

비비만인에서 발견되는 비알콜성 지방간의 대사적 의미

연세대학교 의과대학 내과학교실

이광은 · 김유미 · 강은석 · 김혜진 · 정혜원 · 이시훈 · 김형진
김대중 · 김수경 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

=Abstract=

Metabolic significance of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese adults

Kwang Eun Lee, M.D., Yoo Mee Kim, M.D., Eun Seok Kang, M.D.,
Hae Jin Kim, M.D., Hae Won Chung, M.D., Sihoon Lee, M.D.,
Hyeung Jin Kim, M.D., Dae Jung Kim, M.D., Soo Kyung Kim, M.D.,
Chul Woo Ahn, M.D., Bong Soo Cha, M.D., Sung-Kil Lim, M.D.,
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : It is well known that non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome such as obesity, type II diabetes mellitus, dyslipidemia. Non-alcoholic fatty liver disease is frequently found in non-obese adults, but the meaning of it is unknown. So we studied the association of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese adults and metabolic abnormalities.

Methods : We examined 779 Korean adults above 30 years old (274 men, 505 women) participating in medical check-up in Health Promotion Center. Hepatitis B and C serologies were negative, and average weekly alcohol intake was ≤ 2 drinks. A standard interview, physical examination and biochemical study was conducted. An experienced operator carried out ultrasound liver studies.

Results : 370 subjects had non-alcoholic fatty liver disease (47.3%). The frequency in men was higher than that in women (57.3 vs 42.2%, $p < 0.05$). The frequency in non-obese (BMI < 25 kg/m², n=431) group was lower than that in obese (BMI ≥ 25 kg/m², n=348) group (65.5 vs 32.3%, $p < 0.05$). Compared with obese group, waist circumference, waist hip ratio, body fat, impaired fasting serum glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, total cholesterol to HDL-cholesterol ratio, fasting insulin, proinsulin, HOMA-IR and HOMA-beta were significantly different in non-obese, non-alcoholic fatty liver group. After multiple regression analysis, waist circumference was associated with non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals. Odd ratios of insulin resistance in non-obese, non-alcoholic fatty liver group were 5.8 (CI: 3.1~10.9).

Conclusion : The frequency of non-alcoholic fatty liver disease was very high in non-obese adults and well associated with central obesity and insulin resistance. (Korean J Med 63:488-495, 2002)

Key Words : Non-alcoholic fatty liver disease; Body mass index; Metabolic syndrome; Central obesity.

-
- 접수 : 2002년 6월 14일
 - 통과 : 2002년 8월 28일
 - 교신저자 : 허갑범, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
E-mail : khj1212@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

20년 전 Ludvig 등은 음주력이 거의 없으며 지방간과 조직학적으로 염증소견을 보이는 경우를 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)이라는 용어로 표현하였는데¹⁾, alanine aminotransferase가 만성적으로 증가되어 있으며 섬유화, 간경변 및 간부전으로의 진행이 예측되었다. 비알콜성 지방간염 환자의 약 절반은 간에 섬유화가 동반되고, 15%에서는 간경변이 발생하며, 3%는 간부전이나 간이식이 필요한 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 환자의 15~50%는 진단 당시 간의 섬유화나 간경변이 동반된 것으로 보고 되었다³⁾. 비알콜성 지방간에는 단순 지방간과 비알콜성 지방간염이 모두 포함된다.

비알콜성 지방간이 발견될 당시 이는 우연히 발생하는 병리현상이며 임상적으로 그다지 중요한 것으로 생각하지 않았다. 1962년에 Leevy 등은 270예의 비알콜성 지방간을 연구하면서⁴⁾ 임상질환으로 인식하기 시작하였고, 지속적인 연구를 통하여 비만⁵⁻⁷⁾, 당뇨병^{5, 8-12)}, 지질 대사 이상⁸⁻¹⁵⁾ 등과의 관련성이 밝혀졌으며, 2001년에 Marchesini 등은 비알콜성 지방간을 대사증후군의 한 요소로 인정해야 한다고 주장하였다¹⁶⁾.

비알콜성 지방간은 이와 같이 비만, 당뇨병, 지질대사 이상과 밀접한 관련이 있으나 비비만인에서도 흔히 발견되며 그 의의에 관하여는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 이에 본 연구자 등은 체질량지수를 기준으로 나눈 비만인과 비비만인에서 비알콜성 지방간의 대사적 특징을 비교하고 비비만인에서 비알콜성 지방간의 의의를 연구하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상자로는 2001년 4월부터 6월까지 한국건강관리협회 건강검진센터를 방문한 30세 이상의 성인들 중 만성 바이러스성 간염을 가지고 있거나 음주력을 조사하여 매주 평균 20그램 이상의 알코올을 마시는 사람을 제외한 779명(남자 274명, 여자 505명)을 포함시켰다.

2. 방법

대상자 모두에게 자세한 설문이 실시되었는데, 과거력상 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 협심증, 심근경색, 뇌

출혈 및 뇌경색의 유무를 조사하였고, 흡연력과 음주력을 조사하였다. 키, 몸무게, 허리둘레 및 엉덩이둘레를 측정하여 체질량지수와 허리/엉덩이둘레비를 계산하였다. 대상자들을 10분간 안정시킨 후 수축기 및 이완기혈압을 측정하였으며, Biospace사의 Body Composition Analyzer Inbody 2.0으로 체지방(%)을 측정하였다. 대상자들에게 12시간 금식을 시킨 후 채혈하여 혈청 aspartate transferase, alanine transferase, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 요산, 공복인슐린 및 프로인슐린 농도를 측정하였다. 저밀도지단백은 Friedewald의 공식(총 콜레스테롤-[중성지방/5]-고밀도지단백)으로 계산하였다¹⁶⁾. 인슐린저항성을 homeostasis model assessment (HOMA)법을 이용하여 공복인슐린(U/mL)×공복혈당(mmol/L)/22.5의 공식으로 계산하였다¹⁷⁾. 인슐린 분비의 지표로 베타세포기능(β -cell function)을 (20×인슐린)/(혈당-3.5)의 공식으로 계산하였다¹⁸⁾.

방사선과 전문의가 복부초음파를 시행하여 지방간 유무를 평가하였다¹⁹⁾. 당뇨병은 검사 당시 당뇨병 치료를 받고 있는 환자들과 공복혈당이 7.0 mmol/L 이상인 경우로 하였으며, 공복혈당장애는 공복혈당이 6.1~6.9 mmol/L인 경우로 하였다. 이상지혈증은 혈청 총 콜레스테롤 \geq 6.24 mmol/L, 중성지방 \geq 2.25 mmol/L, 고밀도지단백 $<$ 1.03 mmol/L, 혹은 총 콜레스테롤/고밀도지단백의 비 \geq 5인 경우로 하였다²⁰⁻²²⁾. 고혈압은 혈압강하제를 사용하는 환자와 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 비만은 체질량 지수가 25 이상인 경우로 하였다²³⁾. 인슐린 저항성여부는 HOMA법으로 측정된 수치의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는 경우로 하였다²⁴⁾.

3. 통계적 분석

통계분석은 SPSS win 10.0을 이용하였다. 체질량지수에 따라 비만군과 비비만군으로 나누어 각군간에 변수들의 평균치를 분산분석으로 비교하였다. 교차분석표를 이용하여 체질량지수에 따라 당뇨병, 공복혈당장애, 이상지혈증, 고혈압, 비만 및 인슐린저항성의 비교위험도를 구하였다. 또한 로지스틱 회귀분석으로 비알콜성 지방간의 독립적 위험인자를 탐색하였다.

결 과

1. 비알콜성 지방간의 빈도

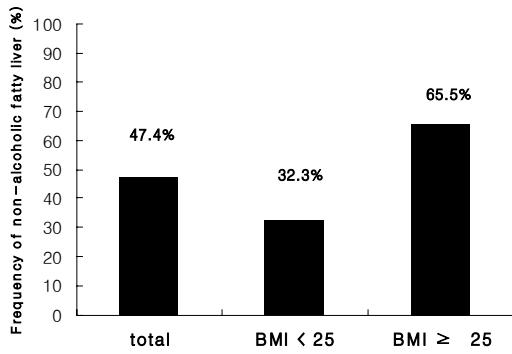


Figure 1. Frequency of non-alcoholic fatty liver

779명 중 370명은 지방간이 양성이었으며(47.5%) 남성은 여성에 비해 높은 빈도를 보였다(57.3 vs 42.2%, $p < 0.05$). 비만한 사람들(체질량지수 ≥ 25 kg/m^2 , $n=348$)

이 비만하지 않은 사람들(체질량지수 < 25 kg/m^2 , $n=431$)에 비하여 지방간의 빈도가 유의하게 높았다(65.5 vs 32.9%, $p < 0.05$, 그림 1).

2. 체질량지수에 따른 대상군의 특징 비교

성별과 체질량지수를 보정하였을 때 비비만인에서 지방간의 유무에 따라 허리둘레, 허리/엉덩이둘레비, 체지방율, 공복혈당, 중성지방, 고밀도지단백, 총 콜레스테롤/고밀도지단백비, 요산, 공복인슐린, 그리고 HOMA-IR 등이 의미있는 차이를 보였고, 비만인에서는 지방간의 유무에 따라 허리둘레, 허리/엉덩이둘레비, 체지방율, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백, 총 콜레스테롤/고밀도지단백비, 요산, 공복인슐린, 공복프로인슐린(proinsulin), HOMA-IR, 그리고 HOMA-beta 등이 의미있는 차이를 보였다(표 1).

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of obese and non-obese group

	BMI < 25 kg/m^2			BMI ≥ 25 kg/m^2			p value [†]
	fatty liver (-)	fatty liver (+)	p value*	fatty liver (-)	fatty liver (+)	p value*	
Sex (male%)							
Age (yr)							
Smoking (%)							
BMI (kg/m^2)							
Waist (cm)	31	52	<0.001	23	36	0.010	0.003
Waist hip ratio	52.1±10.6	52.8±9.9	NS	54.5±9.0	54.1±10.2	NS	NS
Body fat (%)	30	56	NS	23	39	NS	NS
SBP (mmHg)	22.2±1.7	23.4±1.3	<0.001	26.8±1.5	27.6±2.4	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)	77.1±5.9	83.0±5.0	<0.001	87.1±5.1	90.4±6.4	0.030	<0.001
FBS (mmol/L)	0.82±0.05	0.87±0.05	<0.001	0.86±0.05	0.89±0.04	0.005	<0.001
TC (mmol/L)	25.3±6.1	26.5±6.0	<0.001	32.1±5.8	31.8±6.6	NS	<0.001
TG (mmol/L)	126.2±19.4	128.5±18.8	NS	133.0±19.2	135.9±18.1	NS	<0.001
HDL-C (mmol/L)	77.4±12.8	78.4±11.8	NS	81.3±13.2	83.0±11.5	NS	<0.001
LDL-C (mmol/L)	5.2±1.2	5.8±2.0	<0.001	5.2±1.0	5.7±1.3	0.001	NS
TC/HDL-C ratio	5.1±0.9	5.3±0.9	NS	5.2±0.9	5.5±0.9	0.007	NS
Uric acid ($\mu\text{mol/L}$)	1.26±0.64	2.07±1.30	<0.001	1.79±1.76	2.09±1.25	NS	NS
Insulin (pmol/L)	1.32±0.33	1.13±0.28	0.001	1.23±0.33	1.13±0.28	0.014	0.030
Proinsulin (pmol/L)	3.20±0.78	3.18±0.78	NS	3.25±0.81	3.41±0.85	NS	0.035
HOMA-IR	4.05±1.04	4.80±1.09	<0.001	4.49±1.14	5.06±1.29	0.001	0.019
HOMA-beta	267.1±65.9	310.1±79.2	0.003	270.2±71.2	308.7±77.9	0.002	NS
	61.4±32.8	82.6±39.3	<0.001	71.6±31.4	106.5±57.9	<0.001	<0.001
p -value between ver classified by f	86.3±110.5	110.7±117.5	NS	66.5±52.9	161.7±172.9	0.007	NS
liastolic blood pre	1.99±1.18	2.99±1.75	<0.001	2.35±1.56	3.74±2.13	<0.001	0.004
DL-C, LDL-chole	118.7±81.7	133.8±86.5	NS	138.0±82.1	170.4±129.4	0.041	0.019

* p -value between subjects with and without fatty liver, adjusted with sex and BMI

† p -value between subjects with fatty liver classified by BMI < 25 and BMI ≥ 25 , adjusted with sex

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar;

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL-cholesterol; LDL-C, LDL-cholesterol; insulin, fasting insulin

3. 비만군과 비비만군에서 대사증후군 관련질환과 비알콜성 지방간의 연관성 비교

HOMA-IR의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는 경우로 정의하였을 때 비만하지 않은 사람들에서 지방간이 있는 군이 지방간이 없는 군에 비해 인슐린저항성의 빈도가 현저히 높았고(25.0 vs 0.06%, $p < 0.001$), 비만한 사람들도 같은 결과를 보였다(41.0 vs 0.08%, $p < 0.001$, 표 2). 인슐린저항성의 비교위험도(Odds ratio)는 비비만군에서 5.8(CI: 3.1~10.9), 비만군에서 8.5(CI: 4.1~17.6)

로 양군 모두에서 비알콜성 지방간은 인슐린저항성의 강력한 예측인자였다(표 3).

4. 비알콜성 지방간에 대한 로지스틱 회귀분석 결과

로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 비비만군에서 허리둘레(beta=0.168, $p < 0.001$)와 HOMA-IR (beta=0.366, $p = 0.005$)이 지방간의 유무를 잘 반영하는 것으로 나타났고 비만군에서는 허리둘레(beta=0.078, $p = 0.026$), HOMA-IR (beta=0.339, $p = 0.016$) 그리고 공복혈당장애(beta=

Table 2. Prevalence of metabolic diseases (%)

Fatty liver	BMI < 25 kg/m ²			BMI ≥ 25 kg/m ²			p value [†]
	(-)	(+)	p value*	(-)	(+)	p value*	
Diabetes mellitus	0.05	17.6	<0.001	0.03	14.9	<0.001	NS
Impaired fasting glucose	0.01	0.06	0.021	0.03	0.08	NS	NS
Hypertension	34.6	39.4	NS	46.7	55.3	NS	0.004
Dyslipidemia	41.2	64.5	0.007	52.8	68.2	0.012	NS
Insulin resistance	0.06	25.0	<0.001	0.08	41.0	<0.001	0.002

Definition of insulin resistance; high quartile of HOMA-IR

* p-value between subjects with and without fatty liver, adjusted with sex and BMI

† p-value between subjects with fatty liver classified by BMI < 25 and BMI ≥ 25, adjusted with sex

Table 3. Odds ratios of subjects with obese and non-obese non-alcoholic fatty liver to control group

BMI	<25 kg/m ²	≥25 kg/m
Diabetes mellitus	3.1 (2.0~7.7)	5.1 (1.8~14.7)
Impaired fasting glucose	4.8 (1.5~15.9)	3.3 (1.0~11.6)
Hypertension	1.2 (0.8~1.9)	1.4 (0.9~2.2)
Dyslipidemia	2.6 (1.7~4.0)	1.9 (1.2~3.1)
Insulin resistance	5.8 (3.1~10.9)	8.5 (4.1~17.6)

Confidence interval in parenthesis

Table 4. Result of multiple regression analysis of clinical and laboratory factors associated with non-alcoholic fatty liver

	Total		BMI < 25 kg/m ²		BMI ≥ 25 kg/m ²	
	beta	p value	beta	p value	beta	p value
HOMA-IR	0.391	<0.001	0.356	0.001	0.425	<0.001
Waist circumference	0.092	<0.001	0.134	<0.001	0.045	NS
Impaired glucose tolerance(DM+IFG)	-0.949	0.002	-0.791	NS	-1.339	0.021
Dyslipidemia	-0.453	0.023	-0.414	NS	-0.404	NS
Hypertension	-0.080	NS	0.134	NS	-0.281	NS
Body mass index	0.111	NS	0.171	NS	0.184	NS

DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose

1.453, $p=0.015$)가 지방간의 유무를 잘반영하는 것으로 나타났다(표 4).

5. 인슐린저항성과 허리둘레에 따른 비알콜성 지방간의 위험도 비교

각군의 사람들을 허리둘레 및 HOMA-IR의 사분위로 나누어 높은 4군과 낮은 4군의 지방간 빈도를 조사하였을 때 비비만군에서는 허리둘레와 HOMA-IR에 비례하여 지방간의 빈도가 현저히 증가하였다. 비만군에서도 허리둘레와 HOMA-IR에 따라 지방간의 빈도가 증가하였으나 비비만군에 비해 차이가 덜 현저하였다(그림 2).

HOMA-IR과 허리둘레가 낮은 4에 대한 높은 4군의 비알콜성 지방간의 비교위험도를 계산하였을 때 비비만군에서는 HOMA-IR만 높은 경우 14.7배, 허리둘레만 높은 경우 11.6배 그리고 HOMA-IR과 허리둘레가 모두 높은 경우 77배의 위험도를 보였다. 비만군에서는 HOMA-IR만 높은 경우 13.8배, HOMA-IR과 허리둘레가 모두 높은 경우 49.6배의 위험도를 보였으나 허리둘레만 높은 경우 의미있는 위험도의 증가는 없었다(표 5).

고 찰

Pares 등은 스페인에서 18~60세 사이의 건강한 성인 남성의 경우 13%에서, 비만하지 않고 당뇨병이 없으며 혈청 총 콜레스테롤이 정상인 경우 9%에서 지방간을 보였다고 하였다²⁵⁾. Clark 등이 미국에서 13,500명의 성인을 조사한 바에 따르면 18세 이상의 성인 중 23.5%가 비알콜성 지방간을 가지고 있다고 하였다²⁶⁾. Nomura 등은 1988년에 일본 오키나와에서 2,574명을 조사한 결과 14%에서 초음파 검사에서 지방간이 있었다고 보고하였다²⁷⁾. 국내에서는 2000년 송 등에 의해 건강검진을 받은 성인 116명 중 31%에서 비알콜성 지방간이 발견되었다²⁸⁾. 이번 조사 결과에 따르면 30세 이상의 성인에서 비알콜성 지방간의 빈도는 48.6%에 이르고 남성에서는 57%였으며 비만, 당뇨병 그리고 이상지혈증이 없는 성인 남성에서의 빈도는 33% 정도였다.

그러나 Clark 등의 보고는 초음파 검사를 시행하지 않고 간기능에 이상이 있으면서, 바이러스성 간염이나 과도한 음주력이 없는 사람들을 비알콜성 지방간으로 추정할 것이므로 실제의 유병율보다 낮게 평가되었을

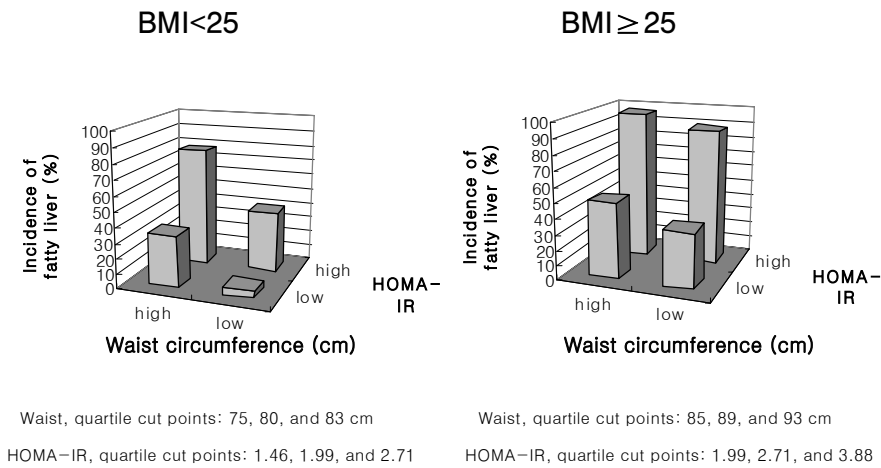


Figure 2. Incidence of non-alcoholic fatty liver according to BMI

Table 5. Odds ratios of non-alcoholic fatty liver

	BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²
High HOMA-IR	14.7 (CI:3.4~63.3)	13.8 (CI:4.8~40.2)
High waist circumference	11.6 (CI:2.9~46.4)	1.8 (CI:0.5~6.2)
High HOMA-IR + high waist cir	77.0 (CI:19.0~311.8)	49.6 (CI:6.3~390.2)

가능성이 많아 우리의 조사와 직접 비교하기가 어렵다. Pares 등의 보고는 건강한 성인을 대상으로 초음파를 통해 지방간 유무를 검사하였으므로 이번 조사결과와 비교하기가 용이하나, 본 연구의 대상자들은 건강검진센터를 방문한 사람들이므로 평소 본인의 건강에 문제가 있다고 생각하는 사람들이 어느 정도 포함되어 있을 가능성이 있다. 그러므로 이번 조사에서 비알콜성 지방간의 빈도가 높은 것이 어느 정도는 설명이 가능하지만, 당뇨병, 비만 그리고 이상지혈증을 제외한 남성에서 비알콜성 지방간이 33%로 Pares 등이 보고한 9%에 비해 매우 높은 빈도를 보였기 때문에 한국인이 서구인에 비해 비알콜성 지방간의 유병율이 높을 가능성이 있다. 이는 비알콜성 지방간의 위험인자인 기존의 당뇨병, 비만 그리고 이상지혈증 이외에도 생활습관 및 유전적인 요인이 관여할 가능성을 시사한다.

2001년에 Misako 등은 식사의 변화가 비알콜성 지방간에 어떠한 영향을 미치는지를 조사한 바 있다²⁹⁾. 이 보고에 따르면 지방간이 없는 대조군에 비해 지방간을 가진 군에서 탄수화물 섭취가 현저히 높았으며, 탄수화물 섭취를 줄이자 지방간이 호전되는 양상을 보였다고 한다. 우리나라에서 식사 중 단백질, 지방 그리고 탄수화물이 총열량에서 차지하는 비율은 약 15%, 18% 그리고 67% 정도로³⁰⁾ 서구인의 15%, 37% 그리고 48%³¹⁾에 비해 지방과 단백질의 섭취가 낮고 탄수화물의 섭취가 높았다. 비록 아직 완전히 증명되지는 못하였지만 높은 탄수화물의 섭취가 비알콜성 지방간에 크게 기여하리라 추측되며 향후 대단위 영양학적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

비만과 비알콜성 지방간 사이의 관련성은 비교적 일찍부터 알려져 있었다. 비록 체질량지수가 비만의 진단으로 널리 이용되고 있으며 비알콜성 지방간을 가진 사람들이 그렇지 않은 사람들보다 높은 체질량지수를 보이나, 최근에 중심성비만에 대한 관심이 높아지고 체질량지수보다 중심성비만을 대변하는 허리둘레나 허리/엉덩이둘레비가 비알콜성 지방간과 깊은 관련이 있다는 주장이 제기되고 있다. 1998년에 이 등은 체질량지수에 따라 25명의 비만이 없는 비알콜성 지방간을 가진 군과 22명의 비만을 동반한 비알콜성 지방간을 가진 군을 비교하였는데 양 군간에 공복인슐린, 경구당부하검사 및 공복혈당장애나 당뇨병의 빈도에 있어서 차이가 없다고 발표하였다³²⁾. 이와는 달리 본 연구에서는 비알콜성 지

방간을 가진 사람들 중 비만군과 비비만군간에 공복 혈청 인슐린이 유의한 차이를 보이고 있다(표 2). 비만과 대사증후군이라는 관점에서 보면 이 등의 연구결과와는 비교 대상군의 숫자가 적은 결과이었을 가능성을 배제할 수 없다. 2001년에 Marchesini 등은 같은 체질량지수에도 불구하고 비알콜성 지방간을 가진 군에서 더 높은 허리둘레와 허리/엉덩이둘레비를 보였다고 보고하였다⁶⁾. 이는 중심성비만의 중요성을 보여주는 결과로 이번 결과에서도 회귀분석시 체질량지수보다 허리둘레나 HOMA-IR가 비알콜성 지방간과 관련성이 깊었다.

비알콜성 지방간을 가진 사람들 가운데 비비만군과 비만군을 비교한 연구는 많지 않은데, 1990년에 Wanless 등⁵⁾은 351예의 부검결과 비알콜성 지방간염이 매우 비만한 군의 18.5%에서, 비비만군의 2.7%에서 발견되었으며, 비알콜성 지방간염의 위험요소는 비만, 당뇨병, 사망 전 포도당 주사군 등이고, 이들이 지방산 대사에 이상을 일으켜 지방간염을 발생시키는 것이라고 추정하였다. 비알콜성 지방간염과 비알콜성 지방간은 차이가 있겠으나 이번 연구에서는 비비만군에서 비알콜성 지방간의 빈도가 32.9%로 매우 높게 나타났으며, 체질량지수에 따라 대상군을 나누어 지방간의 유병율과 대사이상과의 관련성을 살펴 보았을 때 비만한 경우와 마찬가지로 비만하지 않은 군에서도 비알콜성 지방간은 인슐린저항성과 중심성비만의 강력한 예측인자였다. 이는 비알콜성 지방간이 비만 이외에도 다른 대사이상들과 관련되어 있음을 시사한다. 즉, Wanless의 가정처럼 비만, 당대사 이상, 인슐린저항성 등은 모두 고인슐린혈증과 연관이 있으며, 이는 지방산의 대사이상을 초래하여 결국 지방간을 일으킬 가능성이 있는 것이다.

결론적으로 비알콜성 지방간은 대사증후군 관련 질병들과 매우 밀접한 연관관계를 보이고 있으며, 비만한 사람들 뿐아니라 비비만인에서도 대사증후군을 잘 반영하는 지표의 하나로 비알콜성 지방간의 측정이 많은 도움이 될 수 있다고 생각한다. 또한 비알콜성 지방간에서 차지하는 대사이상의 중요성을 생각해 볼 때 식사와 운동을 통한 생활습관의 적극적인 개선이 비알콜성 지방간의 가장 중요한 치료법이라고 생각한다³³⁻³⁵⁾.

요 약

목적 : 비알콜성 지방간은 비만, 당뇨병 그리고 지질 대사 이상 등과 관련성이 깊다고 알려져 왔으나 한국에

서는 비비만인에서도 흔히 발견되며 그 임상적 의의에 관해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 이에 본 교실에서는 비비만인에서 비알콜성 지방간과 대사장애의 관련성을 조사하였다.

방법 : 한국건강관리협회 건강검진센터를 방문한 30세 이상의 성인남여중 만성 바이러스성 간염을 가지고 있거나 음주력을 조사하여 매일평균 20그램 이상의 알코올을 마시는 사람들을 제외한 779명(남자 274명, 여자 505명)을 분석하였다. 대상자 모두에게 문진과 신체검진을 시행하였으며 12시간 금식 후 혈청 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 요산, 인슐린 및 프로인슐린을 측정하였다. 인슐린저항성을 homeostasis model assessment (HOMA)법으로 계산하였고 베타세포기능(HOMA-beta)을 계산하였다. 모든 대상자에게 복부초음파 검사를 실시하여 지방간 유무를 조사하였다.

결과 : 370명에서 지방간이 양성이어서 양성율은 47.5%로 나타났으며 남성은 여성에 비해 높은 빈도를 보였다(57.3 vs 42.2%, $p<0.05$). 비만인(체질량지수 ≥ 25 kg/m², n=348)에 비해 비비만인(체질량지수 <25 kg/m², n=431)에서 지방간의 빈도가 낮았다(65.5 vs 32.9%, $p<0.05$). 성별과 체질량지수를 보정하였을 때 비만하지 않은 사람들에서 지방간의 유무에 따라 허리둘레, 허리/엉덩이둘레비, 체지방율, 공복혈당, 중성지방, 고밀도지단백, 총 콜레스테롤/고밀도지단백비, 요산, 공복인슐린 그리고 HOMA-IR 등이 의미있는 차이를 보였고 비만인 사람들에서는 지방간의 유무에 따라 허리둘레, 허리/엉덩이둘레비, 체지방율, 공복혈당, 총 콜레스테롤, 고밀도지단백, 총 콜레스테롤/고밀도지단백비, 요산, 공복인슐린, 공복 프로인슐린(proinsulin), HOMA-IR 그리고 HOMA-beta 등이 의미있는 차이를 보였다. 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 비비만인에서 허리둘레(beta=0.168, $p<0.001$)와 HOMA-IR (beta=0.366, $p=0.005$)이 지방간의 유무를 잘 반영하는 것으로 나타났고, 비만인에서는 허리둘레(beta=0.078, $p=0.026$), HOMA-IR (beta=0.339, $p=0.016$) 그리고 공복혈당장애(beta=1.453, $p=0.015$)가 지방간의 유무를 잘 반영하는 것으로 나타났다. HOMA-IR의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는 경우로 정의하였을 때 비만하지 않는 사람들에서 지방간이 있는 군이 지방간이 없는 군에 비해 인슐린저항성의 빈도가 현저히 높았고(25.0 vs 0.06%, $p<0.001$), 비만인 사람들에서도 같은 결과를 보였다(41.0 vs 0.08%, $p<0.001$). 인슐린저항성의

비교위험도(Odd ratio)는 비만하지 않는 사람들에서 5.8(CI: 3.1~10.9), 비만한 사람들에서 8.5 (CI: 4.1~17.6)로 비알콜성 지방간은 인슐린저항성의 강력한 예측인자였다.

결론 : 비만하지 않은 사람들에서 비알콜성 지방간의 빈도는 매우 높았으며 비만한 경우와 마찬가지로 비알콜성 지방간은 인슐린저항성과 중심성비만의 강력한 예측인자였다.

색인단어 : 비알콜성 지방간, 체질량지수, 대사증후군, 중심성 비만

REFERENCES

- 1) Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55:434-438, 1980*
- 2) Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. *Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 126:137-145, 1997*
- 3) Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C. *Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. Gastroenterology 78:535-541, 1980*
- 4) Leevy CM. *Fatty liver. A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine 41:249-276, 1962*
- 5) Wanless IR, Lentz JS. *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 12:1106-1110, 1990*
- 6) Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. *Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. Acta Med Scand 220:83-88, 1986*
- 7) 허갑범, 정윤석, 박석원, 이현철, 임승길, 이영해. 비만인에서 체중 감소가 당질 및 지질 대사에 미치는 영향. *대한내과학회지 44:520-529, 1993*
- 8) 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*
- 9) Lee RG. *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol 20:594-598, 1989*
- 10) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 107:1103-1109, 1994*
- 11) 김은경, 이기열, 김유리, 허갑범. 당뇨병환자의 체지방량 및 체지방분포에 관한 연구. *한국영양학회지 23:*

- 257-269, 1990
- 12) 허갑범, 김유리, 안광진, 정윤석, 이은직, 임승길, 김경래, 이현철. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 체지방 분포와 인슐린 저항성과의 상관성. *대한내과학회지* 44:1-18, 1993
 - 13) Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. *Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol* 82:650-654, 1987
 - 14) Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. *Alcoholic disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology* 95:1056-1062, 1988
 - 15) 윤지영, 이종호, 이양자, 이현철, 허갑범. 내당능이 다른 중년 여성에서 내장지방과 혈청 인지질 지방산 조성의 비교. *당뇨병* 21:444-456, 1998
 - 16) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. *Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes* 50:1844-1850, 2001
 - 17) Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care* 20:1087-1092, 1997
 - 18) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-419, 1985
 - 19) Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. *Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J* 292:13-15, 1986
 - 20) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation* 97:1837-1847, 1998
 - 21) Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. *Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol* 77:1179-1184, 1996
 - 22) National Cholesterol Education Program. *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* 285:2486-2497, 2001
 - 23) The asia-pacific perspective: redefining obesity and its treatment. *WHO*. 2000
 - 24) 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. Diabet Med* 15:539-553, 1998
 - 25) Pares A, Tresserras R, Nunez I, Plana P, Cerralbo M, Massip A, Pujol J, Caballeria L, Bru C, Caballeria J, Vidal J, Salleras L, Rods J. *Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in presumably healthy adult men. Med Clin* 114:561-565, 2000
 - 26) Clark JM, Diehl AM, Brancati FL. *Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of type 2 diabetes in the United States. Diabetes* 50:A38-A39, 2001
 - 27) Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. *Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. Jpn J Med* 27:142-149, 1988
 - 28) 송광식, 이기영, 서찬중, 김홍규, 박혜영, 강운호. 비알콜성지방간과 관련된 인자들에 대한 연구. *대한당뇨병학회지 초록*, 2000
 - 29) Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, Ito T, Yamada G. *Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. Nutrition* 17:542-547, 2001
 - 30) 심재은, 백희영, 이순영, 김영옥, 문현경, 권혁희, 김지혜. 식이섭취조사와 혈청수준을 이용한 경기도 구리시 거주 성인의 비타민 A와 E 영양상태평가. *한국영양학회지* 34:213-221, 2001
 - 31) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. *A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med* 336:1117-1124, 1997
 - 32) Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KT, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. *Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. Korean J Intern Med* 13:10-14, 1998
 - 33) 허갑범, 박석원, 이현철, 이종호. 한국인의 인슐린저항성증후군. *대한내분비학회지* 14:18-26, 1999
 - 34) Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. *The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes* 47:699-713, 1998
 - 35) Huh KP, Lee HC, Cho SY, Lee JH, Song YD. *The role of insulin resistance in Korean patients with coronary atherosclerosis. Diabetes* 45:S59-S61, 1996