

# Correlation between Serum Osteocalcin and Hemoglobin A1c in Gwangju General Hospital Patients

Yo-Han Seo<sup>1</sup>, Hee-Young Shin<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, Gwangju Veterans Hospital, Gwangju, Korea<sup>2</sup>Department of Biomedical Science, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

## 광주 소재 한 종합병원을 방문한 성인에서 혈중 Osteocalcin과 HbA1c의 상관관계

서요한<sup>1</sup>, 신희영<sup>2</sup><sup>1</sup>광주보훈병원 진단검사의학과, <sup>2</sup>전남대학교 의과대학 의생명과학교실

Recently, there have been many studies on the relationship between the bone metabolism and the mechanism of diabetes. In those studies, it was shown that osteocalcin can be involved in the treatment of type 2 diabetes. Therefore, this study examined the correlation between osteocalcin and HbA1c. From January 1, 2015 to December 31, 2016, a total of 714 adults aged 40 years or older ( $70.8 \pm 10.4$  years, 452 males), in whom both osteocalcin and HbA1c checked in a general hospital in Gwangju, were enrolled in the study. The serum calcium, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and 25-(OH) vitamin D were measured and basic information, such as the height and weight, were recorded. There was a weak negative correlation ( $r = -0.183$ ,  $P < 0.001$ ) between the osteocalcin and HbA1c levels in diabetic patients but a negative correlation ( $r = -0.251$ ,  $P < 0.001$ ) when adjusted by all other study variables. The present study showed that there was a negative correlation between the osteocalcin and HbA1c levels in diabetic patients. The relationship between the bone metabolism and the incidence of diabetes mellitus should be studied based on the influence of biological mechanisms and associated factors of bone and glucose metabolism.

**Key words:** Bone, Diabetes mellitus, Hemoglobin A1c, Osteocalcin

Corresponding author: Hee-Young Shin  
Department of Biomedical Science, Chonnam  
National University Medical School, 322  
Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun-gun,  
Jeonnam 58128, Korea  
Tel: 82-61-379-2675  
Fax: 82-61-379-2650  
E-mail: hyshin@jnu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: May 19, 2018  
Revised 1<sup>st</sup>: July 25, 2018  
Revised 2<sup>nd</sup>: August 10, 2018  
Accepted: August 13, 2018

### 서론

전 세계적으로 당뇨병환자가 기하급수적으로 증가하고 있는 추세에서 당뇨병 전 단계에 있는 사람들의 5~10%가 당뇨병으로 악화되므로 당뇨병 전 단계 상태를 조기 발견하고 관리하는 것이 필요하다[1]. 이때 식전 혈당이나 식후 2시간 후 혈당을 측정하는 것보다 식사 여부와 상관없이 측정 가능한 HbA1c가 당뇨병의 지표로 유용하게 사용될 수 있으며, 미국당뇨병학회

서는 당뇨병의 진단기준으로 HbA1c  $\geq 6.5\%$ 를 추가한 바 있다 [2, 3].

콜롬비아 의과대학 연구팀은 정상적인 골격이 재생되는 동안 오래된 뼈의 파괴(골 흡수)가 혈액에서 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요하다는 것을 보여줌으로써, 골격이 혈당 조절에서 중요한 역할을 한다는 것을 발견했다. 뼈 흡수는 새로운 뼈를 만들기 위해 일어나는 과정이지만, 이 흡수 과정이 인슐린의 분비를 촉진하여 몸 전체에서 세포의 당 흡수를 개선시키는 작용

을 한다는 것을 발견했다. Osteocalcin은 췌장에서 인슐린의 생성을 작동시키고 다른 세포의 당 흡수 능력을 증진시키는데, 이들 과정 모두 2형 당뇨병에서는 손상되어 있다. 인슐린은 뼈 흡수를 촉진하고, 이것은 osteocalcin의 활성을 촉진하여 결국 인슐린의 합성과 분비를 촉진하게 된다. 이로 인해, 당뇨병이 osteocalcin의 수준을 증가시키기에 의해 치료될 수 있다는 것을 제안한다. 이 연구는 osteocalcin이 당뇨 발병에 연관되어 있고, 뼈가 2형 당뇨병의 새로운 표적이 될 수 있으며, 적정수준의 osteocalcin을 유지하는 것이 2형 당뇨병을 위한 치료법이 될 수 있다는 것을 보인다[4].

최근 제 2형 당뇨병에서 osteocalcin과 당대사의 관계에 대한 연구가 이루어지고 있다[5]. Osteocalcin이 체질량지수를 비롯한 에너지 대사 및 인슐린저항성과 관련이 있다는 연구들이 다양한 분석방법으로 진행되고 있다[6]. 해외에서는 여러 가지 당대사에 관련된 지표와 함께 osteocalcin의 상관성 연구가 성별, 부족 등 다양하게 세분화 된 그룹으로 많이 진행되고 있지만, 국내에서는 다양한 사례를 찾아보기 힘든 실정이다[7]. 그리하여, 본 연구에서는 당뇨병의 유무에 따라 나이, 성별, 체질량지수 등의 기본정보와 칼슘, 25-수산화비타민D, 카르복시말단 펩티드와 같은 골대사 관련 요인 그리고 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤과 같은 지질대사 관련 요인들을 보정하여 HbA1c와 osteocalcin의 상관관계를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 광주보훈병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(인간 2017-15차-1호)을 받아 전산실에 의뢰하여 이미 기록된 환자들의 2차 자료를 수집하였다. 2015년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 광주 소재 한 종합병원 수진자 중 osteocalcin과 HbA1c를 비롯하여 칼슘, 카르복시말단펩티드(C-terminal cross linking telopeptide of type 1 collagen), 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 25-수산화비타민D를 동일한 날 모두 측정하고 키, 몸무게, 나이, 성별, 상병전체의 기본정보가 기록되어 있는 40세 이상의 성인 809명을 대상으로 선별하였다. 그 중, 환자등록번호가 중복된 데이터와 상병상태를 알 수 없는 수진자 95명을 제외하여 총 714명을 연구대상자로 최종 선정하였다.

### 2. 연구방법

Osteocalcin은 방사면역측정법(radioimmunoassay)을 이용하여 측정(Packard Cobra Gamma Counter Series, GMI Inc., MN, USA)하였다. HbA1c는 고성능액체크로마토그래피법(high performance liquid chromatography, HPLC)에 기초한 자동당화혈색소분석기(G8 HPLC Analyzer, Tosoh Inc., CA, USA)를 이용해 측정하였다. 칼슘, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤은 분광광도법(spectrophotometry)을 이용하여 측정(AU5800, Beckman Coulter Inc., CA, USA)하였고, 25-수산화비타민D는 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay, CLIA)을 이용하여 측정(Architect i2000SR, Abbott Inc., IL, USA)하였으며, 카르복시말단펩티드는 전자화학발광면역분석법(electro-chemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 이용하여 측정(cobas E 602, Roche Ltd., BS, Switzerland)하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키(m)의 제곱으로 나누어 구하였고, 당뇨유무에 대해서는 기재되어 있는 상병코드를 기준으로 분류하여 당뇨환자군과 비당뇨환자군으로 나누었다. 대부분 연구대상자들로 선정된 환자들의 검사결과는 근골격계 질환으로 내원하여 수술을 앞두고 시행한 수술 전 검사이다. 따라서, 당뇨병에 대한 진료가 이루어지지 않았을 가능성을 염두에 두고 비당뇨환자군에서 HbA1c 수치가 6.5%이상인 집단은 당뇨환자군으로 포함시켰다. 또한, 지금까지 성인당뇨 조절 관련 요인은 주로 성인의 전 연령층을 대상으로 연구되어 왔으나, 최근 당뇨의 유병률이 40세 이상에서 유의한 증가율을 보이고 있는 것을 참고하여 대상자를 40세 이상으로 한정하였다[8].

### 3. 통계분석

의료정보시스템에서 얻은 데이터는 SPSS statistics 20(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 통계 분석하였다. 각 변수들은 Kolmogorov-Smirnov 검정을 통해 정규분포에 따르는 것을 확인하였다. 모든 분석은 당뇨환자군과 비당뇨환자군으로 나누어 분석 하였으며, 두 군의 기본특성은 독립표본 t 검정(Independent two-sample t-test) 또는 카이제곱 검정(Chi-square test)으로 비교하였다. Osteocalcin과 다른 요인들과의 상관관계 및 HbA1c와 다른 요인들과의 상관관계는 피어슨의 상관계수(Pearson's correlation coefficient)로 분석하였고, 유의미한 상관관계를 보이는 요인들은 성별로 분류하여 HbA1c를 종속변수로 두고 단계선택다중회귀분석(Stepwise multiple regression analysis)을 시행하였다. Osteocalcin과

HbA1c의 상관관계는 칼슘, 카르복시말단펩티드, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 25-수산화비타민D, 체질량지수, 나이, 성별 총 10개의 요인을 보정하여 편상관분석법(partial-correlation analysis)으로 측정하였다. 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 설정하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상자의 기본특성 비교

연구 대상자는 총 714명으로 평균연령은  $70.8 \pm 10.4$ 세였고, 성별은 남자(63.3%)가 여자(36.7%)보다 많았다. 두 군의 골대사 지표 중 osteocalcin만이 유의한 차이가 없었고 ( $P=0.477$ ), 지질대사 지표 중 중성지방만이 유의한 차이를 보였다 ( $P < 0.001$ ) (Table 1).

### 2. 각 요인들과의 상관관계

당뇨환자군에서 osteocalcin과 HbA1c는 약한 음의 상관관계( $r = -0.183$ ,  $P < 0.001$ )가 있음을 보였고, 비당뇨환자군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

Osteocalcin은 당뇨환자군에서 카르복시말단펩티드( $r=0.473$ ,  $P < 0.001$ ), 총 콜레스테롤( $r=0.276$ ,  $P < 0.001$ ), 고밀도 지질단백 콜레스테롤( $r=0.147$ ,  $P=0.005$ ), 저밀도 지질단백 콜레스테롤( $r=0.272$ ,  $P < 0.001$ ) 및 비당뇨환자군에서 카르복시말단펩티드( $r=0.473$ ,  $P < 0.001$ )와 양의 상관관계를 보였다 (Table 2).

HbA1c는 당뇨환자군에서 나이( $r=0.118$ ,  $P=0.023$ ), 비당뇨환자군에서 중성지방( $r=0.148$ ,  $P=0.006$ )과 양의 상관관계를

보였다. 또한, 당뇨환자군에서 osteocalcin( $r = -0.183$ ,  $P < 0.001$ ), 25-수산화비타민D ( $r = -0.137$ ,  $P=0.008$ ), 중성지방 ( $r = -0.110$ ,  $P=0.033$ ) 및 비당뇨환자군에서 카르복시말단펩티드( $r = -0.208$ ,  $P < 0.001$ ), 고밀도 지질단백 콜레스테롤( $r = -0.154$ ,  $P=0.004$ )과 음의 상관관계를 보였다 (Table 3).

### 3. Osteocalcin과 HbA1c의 편상관관계

나이, 성별, 체질량지수, 칼슘, 25-수산화비타민D, 카르복시말단펩티드, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 총 10개의 요인을 보정하였을 때, osteocalcin과 HbA1c가 당뇨환자에서 약한 음의 상관관계( $r = -0.251$ ,  $P < 0.001$ )를 보였다. 비당뇨환자에서의 상관관계 값( $r=0.033$ ,  $P=0.547$ )은 유의하지 않았다. 당뇨환자에서

**Table 2.** Correlation between osteocalcin and other study variables in diabetic and non-diabetic patients  $r(P)$

Variables	Diabetic patients	Non-Diabetic patients
Age	-0.043 (0.411)	-0.012 (0.832)
Body mass index	-0.032 (0.542)	0.063 (0.244)
HbA1c	-0.183 (<0.001)	-0.076 (0.160)
CTx	0.524 (<0.001)	0.473 (<0.001)
Calcium	0.060 (0.245)	0.033 (0.538)
25-(OH) Vitamin D	-0.069 (0.183)	-0.044 (0.418)
Total cholesterol	0.276 (<0.001)	0.037 (0.491)
Triglyceride	0.076 (0.142)	0.041 (0.452)
HDL-Cholesterol	0.147 (0.005)	0.078 (0.152)
LDL-Cholesterol	0.272 (<0.001)	0.031 (0.570)

$P$ -values are calculated by Pearson's correlation analysis.

$r$ , Pearson's correlation coefficient.

Abbreviation: See Table 1.

**Table 1.** Comparison of general characteristics of study subjects (Mean $\pm$ SD)

Variables	Total patients (N=714)	Diabetic patients (N=371)	Non-Diabetic patients (N=343)	$P$
Age (year)	70.8 $\pm$ 10.4	69.0 $\pm$ 8.5	72.6 $\pm$ 11.9	<0.001
Sex-male/female (%)	452/262 (63.3/36.7)	255/116 (68.7/31.3)	197/146 (57.4/42.6)	0.002
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 $\pm$ 3.5	24.2 $\pm$ 3.3	22.8 $\pm$ 3.5	<0.001
Height (cm)	161.1 $\pm$ 9.2	162.1 $\pm$ 8.6	160.0 $\pm$ 9.7	0.003
Weight (kg)	63.5 $\pm$ 11.9	65.8 $\pm$ 11.2	60.9 $\pm$ 12.2	<0.001
CTx (ng/dL)	0.377 $\pm$ 0.271	0.327 $\pm$ 0.209	0.431 $\pm$ 0.317	<0.001
Osteocalcin (ng/dL)	6.4 $\pm$ 3.6	6.3 $\pm$ 3.1	6.5 $\pm$ 4.1	0.477
HbA1c (%)	6.2 $\pm$ 1.2	6.7 $\pm$ 1.5	5.7 $\pm$ 0.4	<0.001
Calcium (mg/dL)	8.7 $\pm$ 0.5	8.8 $\pm$ 0.5	8.6 $\pm$ 0.5	<0.001
25-(OH) Vitamin D (ng/dL)	17.7 $\pm$ 8.2	18.4 $\pm$ 8.1	16.9 $\pm$ 8.3	0.017
Total Cholesterol (mg/dL)	165.5 $\pm$ 44.4	166.4 $\pm$ 47.3	164.6 $\pm$ 41.2	0.596
Triglyceride (mg/dL)	138.4 $\pm$ 76.1	156.4 $\pm$ 82.4	119.0 $\pm$ 63.2	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	44.5 $\pm$ 11.4	44.2 $\pm$ 11.3	44.9 $\pm$ 11.6	0.443
LDL-Cholesterol (mg/dL)	95.2 $\pm$ 31.3	95.9 $\pm$ 33.3	94.5 $\pm$ 29.0	0.559

$P$ -values are calculated by independent samples t-test or chi-square test.

Abbreviations: HDL-Cholesterol, high density lipoprotein cholesterol; LDL-Cholesterol, low density lipoprotein cholesterol; CTx, C-terminal cross linking telopeptide of type 1 collagen; HbA1c, hemoglobin A1c.

**Table 3.** Correlation between HbA1c and other study variables in diabetic and non-diabetic patients  $r(P)$

Variables	Diabetic patients	Non-Diabetic patients
Age	0.118 (0.023)	-0.015 (0.778)
Body mass index	-0.057 (0.272)	0.079 (0.145)
Osteocalcin	-0.183 (<0.001)	-0.076 (0.160)
CTx	0.092 (0.076)	-0.208 (<0.001)
Calcium	-0.090 (0.082)	0.074 (0.174)
25-(OH) Vitamin D	-0.137 (0.008)	-0.052 (0.334)
Total cholesterol	-0.012 (0.819)	0.039 (0.470)
Triglyceride	-0.110 (0.033)	0.148 (0.006)
HDL-Cholesterol	-0.075 (0.151)	-0.154 (0.004)
LDL-Cholesterol	-0.043 (0.404)	0.070 (0.194)

*P*-values are calculated by Pearson's correlation analysis. *r*, Pearson's correlation coefficient. Abbreviation: See Table 1.

**Table 4.** The partial correlations between osteocalcin and HbA1c

Division		<i>r</i>	<i>P</i> -value
Diabetic patients	Total	-0.251	<0.001
	Male	-0.258	<0.001
	Female	-0.243	0.012
Non-Diabetic patients	Total	0.033	0.547
	Male	-0.038	0.600
	Female	0.087	0.310

*P*-values are calculated by partial-correlation analysis adjusting for age, sex, Body Mass Index, calcium, 25-(OH) vitamin D, CTx, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol. *r*, partial-correlation coefficient. Abbreviation: See Table 1.

남성( $r = -0.258, P < 0.001$ )이 여성( $r = -0.243, P = 0.012$ )보다 좀 더 유의한 상관관계를 보였다(Table 4).

#### 4. HbA1c를 종속변수로 한 다중회귀분석

HbA1c를 종속변수로 한 상관분석에서 유의한 상관관계를 보였던 나이, osteocalcin, 카르복시말단펩티드, 25-수산화비타민D, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤 총 6개의 요인을 독립변수로 설정하고 HbA1c를 종속변수로 하여 단계선택 다중회귀분석을 시행하였을 때, 남성 집단에서는 중성지방 ( $R^2 = 0.060, \beta = 0.181, P < 0.001$ )과 osteocalcin ( $R^2 = 0.060, \beta = -0.171, P < 0.001$ )이 유의한 결과를 나타내었다. 여성 집단에서는 중성지방( $R^2 = 0.051, \beta = 0.226, P < 0.001$ )만이 유의한 결과를 나타내었다(Table 5).

#### 고찰

Osteocalcin과 HbA1c는 당뇨병환자군에서 약한 음의 상관관

**Table 5.** Multiple regression analysis for HbA1c by gender

Division	Variables	$R^2$	$\beta$	<i>P</i> -value
Male	Triglyceride	0.060	0.181	<0.001
	Osteocalcin		-0.171	<0.001
Female	Triglyceride	0.051	0.226	<0.001

*P*-values are calculated by Stepwise multiple regression analysis.  $R^2$ , Coefficient of determination;  $\beta$ , Standardized coefficient. Abbreviation: See Table 1.

계( $r = -0.183, P < 0.001$ )가 있었고, 비당뇨환자군에서는 유의한 상관관계가 없었다. 나이, 성별, 체질량지수, 칼슘, 25-수산화비타민D, 카르복시말단펩티드, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 총 10개의 요인을 보정한 osteocalcin과 HbA1c의 편상관분석에서도 당뇨병환자군에서는 여전히 약한 음의 상관관계( $r = -0.270, P < 0.001$ )가 있음을 보여줌으로써 선행연구들에서 제시된 골대사와 당대사의 관련성을 보여주었지만, 비당뇨환자군에서 상관관계는 유의하지 않았다[7, 9]. 이는 당뇨병환자군이 비당뇨환자군에 비해 동반질환이 많으며, 골질의 비교위험도가 상승한 연구에서처럼 골대사와 당대사의 관계는 비당뇨환자군보다 당뇨병환자군에서 더 뚜렷한 상관관계가 있음을 나타낸다[10]. 대상자수를 늘리고 환자의 정확한 상병 정보를 확보하여 분석한다면 비당뇨환자군에서 osteocalcin과 HbA1c의 상관관계에 대한 비교적 신뢰도가 높은 결과를 확인 할 수 있을 것으로 사료된다.

Osteocalcin과 다른 요인들의 상관관계 중 당뇨병환자군에서 총 콜레스테롤( $r = 0.276, P < 0.001$ ), 고밀도 지질단백 콜레스테롤( $r = 0.147, P = 0.005$ ), 저밀도 지질단백 콜레스테롤( $r = 0.272, P < 0.001$ )이 유의한 양의 상관관계를 나타냈다. 이는 osteocalcin이 지질대사에 관여한다는 연구를 뒷받침한다[11]. HbA1c와 다른 요인들의 상관관계 중 비당뇨환자군에서만 유의한 상관관계를 나타내는 인자는 카르복시말단펩티드( $r = -0.208, P < 0.001$ )였다. 이는 정상포도당내성(normal glucose tolerance, NGT)을 가진 사람에서 카르복시말단펩티드가 독립적으로 HbA1c와 관련이 있다는 것을 뒷받침한다[12].

상관분석과는 다르게 추가적으로 실시한 HbA1c를 종속변수로 둔 단계선택다중회귀분석에서 osteocalcin은 남성 집단에서만 osteocalcin이 유의한 결과를 나타내었으며, 중성지방은 남녀 집단 모두에서 유의한 결과를 나타내었다[13]. 결과에 제시하진 않았지만 25-수산화비타민D는 당뇨병환자군과 비당뇨환자군 모두에서 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤과 유의한 상관관계가 없었다. 이는 제2형 당뇨병 환자에서 생화학적 지표 중 총 콜

레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 등은 혈청 25-수산화비타민D 농도에 유의한 영향을 미치지 못하는 것으로 나타난 선행 연구를 뒷받침해준다[9]. 한편으로는, 25-수산화비타민D 결핍이 총 콜레스테롤 수준 상승과 연관이 있음을 관찰한 연구도 있어 혈중 25-수산화비타민D의 농도와 지질 대사와의 상관관계에 대한 연구들은 아직 일관된 결과를 보이지 않고 있다[14-16]. 25-수산화비타민D는 골대사와 관련된 역할 이외에 당뇨병과 고혈압의 유병에도 영향을 미치는 것으로 나타나고 있으며, 한국 성인의 혈중 비타민D의 농도가 낮은 실정에 비추어 볼 때, 비타민D 부족이 영향을 미칠 수 있는 질환 등에 관련된 폭넓은 연구의 필요성이 높다고 판단된다[9, 17].

선행 연구에서 제1형 당뇨병에서 osteocalcin과 카르복시말단펩티드가 낮은 것으로 밝혀졌고, 본 연구에서도 카르복시말단펩티드와 osteocalcin의 비교적 높은 상관성을 볼 때 카르복시말단펩티드 또한 당뇨병과 관련하여 많은 연구가 이루어져야 한다[18].

그 외, 대한비만학회의 '비만 진료지침 2018'에 따르면 체질량지수는  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우 성인 비만으로 진단되며,  $23 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ 는 '비만전단계',  $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 까지 '1단계 비만',  $30 \sim 34.9 \text{ kg/m}^2$ 까지 '2단계 비만', 그리고  $35 \text{ kg/m}^2$  이상부터는 '3단계 비만'으로 진단되는데, 당뇨병환자의 평균 체질량지수( $24.2 \pm 3.3$ )는 '비만전단계'를 보였다[19]. 체질량지수는 비만도를 보여주는 것으로 당뇨의 주요 위험인자로 분류되어 왔지만, 본 연구에서 당뇨의 지표 중 하나로 선택된 HbA1c와 체질량지수 사이에 유의한 상관관계는 없었다[20]. 또한, 당뇨병환자의 골밀도에 대한 문헌 중 선별된 대표적인 65편 결과의 메타분석에서는 제2형 당뇨병에서 체질량지수가 골밀도의 가장 중요한 결정 인자로 관찰되었지만, 본 연구에서 체질량지수와 골질을 평가하는 대표적인 표지자로 선정된 osteocalcin의 상관관계는 유의하지 않았다[1]. 하지만, osteocalcin과 체질량지수의 상관관계를 알아보는 연구에서 단순상관분석으로는 유의한 관계를 보이지 않았으나 다중회귀분석으로 분석한 결과 음의 상관관계를 보인 것을 볼 때, 혼란인들을 보정하지 않은 본 연구의 결과들로 상관관계를 단언하는 것은 무리가 있다[6].

현재 사용되는 당뇨진단 기준에는 표준검사법인 경구당부하 검사, 공복혈당, HbA1c 세 가지다. 서로 다른 혈당대사의 상태를 반영하기 때문에 당뇨 확진에는 모두 시행하나, 대규모 선별 검사에서 경구당부하검사는 시행의 불편함으로 인해 활용하기에 어려움이 있다[21]. 그리하여, HbA1c를 당뇨를 나타내는 지표 중 하나로 선정하였다.

Osteocalcin과 HbA1c 외 요인들의 선정 배경은 다음과 같다. Osteocalcin과 함께 골대사를 나타내는 대표적인 요인 중 골 흡수의 특이적 표지자인 카르복시말단펩티드를 비롯한 칼슘, 25-수산화비타민D를 선택하였다[22]. 골격 성장 및 유지, 칼슘의 항상성 유지에 필수적인 호르몬이고, 골다공증의 예방과 치료뿐만 아니라 골격계 이외의 조직에서도 중요한 역할을 하는 비타민D의 영양 상태는 간에서 수산화를 거친 25-수산화비타민D의 혈중 농도로 평가할 수 있다. 비타민D는 세포 증식 및 세포 분화의 조절, 면역기능 조절, 항암 작용 등의 기능도 있음이 보고되었고, 당뇨병, 비만 및 대사 증후군과의 관련성도 있음이 보고된 바 있어 그 임상적 가치에 대해서 관심이 커지고 있다[23, 24]. Osteocalcin은 포도당 대사뿐만 아니라 지질대사와도 밀접하게 관련이 있으므로 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤 총 4개의 요인을 선택하였다[11].

Osteocalcin의 생성 및 활성을 각각 촉진하고 억제하는 것은 두 가지 호르몬이 관여한다. 그 중 한 가지는 인슐린이다. 골 흡수 자극에 반응한 osteocalcin은 골질에서 방출되어 탈카르복실화를 통해 활성화 된다. 골아세포(osteoblast)에서의 인슐린 전달신호는 골세포(osteocyte)에 의한 활성으로 osteocalcin 생성을 촉진시키고 췌장 베타 세포의 분비를 촉진시킨다. 이 사이클을 억제 조절해주는 것이 바로 지방세포 유래 호르몬인 렙틴이다. 렙틴은 교감 신경에 미치는 영향을 통해 osteocalcin 생성을 억제할 수 있다[25]. 이런 기전들이 밝혀지고 있는 추세와 함께 동물 실험에서는 매일 osteocalcin을 주사하여 인슐린 감수성과 포도당 내성을 부분적으로 회복한 사례가 있다[26]. 따라서, osteocalcin은 뼈와 췌장 및 지방 조직과 같은 에너지 항상성의 조절과 보다 고전적으로 연관된 기관 사이의 복잡한 신호 전달 네트워크의 일부이므로, 뼈도 내분비 기관으로서의 연구가 필요하다.

이 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 두 군을 나누는 기준은 상병코드에 의존했기 때문에 당뇨병환자군에서 합병증의 빈도와 관련 있는 당뇨병 이환기간을 알 수 없었다[27]. 연구대상자 714명 가운데 정형외과 수진자가 701명이었다. 이들은 골격계 관련 수술을 위한 수술 전 검사를 한 환자였기 때문에 정상 포도당내성에 대한 검사는 이루어지지 않았다. 둘째, 당뇨병을 비롯한 골다공증 관련 약의 복용 여부 확인이 불가능했다. 미국당뇨병학회에서 제시한 근거에 따라 HbA1c 수치(6.5% 이상)로 비당뇨환자군에서 일부 대상자들을 당뇨병환자군으로 포함시켰으나 실제 당뇨병 이환자가 잠복해 있을 가능성은 여전히 있다. 셋째, 측정된 요인 중 카르복시말단펩티드는 오전 5시에 최솟치

를 갖고 오후 2시에 최대치를 갖는 일내변동성이 있다고 알려져 있으나 측정시간이 동일하지 않았다[28]. 넷째, 성별과 연령의 차이를 고려하지 않고 분석하였다.

대상자의 선정에 있어서 위와 같은 현실적인 제한점들이 있었지만, 본 연구는 골대사를 나타내는 물질 중 하나인 osteocalcin과 당뇨병을 대표하는 지표 중 하나인 HbA1c의 상관관계에서 혼란요인들을 보정한 결과가 유의했다는 것을 확인하는 데에 의의가 있다고 본다. 골대사와 당뇨병을 일으키는 기전에 관련된 연구들과 제 1형 당뇨병 환자에서 osteocalcin과 HbA1c의 상관관계에 관한 연구, osteocalcin과 당대사 및 지질대사의 관계에서 유전인자를 염두에 두고 종족을 기준으로 연구대상자를 선정한 연구 등 많은 연구들이 이루어지고 있다 [7, 29]. 이러한 연구 추세와 각 요인들 간의 상관관계를 볼 때 향후 어떤 부분에 초점을 맞추어 연구가 이루어져야 하는지에 대한 의견들을 고려하여 다양한 요인들과의 연관성에 대한 많은 연구가 진행되어야 한다.

## 요 약

최근 골대사와 당뇨병 발생 기전의 관계에 대해 많은 연구가 진행되고 있으며, osteocalcin이 제 2형 당뇨병을 위한 치료법에 관련될 수 있다는 것이 밝혀지고 있다. 따라서 본 연구는 osteocalcin과 HbA1c의 상관관계를 알아보고자 한다. 2015년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 광주 소재 한 종합병원 수진자 중 osteocalcin과 HbA1c를 비롯하여 칼슘, 카르복시말단펩티드, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 25-수산화비타민D, 키, 몸무게를 측정한 40세 이상의 성인 총 714명(70.8±10.4세)을 연구대상자로 최종 선정하였다. 성별은 남자(452명, 63.3%)가 여자(262명, 36.7%)보다 많았다. 당뇨병환자군에서 osteocalcin과 HbA1c는 약한 음의 상관관계( $r = -0.183$ ,  $P < 0.001$ )가 있었고, 다른 요인들을 모두 보정했을 때에도 여전히 음의 상관관계( $r = -0.251$ ,  $P < 0.001$ )가 있었다. 본 연구는 당뇨병환자에서의 osteocalcin과 HbA1c가 음의 상관관계가 있음을 보여주었다. 골대사와 당대사의 생물학적 기전 및 관련요인들이 미치는 영향을 바탕으로 골대사와 당뇨병 발생의 상호관계에 대한 연구가 지속되어야 한다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

## REFERENCES

1. Oh KW. Diabetes and osteoporosis. Korean Diabetes J. 2009;33:169-177. <https://doi.org/10.4093/kdj.2009.33.3.169>.
2. Han AL, Shin SR, Park SH, Lee JM. Association of hemoglobin A1c with visceral fat measured by computed tomography in nondiabetic adults. J Agric Med Community Health. 2012; 37:215-222. <https://doi.org/10.5393/jamch.2012.37.4.215>.
3. Lee YS, Moon SS. The use of HbA1c for diagnosis of Type 2 diabetes in Korea. Korean J Med. 2011;80:291-297.
4. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. Cell. 2010;142:296-308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>.
5. Wang Q, Zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with Type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol. 2013;7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003.10.1155/2013/842598>.
6. Kim KJ, Kim KK, Hwang IC, Lee KS, Suh HS. The relation of plasma osteocalcin and BMI in subjects who visited a health promotion center of a general hospital. Korean J Obes. 2011; 20:51-58.
7. Chen Y, Zhao Q, Du G, Xu Y. Association between serum osteocalcin and glucose/lipid metabolism in Chinese Han and Uygur populations with Type 2 diabetes mellitus in Xinjiang: two cross-sectional studies. Lipids Health Dis. 2017;16:139. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0512-8>.
8. Korean Diabetes Association. Korean diabetes fact sheet 2015 [Internet] Seoul: Korean Diabetes Association; 2015 [cited 2018 Aug 8]. Available from: [http://www.diabetes.or.kr/bbs/index.html?sub\\_menu=&code=e\\_resource&category=1&gubun=&page=1&number=215&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=](http://www.diabetes.or.kr/bbs/index.html?sub_menu=&code=e_resource&category=1&gubun=&page=1&number=215&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=).
9. Bao YQ, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao YC, Pan XP, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011; 38:50-54. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x>.
10. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. Diabetes Care. 2007;30:835-841. <https://doi.org/10.2337/dc06-1851>.
11. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. Eur J Endocrinol. 2009;161: 723-729. <https://doi.org/10.1530/eje-09-0585>.
12. Xuan Y, Sun LH, Liu DM, Zhao L, Tao B, Wang WQ, et al. Positive association between serum levels of bone resorption marker CTX and HbA1c in women with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:274-281. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2583>.
13. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, et al. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. J Bone Miner Metab. 2017;36:470-477. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0857-0>.
14. Parfitt AM, Gallagher J, Heaney RP, Johnston C, Neer R,

- Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:1014-1031. <https://doi.org/10.1093/ajcn/36.5.1014>.
15. Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H. Relation between 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, apolipoprotein A-1 and high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:671-674.
  16. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820-825. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1666>.
  17. Kim MY, Kim MJ, Ly SY. Vitamin D intake, serum 25OHD, and bone mineral density of Korean adults: based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2011). *J Nutr Health.* 2016;49:437-446. <https://doi.org/10.4163/jnh.2016.49.6.437>.
  18. Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00021>.
  19. Treatment Guidelines Commission of The Korean Society for The Study of Obesity. Obesity treatment guidelines 2018 [Internet]. Seoul: The Korean Society for The Study of Obesity; 2018 [cited 2018 Aug 8]. Available from: <http://general.kosso.or.kr/html/user/core/view/reaction/main/kosso/inc/data/type02.pdf>.
  20. Tentolouris N, Andrianakos A, Karanikolas G, Karamitsos D, Trontzas P, Krachtis P, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with obesity, smoking and low socioeconomic status in large and representative samples of rural, urban, and suburban adult Greek populations. *Hormones (Athens).* 2012;11:458-467. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1378>.
  21. Kwon SY, Na YA. The cutoff value of HbA1c in predicting diabetes and impaired fasting glucose. *Korean J Clin Lab Sci.* 2017;49:114-120. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2017.49.2.114>.
  22. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem.* 2012;45:928-935. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.035>.
  23. Chung YS, Yoo BW, Oh JE, Lee DC, Lee HS, Cho CY. The relationship between vitamin D levels and chronic diseases. *Korean J Clin Geriatr.* 2010;11:154-169.
  24. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362-371. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362>.
  25. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia.* 2011;54:1291-1297. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2155-z>.
  26. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone.* 2012;50:568-575. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.017>.
  27. Kim DW, Kim DH. Hemoglobin A1c levels according to duration and complications of diabetes mellitus. *The DongGuk Journal of Medicine.* 1999;6:424-435.
  28. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone.* 2002;31:57-61. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00791-3](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00791-3).
  29. Maddaloni E, D'Onofrio L, Lauria A, Maurizi AR, Strollo R, Palermo A, et al. Osteocalcin levels are inversely associated with HbA1c and BMI in adult subjects with long-standing type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:661-666. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0092-7>.