

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

김길수, 최영식, 박요한

고신대학교 의과대학 내과학교실

The relationship between Fatty Liver and Parameters of Metabolic Syndrome in the Non Alcoholic Health Screen Examinees

Kil-Su Kim,

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is liver disease characterized by diffuse fatty infiltration and inflammation. NAFLD is closely related with metabolic syndrome such as diabetes, obesity, hyperlipidemia, and hypertension. Definitive diagnosis of NAFLD still requires a liver biopsy. So, it is difficult to diagnosis of NAFLD in the health screen examinees. The aim of this was to assess the association fatty liver diagnosed by ultrasonography and components and parameters of metabolic syndrome in the non-alcoholic health screen examinees.

Methods: A total of 3,829 health screen examinees (1,985 men, 1,844 women) who participated in health screening at health promotion center in Kosin Medical Center from March, 1997 to December, 2003 were enrolled in this study. All participants was no evidence of viral hepatitis and alcohol abuse. The examinees were divided two group, fatty liver and nonfatty liver group and the clinical, biochemical and metabolic parameters analyzed by multiple regression and logistic methods.

Results: Almost of all variables (age, weight, blood pressure, body mass index (BMI), waist circumference (WC), total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, gamma glutamyltransferase (γ GTP)) except high density lipoprotein (HDL) cholesterol were significantly high in the fatty liver group than nonfatty liver group ($p<0.05$). There was a significant positive correlation between WC and weight, blood pressure, BMI, total cholesterol, triglyceride ($p<0.01$). The age adjusted odds ratio between WC and fatty liver was 1.614 in men and 2.906 in women ($p<0.01$). As subjects were grouped according to their number of components metabolic syndrome, the development of fatty liver was increased according to the numbers of components of metabolic syndrome ($p<0.05$). γ GTP was a significant positive correlation with WC, weight, blood pressure, BMI, total cholesterol, triglyceride ($p<0.01$). When subjects were grouped according to the γ GTP level, group I (≤ 20 U/L) and group II (20 U/L~40 U/L) and group III (>40 U/L). Significant differences was notice in almost of all variables (weight, blood pressure, BMI, WC, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose) among each group ($p<0.000$).

Conclusion: These results suggested that fatty liver in non alcoholic health examinees is closely associated with metabolic syndrome and number of components of metabolic syndrome. Among the metabolic parameters, the author noticed that γ GTP is not a marker of alcohol induced liver disease but may also a independent and reliable marker of metabolic syndrome.

Key words : Fatty liver, Metabolic syndrome, Non alcoholic liver disease, Gamma glutamyltransferase

서 론

교신저자 : 최 영 식

주소: 602-703, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실
TEL. 051-990-6102
E-mail: yschoi@ns.kosinmed.or.kr

인슐린저항증후군이란 식이와 관련된 비만, 운동부족, 유전자 이상으로 정상 농도의 인슐린으로는 인슐린

의 작용이 부족하여 췌도에서 많은 인슐린이 분비되어 고인슐린혈증이 발생하게 되고, 고인슐린혈증으로 인해 비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 뿐만 아니라 2형 당뇨병, 혈중 지질 이상, 동맥 경화증 등이 발생하는 증후군을 말하며,¹⁾ 1988년 Reaven²⁾은 이러한 인슐린저항성증후군을 X 증후군(syndrome X)이라고 명명하기도 하였으나, 1998년 세계 보건기구(WHO)에서는 인슐린저항성이 이 질환군의 모든 인자들의 원인으로 정립되지 않아 인슐린저항성증후군 보다 대사증후군으로 명명하였으며, 대사성증후군의 구성인자들에는 고혈압, 지질대사이상, 비만, 미세단백뇨, 당뇨병 또는 내당뇨장애를 포함하였고 그 기준치도 제시하였다.³⁾ 이후 2001년에 발표된 National Cholesterol Education Program-Adult Panel III(NCEP/ATP III)에서는 혈중 저밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 치료를 제 1 목표, 대사증후군에 대한 치료를 제 2목표로 정하고 대사증후군의 구성인자와 기준치를 WHO 기준보다 간결하고 더욱 엄격하게 제시하였다.⁴⁾ NCEP/ATP III의 기준은 유럽인에게는 적합하나 아시아인에게 그대로 적용하는 것은 부적절하여 아시아 서태평양 지역에서는 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레만 다르게 적용한 지침을 사용하고 있다.⁵⁾

지방간은 간세포에 지방질이 축적된 상태(지방증, steatosis)를 말하며, 임상에서 흔히 발견되는 질환이다. 지방간의 주요원인은 음주이며, 이외에 약제나 대사증후군과 연관되어 발생된다. 최근 대사증후군과 연관 많은 것으로 알려진 NAFLD는 주당 40 g이상의 알코올 섭취 없이 음식의 형태로 섭취된 지방이 원활히 대사되지 못하여 중성지방의 형태로 간세포 전반에 걸쳐 축적되는 상태를 말하며,⁶⁾ 이는 신체 대사이상으로 식사 후 장에서 흡수되는 지방과 말초조직에서 운반되어 오는 지방, 그리고 간 자체에서 합성되는 지방 사이의 평형이 깨어져 간세포에 지방질이 축적되어 발생하는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 간 내 지방 축적을 초래하는 일차적인 대사 장애의 원인은 인슐린 저항성과 간 지방대사 장애이며,¹⁰⁻¹²⁾ 이들 대사 장애에 의해 지방이 축적된 간은 산화 스트레스나 사이토카인에 의한 세포 손상에 취약해져, 지방간에 각종 염증세포가 침윤되는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이 생기고, 간

내 염증이 지속되면 섬유화가 발생되어 간경변증으로 진행한다.¹³⁻¹⁵⁾ NAFD의 확진에는 반드시 침습적인 간조직 검사가 필요하다. 그러나 실제 건강검진시 초음파검사에서 지방간으로 진단된 대부분의 수검자들에 대해 임상에서는 간 조직 검사를 생략하고, 주로 체중감소를 위한 식이요법과 운동요법을 제안하고, 경과를 관찰하는 경우가 많아 NASH 등을 간과할 수 있다. Knobler 등¹⁶⁾의 연구에 의하면 지방간은 치료가 가능한 인슐린저항성 증후군의 하나이다. 그러므로 초음파에서 지방간이 진단된 경우 지방간과 대사증후군의 구성인자 및 대사증후군의 변수들 간의 연관관계를 아는 것은 임상에서 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 최근 경제의 발달과 음식문화의 서구화, 영양 섭취의 과잉 및 고령사회로의 급속한 진입, 주거환경의 변화, 운동량의 부족 등으로 대사증후군과 지방간의 유병률은 계속 증가하고 있는 추세이므로 대사증후군과 지방간에 대한 관심이 더욱 요구된다.

이에 저자는 건강검진 수진자를 대상으로 NCEP/ATP III 기준에 아시아-서태평양 지역의 기준을 함께 적용하여 비음주 수진자들 중 초음파검사에서 지방간이 확인된 수진자를 대상으로 지방간과 대사증후군 구성인자 및 대사지표들과의 연관성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 3월부터 2003년 12월 까지 고신대학교 복음병원 건강검진센터에서 건강진단을 받았던 20세 이상의 수진자 14,400명 중 3,829명(남자 1,985명, 여자 1,844명)을 대상으로 하였다. 대상군 중에 복부 초음파에서의 간 담도의 종양성 질환, 담석 질환, 간경변증이 발견된 수진자, 혈청학적 검사에서 HBsAg 양성자와 anti-HCV 양성자, 간기능 장애를 보인 사람 중에서 AST/ALT 비가 2 이상인 경우, AST 또는 ALT가 160 IU/L 이상인 수진자, 설문조사에서 의미 있는 알코올 섭취(40g/주, 1주일에 소주 2-3병 이상)가 있었던 수진자는 제외하였다.

2. 방법

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

1) 신체 계측 및 혈액검사

대상군을 초음파검사상 지방간의 유무에 따라 비지방간군과 지방간군으로 나누고, 각군의 기본적인 신체지표로 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레 비(waist-hip ratio, WHR)와 수축기와 이완기 혈압을 측정하였다. 키, 체중은 자동측정기를 이용하였고, 복부둘레와 둔부둘레는 직립자세에서 각각 제대부위와 둔부에서 측정하였다. 혈액검사는 10시간 이상 금식한 상태에서 채혈한 후, 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백질(HDL) 콜레스테롤, 저밀도지단백질(LDL) 콜레스테롤, AST, ALT, γ GTP 등을 자동분석기(Olympus 5223, Tokyo, Japan)로 측정하였다. 공복혈당은 혼소카이네즈법으로 측정하였고, 총 콜레스테롤과 중성지방은 enzymatic calorimetric test로, 고밀도지단백질 콜레스테롤은 selective inhibition 방법으로 측정하였고 저밀도지단백질콜레스테롤은 Friedwald 공식을 이용하여 산출하였다.

2) 복부 초음파검사

복부 초음파검사는 Medison 4500(Medison, Seoul, Korea)을 사용하여 3.5MHz의 탐촉자로 영상을 얻었다. 간 초음파 소견상 간실질 내의 미세에코가 약간 증가되어 있으면서 횡격막과 간내 혈관의 경계가 명확하게 보일 때를 경도 지방간으로 정의하였고, 본 연구에서는 경도 이상의 지방간을 초음파 검사상 지방간으로 간주하였다.

3) 대사증후군의 정의

2001년 발표된 ATPIII 진단기준에서 복부비만의 항목에 아시아-서태평양 지역의 기준의 허리둘레를 대입하여 복부비만을 정의하였다. 대사증후군의 진단기준은 복부비만(남자 허리둘레 \geq 90 cm, 여자 허리둘레 \geq 80 cm), 고중성지방혈증(\geq 150 mg/dL), 저HDL 콜레스테롤 혈증(남자 <40 mg/dL, 여자 <50 mg/dL), 고혈압(\geq 130/80 mmHg), 공복 고혈당(\geq 115 mg/dL) 중에서 3개 항목 이상을 만족시킬 때로 하였다. 또한 위 기준에 따라 대사증후군의 구성인자가 없는 군을 MSN0, 한개 가지고 있는 군을 MSN1, 두개 가지고 있는 군을 MSN2, 세 개 이상 가진 군을 MSN3로 나누어 각 군간에 지방간의

발생에 차이가 있는지를 조사하였다.

3. 통계처리 및 분석

모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 각 군의 값의 비교는 Student's t test와 one-way ANOVA를 이용하였고, 대사증후군의 개수와 지방간의 교차비는 χ^2 -test를 이용하여 검정하였고, 비교위험도는 multiple logistic regression analysis를 이용하였다. 각 대사증후군의 변수들 간의 연관성과 비지방간군과 지방간군에서 중성지방 농도와의 연관성은 Spearman 상관관계분석을 하였다. 통계분석은 SPSS(Version 11.0)을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상 및 생화학적 특성

연구 대상자 3,829명(비지방간군 2,327명, 지방간군 1,502)의 평균연령은 49.66 ± 16.73 세(비지방간군 47.15 ± 16.88 세, 지방간군 53.55 ± 15.73 세)였고, 평균체중은 63.44 ± 11.15 kg(비지방간군 60.73 ± 10.12 kg, 지방간군 67.65 ± 11.31 kg), 평균 허리둘레는 82.48 ± 9.80 cm(비지방간군 79.61 ± 8.98 cm, 지방간군 86.94 ± 9.35 cm)로 지방간군에서 유의하게 높았다(Table 1)($p<0.05$). 중성지방, 공복혈당, 요산 등의 대사지표가 지방간군에서 높았으나, HDL 콜레스테롤은 비지방간군 50.87 ± 13.64 mg/dL, 지방간군 46.03 ± 12.95 mg/dL로 비지방군에서 높았다. 간효소치는 음주자 및 바이러스 간염환자 등의 간질환군을 제외하여 평균이 정상수치에 가까웠고, γ GTP, AST, ALT도 지방간군에서 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 1).

2. 남녀간 비지방간군과 지방간군 사이의 임상 및 생화학적 특성

남자에서 체중은 비지방간군 66.18 ± 9.38 kg, 지방간군 72.92 ± 10.23 kg, 체질량지수는 비지방간군 22.84 ± 2.76 kg/m², 지방간군 25.23 ± 2.79 kg/m², 수축기혈압은 비지방간군 125.02 ± 15.87 mmHg, 지방간군 130.81 ± 17.03 mmHg로 지방간군에서 유의하게 높았다. HDL 콜레스테롤을 제외한 나머지 대사지표들은 지방간군에서

유의하게 높았다. γ GTP, AST, ALT등의 간효소도 지방간군에서 높았다($p<0.05$)(Table 2).

여성에서도 체중, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당, γ GTP, AST, ALT도 지방간군에서 유의하게 높았다($p<0.05$)(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of study population

Variable	Non-Fatty liver (n=2327)	Fatty liver (n=1502)	Total (n=3829)
AGE (years)*	47.15±16.88	53.55±15.73	49.66±16.72
Height (cm)	163.45±9.72	163.96±9.09	163.65±9.48
Weight (kg)*	60.73±10.12	67.65±11.31	63.44±11.15
SBP (mmHg)*	123.32±17.69	130.79±19.01	126.26±18.57
DBP (mmHg)*	75.84±20.35	80.40±11.48	81.22±10.86
BMI (kg/m ²)	23.88±3.02	23.30±3.7	23.60±3.26
WC (cm)*	79.61±8.98	86.94±9.35	82.48±9.80
HC (cm)*	93.92±5.94	93.60±15.33	93.77±11.46
T-chol (mg/dL)*	186.45±37.06	200.83±37.75	192.09±37.98
TG (mg/dL)*	107.22±62.89	156.32±100.89	126.47±83.48
HDL (mg/dL)*	50.74±12.94	47.22±13.75	47.31±14.26
LDL (mg/dL)*	122.91±33.44	122.91±35.71	122.08±36.43
FBG (mg/dL)*	96.13±20.39	102.43±29.33	98.60±24.48
Uric acid (mg/dL)*	5.136±1.38	5.69±2.20	5.35±1.77
Hb (g/dL)*	13.60±1.514	14.10±1.50	13.80±1.53
γ GTP (μ L)*	29.13±50.73	42.63±52.46	34.42±51.83
AST (IU/L)*	23.83±9.29	28.21±13.00	25.55±11.11
ALT (IU/L)*	22.22±13.19	32.64±21.55	26.30±17.71

Values are mean±standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase.

* $P<0.05$ non-fatty liver group vs fatty liver group

3. 대상군에서 대사지표들간의 상관관계

대사증후군의 구성인자 및 대사지표들 간의 상관관계를 분석한 결과 총 대상군에서 체질량지수는 허리둘레($r=0.817$, $p<0.01$), WHR($r=0.541$, $p<0.01$), 수축기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방과 높은 양의 상관관계를 보였

으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.276$, $p<0.01$)과는 음의 상관관계를 보였다. 허리둘레도 WHR, 수축기혈압($r=0.399$, $p<0.01$), 이완기혈압 ($r=0.284$, $p<0.01$), 총콜레스테롤, 중성지방($r=0.402$, $p<0.01$) 등과 양의 상관관계를 보였으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.326$, $p<0.01$)과는 음의 상관관계를 보였다. 나머지 대사지표들도 상호간에 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 3).

Table 2. Differences of the metabolic parameters in both sexes

	Men		Women	
	Non-fatty liver (n=1121)	Fatty liver (n=864)	Non-fatty liver (n=1206)	Fatty liver (n=638)
AGE (years)	47.31±16.75	52.81±15.62*	47.00±17.00	54.56±15.83†
Height (cm)	170.11±6.43	169.81±6.30	157.26±8.02	156.04±5.66†
Weight (kg)	66.18±9.38	72.92±10.23*	55.66±7.99	60.51±8.41†
SBP (mmHg)	125.02±15.87	130.81±17.03*	121.74±19.09	130.76±21.41†
DBP (mmHg)	76.96±10.38	81.10±10.57*	74.79±26.40	79.46±12.44†
BMI (kg/m ²)	22.84±2.76	25.23±2.79*	22.46±3.17	24.88±3.47†
WC (cm)	82.44±7.60	89.11±7.84*	76.98±9.36	83.98±10.37†
HC (cm)	92.79±5.69	95.40±5.95*	92.50±5.99	95.71±24.64†
WHR	0.88±0.61	0.93±0.63*	0.83±0.83	0.88±0.09†
T-chol (mg/dL)	186.21±34.70	201.39±35.56*	186.67±39.14	200.08±40.55†
TG (mg/dL)	115.96±67.72	168.06±109.52*	99.10±56.90	140.41±85.39†
HDL (mg/dL)	48.78±13.59	44.24±12.56*	52.81±13.39	48.44±13.07†
LDL (mg/dL)	114.23±33.20	123.53±33.61*	114.03±35.89	123.54±37.01†
FBG (mg/dL)	97.46±21.35	103.76±30.42*	94.89±19.40	100.64±27.70†
Uric acid (mg/dL)	5.99±1.25	6.413±2.49*	4.33±0.95	4.712±1.17†
Hb (g/dL)	14.69±1.12	14.97±1.12	12.59±1.06	12.92±1.09†
γ GTP (μ L)	41.46±68.12	56.03±61.53*	17.66±19.52	24.47±27.95†
AST (IU/L)	25.83±10.77	30.67±14.26*	21.98±7.19	24.89±10.18†
ALT (IU/L)	26.08±14.70	38.63±23.48*	18.63±10.38	24.53±15.26†

Values are mean±standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase.

* $p<0.05$ non-fatty liver vs fatty liver in men, † $p<0.05$ non-fatty liver vs fatty liver in women

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

Table 3. Correlation coefficients among metabolic parameters

Variables	WC	WHR	SBP	DBP	T-chol	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.817 [†]	0.54 [†]	0.343 [†]	0.248 [†]	0.312 [†]	-0.276 [†]	0.337 [†]	0.284 [†]	0.136 [†]	0.124 [†]
WC	1	0.826 [†]	0.399 [†]	0.284 [†]	0.345 [†]	-0.326 [†]	0.402 [†]	0.309 [†]	0.207 [†]	0.210 [†]
WHR	0.826 [†]	1	0.399 [†]	0.278 [†]	0.326 [†]	-0.278 [†]	0.367 [†]	0.286 [†]	0.246 [†]	0.230 [†]
SBP	0.399 [†]		1	0.575 [†]	0.232 [†]	-0.110 [†]	0.246 [†]	0.177 [†]	0.171 [†]	0.132 [†]
DBP	0.284 [†]	0.278 [†]	0.575 [†]	1	0.183 [†]	-0.058 [†]	0.181 [†]	0.134 [†]	0.112 [†]	0.107 [†]
T-chol	0.345 [†]	0.326 [†]	0.232 [†]	0.183 [†]	1	0.059 [†]	0.342 [†]	0.897 [†]	0.153 [†]	0.131 [†]
HDL	-0.326 [†]	-0.278 [†]	-0.110 [†]	-0.58 [†]	0.059 [†]	1	-0.396 [†]	-0.135 [†]	0.104 [†]	0.017*
TG	0.399 [†]	0.367 [†]	0.246 [†]	0.181 [†]	0.342 [†]	-0.396 [†]	1	0.048 [†]	0.173 [†]	0.234 [†]
LDL	0.309 [†]	0.286 [†]	0.177 [†]	0.134 [†]	0.897 [†]	-0.135 [†]	0.048 [†]	1	0.124 [†]	0.024*
FBG	0.207 [†]	0.246 [†]	0.171 [†]	0.112 [†]	0.153 [†]	0.104 [†]	0.173 [†]	0.124 [†]	1	0.109 [†]
γ GTP	0.210 [†]	0.230 [†]	0.132 [†]	0.107 [†]	0.131 [†]	0.017*	0.234 [†]	0.124 [†]	0.109	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma glutamyltransferase. * p<0.05, † p<0.01

Table 4. Correlation coefficients among metabolic parameters in men with fatty liver

Variables	WC	WHR	SBP	DBP	T-chol	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.755 [†]	0.336 [†]	0.105 [†]	0.169 [†]	0.150 [†]	-0.248 [†]	0.224 [†]	0.105 [†]	0.007 [†]	-0.015 [†]
WC	1	0.711 [†]	0.155 [†]	0.195 [†]	0.159 [†]	-0.278 [†]	0.253 [†]	0.107 [†]	0.082*	0.028 [†]
WHR	0.711 [†]	1	0.213 [†]	0.218 [†]	0.109 [†]	-0.170 [†]	0.157 [†]	0.076*	0.175 [†]	0.070*
SBP	0.155 [†]	0.213 [†]	1	0.825 [†]	0.029	0.003	0.131 [†]	-0.055	0.079 [†]	0.098 [†]
DBP	0.195 [†]	0.218 [†]	0.825 [†]	1	0.059	0.004	0.173 [†]	-0.052	0.095 [†]	0.104 [†]
T-chol	0.159 [†]	0.109 [†]	0.029	0.059	1	0.079*	0.336 [†]	0.810 [†]	0.053	0.116 [†]
HDL	-0.278 [†]	-0.170 [†]	0.003	0.004	0.079*	1	0.336 [†]	-0.078*	-0.076*	0.235 [†]
TG	0.253 [†]	0.157 [†]	0.131 [†]	0.173 [†]	0.336 [†]	-0.325 [†]	1	-0.175 [†]	0.109 [†]	0.187 [†]
LDL	0.107 [†]	0.076*	-0.055	-0.052	0.810 [†]	-0.078*	-0.175 [†]	1	0.013	-0.087*
FBG	0.082*	0.175 [†]	0.079 [†]	0.095 [†]	0.053	-0.076*	0.109 [†]	0.013	1	0.070*
γ GTP	0.028	0.070*	0.098 [†]	0.104 [†]	0.116 [†]	0.235 [†]	0.187 [†]	-0.087*	0.070*	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma glutamyltransferase. * p<0.05, † p<0.01

4. 지방간에서 대사지표들간의 상관관계

남자 지방간군에서도 대사지표들간에 유의한 상관관계를 보였다. 체질량지수는 허리둘레($r=0.755$, $p<0.01$), WHR ($r=0.336$, $p<0.01$)과 허리둘레는 WHR, 수축기혈압, 이완기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 공복혈당, γ GTP와 양의 상관관계를 보였으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.278$, $p<0.01$)과는 음의 상관관계를 보

였다. 중성지방은 공복혈당, γ GTP와 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 4). 지방간을 가진 여성의 경우 대사지표들 간에 유의한 양의 상관관계가 있었으나, HDL 콜레스테롤($r=-0.278$, $p<0.000$)과는 음의 상관관계를 보였다. (Table 5).

Table 5. Correlation coefficients among metabolic parameters in women with fatty liver

Variables	WC	WHR	SBP	DBP	T-chol	HDL	TG	LDL	FBG	γ GTP
BMI	0.829 [†]	0.545 [†]	0.367 [†]	0.345 [†]	0.341 [†]	-0.278 [†]	0.325 [†]	0.321 [†]	0.203 [†]	0.102 [†]
WC	1	0.792 [†]	0.047*	0.445 [†]	0.389 [†]	-0.330 [†]	0.445 [†]	0.337 [†]	0.283 [†]	0.158 [†]
WHR	0.792 [†]	1	0.472 [†]	0.430 [†]	0.346 [†]	-0.261 [†]	0.423 [†]	0.423 [†]	0.301 [†]	0.186 [†]
SBP	0.472 [†]	0.455 [†]	1	0.867 [†]	0.230*	-0.151 [†]	0.265 [†]	0.182 [†]	0.193 [†]	0.202 [†]
DBP	0.445 [†]	0.430 [†]	0.867 [†]	1	0.253 [†]	-0.152 [†]	0.273 [†]	0.204 [†]	0.195 [†]	0.220 [†]
T-chol	0.389 [†]	0.346 [†]	0.230 [†]	0.253 [†]	1	0.050	0.335 [†]	0.925*	0.175 [†]	0.200 [†]
HDL	-0.330 [†]	-0.261 [†]	-0.151 [†]	-0.152 [†]	0.050	1	0.492 [†]	-0.072	-0.119 [†]	-0.023
TG	0.445 [†]	0.423 [†]	0.265 [†]	0.273	0.335*	-0.492 [†]	1	0.080*	0.222 [†]	0.238 [†]
LDL	0.337 [†]	0.423*	0.182 [†]	0.204 [†]	0.923*	-0.072	0.080*	1	0.132 [†]	0.117 [†]
FBG	0.283 [†]	0.301 [†]	0.193 [†]	0.195 [†]	0.175 [†]	-0.119 [†]	0.222 [†]	0.132 [†]	1	0.255 [†]
γ GTP	0.158 [†]	0.186 [†]	0.202 [†]	0.220 [†]	0.200 [†]	-0.23	0.238 [†]	0.117 [†]	0.255 [†]	1

Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; γ GTP, Gamma glutamyltransferase. * p<0.05, † p<0.01.

5. 지방간에서 중성지방 농도와 대사지표들간의 상관 관계

대사증후군의 구성인자 중 지방간과 가장 밀접한 관계가 있는 중성지방의 농도와 대사지표를 남녀 각각 지방간 유무에 따라 분류한 후 상관관계를 분석하면 남자에서 체중은 비지방간군($r=0.194$, $p<0.01$), 지방군($r=0.211$, $p<0.01$), 허리둘레는 비지방간군($r=0.281$, $p<0.01$), 지방군($r=0.253$, $p<0.01$), 총콜레스테롤은 비지방간군($r=0.272$, $p<0.01$), 지방군($r=0.336$, $p<0.01$)로 유

의한 양의 상관을 보였으나, HDL 콜레스테롤은 비지방간군($r=-0.327$, $p<0.01$), 지방군($r=-0.325$, $p<0.01$)로 음의 상관을 보였다(Table 6). 여자에서 도체중, 허리둘레, 총콜레스테롤 등이 지방간군에서 양의 상관을 보였으나, HDL 콜레스테롤은 비지방간군($r=-0.378$, $p<0.01$), 지방군 ($r=-0.492$, $p<0.01$)로 음의 상관관계를 보였다. γ GTP는 비지방간군($r=0.173$, $p<0.01$), 지방군 ($r=0.238$, $p<0.01$)로 지방간군에서 더 유의한 상관을 보였다(Table 6).

Table 6. Correlations of serum triglyceride concentration with metabolic parameters in both sexes

	Men		Women		Total
	Non-Fatty liver	Fatty liver	Non-Fatty liver	Fatty liver	
Height (cm)	-0.045	0.064	0.199 [†]	-0.180 [†]	0.046 [†]
Weight (kg)	0.194 [†]	0.211 [†]	0.124 [†]	0.240 [†]	0.297 [†]
BMI (kg/m ²)	0.254 [†]	0.224 [†]	0.281 [†]	0.325 [†]	0.337 [†]
WC (cm)	0.281 [†]	0.253 [†]	0.352 [†]	0.445 [†]	0.402 [†]
HC (cm)	0.156 [†]	0.188 [†]	0.070 [†]	0.73	0.117 [†]
SBP (mmHg)	0.146 [†]	0.131 [†]	0.303 [†]	0.265 [†]	0.246 [†]
DBP (mmHg)	0.182 [†]	0.173 [†]	0.150 [†]	0.273 [†]	0.181 [†]
T-chol (mg/dL)	0.272 [†]	0.336 [†]	0.341 [†]	0.335 [†]	0.342 [†]
HDL (mg/dL)	-0.327 [†]	-0.325 [†]	-0.378 [†]	-0.492 [†]	-0.396 [†]
LDL (mg/dL)	0.010	-0.175 [†]	0.196 [†]	0.080*	0.048 [†]
WHR	0.10	0.157 [†]	0.382 [†]	0.423 [†]	0.367 [†]
γ GTP (μL)	0.199 [†]	0.187 [†]	0.173 [†]	0.238 [†]	0.234 [†]
AST (IU/L)	0.159 [†]	0.144 [†]	0.170 [†]	0.272 [†]	0.240 [†]
ALT (IU/L)	0.246 [†]	0.215 [†]	0.156 [†]	0.239 [†]	0.308 [†]
FBG (mg/dL)	0.100 [†]	0.109 [†]	0.155 [†]	0.222 [†]	0.173 [†]
Hb (g/dL)	0.136 [†]	0.130 [†]	0.153 [†]	0.200 [†]	0.229 [†]
Uric acid (mg/dL)	0.134 [†]	0.237 [†]	0.113 [†]	0.284 [†]	0.269 [†]

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

Values are mean \pm standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase. * p<0.05, † p<0.01.

6. 대사증후군 구성인자의 유무에 따른 지방간의 비교위험도

나이를 보정한 후 성별에 따른 대사증후군의 구성인자들과 지방간과의 비교위험도를 조사한 결과 허리둘레(비교위험도 남자 1.614, 여자 2.906)가 큰 군에서, 중성지방(비교위험도 남자 2.952 여자 2.126)이 높은 경우에 지방간의 발생 위험이 높았으나(p<0.01), HDL 콜레스테롤이 낮은 군과 혈압이 높은 군에서는 유의하지 않았다. 공복혈당은 남자에서 1.649로 유의하게 높았으나(p<0.01), 여자에서는 유의한 차이가 없었다(Table 7).

Table 7. Logistic regression of fatty liver and metabolic syndrome (modified NCEP-ATPIII criteria)

Variable	OR	P	CI
High WC			
Men (WC \geq 90 cm)	1.614	0.000	(1.294-2.103)
Women (WC \geq 80 cm)	2.906	0.000	(2.335-3.617)
FBS (\geq 115 mg/dL)			
Men	1.649	0.000	(1.294-2.103)
Women	1.165	0.306	(0.870-1.561)
TG (\geq 150 mg/dL)			
Men	2.952	0.000	(1.396-3.638)
Women	2.126	0.000	(1.644-2.750)
HDL			
Men (<40 mg/dL)	1.280	0.020	(1.040-1.576)
Women (<50 mg/dL)	1.066	0.526	(0.858-1.325)
BP (\geq 130/85 mmHg)			
Men	1.310	0.637	(0.426-4.030)
Women	1.952	0.139	(0.805-4.734)

Abbreviations are: WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; FBG, Fasting blood glucose; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; BP, blood pressure; OR, Odds ratio; CI, Confidence interval

7. 대사증후군 구성인자 수에 따른 지방간발생의 교차위험도

대상군을 NCEP/ATP III 기준에 아시아-태평양 지역의 기준 중 허리둘레 만을 변경하여 적용한 대사증후군 구성인자를 가진 수에 따라 네 군으로 구분하고, 각 군간

에 지방간 유무의 차이가 있는지를 조사한 결과 대사증후군의 구성인자의 수가 증가함에 따라 지방간의 발생이 유의하게 증가됨을 알 수 있었다(p<0.01)(Table 8).

Table 8. Comparisons of numbers of components of metabolic syndrome between non-fatty liver and fatty liver group (modified NCEP-ATPIII criteria)*

	MSN0	MSN1	MSN2	MSN3	Total
No of non-fatty liver	717 (76.4%)	895 (69.8%)	470 (52.4%)	245 (34.5%)	2,327 (60.8%)
No of fatty liver	222 (23.6%)	388 (30.2%)	427 (47.6%)	465 (65.6%)	1,502 (39.2%)
Total	939	1,283	897	710	3,829

* p<0.01

8. γ GTP와 대사증후군 변수들과의 연관성

알코올성 간염의 표지자인 γ GTP치가 알코올과 무관하게 대사증후군의 표지자로 이용될 수 있는지를 조사하기 위해 γ GTP의 정상범위(\leq 40 U/L)를 절반으로 나누어 I군(\leq 20 U/L, 1,184명)과 II군(20~40 U/L, 1,136명)으로, 정상범위 이상을 III군(>40 U/L, 809명)으로 나누어 비교하였다. γ GTP는 I군 13.79 \pm 3.58 U/L, II군 28.62 \pm 5.61 U/L, III군 90.61 \pm 91.93 U/L, 수축기혈압 I군 122.57 \pm 18.52 mmHg, II군 129.01 \pm 18.14 mmHg, III군 130.96 \pm 17.55 mmHg(평균 126.25 \pm 18.57 mmHg), 허리둘레 I군 78.34 \pm 11.18 cm, II군 85.39 \pm 8.58 cm, III군 88.04 \pm 8.64 cm로 I과 II군, I군과 III군, II군과 III군 사이에 서로 유의한 차이를 보였고, 그 외 대사지표인 총콜레스테롤, 중성지방, AST, ALT, 공복혈당, 및 이완기혈압 등도 I군과 II군, I군과 III군, II군과 III군 사이에 서로 유의한 차이를 보였다(p<0.01)(Table 9).

Table 9. Differences of metabolic parameters according to the γ GTP concentration

Variable	Group I (≤20 U/L)	Group II (20 U/L~40 U/L)	Group III (>40 U/L)
Number	1,184	1,136	809
AGE (years)	47.23±17.02* †	52.42±16.40†	51.44±15.61
Weight (kg)	58.54±9.21* †	66.36±10.32†	70.53±11.32
SBP (mmHg)	122.57±18.52* †	129.01±18.14	130.46±17.56
DBP (mmHg)	74.73±11.18* †	79.87±26.84	81.22±10.86
BMI (kg/m ²)	22.57±3.11*	24.30±3.07	25.02±3.06
WC (cm)	78.34±9.13* †	85.39±8.55†	88.04±8.64
HC (cm)	92.60±5.88* †	94.85±18.86	88.05±8.64
T-chol (mg/dL)	83.74±36.36* †	196.80±37.7†	204.91±37.39
TG (mg/dL)	100.42±57.23* †	133.31±73.66†	177.57±116.18
HDL (mg/dL)	50.74±12.94* †	47.22±13.75	47.31±14.26
LDL (mg/dL)	122.91±33.44* †	122.91±35.71	122.08±36.43
FBG (mg/dL)	94.92±20.01* †	100.65±26.22†	104.29±29.51
γ GTP (μ /L)	13.79±3.58* †	28.62±5.61†	90.61±90.93
AST (IU/L)	21.64±6.59* †	25.85±8.33†	34.25±16.54
ALT (IU/L)	18.46±9.02* †	27.54±13.59†	42.83±24.85

Values are mean±standard deviation. Abbreviations are: SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; HC, Hip circumference; WHR, Waist and hip ratio; T-Chol, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL, High density lipoprotein cholesterol; LDL, Low density lipoprotein cholesterol; FBG, Fasting blood glucose; Hb, Hemoglobin; γ GTP, Gamma glutamyltransferase; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase.

* p<0.01, Group I vs Group II, † p<0.01, Group I vs Group III, † p<0.01 Group II vs Group III

고 칠

지방간은 간조직에 중성지방이 5% 이상 축적된 것으로,¹⁷⁾ 조직학적으로 미세수포성(microvesicular)과 거대수포성(macrovesicular) 지방간으로 분류한다.¹⁸⁾ 미세수포성 지방간의 경우 간세포내에 많은 작은 공포를 가지고 있으며, 핵의 이동이 없으며, 주로 급성알코올 중독, 임신성 급성 지방간, 약제에 의한 지방간 등에서 발견된다. 반면 거대수포성 지방간인 경우 간세포질 내에 큰 공포가 간세포의 핵을 주변으로 밀어내는 것을 볼 수 있으며, 만성 알코올 중독, 비만, 당뇨병, 단백질-칼로리 결핍증 및 공장우회로술 등의 만성적 경우에 동반된다.¹⁹⁾ 지방간은 대부분 임상적으로 큰 문제를 일으키지 않으나 그 원인이 되는 비만, 지속적인 음주 및 약물복용 등이 교정되지 않을 경우 지방간염이 발생할 수 있고, 더 진행하면 간경변증이 될 수 있다. 주당 40gm 이상의 알코올의 섭취 없이 간의 지방변성, 염증세포 침윤, 간괴사 등이 발생하는 NASH는 조직학적 검사로 알코올성 간염

과 감별이 되지 않으나,²⁰⁾ 알코올성 간염과 유사하게 간경변증으로 진행할 수 있어 최근 지방간을 단순 지방증과 NASH로 구분할 수 있는 임상적 지표나 또한 단순 지방증에서 NASH로 진행하는 원인을 찾으려는 많은 연구들이 진행 중이며, 여러 원인 중 대사증후군이 중요한 원인으로 대두되고 있다.

비음주 건강검진 수진자들에서 초음파검사상 발견되는 지방간과 대사증후군과의 연관성을 알아보려고 시행한 본 연구에서 지방간군이 비지방간군보다 체중, 고혈압, 허리둘레, 총콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 공복혈당, 간 효소 등이 의미 있게 높았으나, HDL 콜레스테롤은 낮았고, 성별로 나누어 비교해 보아도 지방간이 있는 남자와 여자에서 지방간이 없는 경우보다 대사지표들이 유의하게 높음을 알 수 있었다.

대사증후군 인자들 간의 상관관계를 알아보기 위해 시행한 상관분석에서 대사인자들 간에 유의한 상관관계를 보였다. 이 중 비만의 지표인 허리둘레는 수축기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방과 유의한 상관을 보였다. 남자 지방간군에서도 대사인자들 간에 유의한 상관을 보였으

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

며, 여자 지방간군에서 허리둘레는 이완기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 공복혈당과 높은 상관관계를 보였다. 이상의 소견으로 지방간이 있는 경우 대사증후군과 관련이 높으며, 특히 대사증후군과 비만의 지표로 최근 주목 받고 있는 대사증후군의 구성인자 중의 하나인 허리둘레는 여러 대사지표들과 상관관계가 높음을 알 수 있었다.

지방간은 지방질 대사산물인 중성지방이 간세포 내에 축적되어 발생한다. 중성지방은 주로 지방세포에 저장되어 있는데 호르몬 민감성 리파아제(hormone sensitive lipase)에 의해 지방산 형태로 혈중으로 방출된다. 인슐린저항성으로 인한 고인슐린혈증과 이에 따른 포도당, 글리세롤 및 유리지방산의 간내 유입이 많아지면 초저밀도(VLDL) 콜레스테롤이 과다 생산되어 고중성지방혈증이 유발된다고 한다.²¹⁾ 그러므로 고콜레스테롤혈증보다 고중성지방혈증이 지방간의 중요한 위험인자로 보고되고 있다.²²⁾ 본 연구에서도 중성지방의 농도는 지방간군이 비지방간군 보다 유의하게 높았다. 중성지방은 대사증후군의 구성인자 중 허리둘레와 상관이 높았고, 남자보다 여자 지방간군에서 유의한 상관관계를 보였다.

비만증은 신체에 지방조직이 축적된 상태로 각종 성인병의 원인이 되는데 비만에 의해 유발되는 대사장애는 나이나 단순한 비만도 보다 체지방 분포가 어 많은 영향을 주는 것으로 알려져 있고, 특히 체지방 분포가 복부에 증가되어 있는 복부비만증의 경우에 더 높다. 본 연구에서도 대사증후군의 존재가 지방간의 발생에 미치는 위험도를 대상 환자들의 나이를 보정한 후 NCEP/ATP III 기준과 아시아-태평양 지역의 기준 중 허리둘레만을 변경하여 적용 기준을 적용한 결과 대사증후군 구성인자 중 허리둘레는 지방간 발생의 비교위험도가 남자에서는 1.614배, 여자는 2.906배로 유의하게 높았다.

대사증후군은 비알코올성 지방간뿐만 아니라 심혈관계 질환의 발생 및 사망률과도 밀접한 연관성이 있으며, 대사증후군 환자는 정상인과 비교해서 심혈관계 질환의 발생은 4배, 제2형 당뇨병은 2배 호발 한다. 최근 대사증후군과 관련된 심혈관질환의 예측인자로 γ GTP가 연관이 있다고 보고되고 있다.²³⁻²⁴⁾ γ GTP는 임상에서 알코

올성 간염의 표지자로 널리 이용되고 있으나, γ GTP의 상승이 알코올 섭취와는 독립적으로 대사증후군의 표지자로 이용될 수 있다고 한다.²⁵⁻²⁹⁾ 비음주 수진자를 대상으로 한 저자의 연구에서 γ GTP치는 어느 정도는 알코올 섭취에 독립적인 변수로 이용할 수 있다고 생각하여 분석을 해보았다. 그 결과 γ GTP는 비지방간군 보다 지방간군에서 유의하게 증가되었고, 남녀 모두 지방간군에서 비지방간군 보다 증가하였으며, 대사증후군의 구성인자와 변수들과도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 γ GTP를 낮은 정상, 높은 정상, 및 정상 이상군으로 나누어 비교하였을 때 각군간에 대사지표가 유의한 차이를 보였다. 또한 낮은 정상군 보다 높은 정상군에서 더 대사증후군과 연관된 인자들과 유의한 상관관계가 있는 것을 관찰할 수 있었다. 본 연구결과를 볼 때 향후 대사증후군과 관련하여 대사증후군의 독립변수로서 γ GTP에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 우리나라로 음식문화의 서구화, 영양 섭취의 과잉 고령사회로의 급속한 진입, 주거환경의 변화, 운동량의 부족 등으로 대사증후군의 유병률은 계속 증가할 것이고, 또한 간기능 장애 및 비알코올성 지방간의 유병률이 증가하고 있다. 임상에서 흔히 접하게 되는 지방간은 간 자체의 문제뿐만 아니라 인슐린 저항성 및 대사증후군과 밀접한 연관성이 있음을 고려하여 생활 방식의 개선과 함께 통합적인 위험인자들의 관리가 바람직할 것으로 생각된다.

결 론

NCEP/ATP III 기준에 아시아-태평양 지역의 기준을 적용하여 초음파검사에서 지방간이 확인된 비음주 수진자를 대상으로 지방간과 대사증후군 인자 및 대사지표들과의 연관성을 알아보려고 시행한 연구에서 HDL 콜레스테롤을 제외한 모든 지표가 지방간군에서 유의하게 높았으며, 대사증후군의 구성인자이며, 비만의 지표인 허리둘레는 수축기혈압, 총콜레스테롤, 중성지방과 유의한 상관을 보였다. 또한 허리둘레가 큰 군과 중성지방이 높은 경우 지방간의 발생 위험이 높았고, HDL 콜레스테롤이 낮은 군과 혈압이 높은 군에서는 비교위험도의 차이가 유의하지 않음을 알 수 있었다.

결론적으로 초음파검사에서 발견된 지방간은 대사증후군과 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었으며, 지방간의 발생은 대사증후군의 구성인자들의 수의 증가에 따라 증가하였고, 여러 대사지표들 중 알코올성 간염의 표지자로 알려진 γ GTP가 대사증후군과 관련이 높아 새로운 대사증후군의 표지자로 이용될 가능성을 시사해주었다.

참고 문헌

- DeFranzo RA, Ferrannini E: insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
- Reaven GM. Role of insulinresistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607,1988
- Alberti KGMM, Zimmert PZ, for the WHO Consultation: 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* 15:539-554,1998
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults. 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. *JAMA* 285:2486-2497,2001
- Western Pacific Regional Office of the World Health Organization, The International Obesity Task Force: The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communication Australia, 2000. <http://www.obesityasiapacific.com>
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116:1413-1419,1999
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohol-like liver disease in nonalcholics. A clinical and histopathological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 95:1056-1060, 1989
- Sanyal AJ: Nonalcoholic steatohepatitis: *Clin Perspect Gastroenterol* 3:129-139, 2000
- Diehl AM: Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 19:22-229, 1999
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *AM J Med* 107:450-455,1999
- Fan C-Y,Pan J, Usuda N, Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase: implications for peroxisome proliferator-activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem* 273:15639-15645, 1998
- Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 27:128-133, 1998
- Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:2557-2562, 1997
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 30:1356-1362, 1999
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92:73-79, 1999
- Hoyumpa AM Jr, Greene HI, Dunn GD, Schenker S: Fatty liver: Biochemical and clinical consideration. *Digestive Disease* 20:112, 1975
- Sherlock DS: Nutritional and metabolic liver disease. In: *Disease of the liver and biliary system*, 7th ed, edited by Sherlock DS, Blackwell Scientific Publications, London, P381, 1985
- Spiro MM: The fatty liver. In: *Clinical Gastroenterology*, 3rd ed, edited by Spiro MM, Macmillan publishing Co, NY, P 1312, 1983
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55:434-438, 1980
- Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisnieff C, Silbert CK:Relationship of fat distribution to glucose tolerance. *Diabetes* 35:411-415, 1986
- Assay N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 45:1929-1934, 2000
- Miura K, Nakagawa H, Nakamura H, Tabata M, Nagase H, Yoshida M, Kawano S: Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 8:445-9, 1994
- Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M: Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 49:1358-66,2003
- Schiele F, Guilmin AM, Detienne H, Siest G: Gamma-glutamyltransferase activity in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference intervals. *Clin Chem* 23:1023-1028,1977
- Arnesen E, Huseby NE, Brenn T, Try K: The Troms Heart study: distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 46:63-70, 1986
- Nilssen O, Forde OH, Brenn T: The Troms study: distribution

비음주 수진자들에서 지방간과 대사증후군과의 연관성

- and population determinants of gamma-glutamyltransferase.
Am J Epidemiol 132:318-326, 1990
28. Robinson D, Whitehead TP: Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending for well population screening. Ann Clin Biochem 26:393-400, 1989
29. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG: Gamma-glutamyltransferase: determinants and associations with mortality from ischaemic heart disease and all causes. Am J Epidemiol 142:699-708, 1995