11-1.38)   |
| Moderate<br>-upward | 1.86<br>(1.63-2.12)                               | 1.85<br>(1.62-2.11)   | 1.72<br>(1.50-1.96)   | 1.71<br>(1.50-1.94)   |
| High-upward         | 2.35<br>(1.87-2.96)                               | 2.34<br>(1.86-2.95)   | 2.07<br>(1.64-2.61)   | 1.20<br>(0.95-1.51)   |
| P for trend         | 0.0003                                            | 0.0003                | 0.0022                | 0.4776                |

\*GGT, gamma-glutamyltransferase; <sup>†</sup>DM, diabetes mellitus; <sup>§</sup>HR, hazard ratio;

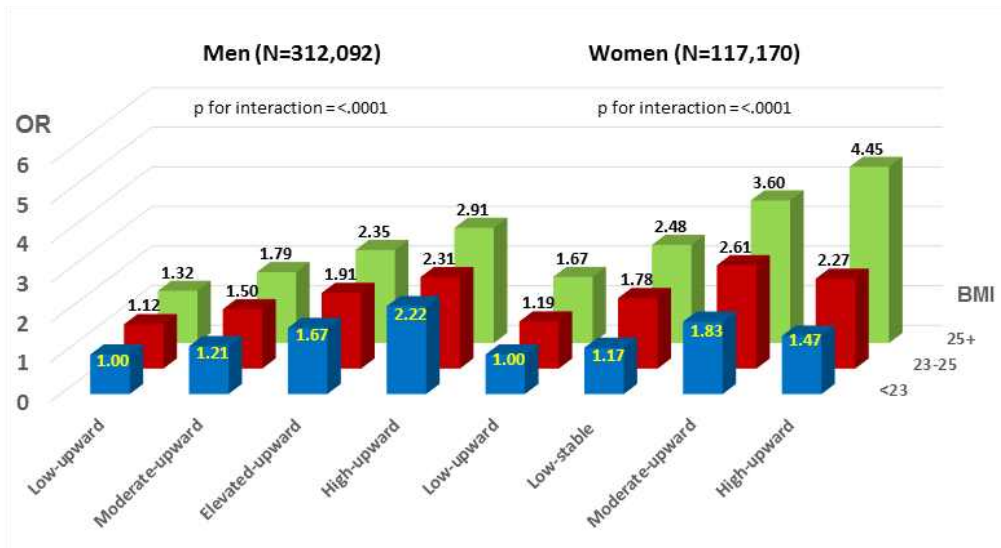
<sup>||</sup> CI, confidence interval

Model1: Adjusted for age (demographics)

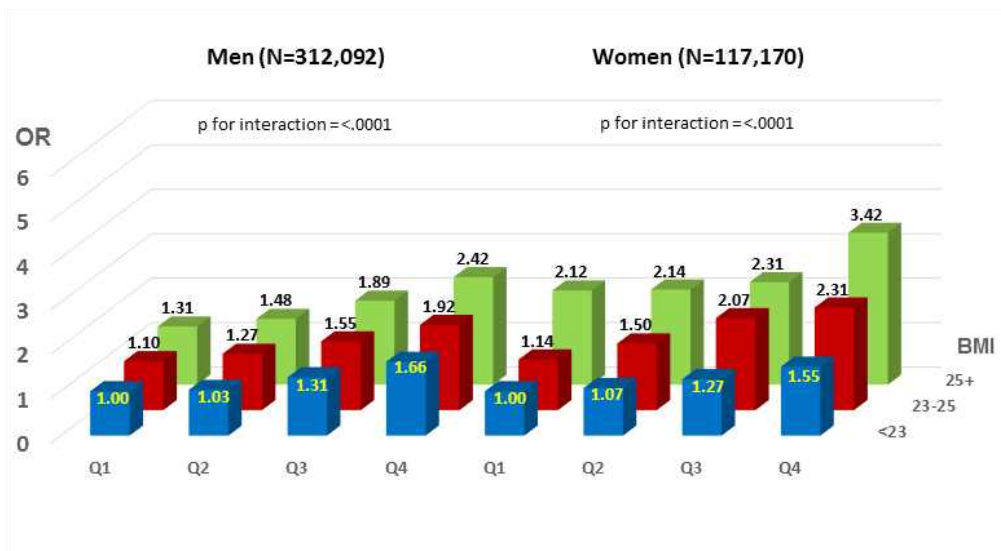
Model2: Adjusted for Model1 + smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior factors)

Model3: Adjusted for Model2 + body mass index (demographics + behavior factors + BMI)

Model4: Adjusted for Model3 + fasting blood glucose, and systolic blood pressure (demographics + behavior factors + BMI + biological indicators)

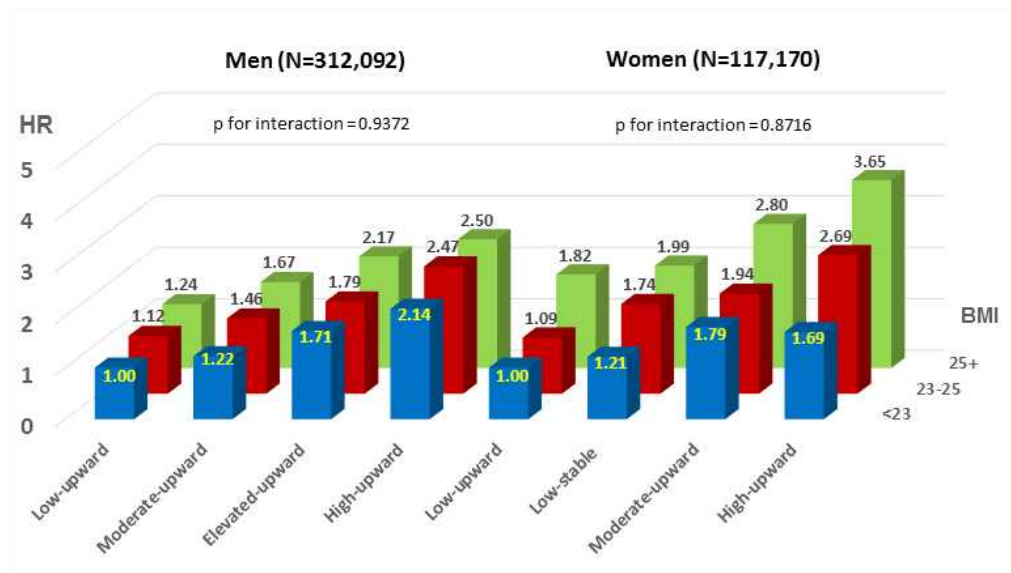


Appendix Figure 5. Odds ratios(95% CI) for risk of IFG by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>7)</sup>

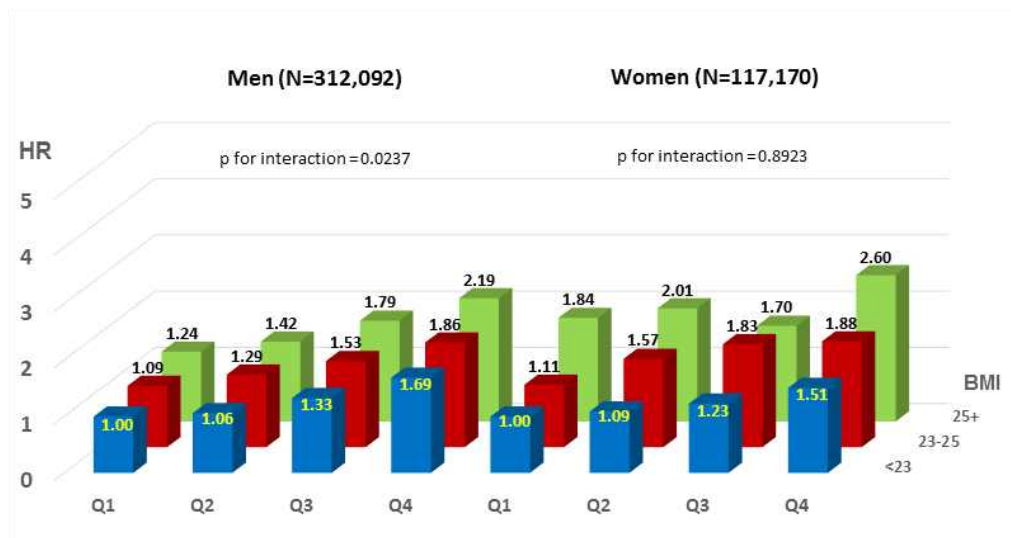


Appendix Figure 6. Odds ratios(95% CI) for risk of IFG by serum GGT values and category of BMI<sup>7)</sup>

7) Adjustment for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)



Appendix Figure 7. Hazard ratios(95% CI) for risk of IFG by trajectories of serum GGT and category of BMI<sup>8)</sup>



Appendix Figure 8. Hazard ratios(95% CI) for risk of IFG by serum GGT values and category of BMI<sup>8)</sup>

8) Adjustment for age, smoking status, alcohol intake, and physical exercise at baseline (demographics + behavior variables)

= ABSTRACT =

Serum gamma-glutamyltransferase trajectory and risk  
of diabetes mellitus in Korean population  
:Korean Cancer Prevention Study

Joeeun Jeon  
Graduate School of Public Health  
Yonsei University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph.D.)

**Background:** The pathophysiological mechanisms of diabetes include factors such as oxidative stress, and serum gamma-glutamyltransferase (GGT) has been suggested as an early marker of oxidative stress. Also, obesity is a well-known cause of type 2 diabetes, and obesity in low-GGT normal group was not or significantly lower associated with diabetes. However, the interactions observed in these studies were mainly targeting obese individuals in the western population.

**Objectives:** Therefore in this study, objective is to classify GGT trajectories and examine each trajectory's association with risk of incident type 2 diabetes(T2D). Also, it is to investigate whether the association between body mass index(BMI) and T2D differed depending on serum GGT levels within the normal range.

**Methods:** In Korean Cancer Prevention Study(KCPS), 558,446 participants aged 20 years and above who received biennial health examinations from wave 1 to wave 4(1996–2003) were selected. Each four distinct trajectory groups were identified for serum GGT using group-based trajectory modeling methods by gender. Cox proportional hazards model was used to examine the association of trajectories with risk of T2D.

**Results:** During 5,426,015.68 person-years of follow-up(mean follow-up duration, 9.72 years), 249 mortality and 128,124 incident cases of T2D were identified. In this study, the risk of T2D was different according to the heterogeneity of the serum GGT trajectory over time in Korean men and women. Using the serum GGT trajectory groups rather than the quartile groups more accurately reflect the difference in the risk of T2D depending on obesity and, as in previous related studies, the risk of developing T2D was weaker in low-GGT normal obesity group than the other groups.

**Conclusion:** In this study, we applied group-based trajectory modeling methods(GBTM) and found significant effects of serum GGT concentration on the associagion between risk of diabetes and obesity. Further research on the use of biomarkers for the screening of high-risk diabetes is needed in the future.

---

Key words: gamma-glutamyltransferase, type 2 diabetes, obesity, cohort