

정상 간효소치를 나타내는 성인에서 지방간과 혈장 Adiponectin의 연관성

중앙대학교 의과대학 내과학교실

문정현 · 이승은 · 안지현 · 신순현

Association of Adiponectin and Hepatic Steatosis in Adults with Normal Transaminase Levels

Jeong Hyun Mun, Seung Eun Lee, Ji Hyun Ahn, Soon Hyun Shinn

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University

Abstract

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with metabolic syndrome including insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, central obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. In NAFLD, insulin resistance plays an important role in the progression of liver damage. In this study, we evaluated insulin resistance, plasma adiponectin, hepatic steatosis, and their association in adults with normal liver transaminase concentrations.

Methods: We analyzed 111 subjects, aged over 20 years old, who visited the Health Management Center at Chung-Ang University Hospital between May 2006 and August 2006. They had neither history nor clinical evidence of diabetes, cardiovascular or liver disease. They were divided into three groups by the degree of hepatic steatosis based on ultrasound findings. Anthropometric parameters were measured and blood samples were drawn after eight hours of fasting.

Results: Hepatic steatosis had a positive correlation with body mass index, waist circumference, blood pressure, triglycerides, HOMA-IR, and QUICKI. Moreover, it had a negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol and adiponectin. Triglycerides, Adiponectin, and QUICKI were independent variables in predicting the degree of hepatic steatosis.

Conclusion: This finding suggests that triglycerides and plasma adiponectin are independent predictors of hepatic steatosis in adults with normal liver transaminase concentrations. (KOREAN DIABETES J 32:149~156, 2008)

Key Words: Adiponectin, Insulin resistance, Non-alcoholic fatty liver disease

서 론

비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 서구사회에서 가장 흔한 만성 간질환으로 알코올이나 간염 바이러스에 의한 간질환이 아니라 지방산이 중성지방의 형태로 간의 실질세포 내에 축적된 경우로 정의한다¹⁾. 병리학적으로는 단순 지방간(simple steatosis)과 염증

을 동반한 지방간염(steatohepatitis)으로 분류하며, 알코올성 간염에서 관찰되는 간의 지방변성, 염증세포의 침윤, 간세포 괴사 등의 조직소견을 보이고, 진행성 간섬유화, 간경변증, 그리고 일부에서는 간세포암종 발생과의 연관성이 보고되고 있다²⁻⁴⁾. 비알코올성 간질환은 국내에서도 생활양식의 변화로 인해 발생 빈도가 증가하는 것으로 추정되는데 가장 흔한 검사소견은 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase,

ALT)의 상승이며, 현재까지 알려진 위험요인에는 대사증후군으로 대표되는 고혈압, 이상지질혈증, 중심성 비만, 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등을 들 수 있다⁵⁾.

아디포넥틴(adiponectin)은 지방세포에서 유도되는 혈장 단백질로 간에서 포도당 합성을 억제하고 지방산의 대사를 감소시키며, 항염증 및 항섬유화 작용을 한다⁶⁾. 또한 혈중 아디포넥틴 농도는 체질량지수(body mass index)와 반비례하며 ALT가 증가하거나 중심성 비만, 이상지질혈증 및 인슐린저항성이 있을 경우 감소한다⁷⁾.

비알코올성 지방간질환 환자에서 ALT가 정상인 경우에도 지방간의 정도는 증가할 수 있는 것으로 알려져 있으나^{8,9)} 간 효소치가 정상인 성인에서 인슐린저항성, 혈장 아디포넥틴, 간내 지방 함유량의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이에 본 연구에서는 정상 간효소치를 나타내는 성인에서 인슐린저항성, 혈장 아디포넥틴, 지방간의 정도와의 연관성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2006년 5월부터 8월까지 중앙대학교병원 건강검진센터에 내원한 20세 이상의 성인 가운데 당뇨병, 심혈관질환, 간질환의 병력 및 임상적 증거가 없고 설문지를 통해 1일 알코올 섭취량이 남자 30 g 미만, 여자 20 g 미만이면서 B형 간염 표면항원 음성이고 C형 간염항체 음성이며, 혈청 아스파라진산 아미노전이효소(aspartate transaminase, AST, 정상치 0~34 IU/L)와 ALT(정상치 0~40 IU/L) 수치가 정상범위에 속하는 111명을 대상으로 하였다. 또한 임상연구에 대한 동의를 구하였다.

2. 지방간의 판정

지방간의 여부는 숙련된 영상의학과 전문의가 간초음파를 시행하여, ① 증가된 간의 초음파 음영, ② 신장과 비교하였을 때 증가된 간의 초음파 음영, ③ 희미한 혈관 음영, ④ 심부의 초음파 음영 감소 현상 등의 4가지 소견을 통해 평가하였다¹⁰⁾.

이때 간의 초음파 음영이 정상이면서 신장이 간보다 밝게 보이면, 지방간이 없다고 판정하였다. 횡격막과 간 내 혈관의 경계가 정상적으로 보이면서 간실질의 초음파 음영이 미약하게 증가하면 정도의 지방간이 있는 것으로 판정하였고, 간의 우후엽이 보이지 않고 간 내 혈관과 횡격막이 희미하게 보이면서 간실질의 초음파 음영이 두드러지게 증가한

경우 중등도 이상의 지방간이 있는 것으로 판정하였다¹⁰⁾.

3. 신체 계측 및 생화학적 검사

신장, 체중, 허리둘레, 혈압은 신체검사를 통해 측정하였다. 신장은 정면을 본 상태에서 무릎을 펴고 측정하였으며 체중은 얇은 옷만 입은 상태에서 측정하였다. 허리둘레는 직립자세에서 늑골의 가장 아래 부위와 골반 엉덩뼈능선 사이의 가장 가는 부분을 측정하였다. 혈압은 5분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 우측 상완동맥에서 수은 혈압계를 이용하여 수축기혈압과 이완기혈압을 측정하였으며 2회 측정하여 두 값의 평균값을 사용하였다. 체질량지수는 kg/m^2 으로 계산하였다.

혈액은 8시간 이상의 공복 후 채혈하였고 -70℃에 보관하였다. 인슐린은 면역화학발광법(Chemiluminescent immunoassay, ADVIA Centaur® Immunoassay System, Simens, Erlangen, Germany)을 이용하여 측정하였으며, 아디포넥틴은 효소면역측정법(Human adiponectin ELISA, R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN)을 이용하여 측정하였다. 고감도 C반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)은 N high sensitivity CRP kit (Dade Bering, Marburg, Germany)를 이용하여 측정하였고, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)와 the quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI)는 각각 아래의 공식으로 산출하였다.

HOMA-IR

$$= \text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당}(\text{mmol/L}) / 22.5$$

QUICKI

$$= 1 / (\log (\text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL})) + \log (\text{공복혈당}(\text{mg/dL})))$$

4. 통계분석

통계처리는 SPSS version 12.0 (Chicago) 프로그램을 이용하여, 측정값은 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 지방간의 정도에 따른 세 군의 비교는 one-way ANOVA test로 분석하였으며, 사후검정은 Tukey's multiple comparison test를 이용하였다. 지방간의 정도와 신체계측치 및 임상적 특성과의 관계는 Spearman 상관분석을 이용하였다. 이를 통해 확인된 변수들을 이용하여 지방간의 정도에 영향을 주는 요인을 찾기 위해 다중회귀분석(entered multiple linear regression)을 시행하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 남녀에 따른 임상 및 생화학적 특성

총 111명 가운데 남자는 67명, 여자는 44명이었으며, 평균연령은 48.28 ± 11.20 세였다. 성별에 따라 신체계측 및 생화학검사를 비교한 결과 여자가 남자보다 평균 연령, 고밀도지단백 콜레스테롤치, 혈장 아디포넥틴 수치가 높고, ALT 수치는 낮았다. 남녀에서 체질량지수, 수축기혈압, 이완기혈압, AST, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 공복혈당, 공복인슐린, hs-CRP, HOMA-IR과 QUICKI는 차이가 없었다(Table 1). 아디포넥틴과 hs-CRP의 변이계수는 각각 0.66와 0.79였다.

2. 지방간의 정도에 따른 임상 및 생화학적 특성

대상자 중 28명(25%)는 지방간이 없었고, 44명(40%)는 경도의 지방간의 소견이, 39명(35%)는 중등도 이상의 지방간의 소견이 관찰되었다. 세 군에서 연령의 차이는 없었고, 중등도의 지방간이 있는 군에서 경도의 지방간이 있거나 지방간이 동반되지 않은 군에 비해 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, AST, ALT, 공복혈당, 공복인슐린, HOMA-IR이

유의하게 높았고, QUICKI는 낮았다. 경도의 지방간이 있는 군은 지방간이 동반되지 않은 군에 비해 허리둘레, 중성지방, 공복인슐린, HOMA-IR이 유의하게 높았으며, 고밀도지단백 콜레스테롤, 아디포넥틴, QUICKI는 낮았다(Table 2).

3. 지방간의 정도와 신체계측치 및 임상적 특성과의 상관관계

지방간의 정도는 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, HOMA-IR과 양의 상관관계를 보였으며, 고밀도지단백 콜레스테롤, 아디포넥틴, QUICKI와는 음의 상관관계를 나타냈다. 그러나 저밀도지단백 콜레스테롤, hs-CRP와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3).

4. 지방간의 정도에 영향을 미치는 독립변인

Spearman의 상관분석에서 지방간의 정도와 유의한 상관관계를 보였던 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 아디포넥틴, HOMA-IR, QUICKI를 선택하여 다중회귀분석을 시행한 결과 중성지방, 아디포넥틴, QUICKI만이 유의한 독립변수로 나타났다($R^2 = 0.473$, $F = 10.086$, $P < 0.001$) (Table 4).

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	Men (N = 67)	Women (N = 44)	Total (N = 111)	P value
Age (years)	45.75 \pm 11.34	52.14 \pm 9.91	48.28 \pm 11.20	0.00
BMI (kg/m ²)	25.91 \pm 2.25	25.03 \pm 2.48	25.96 \pm 2.33	0.80
WC (cm)	88.11 \pm 6.79	86.39 \pm 6.79	87.43 \pm 6.81	0.19
SBP (mmHg)	121.79 \pm 12.45	122.95 \pm 14.48	122.25 \pm 13.24	0.65
DBP (mmHg)	73.51 \pm 9.12	74.43 \pm 10.46	73.87 \pm 9.64	0.62
AST (U/L)	22.85 \pm 4.32	22.16 \pm 4.93	22.58 \pm 4.56	0.43
ALT (U/L)	22.64 \pm 5.73	19.45 \pm 5.50	21.38 \pm 5.83	0.00
TC (mg/dL)	203.72 \pm 34.32	207.07 \pm 38.49	205.05 \pm 35.89	0.63
TG (mg/dL)	159.64 \pm 92.68	134.11 \pm 63.69	149.52 \pm 83.04	0.11
HDL-C (mg/dL)	44.85 \pm 9.07	51.66 \pm 11.31	47.55 \pm 10.51	0.00
LDL-C (mg/dL)	126.97 \pm 31.06	128.48 \pm 34.92	127.57 \pm 32.49	0.81
Fasting glucose (mg/dL)	99.88 \pm 7.34	99.45 \pm 10.46	99.71 \pm 8.67	0.81
Fasting insulin (mU/L)	7.28 \pm 5.83	7.58 \pm 4.35	7.40 \pm 5.27	0.77
hs-CRP (mg/L)	1.18 \pm 0.82	1.28 \pm 0.80	1.22 \pm 0.81	0.55
Adiponectin (ng/mL)	2154.19 \pm 1333.04	3879.84 \pm 2913.10	2838.23 \pm 2258.87	0.00
HOMA-IR (%)	1.81 \pm 1.50	1.88 \pm 1.15	1.84 \pm 1.36	0.80
QUICKI	0.36 \pm 0.03	0.35 \pm 0.03	0.36 \pm 0.03	0.41

Data were expressed as mean \pm SD. BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin-sensitivity check index.

Table 2. The relationship between clinical characteristics and degree of hepatic steatosis

	The degree of hepatic steatosis			P value
	Absent (N = 28)	Mild (N = 44)	Moderate (N = 39)	
Age (years)	47.64 ± 13.64	47.80 ± 9.77	49.28 ± 11.02	0.614
Sex (male/female)	14/14	26/18	27/12	0.111
BMI (kg/m ²)	25.00 ± 2.22 ^a	25.73 ± 2.14 ^a	26.92 ± 2.34 ^b	0.002
WC (cm)	83.20 ± 5.53 ^a	86.76 ± 5.96 ^b	91.23 ± 6.64 ^c	< 0.001
SBP (mmHg)	118.04 ± 11.33 ^a	120.46 ± 14.50 ^a	127.31 ± 11.63 ^b	0.002
DBP (mmHg)	70.54 ± 7.50 ^a	73.75 ± 9.65 ^{a,b}	76.41 ± 10.45 ^b	0.018
AST (U/L)	21.71 ± 4.40 ^a	21.43 ± 4.04 ^a	24.49 ± 4.72 ^b	0.005
ALT (U/L)	18.14 ± 4.77 ^a	20.34 ± 5.53 ^a	24.87 ± 5.11 ^b	< 0.001
TC (mg/dL)	201.79 ± 30.89	197.39 ± 34.81	216.03 ± 38.49	0.135
TG (mg/dL)	87.04 ± 25.71 ^a	154.25 ± 73.83 ^b	189.05 ± 93.92 ^b	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	54.96 ± 11.88 ^a	46.66 ± 9.05 ^b	43.23 ± 8.17 ^b	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	128.04 ± 29.03	120.73 ± 31.89	134.95 ± 34.61	0.463
Fasting glucose (mg/dL)	96.79 ± 7.07	100.25 ± 8.43	101.21 ± 9.63	0.047
Fasting insulin (mU/L)	4.11 ± 1.28 ^a	7.05 ± 3.50 ^b	10.16 ± 7.04 ^c	< 0.001
hs-CRP (mg/L)	1.37 ± 0.81	1.07 ± 0.53	1.28 ± 1.04	0.255
Adiponectin (ng/mL)	4374.93 ± 3296.55 ^a	2706.46 ± 1617.85 ^b	1883.64 ± 1179.72 ^b	< 0.001
HOMA-IR (%)	0.98 ± 0.30 ^a	1.76 ± 0.91 ^b	2.56 ± 1.83 ^c	< 0.001
QUICKI	0.38 ± 0.02 ^a	0.36 ± 0.03 ^b	0.34 ± 0.02 ^c	< 0.001

Data were expressed as mean ± SD. *P* value was calculated by one-way ANOVA test. The same letters (a, b, c) indicated non-significant difference between groups based on Tukey's multiple comparison test. BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin-sensitivity check index.

Table 3. Correlation between the degree of hepatic steatosis and clinical characteristics

Parameter	Hepatic steatosis	P value
BMI	0.293	0.002
WC	0.472	0.000
SBP	0.288	0.002
DBP	0.225	0.018
TG	0.551	0.000
HDL-C	-0.398	0.000
LDL-C	0.070	0.463
hs-CRP	-0.109	0.255
Adiponectin	-0.425	0.000
HOMA-IR	0.549	0.000
QUICKI	-0.549	0.000

Data were Spearman's correlation coefficients. BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin-sensitivity check index.

Table 4. Multivariate linear regression analysis to assess the independent predictors of the degree of hepatic steatosis

Independent variable	Standardized coefficient (Beta)	t
BMI	0.010	0.090
WC	0.125	1.010
SBP	0.195	1.555
DBP	-0.045	-0.375
TG	0.207	2.287*
HDL-C	-0.160	-1.839
Adiponectin	-0.172	-2.015*
HOMA-IR	-0.157	-1.085
QUICKI	-0.380	-2.597*

* $P < 0.05$. Statistics were analyzed by entered method in multiple linear regression. BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin-sensitivity check index.

고 찰

비알코올성 지방간질환은 비음주자에서 조직학적으로 간 내의 지방 축적을 특징으로 하며, 단순 지방증, 비알코올성 지방간염, 간경변에 이르는 다양한 경과를 보이고, 인슐린 저항성이 증가하며^{11,12)} 혈장 아디포넥틴은 감소하여¹³⁾ 대사증후군의 한 요소로 여겨지고 있다. 비만의 정도와 상관없이 인슐린저항성이 존재하는 상태에서는 지방조직의 분해를 촉진하여 간에 지방산 공급을 증가시키고 지방의 산화 과정을 촉진함으로써 간세포에 지방의 축적을 유도한다. 정상인과 제2형 당뇨병환자에서 지방간의 정도와 인슐린저항성 간에 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다¹⁴⁾.

아디포넥틴은 지방조직에서 분비되는 아디포카인(adipokine)의 하나로 244개의 아미노산으로 이루어진 약 30 kDa의 분자량을 가진 단백질로서 포도당, 지질대사를 조절하고 인슐린감수성을 증가시키며 혈관내피세포에 대해 항동맥경화 및 항염증작용을 갖고 있는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 아디포넥틴은 AdipoR I과 AdipoR II의 두 개의 수용체가 있어 AdipoR I은 골격근에서, AdipoR II는 간에서 주로 발현되며, 간 및 근육조직에서 지방과 당대사에 중요한 역할을 한다^{16,17)}. 아디포넥틴이 동맥경화의 초기단계로 생각되는 단핵구의 혈관내피세포 부착을 억제함이 실험적으로 증명된 바 있으며¹⁸⁾, 혈장 아디포넥틴 농도가 심혈관질환 예측요인 중의 하나인 C반응단백의 농도와 역의 상관관계가 있음이 알려졌다¹⁹⁾.

또한, 아디포넥틴은 간조직에서 인슐린감수성을 증가시켜 포도당 합성과 지방 생산을 억제하고 지방산의 산화를 촉진함으로써 간에서의 지방산 대사를 조절한다²⁰⁾. 저아디포넥틴혈증은 비알코올성 지방간질환의 특징적인 요소이며

아디포넥틴 농도의 감소는 비알코올성 지방간질환의 염증성 피사소견과 관련이 있다²¹⁾. 지방조직에서 전염증성 사이토카인의 하나인 종양괴사인자의 증가는 비만인에서의 인슐린 저항성과 관련이 있으며 비알코올성 지방간질환에서 간손상에 기여하고, 아디포넥틴 농도가 감소하는 요인으로 생각된다^{22,23)}. 정상인에서 아디포넥틴은 내장 지방의 양과 밀접한 관계가 있으며²³⁾, 아디포넥틴 농도가 감소할수록 간조직에서의 지방의 양은 증가한다²⁴⁾.

만성 간질환이 있는 경우에도 조직검사상 간질환의 중증도와 ALT는 상관관계가 없으며, 정상 ALT를 나타내는 경우에도 지방간과 비알코올성 지방간염이 있음이 알려져 있다. 본 연구에서는 간효소치가 정상인 성인에서 혈중 중성지방이 증가하고, 아디포넥틴이 감소할수록 지방간의 정도가 심해지는 경향을 나타냈다. 이것은 저아디포넥틴혈증이 정상 간효소치를 나타내는 성인에서도 간내 지방의 양을 반영할 수 있다는 점을 시사한다. 또한 저아디포넥틴혈증이 간세포의 대사에 관여하여 인슐린 조절에 영향을 미쳐 인슐린저항성을 일으키는 것으로 생각된다. 간내 지방 축적은 체질량지수와는 독립적으로 혈중 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 인슐린저항성과 관련이 있는 것으로 보고되었으며, 이는 인슐린저항성이 발생하기 이전에 간, 근육 등에서 부분적인 인슐린저항성이 발생하여 간 내 인슐린저항성을 반영하는 중성지방의 수치에 이상을 나타낸다는 것을 의미한다¹²⁾. 또한 비알코올성 지방간의 위험요인으로 고콜레스테롤혈증 보다 고중성지방혈증이 중요하다는 이전 연구와도 일치한다²⁵⁾. 당뇨병환자에서 혈중 아디포넥틴과 중성지방과는 음의 상관관계가 있고 고밀도지단백 콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있음이 보고된 바 있다²⁶⁾.

본 연구에서는 일개 대학병원에 건강검진을 위해 내원한 성인만을 대상으로 하였고, 대상자의 수가 적다는 제한이 있다. 대부분의 연구에서 지방간의 유병률을 14~27%로 보고^{27,28)}한 것과 비교할 때 이번 연구에서는 지방간의 비율이 75%로 높게 나타났다. 이는 유병률이 높은 50대 이상의 연령이 다수 포함된 이유도 있겠지만 보다 많은 성인을 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한 지방간의 진단에 있어 비교적 민감도와 특이도가 우수한 간초음파를 시행하였으나 가장 정확한 검사법인 간생검을 시행하지 않은 점도 제한점이라 할 수 있다. 인슐린저항성을 측정하는데 있어서도 정상혈당클램프기법(hyperinsulinemic euglycemic clamp technique)을 시행하는 것이 가장 정확하지만 실제 임상에서 사용하기 어려운 단점으로 인해 본 연구에서는 HOMA-IR과 QUICKI의 산출로 대신하였으며, 이 가운데 QUICKI만 지방간의 정도에 영향을 주는 것으로 나타났다.

결론적으로 혈중 중성지방과 아디포넥틴은 정상 간효소치를 나타내는 성인에서 지방간의 정도를 예측하는 독립변인으로 생각된다. 따라서 정상 간효소치를 보이는 경우에도 고중성지방혈증이나 저아디포넥틴혈증을 동반하는 경우에는 지방간질환의 동반 가능성을 염두에 두고 영상학적 검사와 같은 적극적인 검사와 함께 이에 대한 치료를 병행해야 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 비알코올성 지방간질환에서는 인슐린저항성이 증가하여 간 손상이 진행되며, 고혈압, 이상지질혈증, 중심성 비만, 제2형 당뇨병 및 심혈관질환으로 대표되는 대사증후군과 밀접한 관련이 있다. 또한 간에서의 인슐린감수성을 증가시키는 혈장 아디포넥틴 농도는 감소하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 정상 간효소치를 나타내는 성인에서 지방간의 정도와 인슐린저항성, 혈장 아디포넥틴 간의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

방법: 2006년 5월부터 8월까지 중앙대학교병원 건강검진센터에 내원한 20세 이상의 성인 가운데 당뇨병, 심혈관질환, 간질환의 병력 및 임상적 증거가 없고 만성음주력이 없는 111명을 대상으로 하여 간초음파상 지방간의 정도에 따라 세 군으로 나누었다. 이들에게 신장, 체중, 허리둘레, 혈압을 측정하였고, 8시간 이상의 공복 후 채혈하여 혈액 검사를 시행하였다.

결과: 지방간의 정도는 체질량지수, 허리둘레, 수축기혈압, 이완기혈압, 중성지방, HOMA-IR, QUICKI와 양의 상

관관계를 나타냈고, 고밀도지단백 콜레스테롤, 아디포넥틴과는 음의 상관관계를 나타냈다. 또한 혈중 중성지방, 아디포넥틴, QUICKI는 지방간의 정도에 영향을 주는 독립변인으로 나타났다.

결론: 정상 간효소치를 나타내는 성인에서 혈중 중성지방과 아디포넥틴치는 지방간의 정도를 예측하는 요인으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP: *Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. Hepatology* 35:746-52, 2002
2. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW: *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology* 11:74-80, 1990
3. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L: *Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? Am J Gastroenterol* 95:3018-9, 2000
4. Adams LA, Angulo P, Lindor KD: *Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ* 172:899-905, 2005
5. Sanyal AJ: *AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology* 123:1705-25, 2002
6. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, Maeda N, Nishizawa H, Nagaretani H, Okamoto Y, Kihara S, Miyagawa J, Shinomura Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. Gastroenterology* 125:1796-807, 2003
7. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: *Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. J Clin Invest* 108:1875-81, 2001
8. Clark JM, Diehl AM: *Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. Gastroenterology* 124:248-50, 2003
9. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ: *Clinical and histologic spectrum of*

- nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology* 37:1286-92, 2003
10. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology* 123:745-50, 2002
11. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J: *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology* 35:373-9, 2002
12. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H: *Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. J Clin Endocrinol Metab* 87:3023-8, 2002
13. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R: *Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Endocrinol* 152:113-8, 2005
14. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N: *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-50, 2001
15. Diez JJ, Iglesias P: *The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol* 148:293-300, 2003
16. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H: *Adiponectin and its receptor in non-alcoholic steatohepatitis. Gut* 54:117-21, 2005
17. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA: *The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E827-47, 2001
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-6, 1999
19. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y: *Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation* 107:671-4, 2003
20. Rajala MW, Scherer PE: *Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology* 144:3765-73, 2003
21. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J: *Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? Hepatology* 40:46-54, 2004
22. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. Circulation* 102:1296-301, 2000
23. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia* 46:459-69, 2003
24. Westerbacka J, Cornér A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Fredriksson J, Yki-Järvinen H: *Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. Diabetologia* 47:1360-9, 2004
25. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G: *Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci* 45:1929-34, 2000
26. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T,

- Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-9, 2000
27. Clark JM: *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol* 40:S5-S10, 2006
28. 김수연, 심경원, 이홍수, 이상화, 김혜림, 오영아. 종합검진 수진자에서 비알콜성 지방간과 대사 증후군의 연관성. *가정의학회지* 28:667-674, 2000