

비만아의 비알코올성 지방간 발병에 있어 Adipokine과 체지방분포 및 인슐린 저항성과의 연관성에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

양 해 란 · 고 재 성 · 서 정 기

The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children; the Relationship between Body Fat Distribution and Insulin Resistance

Hye Ran Yang, M.D., Jae Sung Ko, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to evaluate the role of adiponectin, leptin, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children, and to elucidate the relationship between these adipokines and insulin resistance.

Methods: A total of 61 obese children (M : F=42 : 19, mean age 11.2 \pm 1.3 years) admitted to our facility between March 2004 and June 2005 were included in this study. Patients were divided into three groups based on their NAFLD status obese children without fatty liver (N=23); obese children with simple steatosis (N=20); and obese children with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (N=18). The serum levels of adiponectin, leptin, and TNF- α were measured, and insulin resistance determined by homeostasis model assessment (HOMA-IR) was calculated to estimate insulin resistance. In addition, the VSR (visceral-subcutaneous fat ratio) was estimated using abdominal computed tomography.

Results: There was no difference in serum TNF- α and leptin levels observed between the 3 groups (22.13 \pm 6.37 vs. 21.35 \pm 6.95 vs. 25.17 \pm 9.30; $p=0.342$ & 20.29 \pm 8.57 vs. 16.42 \pm 6.85 vs. 20.10 \pm 7.86; $p=0.330$). However, the serum adiponectin level was significantly lower in children with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) than in the other two groups (6.08 \pm 1.38 in children without steatosis vs. 5.69 \pm 0.79 in simple steatosis vs. 4.93 \pm 1.75 in NASH; $p=0.026$). In addition, the VSR was significantly increased in the NASH group (0.31 \pm 0.08 vs. 0.32 \pm 0.11 vs. 0.47 \pm 0.14; $p=0.001$), and HOMA-IR revealed a significant difference among the three groups (4.77 \pm 3.67 vs. 6.89 \pm 7.05 vs. 10.42 \pm 6.73; $p=0.000$). However, there was no significant correlation observed between the adiponectin levels and the HOMA-IR or the VSR ($r=-0.117$; $p=0.450$ & $r=-0.106$; $p=0.499$).

Conclusion: Insulin resistance may affect the development of hepatic steatosis and steatohepatitis in children, and the results of this study suggest that, of several adipokines evaluated, adiponectin is important in the progression of steatosis to steatohepatitis in obese children. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 185~192)

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

접수 : 2007년 7월 31일, 승인 : 2007년 8월 30일

책임저자 : 서정기, 110-740, 서울특별시 중로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

이 논문은 분당서울대학교병원 신입연구비 09-05-001 지원에 의해 이루어진 것임.

서 론

최근 경제성장과 더불어 식생활과 생활습관이 서구화되면서 국내에서 소아 비만 환자가 증가하고 있다. 소아의 비만은 성인 비만으로 이행할 가능성이 있을 뿐만 아니라, 비만으로 인해 소아 연령에서 성인병으로 간주되는 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 심혈관 질환, 지방간 등이 발생할 수 있으므로 비만아의 장기적 예후에 미치는 영향이 크다¹⁾.

비만아에서 발생하는 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)에는 비교적 예후가 좋은 단순 지방간(simple fatty liver)과 함께 간의 섬유화가 진행되면서 일부 환자에서 나중에 간경화로 진행할 가능성이 있는 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 등이 해당되므로 그 중요성이 최근 부각되고 있다²⁾. 소아 비만 환자들에서도 비알코올성 지방간 질환은 비교적 흔히 볼 수 있는 비만 합병증이지만 아직 소아에서 발병하는 비알코올성 지방간의 발생기전에 대한 논문은 그리 많지 않다.

최근 지방 조직의 생리적 작용에 대한 관심이 대두되면서 지방 조직에서 생성, 분비되어 생체 대사를 조절하는 여러 adipokine들의 작용에 대한 연구결과들이 발표되고 있는데³⁾, 비만한 환자에서 나타나는 adiponectin, leptin 및 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 adipokine들의 증가 또는 감소는 인슐린 저항성을 포함한 비만 합병증에 대한 위험성 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{4,5)}. 최근 비알코올성 지방간염의 발현에 있어서의 이들 adipokine들의 역할과 작용에 대한 연구가 이루어지고 있으나⁶⁾, 소아 비만의 합병증으로 발병하는 비알코올성 지방간염의 발병기전에 있어서 이러한 adipokine들의 작용에 대한 연구가 거의 없는 상태이다.

이에 본 연구에서는 소아 비만 환자에서 발생하는 지방간염에서 TNF- α 와 adiponectin, leptin과 같은 adipokine들이 소아의 비알코올성 지방간염 발병에 미치는 영향과 각 adipokine과 인슐린 저항성의 관련성을 알아보고, 지방간 정도 및 체지방 분포에 따른 adipokine 농도와의 연관성을 살펴보고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2004년 3월에서 2005년 6월까지 분당서울대병원 소아과에 내원한 비만한 소아 61명을 대상으로 하였다. 약물에 의한 간염, 바이러스성 간염, 대사이상 질환이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하도록 하였다. 비알코올성 지방간 질환의 상태에 따라 대상 환자들을 지방간 질환이 없는 소아 비만 환자(n=23), 단순 지방간(n=20), 그리고 비알코올성 지방간염(n=18)의 세 군으로 나누었다.

2. 연구 방법

1) 비만의 판정

(1) 신체계측; 대상 환아들에게서 체중은 간단한 의복만 착용한 상태에서 표준 체중계의 영점을 맞춘 후 0.1 kg 단위까지 측정하였고, 키는 신장 측정계를 이용하여 맨발로 선 자세에서 0.1 cm 단위까지 측정하였다.

(2) 체질량지수의 계산; 체질량지수(BMI; body mass index, kg/m^2)는 환아의 체중을 신장의 제곱으로 나눈 값으로 산출하였다. 1998년 대한소아과학회에서 발표한 성별, 연령별 표준 체질량지수표를 기준으로 하여 체질량지수가 85 백분위수 이상 95 백분위수 미만인 소아는 과체중, 95 백분위수 이상인 소아는 비만으로 판정하였다.

2) 생화학 검사: 혈청 지질은 12시간 공복 상태에서 중성지방, 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백 콜레스테롤(HDL cholesterol)을 효소법으로 측정하였고, 저밀도지질단백 콜레스테롤(LDL cholesterol)은 Friedward 계산에 의하여 산정하였다. AST (aspartate aminotransferase)와 ALT (alanine aminotransferase)는 각각 40 IU/L 이상일 때 상승된 것으로 판정하였다. AST, ALT 상승을 보이는 환아에서 간염 원인의 감별진단을 위하여 암모니아, CPK (creatine phosphokinase), LDH (lactate dehydrogenase), lactate, pyruvate, anti-HAV IgM 항체, HBsAg, anti-HCV 항체, EBV VCA IgM 항체, CMV IgM 항체, 혈청 ceruloplasmin, 항핵항체(antinuclear antibody)를 함께 측정하였다.

3) 인슐린 저항성의 측정

(1) 인슐린 농도와 혈당 측정; 12시간 공복 상태에서 정맥혈을 채취하여 혈당은 glucose dehydrogenase 방법을 이용한 자동 측정기로 측정하였으며, 인슐린은 Coat-A-Count 방법을 사용하여 측정하였다. 인슐린 농도는 연령별, 성별 기준치의 95 백분위수 이상인 경우를 고 인슐린혈증으로 정의하였다.

(2) 인슐린 저항성; 인슐린 저항성의 지표로서 HOMA-IR (insulin resistance determined by homeostasis model assessment)을 사용하였다. HOMA-IR은 [공복 혈당 (mmol/L)×공복 혈청 인슐린(U/mL)]/22.5의 공식에 의하여 계산하였다.

4) 혈청 adiponectin, leptin, TNF- α 농도 측정: 대상 환아들의 혈청을 3,000 g, 5분 동안 원심분리하여 -20°C에 보관 후, anti-human adiponectin 항체를 이용한 ELISA (human leptin ELISA kit, Adipogen inc., Seoul, Korea)에 의하여 혈청 adiponectin을 측정하였고, anti-human leptin 항체를 이용한 ELISA법(human leptin ELISA kit, Linco Research Inc., Missouri, USA)에 의하여 혈청 leptin 농도를 측정하였으며, anti-human TNF- α 항체를 이용한 ELISA (human TNF- α ELISA kit, R&D systems, Minneapolis, USA) 방법을 이용하여 혈청 TNF- α 의 농도를 측정하였다.

5) 지방간의 방사선학적 진단⁷⁾: 각 환아에서 간초음파 또는 복부 전산화단층촬영을 실시하여 지방간 여부를 판정하였다.

간초음파 검사에서 지방간의 진단은 간실질의 경도 에코 증가가 있으며 횡격막과 실질내 혈관의 구별이 잘 되는 경우를 경도 지방간, 중등도 에코 증가 및 횡격막과 실질 내 혈관 구별이 어려운 경우를 증등도 지방간, 심한 에코 증가 및 전혀 구별이 되지 않는 경우를 고도 지방간으로 판정하였다.

복부 전산화단층촬영에서의 지방간의 진단은 간과 비장을 모두 포함하는 비조영증강 복부 전산화단층 촬영을 실시하여 간 우엽의 혈관이 아닌 균질한 부위를 택하고, 선택한 ROI (region of interest)에서 CT number를 3회 측정하여 그 평균값을 간의 CT number인 CT_L로 정하였다. 또한 비장에서 균질한 부위를 택하고, 선택한 ROI에서 CT number를 3회 측정하여 그 평균값을 비장의 CT number인 CT_S로 정하였다. 이 때 CT_L이 CT_S

보다 10 이상 감소한 경우를 지방간으로 정의하였으며, 지방간의 정도는 CT_L/CT_S의 비율로 평가하였다.

6) 체지방 분포 양상의 측정: 비조영증강 복부 전산화단층 촬영 영상에서 Rapidia 2.8 (Infinitt inc., Seoul, Korea)을 사용하여 배꼽 수준에 해당하는 요추 4, 5번 위치에서 CT number -190에서 -30사이에 해당하는 pixel의 면적을 측정하여 총복부지방면적(TAF; total abdominal fat area)을 측정하였다.

복막을 경계로 하여 안쪽에 해당되는 내장지방 조직(VAT; visceral adipose tissue)을 측정하고, TAF에서 VAT를 뺀 값으로 복부 피하 지방조직(SAT; subcutaneous abdominal adipose tissue)을 구한 후, 각각의 값으로부터 VAT와 SAT의 비율로 표시되는 VSR (visceral adipose tissue/subcutaneous abdominal adipose tissue ratio)를 산출하였다.

7) 비알코올성 지방간의 조직학적 판정: AST, ALT 상승 소견을 보인 환아에서 간조직검사(percutaneous needle liver biopsy)를 실시하였고 조직소견에서 지방증 정도, 염증 정도, 풍선확장(ballooning) 여부, 섬유화 정도에 따라 Brunt에 의한 분류⁸⁾에 의거하여 비알코올성 지방간염을 진단하고 등급(grade) 및 섬유화의 시기(stage)를 판정하였다.

3. 통계학적 분석

통계 분석은 SPSS version 12.0 프로그램을 사용하였고, 통계적 검정 방법으로 one way ANOVA, Student *t*-test, *Chi-square* test, Pearson correlation, multiple logistic regression analysis with stepwise variable selection을 적용하여 *p*-value 0.05 미만의 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

총 61명에서 남아 42명, 여아 19명이었으며, 평균 연령은 11.2±1.3세(범위: 8.8~15.6세)였다. 비알코올성 지방간 질환의 상태에 따라, 지방간이 없는 비만과 단순 지방간, 그리고 비알코올성 지방간염의 세 군으로 나누었을 때, 세 군 간의 성, 연령, 체질량지수에 따른 유의한 차이는 없었다(*p*=0.422, *p*=0.119, *p*=0.052) (Table 1).

Table 1. Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Obese Children according to the Status of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

	Normal liver	Simple steatosis	NASH*	p-value
Sex (M : F)	15 : 8	13 : 7	14 : 3	0.422
Age (yr)	10.8±1.1 [†]	11.1±1.5	11.7±1.4	0.119
BMI (kg/m ²)	24.9±2.8	26.3±3.6	27.3±2.9	0.052
AST (IU/L)	24.6±4.1	28.3±8.4	86.2±47.9	0.000
ALT (IU/L)	24.5±8.8	41.1±16.8	191.1±93.8	0.000
Uric acid (mg/dL)	5.4±1.2	5.8±1.0	6.1±0.9	0.097
Cholesterol (mg/dL)	185.1±27.5	192.0±43.7	191.1±32.4	0.748
LDL chol (mg/dL)	95.7±21.6	100.1±31.1	98.9±21.8	0.699
HDL chol (mg/dL)	55.2±12.0	51.0±13.9	52.8±7.9	0.456
Triglyceride (mg/dL)	109.7±71.7	129.1±64.0	168.0±107.0	0.086
Fasting glucose (mg/dL)	95.7±7.7	94.7±5.5	93.6±11.7	0.439
Insulin (μIU/mL)	20.7±16.9	29.1±29.1	43.4±29.5	0.001

BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, *Non-alcoholic steatohepatitis, [†]The values are expressed as means±SD.

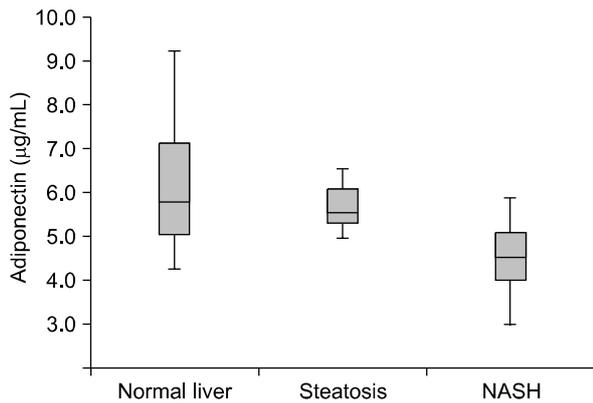


Fig. 1. Comparison of serum adiponectin levels among three groups based on the status of non-alcoholic fatty liver disease. Serum adiponectin level was significantly lower in the NASH group than those in other groups (6.08±1.38 μg/mL in obese children without fatty liver vs. 5.69±0.79 μg/mL in simple steatosis vs. 4.93±1.75 μg/mL in NASH; $p=0.026$). NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

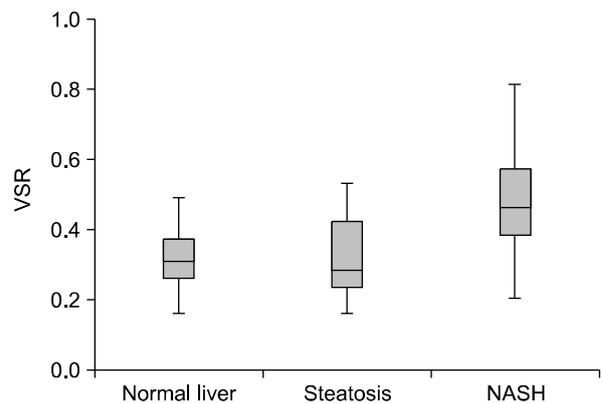


Fig. 2. Relationship between visceral fat and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. VSR significantly increased in children with NASH (0.31±0.08 in obese children without fatty liver vs. 0.32±0.11 in simple steatosis vs. 0.47±0.14 in NASH; $p=0.001$). VSR: visceral adipose tissue/subcutaneous abdominal adipose tissue ratio, NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

2. 비알코올성 지방간 질환에 따른 검사소견 비교

지방간이 없는 비만아과 단순지방간, 그리고 비알코올성 지방간염의 세 군에서 시행한 생화학적 검사 결과를 비교하였을 때, 세 군 간에 공복시 인슐린 농도의 유의한 차이를 보이며, 비알코올성 지방간염 환자에서 AST, ALT 상승을 보이는 것 외에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 비알코올성 지방간에서 adipokine 농도와 체지방분포, 인슐린 저항성과의 관련성

각 군의 혈중 TNF-α 농도는 유의한 차이가 없었고 (22.13±6.37 vs. 21.35±6.95 vs. 25.17±9.30 pg/mL; $p=0.342$), leptin 농도에도 유의한 차이가 없었으나(20.29±8.57 vs. 16.42±6.85 vs. 20.10±7.86 ng/mL; $p=0.330$), adiponectin은 유의한 차이를 보여 비알코올성 지방간염에서 혈중농도가 의미있게 감소하였다(6.08±1.38 vs.

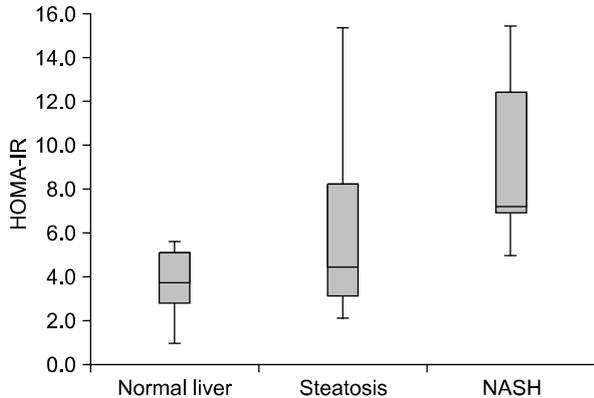


Fig. 3. Relationship between insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. HOMA-IR revealed significant difference in three groups (4.77 ± 3.67 in obese children without fatty liver vs. 6.89 ± 7.05 in simple steatosis vs. 10.42 ± 6.73 in NASH; $p=0.000$). HOMA-IR: insulin resistance determined by homeostasis model assessment, NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

5.69 ± 0.79 vs. 4.93 ± 1.75 $\mu\text{g/mL}$; $p=0.026$) (Fig. 1).

복부 전산화단층촬영에서 산출한 VSR은 지방간염 군에서 유의하게 증가된 소견을 보였다(0.31 ± 0.08 vs. 0.32 ± 0.11 vs. 0.47 ± 0.14 ; $p=0.001$) (Fig. 2).

HOMA-IR은 세 군에서 유의한 차이를 보였다(4.77 ± 3.67 vs. 6.89 ± 7.05 vs. 10.42 ± 6.73 ; $p=0.000$) (Fig. 3). 그러나 adiponectin과 HOMA-IR 또는 VSR간에 유의한 상관관계는 보이지 않았다($r=-0.117$; $p=0.450$ & $r=-0.106$; $p=0.499$).

고 찰

비알코올성 지방간 질환(NAFLD; non-alcoholic fatty liver disease)은 단순 지방간(non-alcoholic steatosis), 지방간염(NASH; Nonalcoholic steatohepatitis), 지방 섬유화, 간경화로 분류되는데 대개의 경우 비만이 주된 원인이다⁹⁾.

단순 지방간 상태인 경우에는 대개 양성 경과를 밟으며 예후가 좋지만, 알코올 섭취 없이 간의 지방변성, 염증세포 침윤, 간세포 괴사 등의 소견을 보이는 비알코올성 지방간염은 간 조직 검사에서 지방 섬유화 소견이 종종 관찰되며, 일부에서 간경화로 진행할 수 있다. 성인에서의 보고에 따르면 비만을 보이는 성인 환자의

60~90%가 지방간을 보이고 이 중 일부에서 지방 간경변으로 진행되는 것으로 알려져 있으며¹⁰⁾, Ratziu 등에 의하면 비알코올성 지방간염 성인 환자에서 시행한 간 조직검사 소견은 섬유화(septal fibrosis)가 30%에서, 간경화가 10%에서 관찰되었다고 한다¹¹⁾.

소아에서 비알코올성 지방간 질환의 주요 원인 역시 비만이다^{12,13)}. 간 효소치의 상승이 없는 단순 지방간은 소아 비만 환자에서 흔히 볼 수 있는 소견이며, 소아 비만에서 지방간은 대부분 양성 경과를 보인다고 여겨진다. 이에 비해 비만의 12~25% 정도에서 간 효소치의 상승 소견을 확인할 수 있다^{12,13)}. 소아에서는 이에 대한 논문이 많지는 않으나, 비알코올성 지방간염인 소아 환자에서도 간경화로 진행된 예가 보고되고 있어 임상적 중요성이 크다^{14,15)}.

간 효소치 상승을 동반하는 비알코올성 지방간염의 경우 지방 섬유화와 지방 간경화로 진행될 가능성이 있으므로 각별한 주의가 필요하지만, 왜 지방간이 있는 비만의 일부에서만 간 효소치가 상승하고 간경화로 진행하게 되는지에 대해서 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없다. 성인에서 알코올성 지방간과 지방간염에 대한 연구가 이루어지면서 이를 근거로 하여 알코올과 무관하게 발생한 비알코올성 지방간염의 발병 기전을 설명하려는 노력이 지속되고는 있지만 아직까지 소아에서의 연구는 미비한 실정이며, 국내에서는 아직까지 비알코올성 지방간 질환의 발생기전에 대한 연구가 거의 이루어지지 못하였다. 최근 소아 연령에서도 비만의 유병률이 증가하면서 비만의 합병증 예방 및 관리에 대한 관심이 증가하게 되었고, 이러한 합병증의 하나인 비알코올성 지방간질환, 그 중에서도 향후 예후에 영향을 주는 비알코올성 지방간염의 발생 기전을 정확하게 이해하여 환자의 진단과 치료에 접근하고자 하는 시도가 필요하게 되었다.

지방 조직은 예전에는 단순한 에너지 축적 장소로만 여겨졌지만, 지방조직의 면역, 염증 조절기능의 측면이 알려지면서 지방 조직에서 생성되는 다양한 염증매개인자(pro-inflammatory factor)와 항염증 인자(anti-inflammatory factor), 즉 leptin, adiponectin, resistin, visfatin 등의 adipokine들과 TNF- α , IL-6를 포함하는 cytokine들의 작용에 대한 관심이 최근 부각되고 있다^{6,16,17)}.

지금까지 알려진 여러 adipokine 중에서도, adiponectin

은 구조상 collagen VIII, collagen V, complement c1q 및 TNF와 높은 구조적 상동성을 보이는 244개의 아미노산으로 구성된 펩티드인데, 최근 연구에서 adiponectin이 anti-lipogenic effect와 항염증 효과를 보이며 비만 환자에서 adiponectin의 혈중 농도가 감소하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 adiponectin의 결핍 소견은 비만 환자에서 나타나는 인슐린 저항성 또는 고인슐린혈증과 관련 있는 것으로 보이는데, adiponectin의 결핍으로 야기되는 비만환자의 인슐린 저항성은 결과적으로 비만과 관련된 심혈관계 질환 발생을 포함한 여러 합병증들의 위험성을 높일 가능성이 있다고 제시된 바 있다¹⁶⁾.

특히, Pagano 등¹⁸⁾은 비알코올성 지방간으로 진단된 성인 환자들이 대조군에 비해 낮은 adiponectin 혈중 농도를 보이면서 대조군보다 인슐린 저항성이 심했던 것으로 보고하였으며, adiponectin과 HOMA가 역상관 관계를 보여 감소된 adiponectin 농도가 인슐린 저항성과 관련 있을 가능성을 제시해주었다. 하지만 이 연구의 결과는 단순 지방간과 지방간염 환자들의 adiponectin 농도가 유사하였고, adiponectin과 간효소치 사이에는 상관관계가 없는 것으로 결과를 보여 단순 지방간에서 지방간염으로 진행되는 데 있어서의 adiponectin의 역할은 입증하지 못 하였다. 또한 성인 비만환자들만을 대상으로 한 Hui 등¹⁹⁾에 의하면, 비알코올성 지방간염이 있는 환자들은 단순 지방간에 비해 낮은 adiponectin 값과 높은 HOMA-IR을 보였으나 혈중 adiponectin이 감소할수록 간 조직에서는 염증 정도가 심한 양상을 보였다고 보고함으로써 adiponectin의 감소와 인슐린 저항성이 비알코올성 지방간염의 발현에 어느 정도 기여할 것으로 결론 내린 바 있으나, 지금까지 소아에서의 연구는 거의 이루어지지 못 하였다.

이에 저자들은 본 연구에서 알코올이나 제 2형 당뇨의 영향이 없어 비만 자체가 지방간 질환의 유발원인으로 평가될 수 있는 소아 환자들을 대상으로 비알코올성 지방간 질환의 발병 기전으로서의 가능성이 제기된 adiponectin의 작용을 살펴보았는데, 그 결과 adiponectin은 단순 비만아와 단순 지방간만 보이는 비만아 간에는 유의한 차이가 없었으나, 단순 지방간에 비해 비알코올성 지방간염을 보이는 환아들에서 의미 있게 낮아서 지방간 발병 자체보다는 지방간에서 비알코올성 지방간염으로 이행하는 기전으로서 작용할 것으로 판

단되었다.

또 하나의 중요한 adipokine으로서 지방 조직의 양에 비례하여 생성되는 leptin은, 식욕과 에너지 소비를 조절하는 데 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 T 임파구와 사이토카인 생성에 영향을 주는 염증매개 인자로서의 작용을 갖는다고 알려져 있으며²⁰⁾, 간의 정상세포를 활성화하여 섬유발생(fibrinogenesis)에 직접적으로 관여할 수 있다고 알려져 있어 단순 지방간에서 비알코올성 지방간염 및 지방 섬유화로의 진행에 영향을 미칠 가능성이 있다고 볼 수 있으나²¹⁾, 이에 반해 다른 연구에서는 leptin이 간과 같은 비지방조직에 지방이 축적되는 것을 막는 역할을 할 것이라고 주장되기도 하여 현재까지의 연구 성과에서는 아직 leptin 자체가 비만 합병증의 하나인 비알코올성 지방간이나 지방간염의 발현에 어떠한 영향을 줄 수 있는지 명확하게 규명하지 못한 상태라 할 수 있다.

또한, TNF- α 는 인슐린 감수성을 감소시키며 염증매개 효과를 보이는 상반된 작용을 갖는 것으로 알려져 있는데¹⁹⁾, 비만 환자들의 지방 조직에서 과발현되어 인슐린 수용체의 tyrosine kinase 활성도를 감소시킴으로써 insulin signaling을 방해하여 비만 환자에서 인슐린 저항성을 유발하고 결과적으로 간 내 지방축적을 초래할 수 있으며²²⁾, 이와 동시에 TNF- α 가 갖는 염증 유발 작용은 단순 지방간에서 비알코올성 지방간염으로 진행되는 기전에 중요한 작용을 할 것으로 기대되었으나, 아직까지 이에 대한 연구가 그리 많지 않은 상태였다.

본 연구에서는 adiponectin과 더불어 소아 비만 환아들에서의 비알코올성 지방간 질환 발병에 있어 leptin, TNF- α 의 의의를 평가하여 보았으나, 그 결과 leptin과 TNF- α 농도는 비만아에서의 지방간 상태와 관련성이 없는 것으로 드러났다.

즉, adiponectin의 혈중 농도는 비알코올성 지방간염 소아 환아들에서 의미 있게 감소하여 여러 adipokine 중에서도 adiponectin이 비알코올성 지방간 질환, 특히 지방간염의 발병기전으로서 의미가 있다고 판단되었으나, 그에 비해 leptin과 TNF- α 는 비알코올성 지방간 질환의 발병과의 관련성이 없는 것으로 확인되었기에 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

인슐린 저항성은 비알코올성 지방간 질환 발병에 있

어 중요한 요인으로 여겨지고 있으며, 비만한 성인 환자에서 나타나는 대사 증후군, 즉 복부비만, 고혈압, 고지혈증, 고혈당 등과 함께 비알코올성 지방간 질환을 인슐린 저항성에 관련되어 발생하는 대사 증후군의 일부라고 주장하는 의견도 있다. 즉, 비만 환자에서 내인성 또는 외인성 인슐린의 생물학적 작용이 감소하는 인슐린 저항성이 초래되면 이와 연관되어 비알코올성 지방간이 발생할 수 있다는 주장이 제기되고 있는데²⁰⁾, Chitturi 등²³⁾의 연구에서도 인슐린 저항성이 있으면 비만의 정도와 상관없이 비알코올성 지방간이 생길 위험성이 높아지는 것으로 보고되어 비만 환자의 지방간 연구에 있어 인슐린 저항성의 중요성이 최근 수년 사이에 대두되었다.

하지만, 인슐린 저항성을 보이는 비만 환자에서 단순 지방간이 지방간염보다 흔하게 발생하며, 지방간이 있다고 해서 모든 환자가 지방간염으로 진행하지는 않기에 인슐린 저항성이 비알코올성 지방간 질환 발병의 기전으로서 어떠한 역할을 하는지는 아직은 충분히 밝혀져 있지 않다. 또한 지금까지의 연구의 대부분이 성인을 대상으로 하였기에, 비만한 소아에서 지방간 발병 및 지방간염으로의 이행에 있어 인슐린 저항성의 역할에 대한 연구가 미비하므로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 판단되었다.

소아 비만 환자들을 대상으로 실시한 본 연구의 결과에서는, 인슐린 저항성을 나타내는 지표로서의 HOMA-IR이 단순 비만 환아와 지방간, 그리고 비알코올성 지방간염 군에서 유의하게 차이를 보여서 인슐린 저항성이 기존 성인을 대상으로 한 연구들에서 제시된 바와 마찬가지로 소아 비만환아에서 단순 지방간의 발현과 비알코올성 지방간염으로의 이행에 있어서 중요한 기전으로 작용한다는 사실을 확인할 수 있었다. 이러한 연구결과는 비알코올성 지방간과 인슐린 저항성과의 연관성을 보여줌으로써, 향후 당뇨병 치료제로서 사용되는 metformin, thiazolidinedione 등의 인슐린 감작제 (insulin-sensitizing agent)를 소아 비만 환자에서 인슐린 저항성을 호전시켜 비알코올성 지방간 질환을 치료할 목적으로 사용할 때에 이론적으로 뒷받침해주는 근거가 될 수 있을 것으로 여겨진다.

비록 본 연구의 결과에서 소아비만환자에서 내장지방의 증가와 인슐린 저항성과의 관련성이 뚜렷이 나타

나지는 않았으나 내장 지방형 비만이 비알코올성 지방간염의 발병에 영향을 준다는 사실을 알 수 있었으며, 인슐린 저항성은 단순 지방간과 지방간염 발병기전에 모두 관여할 것으로 판단되었다.

결론적으로, 내장 지방의 증가는 비알코올성 지방간염의 발병에 중요한 인자이며, 인슐린 저항성은 비만한 소아에서 단순 지방간, 지방간염으로의 진행과정에 영향을 미칠 것으로 추정되며, 비만한 소아의 지방조직에서 분비되는 adipokine 중에서 adiponectin의 감소는 단순 지방간에서 지방간염으로 이행하는 기전에 관여할 것으로 여겨지므로, 본 연구의 결과들은 비알코올성 지방간 질환 발병의 병태생리를 이해하도록 함으로써 향후 비알코올성 지방간염의 진단과 치료 적용에 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 비만한 소아에서 내장지방과 인슐린 저항성, adipokine들의 상호 작용에 의한 비알코올성 지방간염의 발병 기전에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요할 것이다.

요 약

목 적: 본 연구에서는 소아 비만 환자에서 발생하는 비알코올성 지방간 질환의 발병에 TNF- α , adiponectin, leptin 등의 adipokine들이 미치는 영향을 알아보고, 이들 adipokine과 체지방분포 및 인슐린 저항성과의 연관성을 함께 살펴보고자 하였다.

방 법: 2004년 3월에서 2005년 6월까지 분당서울대병원 소아과에 내원한 비만한 소아 61명을 대상으로 하여 비알코올성 지방간 질환의 상태에 따라 대상 환자를 지방간 질환이 없는 소아 비만 환자(n=23), 단순 지방간(n=20), 그리고 비알코올성 지방간염(n=18)의 세 군으로 나누고, 각 환자에서 혈중 TNF- α , leptin, adiponectin 농도를 측정하고 인슐린 저항성의 지표로서 HOMA-IR을 계산하였으며 복부 전산화단층촬영에서 VSR (visceral-subcutaneous fat ratio)을 산출하였다.

결 과: 총 61명(남 : 여=42 : 19, 평균 연령 11.2 \pm 1.3세)의 환아를 대상으로 지방간 질환에 따라 세 군으로 나누었을 때, 세 군 간의 성별, 연령별 차이는 없었다 ($p=0.422$, $p=0.119$). 각 군의 혈중 TNF- α 농도는 유의한 차이가 없었고(22.13 \pm 6.37 vs. 21.35 \pm 6.95 vs. 25.17 \pm 9.30; $p=0.342$), leptin 농도에도 유의한 차이가 없었으나

(20.29±8.57 vs. 16.42± 6.85 vs. 20.10±7.86; $p=0.330$), adiponectin은 유의한 차이를 보여 비알코올성 지방간염에서 혈중농도가 의미 있게 감소하였다 (6.08±1.38 vs. 5.69±0.79 vs. 4.93±1.75; $p=0.026$). 복부 전산화단층촬영에서 산출한 VSR도 지방간염군에서 유의하게 증가된 소견을 보였다(0.31±0.08 vs. 0.32±0.11 vs. 0.47±0.14; $p=0.001$). HOMA-IR도 세 군에서 유의한 차이를 보였다(4.77±3.67 vs. 6.89±7.05 vs. 10.42±6.73; $p=0.000$). 그러나 adiponectin과 HOMA-IR 또는 VSR간에 유의한 상관관계는 보이지 않았다($r=-0.117$; $p=0.450$ & $r=-0.106$; $p=0.499$).

결론: 인슐린 저항성은 비만한 소아에서 간 내 지방 축적과 지방간염으로의 진행과정에 모두 영향을 미칠 것으로 추정되며, 비만한 소아의 지방조직에서 분비되는 adipokine 중에서 adiponectin이 단순지방간에서 지방간염으로의 이행하는 기전에 관여할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007;74:401-7.
- Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613-8.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
- Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 2):3S-10S.
- Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SO. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:303-6.
- 박소은, 양혜란, 장주영, 고재성, 서정기, 이활 등. 비만을 동반한 소아 지방간 환아에서 체질량 지수, 체지방 분포, 간 효소치 및 복부 CT 소견과의 상관관계에 대한 연구. *소아과* 2005;48:276-83.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
- Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004;8:549-58.
- El-Youssef M, Freese DK. Systemic conditions affecting the liver. In: *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker Inc, 2004:1478-9.
- Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JE. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2.
- Jansen P. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1079-85.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
- Czaja MG. Liver injury in the setting of steatosis: crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology* 2004;40:19-22.
- Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005;152:113-8.
- Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
- Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004;36:165-73.
- Marra F. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterology* 2002;122:1529-32.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.