

비알코올성 지방간이 동반된 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군의 유병률

동아대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학교실¹, 약리학교실², 수영한서병원 내과³김지민³ · 박자영 · 남현경 · 김자원 · 박수경 · 남경진¹ · 박미경 · 이혜정² · 김덕규

Prevalence of Metabolic Syndrome in Type 2 DM Patients with Non-alcoholic Fatty Liver

Ji Min Kim³, Ja Young Park, Hyn Kyung Nam, Ja Won Kim, Su Kyung Park,
Kyung Jin Nam¹, Mi-Kyoung Park, Hye-Jeong Lee², Duk Kyu KimDepartment of Internal Medicine, Department of Radiology¹, Department of Pharmacology²,
Dong-A University College of Medicine and Department of Internal Medicine³, Hanseo Hospital

- Abstract -

Background: Non-alcoholic fatty liver is rendered as one component of metabolic syndrome (MS). We evaluated the prevalence of MS as well as clinical and laboratory characteristics of Type 2 DM patients with non-alcoholic fatty liver.**Methods:** Fatty liver group (n = 71) who showed significant fatty change by ultrasonography and age, sex matched control group (n = 40) were studied retrospectively. We compared demographic and laboratory findings and prevalence of MS by modified WHO criteria and new IDF criteria between both groups.**Results:** There were no significant difference in age, DM duration, BMI, prevalence of hypertension, coronary artery disease, CVA, diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy between both groups. In fatty liver group, the plasma level of FBS, TG, ALT, total protein, albumin and GGT were significantly higher than those of control group ($P = 0.033$, $P = 0.000$, $P = 0.002$, $P = 0.008$, $P = 0.003$, $P = 0.001$). The plasma levels of HDL-C in fatty liver group were significantly lower than those of control group ($P = 0.013$). The plasma level of FBS, FFA, TG, total protein, albumin, ALT, HOMA^{IR} and BMI were significantly related to the severity of fatty liver. The prevalence of MS in fatty liver group was significantly higher than that of control group by modified WHO criteria ($P = 0.001$) or new IDF criteria ($P = 0.036$).**Conclusion:** Type 2 DM patients with nonalcoholic fatty liver frequently accompanied the metabolic syndrome. They showed nonspecific changes in the liver function tests. (*J Kor Diabetes Assoc* 30:442~449, 2006)**Key words:** Metabolic syndrome, Non-alcoholic fatty liver, Type 2 DM

서 론

비알코올성 지방간은 비만과 제2형 당뇨병을 비롯한 여러 대사질환에 잘 동반되는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 이전에는 지방간이 비만의 이차적 징후로만 파악되었고 임상적으

로 양성 경과를 취하므로 임상 의사들에게는 관심의 대상이 되지 못하였다. 그러나 최근 연구에 의하면 비알코올성 지방간질환 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)의 한 쪽 스펙트럼에 해당하는 간지방증 (hepatic steatosis)은 비록 대부분의 경우 임상적인 문제를 야기하지는 않지만 비만,

제2형 당뇨병, 고혈압과 고중성지방혈증과 같은 위험인자가 동반된 경우에는 비알코올성 지방간염 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)으로 진행되는 것으로 보고된 바 있다³⁻⁵⁾ 또한 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 간지방증의 독립적인 병인으로 밝혀지면서⁶⁾, 간지방증이 대사증후군의 한 구성 요소에 해당될 수 있을 것이라는 보고까지도 있다^{7,8)}.

1988년 G. Reaven은 인슐린저항성에 의하여 발생한 여러 대사장애질환들이 하나의 증후군 (Syndrome X)이라는 주장을 처음으로 하였으며⁹⁾, 1998년 세계보건기구 (WHO)는 종래에 다양한 이름으로 불렸던 이러한 대사장애질환군을 대사증후군으로 명명할 것을 제안하면서 진단기준을 제시하였다¹⁰⁾. 2001년 NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)는 심혈관질환의 치료에 있어서 치료의 일차적인 표적인 저밀도지단백 콜레스테롤 다음으로 대사증후군을 2차 표적으로 제시하면서 대사증후군의 진단기준을 임상에 적용하기 쉽게 정의하였다¹¹⁾. 최근 IDF는 복부 (또는 중심성) 비만을 근간으로 하는 대사증후군의 진단기준을 제시하고 중심성 비만의 cut-off value를 인종에 따라 탄력적으로 규정하므로 IDF의 새로운 진단기준에 의한 대사증후군의 진단은 상당한 보편성을 확보하게 되었다¹²⁾.

우리나라의 성인에서 대사증후군의 유병률은 그 진단기준에 따라 다소 차이가 있으나 적게는 11%¹³⁾에서 많게는 24%¹⁴⁾로 보고된 바 있으며, 제2형 당뇨병, 비만 환자군에서의 대사증후군의 유병률은 각각 73%^{15,16)}, 50%¹⁷⁾로 일반인인의 그것에 비하여 상당히 증가된 것으로 보고되었다.

저자들은 본 연구를 통하여 제2형 당뇨병환자에 동반된 비알코올성 지방간과 인슐린저항성 사이의 연관성을 살펴보고, 아울러 비알코올성 지방간의 동반이 대사증후군의 유병률을 증가시키는지 여부를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 방법

제2형 당뇨병으로 진단받고 본원 내분비내과 외래를 통해 추적관찰 중인 환자들 중에서 비정상적인 간기능 검사소견을 보였거나 다른 목적으로 복부초음파검사를 시행하여 지방간으로 판명된 71명 (이하 실험군)과 나이와 성별이 일치되면서 지방간을 동반하지 않은 40명의 환자들 (이하 대조군)을 대상으로 하였다. 모든 임상자료는 진료기록부에 기록된 자료에 의존하였으며 후향적으로 조사를 시행하였다.

연구대상의 제외기준으로 제1형 당뇨병, 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경변증, 간담도의 종양성질환, 자가면역성 갑상선질환, 알코올성 지방간, AST 또는 ALT 수치가 정상상한치의 3배를 초과하는 경우 (> 105 IU/L)로 하였다. 최

근 3개월 이내에 미세단백뇨에 영향을 줄 수 있는 ACE억제제나 ARB제제를 사용하는 환자도 대상에서 제외되었다.

이 연구에서의 비알코올성 지방간의 진단기준은 초음파 검사상 지방간의 소견을 보이면서, 병력상 알코올섭취가 거의 없고 (주당 40 g 미만), AST 및 ALT 수치는 각각 정상상한치의 3배를 상회하지 않는 경우로 정의하였다.

대사증후군의 진단은 1998년 발표된 WHO진단기준¹⁰⁾을 근거로 하되 실제 임상에 적용하기에 적합하도록 권고한 내용¹⁸⁾에 따라 수정하였으며 (modified WHO criteria), 비만에 대한 진단은 세계보건기구 서태평양지부에서 제시한 아시아인의 비만기준¹⁹⁾을 따랐다. 또한 2005년에 발표된 IDF의 새로운 진단기준¹²⁾에 의하여 대사증후군을 진단하였다. 전자를 이용한 경우 제2형 당뇨병환자로서 다음 중 2가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- 1) 체질량지수가 25 kg/m² 이상 혹은 허리/엉덩이 둘레 비가 남자는 > 0.9, 여자는 > 0.85인 경우
- 2) 혈장 중성지방이 150 mg/dL를 초과하거나 고밀도지단백 콜레스테롤이 남자는 35 mg/dL 미만, 여자는 40 mg/dL 미만인 경우
- 3) 수축기혈압 140 mmHg 혹은 이완기혈압 90 mmHg를 초과하는 경우

후자를 이용한 경우, 허리둘레가 남자는 90 cm 이상, 여자는 80 cm 이상이면서, 기존의 제2형 당뇨병과 함께 다음 중 한가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- 1) 혈장 중성지방이 150 mg/dL 이상이거나 또는 fibrates나 statin 제제로 치료를 받고있는 경우
- 2) 고밀도지단백 콜레스테롤이 남자는 40 mg/dL 미만, 여자는 50 mg/dL 미만 이거나 또는 fibrates나 statin 제제로 치료를 받고있는 경우
- 3) 수축기혈압 130 mmHg 혹은 이완기혈압 85 mmHg를 초과하거나 이전에 고혈압을 진단 받고 항고혈압제를 복용하는 경우

지방간의 진단은 본원 영상의학과와 숙련된 전문의가 복부초음파기 (Siemens-Acuson SEQUOIA 512, Germany)를 사용하여 이루어졌다. 초음파를 이용한 지방간의 진단은 간반향이 횡격막반향과 거의 유사한 정도를 보이는 경우로 하였으며⁶⁾, 지방간의 중증도는 다음과 같이 분류하였다. 경도는 간반향이 약간 증가된 상태, 중증도는 간문맥벽의 반향이 소실된 상태, 중증은 횡격막의 반향이 소실된 상태로 정의하였다²⁰⁾.

체질량지수는 가벼운 옷차림을 한 상태에서 체중과 신장을 측정하여 체중 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나누어서 계산하였다.

대상 환자는 12시간 이상 금식 후 채혈을 하였고 공복포도당, 당화혈색소, 인슐린, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도

지단백 콜레스테롤, 간기능검사, lipoprotein (a), 유리지방산을 측정하였으며, 24시간 소변을 수집하여 미세알부민뇨량을 측정하였다. 혈청검사는 Toshiba사의 Chemistry Analyzer를 이용하여 검사를 하였으며, 혈당은 Hexokinase법 (UV)을 이용하여 측정하였고, AST, ALT는 NADH depletion법으로 total protein은 biuret법으로, albumin은 Dye binding-BCG법으로 측정하였다. GGT는 G-glutamyl-carboxy-nitroanilide (IFCC, 37℃)로, uric acid는 uricase법으로 측정하였다. 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤은 Enzymatic (color) 법으로, 중성지방치는 glycerol 소거법으로 측정하였다. 당화혈색소는 high performance liquid chromatography를 이용하여 측정하였다. 혈청 인슐린농도는 방사선면역측

정법 (DPC)으로, C-peptide는 IRMA (Technogenetics)로 측정하였으며, 소변의 미세알부민뇨량은 방사선면역측정법 (DPC)을 이용하여 검사하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤농도는 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에는 Friedewald formula에 의하여 계산되었다²¹⁾. 인슐린저항성의 지표로 HOMA^{IR}을 사용하였고, 계산은 다음 식을 이용하였다²²⁾.

$$\text{HOMA}^{\text{IR}} = [\text{공복인슐린 } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{공복혈당 } (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

한편 당뇨병성 신경병증은 문진 및 이학적 검사와 필요한 경우 신경전도검사의 소견을 바탕으로 진단하였으며, 당뇨병성 신증은 소변 검사상 요단백이 (+) 이상이거나 24시간 요중 미세알부민이 300 mg/day 이상 검출되는 경우로

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects

	Control	Fatty liver	P value
Number	40	71	NS
Age (y)	55.9 ± 9.7	59.0 ± 10.9	NS
Duration (y)	6.7 ± 5.0	6.5 ± 4.1	NS
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.2	25.0 ± 3.0	NS
CAD (%)	9.5	19.2	NS
CVA (%)	2.4	9.6	NS
PVD (%)	0.0	5.5	NS
Hypertension (%)	19.0	43.8	NS
Retinopathy (%)	36.4	30.0	NS
Neuropathy (%)	28.6	23.3	NS
Nephropathy (%)	7.1	1.6	NS
TG (mg/dL)	99.3 ± 44.8	162.9 ± 80.5	0.000
HDL-C (mg/dL)	47.6 ± 12.4	41.4 ± 11.3	0.013
TC (mg/dL)	185.4 ± 50.6	189.9 ± 53.9	NS
LDL-C (mg/dL)	115.0 ± 43.6	114.8 ± 48.3	NS
FFA (μEq/L)	385.8 ± 22.8	545.0 ± 332.4	NS
Lp(a) (mg/dL)	21.3 ± 15.8	18.4 ± 17.0	NS
HOMA	2.3 ± 2.1	3.6 ± 3.9	NS
FBS (mg/dL)	128.0 ± 49.9	163.0 ± 54.4	0.033
Insulin (μIU/mL)	4.5 ± 7.2	9.8 ± 12.8	NS
C-Peptide (ng/mL)	2.0 ± 1.1	2.6 ± 2.0	NS
HbA1c (%)	8.2 ± 2.3	8.4 ± 1.9	NS
AST (IU/L)	25.6 ± 14.6	27.4 ± 10.9	NS
ALT (IU/L)	26.8 ± 12.2	34.9 ± 15.4	0.002
AST/ALT	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.8	NS
Total protein (g/dL)	6.9 ± 0.7	7.2 ± 0.5	0.008
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.2	0.003
GGT (U/L)	17.4 ± 3.0	46.7 ± 28.9	0.001
Uric acid (mg/dL)	4.1 ± 1.2	8.1 ± 2.3	NS
Microalbumin (mg/day)	63.9 ± 43.2	57.8 ± 57.4	NS

Data was expressed as mean ± SD.

NS, not significant; MS, metabolic syndrome; CAD, coronary artery disease; PVD, peripheral vascular disease; CVA, cerebrovascular disease; TG, Triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; FFA, Free fatty acid; Lp(a), lipoprotein(a); FBS, fasting blood sugar; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase.

하였다.

2. 통계적 방법

통계분석에는 SPSS 12.0K for windows를 이용하였고, 모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 비교는 independent t-test와 Mann-Whitney U test를 이용한 비모수검증과 카이제곱검증을 이용하였다. 상관 관계분석은 Pearson's correlation coefficient를 이용하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

대상자 111명 중 대조군이 40명 (남자 11명, 여자 29명), 실험군이 71명 (남자 39명, 여자 32)이었다. 평균 연령은 대조군에서는 55.9 ± 9.7 세, 실험군에서는 59.0 ± 10.9 세였으며, 제2형 당뇨병 유병기간은 대조군에서는 6.7 ± 5.0 년, 실험군에서는 6.5 ± 4.1 년으로 평균 연령과 제2형 당뇨병의 유병 기간은 양 군 간에 차이가 없었다. 체질량지수는 대조군이 24.0 ± 3.2 kg/m²이고, 실험군이 25.0 ± 3.0 kg/m²로 양 군 간에 차이가 없었다.

관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 고혈압과 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증의 각각의 유병률은 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

2. 인슐린저항성과 지방간

실험군의 공복혈당치는 163.0 ± 54.4 mg/dL로 대조군의

128.0 ± 49.9 mg/dL 보다 유의하게 높았으나 ($P = 0.033$), HOMA^{IR} (3.9 ± 3.9)은 대조군 (2.3 ± 2.1) 과 유의한 차이를 보이지 않았다.

실험군의 혈청중성지방은 162.9 ± 80.5 mg/dL로 대조군의 99.3 ± 44.8 mg/dL 보다 유의하게 높았고 ($P = 0.000$), 고밀도지단백 콜레스테롤은 실험군 (41.4 ± 11.3 mg/dL)에서 대조군 (47.5 ± 12.4 mg/dL)보다 유의하게 낮았다 ($P = 0.013$) (Table 1).

혈청 중성지방, FFA, HOMA^{IR}, 공복혈당과 지방간의 심한 정도는 양의 상관관계가 있음이 관찰되었다 ($P = 0.000$, $P = 0.003$, $P = 0.044$, $P = 0.01$) (Table 5).

3. 간기능검사와 지방간

실험군의 혈청 ALT (34.9 ± 15.4 IU/L), GGT (46.7 ± 28.9 U/L), 총단백 (7.2 ± 0.5 g/dL), 알부민 (4.3 ± 0.2 g/dL)치는 대조군 (26.8 ± 12.2 IU/L, 17.4 ± 3.0 U/L, 6.9 ± 0.7 g/dL, 4.1 ± 0.4 g/dL) 보다 각각 유의하게 높았으며 ($P = 0.002$, $P = 0.001$, $P = 0.008$, $P = 0.003$), AST/ALT는 실험군 (0.9 ± 0.8)에서 대조군 (1.0 ± 0.3) 보다 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

한편 ALT, 혈청 총단백과 알부민은 지방간의 중증도와 양의 상관관계가 있었다 (각각 $P = 0.000$) (Table 5).

4. 미세알부민뇨와 지방간

24시간 미세알부민의 배설량은 양 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 1). 그러나 미세알부민뇨의 유병률은 대조군 (80.6%)이 실험군 (55.2%) 보다 유의하게 높았다 ($P = 0.017$) (Table 2).

한편 미세알부민의 배설량에 따라 간기능검사소견의 변

Table 2. Prevalences of Metabolic Syndrome and Microalbuminuria in the Subjects

Parameter	Control	Fatty liver	P value
MS by m WHO criteria (%)	25.0	56.3	0.001
by n IDF criteria (%)	22.5	42.3	0.036
Microalbuminuria (%)	80.6	55.2	0.017

MS, metabolic syndrome; m, modified; n, new.

Table 3. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Three Groups Divided by the Severity of Fatty Liver

Fatty liver severity	Metabolic syndrome prevalence (%)		
	m WHO	n IDF	P value
Mild	56.3	40.0	NS
Moderate	57.1	46.9	NS
Severe	50.0	25.0	NS

NS, not significant between each group; m WHO means modified WHO criteria, n IDF means new IDF criteria

Table 4. Liver Function Test Findings and Prevalence of Metabolic Syndrome in the Normal and Microalbuminuric Patients

	Control			Fatty liver		
	< 30 mg/d	30~300 mg/d	P	< 30 mg/d	30~300 mg/d	P
ALT (IU/L)	20.8 ± 13.2	27.1 ± 9.1	NS	28.6 ± 12.7	37.8 ± 15.9	0.022
AST/ALT	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.3	NS	1.2 ± 1.2	0.8 ± 0.4	NS
TP (g/dL)	6.9 ± 0.4	6.9 ± 0.6	NS	7.1 ± 0.5	7.2 ± 0.4	NS
Alb (g/dL)	3.9 ± 0.4	4.1 ± 0.4	NS	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	NS
MS by mWHO (%)	14.0	23.0	NS	54.2	61.8	NS
MS by nIDF (%)	0.0	26.0	NS	42.7	44.1	NS

TP, Total protein; Alb, Albumin; MS, Metabolic syndrome; mWHO, means modified WHO criteria; nIDF means new IDF criteria, P means P value.

Table 5. Correlation between Parameters and Severity of Fatty Liver

Parameter	Correlation coefficient	P value
BMI (kg/m ²)	0.305	0.000
TG (mg/dL)	0.275	0.000
FFA (μEq/L)	0.407	0.003
HOMA ^{IR}	0.216	0.044
FBS (mg/dL)	0.239	0.010
ALT (IU/L)	0.294	0.000
TP (g/dL)	0.316	0.000
Albumin (g/dL)	0.379	0.000

FFA, Free fatty acid; FBS, fasting blood sugar; TP, Total protein.

화유무를 관찰하였는데 ALT는 실험군에서는 미세알부민뇨가 있는 군 (37.8 ± 15.9 IU/L)과 없는 군 (28.6 ± 12.7 IU/L) 간에 유의한 차이를 보였으나 ($P = 0.022$) 대조군에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4).

5. 대사증후군의 유병률

대사증후군의 유병률은 수정한 WHO criteria를 적용했을 때 대조군에서 25.0%, 실험군에서 56.3%로 관찰되어 실험군에서 유의하게 높았다 ($P = 0.001$). 또한 새로운 IDF criteria를 적용했을 때에도 대조군에서 22.5%, 실험군에서 42.3%로 관찰되어 실험군에서 유의하게 높았다 ($P = 0.036$) (Table 2).

한편 대사증후군의 유병률은 지방간의 심한 정도에 따른 영향을 받지 않는 것으로 나타났다 (Table 3).

고 찰

알코올 섭취병력이 없음에도 불구하고 알코올성 지방간과 유사한 간조직 소견을 보이는 비알코올성 지방간질환 (Non-alcoholic fatty liver disease)에는 단순한 간지방증, 비알코올성 지방간염 (nonalcoholic steatohepatitis)과 간경변증이 포함된다⁵⁾. 연구자들이 이 연구에서 제시한 정의에 의하여 비알코올성 지방간으로 진단된 실험군의 대상환자들

중에는 비알코올성 지방간염 환자가 섞여있을 가능성은 있지만 간경변증 환자는 제외되었다. 따라서 연구자들은 포괄적인 의미를 가진 비알코올성 지방간질환이라는 용어보다는, 비알코올성 지방간이란 용어가 실험군의 대상환자들이 동반한 간이상 상태를 지칭하는데 더 합리성이 있을 것으로 판단하여 이 논문에서는 비알코올성 지방간이란 용어를 사용하였다.

본 연구를 통하여 연구자들은 연구대상 환자들에서의 대사증후군의 유병률은 그 진단기준에 따라 약간의 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 즉 수정된 WHO의 진단기준에 의한 유병률은 실험군과 대조군 각각에 있어서 IDF 기준에 의한 각각의 유병률 보다 높게 측정되었는데 이는 대부분의 대사증후군 환자들은 양측 기준을 모두 만족시키지만 일부 환자들의 경우 WHO 기준에는 해당되나 IDF 진단 기준에는 해당되지 않기 때문으로 생각된다 (Table 6).

본 연구의 결과에 의하면 비알코올성 지방간의 동반여부가 대사증후군의 유병률에 영향을 미치는 것으로 추정되었다. 즉 비알코올성 지방간이 동반된 실험군의 대사증후군의 유병률 (42.3% 혹은 56.3%)은 동반되지 않은 대조군의 유병률 (22.5% 혹은 25.0%) 보다 유의하게 증가되었음을 알 수 있었다. 한편 건강증진센터에 내원한 비당뇨인들을 대상으로 한 대사증후군의 유병률에 대한 보고²³⁾에서도 비알코올성 지방간이 있는 군(27%)이 없는 군(9%)에 비하여 대사

Table 6. Metabolic Components of Metabolic Syndrome in the Subjects

	m WHO criteria		n IDF criteria	
	Control number (%)	Fatty liver number (%)	Control number (%)	Fatty liver number (%)
OB + DM + HT	5 (10.4)	8 (16.7)	3 (7.9)	4 (10.5)
OB + DM + TG	2 (4.2)	7 (14.6)	2 (5.3)	2 (5.3)
OB + DM + HDL	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
OB + DM + TG + HDL	0	7 (14.6)	0	12 (31.6)
OB + DM + TG + HT	0	5 (10.4)	0	3 (7.9)
OB + DM + HDL + HT	0	1 (2.1)	1 (2.6)	5 (13.2)
OB + DM + HDL + TG+HT	0	2 (4.2)	0	4 (0.5)
DM + HT + TG	0	5 (10.4)	-	-
DM + HT + HDL	0	1 (2.1)	-	-
DM + HT + TG + HDL	1 (2.1)	2 (4.2)	-	-

There were no significant differences of the prevalence of metabolic syndrome between each control groups and between each fatty liver group by modified (m) WHO criteria or new (n) IDF criteria.

DM, type 2 DM; OB, central obesity; HT, Hypertension; TG, Triglyceride.

증후군의 유병률이 유의하게 높은것으로 볼 때 지방간의 존재는 대사증후군의 발병을 증가시키는 인자임을 추정할 수 있게 한다.

본 연구에서 밝힌 WHO의 수정된 진단기준에 의한 제2형 당뇨병환자에서의 대사증후군의 유병률은 대조군이 25.0%, 실험군이 56.3%로 이는 국내 보고에 비하면 다소 낮은 것이다. 즉 정 등¹⁵⁾은 WHO의 대사증후군의 진단기준을 우리나라의 실정에 맞추어서 수정 적용하였을 때 약 70%나 된다고 보고한 바 있다. 한편 일본인 제2형 당뇨병 환자의 대사증후군의 유병률은 남자가 51%, 여자는 53% (WHO 진단기준, 복부비만 85 cm / 90 cm 이상 대체 적용)라고 보고하였다²⁴⁾. 본 연구의 결과가 다른 국내 보고^{15,16)}와 차이가 나는 이유는 대상 환자군이 이미 보고된 국내 연구들의 대상 환자군에 비하여 소규모이고 연구목적에 위해 ACE 억제제나 ARB 약제를 사용한 환자군이 대상 환자군에서 제외되었기 때문으로 추정된다.

저자들은 본 연구를 통하여 인슐린저항성과 비알코올성 지방간의 연관성을 밝히려 하였다. HOMA^{IR}은 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나 지방간의 중증도와 양의 상관관계를 보였다. 또한 다변량회귀분석의 결과도 HOMA^{IR}를 비롯한 인슐린저항성 관련 인자들이 $P > 0.05$ 으로 통계적으로 유의성이 없어 비알코올성 지방간과 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 인슐린저항성 관련 인자들이 비알코올성 지방간과 연관성이 없는 것을 보여 주기 보다는 아마도 본 연구가 후향적으로 이루어졌기 때문에 상당수의 대상 환자들이 여러가지 치료를 통하여 인슐린저항성이 상당히 개선된 상태에서 시행된 검사 자료를 사용하여 분석하였기 때문으로 생각된다.

한편 지방간의 중증도와 대사증후군의 유병률과의 관계를 살펴보면 대사증후군의 유병률은 중증도의 지방간군에서

가장 높았고, 중증 지방간군에서는 중등도 지방간군에 비하여 더 낮은 유병률을 보여 지방간의 중증도가 심할수록 대사증후군의 유병률이 더 증가하지는 않는 것으로 보였으나 본 연구의 대상환자가 많지 않았기 때문에 이 부분에 관해서는 향후 많은 환자를 대상으로 한 연구의 결과가 필요할 것으로 생각 된다.

본 연구결과에 의하면 대사증후군의 동반여부가 미세혈관 및 대혈관 합병증의 유병률에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 이는 일반적인 사실과는 차이가 있는 것으로 본 연구의 연구대상 표본이 소규모이며 표본 집단이 모집단을 제대로 반영하지 못하는 통계적 바이어스 그리고 당뇨병 유병기간이 비교적 오래되지 않은 환자들을 대상으로 하였기 때문으로 추정된다.

저자들은 이 연구를 통하여 실험군에서 대조군에 비하여 총단백, 알부민 ALT가 유의하게 높음을 관찰하였다. 이러한 결과는 이전의 보고들과 일치하는 것이다^{25,26)}. 일본인을 대상으로 한 연구에서도 비알코올성 지방간이 있는 군에서 없는 군에 비하여 총단백, 알부민, AST, ALT가 유의하게 높았다²⁷⁾. 이탈리아인을 대상으로 한 연구에서도 혈청 ALT가 중성지방의 상승과 함께 지방간을 예측하는 가장 유용한 인자로 보고된 바가 있다²⁸⁾.

한편 혈청의 GGT도 실험군에서 유의하게 높은 것으로 관찰되었는데 이러한 결과 역시 다른 연구 결과와 일치하는 것이다²⁸⁾. 또한 간지방증 환자와 비만 환자에서의 혈청 GGT의 증가는 인슐린저항성과 밀접하게 연관된다는 연구 결과를 볼 때^{29,30)} 제2형 당뇨병환자에서 GGT의 증가는 간지방증의 동반과 함께 기존 인슐린저항성을 더욱 악화시키는 요인이 부가되었음을 시사한다고 할 수 있겠다.

24시간 미세알부민 배설량은 양 군 간에 유의한 차이가 없었으나 미세알부민뇨의 유병률은 실험군이 대조군에 비하

여 유의하게 낮았다. 이는 아마도 실험군이 대조군에 비하여 미세알부민뇨의 발병 빈도는 낮아도 일단 발병 시에는 그 배설량이 상대적으로 더 많음을 의미한다고 할 수 있겠다. 비알코올성 지방간을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 미세알부민뇨의 유병률이 감소한 이러한 연구결과는 이전의 연구에서는 보고되지 않았던 것으로, 향후 연구를 통하여 검증해 볼 만한 과제로 생각된다.

결론적으로 제2형 당뇨병환자에서 합병된 비알코올성 지방간과 인슐린저항성과의 연관성을 찾지 못하였다. 그러나 비알코올성 지방간의 합병은 대사증후군의 유병률을 증가시키며, 혈청 알부민, ALT치, GGT의 증가와 같은 비특이적인 간기능검사 이상 소견을 나타내었다.

요 약

연구배경: 제2형 당뇨병환자에서는 비알코올성 지방간의 유병률이 높으며 간지방증은 대사증후군과 연관되어 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 제2형 당뇨병환자에서 비알코올성 지방간과 인슐린저항성과의 관련성을 찾아보고 아울러 비알코올성 지방간의 동반이 대사증후군의 유병률을 증가시키는지 알아보고자 하였다.

방법: 111명의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였으며 초음파로 진단된 지방간이 있는 군을 실험군 (n = 71)으로 지방간이 없는 군은 대조군 (n = 40)으로 하였다. 두 군의 임상적 특징 및 검사실소견을 비교하였다.

결과: 연령, 당뇨병 유병기간, 체질량지수 및 고혈압, 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신증, 말초혈관질환의 유병률은 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 공복 혈당 및 혈청 중성지방, ALT, 총단백, 알부민, GGT는 실험군에서 유의하게 높았다. 그리고 고밀도지단백 콜레스테롤은 실험군이 대조군보다 유의하게 낮은 수치를 보였다.

HOMA^{IR}와 공복 혈당은 지방간의 중증도와 양의 상관관계가 있었다. 중성지방, FFA 및 혈청 알부민, 총단백, ALT치와 BMI도 지방간의 중증도와 유의한 양의 상관관계가 있었다. 수정한 WHO criteria 및 새로운 IDF criteria를 이용한 대사증후군의 유병률은 실험군에서 대조군보다 유의하게 높았다. 이와 반대로 미세알부민뇨의 유병률은 실험군에서 대조군보다 유의하게 낮았다.

결론: 제2형 당뇨병환자에서 비알코올성 지방간과 인슐린저항성과의 연관성을 찾지 못하였다. 그러나 비알코올성 지방간의 합병은 대사증후군의 합병과도 관련이 있음을 알 수 있으며, 혈청 알부민, ALT 및 GGT의 증가 같은 비특이적인 간기능검사 이상소견을 초래하였다.

참 고 문 헌

1. Zafrani ES: *Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. Virchows Arch* 444: 3-12, 2004
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: *Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology* 122:1649-57, 2002
3. Wanless IR, Lentz JS: *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology* 12:1106-10, 1990
4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE: *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology* 121:91-100, 2001
5. Yu AS, Keefe EB: *Nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Disord* 2:11-9, 2002
6. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N: *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med* 107:450-5, 1999
7. Cortez-Pinto, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC: *Nonalcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? Clin Nutr* 18:353-8, 1999
8. 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 the metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-50, 2001
9. Reaven GM: *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37:1595-607, 1988
10. Alberti KG, Zimmet PZ: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes* 15:539-53, 1998
11. *Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 285:2486-97, 2001
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: *IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome- a new worldwide definition. Lancet* 366: 1059-62, 2005

13. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim SW, Zimmet PZ: *Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. Diabetes Res Clin Pract* 65:143-9, 2004
14. 임수, 이은정, 구보경, 조성일, 박경수, 장학철, 김성연, 이흥규: 국민건강영양조사에 근거한 한국인의 대사증후군의 증가 양상. *대한당뇨병학회지* 29:432-9, 2005
15. 정혜원, 김대중, 김하동, 최성희, 안철우, 차봉수, 이현철, 허갑범: 새로운 비만기준에 따른대사증후군의 유병률. *대한당뇨병학회지* 26:431-42, 2002
16. 문민경, 조영민, 정혜승, 김경원, 박영주, 장학철, 신찬수, 박경수, 김성연, 이흥규: 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 대사성 증후군의 유병률 및 만성 합병증과의 연관성. *한국지질동맥경화학회지* 13:382-91, 2003
17. 박혜순, 신호철, 김병성, 이가영, 최환석, 신정아, 남운덕, 배상필, 천경수: 일차의료에 내원한 성인에서 대사증후군의 유병률 및 관련 요인에 대한 연구. *대한비만학회지* 12:108-23, 2003
18. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): *Comment on the provisional report from the WHO consultation. Diabetic Medicine* 16:442-3, 1999
19. Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, The International Obesity Task Force: *The Asian-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia, 2000*
20. Savarymattu SH, Joseph AE, Maxwell JD: *Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J(Clin Res Ed)* 4:292:13-5, 1986
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative Ultracentrifugation. Clin Chem* 18:499-502, 1972
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
23. 김홍규, 서찬중, 윤효중, 황용하, 이기영, 박혜영, 김진환, 강문호: 비알콜성 지방간과 대사성질환들과의 연관성. *대한내분비학회지* 17:526-34, 2002
24. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Saito Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: *Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. Diabetes Care* 28:1463-71, 2003
25. Angluo P: *Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med* 18: 346:1221-31, 2002
26. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: *High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predict the development of type 2 diabetes. Diabetes* 51:1889-95, 2002
27. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T: *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. Diabet med* 22:1141-5, 2005
28. Bellentani S, Saccoccio G, Massuti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C: *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med* 132:112-7, 2000
29. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, Adinolfi LE, Ruggiero G, Carulli N, Loria P: *Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? J Hepatol* 44:190-6, 2006
30. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglia E, Dalle Grave R, Morpurgo PS, Tomasi F, Vitacolonna E: *Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest* 28:333-9, 2005