

한국 제2형 당뇨병 남성에서 FGF-21과 비알코올성 지방간의 연관성

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

한용재 · 허지혜 · 성재호 · 임정수 · 이미영 · 정춘희 · 신장열

Association between Serum Fibroblast Growth Factor-21 Levels and Nonalcoholic Fatty Liver in Korean Men with Type 2 Diabetes

Yong Jae Han, Ji Hye Huh, Jae Ho Seong, Jung Soo Lim,
Mi Young Lee, Choon Hee Chung, and Jang Yel Shin

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

Background/Aims: Serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21) levels are elevated in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Clinical studies have demonstrated an association between FGF-21 and nonalcoholic fatty liver (NAFL) in the general population. This study investigated the association between FGF-21 and NAFL in Korean men with type 2 diabetes.

Methods: Clinical and biochemical metabolic parameters were measured in 135 Korean men with type 2 diabetes (mean age: 56.2 ± 9.2 years; HbA1C: $7.6 \pm 1.5\%$). Serum FGF-21 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. NAFL severity was assessed by ultrasound of the liver. High-grade (hg) NAFL was defined as moderate or severe fatty liver.

Results: The patients were divided into three subgroups according to NAFL severity: normal (17.0%), low-grade (50.4%), and high-grade (32.6%). Patients with hgNAFL had a larger waist circumference and higher body mass index (BMI), homeostatic model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) score, and triglyceride (TG), liver enzyme, and FGF-21 levels than those with a normal liver. FGF-21 correlated positively with BMI, serum creatinine (Cr), TG, liver enzymes, and high-sensitivity C-reactive protein, but negatively with high density lipoprotein (HDL). In multivariate regression analysis, Cr and TG were independently associated with FGF-21. BMI, TG, HDL, HOMA-IR, and FGF-21 correlated strongly with hgNAFL. The odds ratio (OR) of a 1-standard-deviation increase in FGF-21 predicting hgNAFL was 2.39 (95% confidence interval, 1.55–3.68). The OR remained significant after adjustment for Cr, TG, BMI, and HOMA-IR.

Conclusions: Our findings suggest an independent association of serum FGF-21 with NAFL in Korean men with type 2 diabetes. (Korean J Med 2015;88:273-280)

Keywords: Fibroblast growth factor 21; Fatty liver; Diabetes

Received: 2014. 5. 21

Revised: 2014. 8. 18

Accepted: 2014. 9. 22

Correspondence to Jang Yel Shin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-0509, Fax: +82-33-731-5884, E-mail: sjy3290@yonsei.ac.kr

***Conflict of Interest:** The authors disclose no potential conflicts of interest.

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

Fibroblast growth factor-21 (FGF-21)은 주로 간에서 합성되어 혈중으로 분비되는 FGF superfamily의 한 구성원으로[1] 다양한 표적 기관의 FGF 수용체와 결합하여 당대사와 지질 대사를 조절하는 대사 호르몬으로 알려져 있다[2]. 동물 연구에서 FGF-21의 과발현 또는 recombinant FGF-21의 투여가 고지방 식이에 의한 비만을 억제하고 고혈당과 고지혈증을 정상화시켰으며 또한 인슐린 저항성을 개선하고 지방간 질환을 가역적으로 호전시키는 효과를 보여 주었다[3,4]. 그러나 동물 연구에서 보여지는 FGF-21의 이러한 보호적인 효과와는 달리 사람을 대상으로 한 임상연구에서는 혈중 FGF-21의 농도가 인슐린 저항성과 관련된 비만, 대사증후군 그리고 제2형 당뇨병을 가진 환자에서 증가되어 있었다[5,6]. 한 임상연구에서 혈중 FGF-21의 농도와 중성지방(triglyceride, TG)과 gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP)와의 독립적인 상관관계를 확인함으로써 조기 간 손상과의 연관성을 보여 주었다[7].

비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver, NAFL)은 간에 이소성 지방이 축적된 상태로 지방이 간 무게의 5% 이상 증가 되면 지방간으로 정의한다. 선진국에서는 전 인구의 20-30%가 NAFL을 가진다고 보고되며 특히 비만 또는 당뇨병을 가진 환자에서는 유병률이 70%까지 증가한다고 보고되고 있다[8]. 또한 NAFL과 대사증후군의 각각의 진단 요소들 사이에 유의한 상관성이 입증되었으며 여러 추적 관찰 연구에서 NAFL이 대사증후군, 제2형 당뇨병 그리고 심혈관계 질환 발생의 독립적인 예측 변수로 알려져 왔다[9,10]. 따라서 NAFL은 대사증후군의 간 표현형(hepatic phenotype)으로 간주되며 대사증후군 및 연관 질환을 예측하고 예후를 감시할 수 있는 표시자로서 그 임상적 중요성이 커지고 있다[11].

최근 일부 임상연구를 통해 일반인에서 혈중 FGF-21 농도가 NAFL과 연관성이 있다는 보고들이 있었지만[12] 현재까지 제2형 당뇨병 환자에서 NAFL과 FGF-21의 연관성은 확실하게 정립되어 있지 않다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병을 가진 한국인 남성 환자에서 혈중 FGF-21 수치와 NAFL의 연관성을 확인하고 혈중 FGF-21 수치에 영향을 미치는 독립적 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2009년 10월부터 2010년 3월까지 연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 당뇨병 센터에 내원한 제2형 당뇨병으로 진단 받은 한국인 성인 남자 135명(평균 56.2 ± 9.2 세)을 연구 대상으로 하였다. 하루 20 g 이상의 알코올을 섭취하는 경우, 알려진 바이러스성, 독성 또는 악성 간 질환을 가진 경우, 또는 간효소 수치가 상위 정상 범위의 3배 이상인 경우는 연구 대상에서 제외했다. 본 연구는 연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원의 윤리위원회로부터 승인 받았으며 모든 연구 대상자들로부터 사전동의서를 받아 시행하였다.

신체계측

선정된 환자를 대상으로 음주력, 흡연력 그리고 약물 복용력 등을 조사했고 키, 몸무게, 허리둘레 등의 신체계측 지표를 측정하였다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 계산식(kg/m^2)에 의해 구했으며 10분 이상 안정을 취한 후 앉은 자세에서 수축기와 이완기 혈압을 측정했다.

생화학적 검사 및 혈청 FGF-21 농도의 측정

모든 혈액 샘플은 밤새 8시간 금식 후 채혈하였다. 공복 혈당 및 인슐린, 당화혈색소(HbA1c), 소변 알부민 배설량, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -GTP 등의 간기능 검사와 총 콜레스테롤, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, TG 등을 포함하는 지질대사 지표들 그리고 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)을 측정했다. 혈청 인슐린 농도는 화학발광면역분석법(Chemiluminescent immunoassay, Siemens, Los Angeles, CA, USA)에 의해 측정되었고 변이계수(coefficient of variation)는 intra-assay 6.3%, inter-assay 7.5%였다. 인슐린 저항성의 지표로 다음 계산식을 이용하여 homeostatic model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR)를 구하였다.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{fasting insulin } [\mu\text{U/mL}] \times \text{fasting blood glucose } [\text{mg/dL}]) / 405$$

혈청 FGF-21 농도는 효소결합면역흡착 검사법 Kit (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]; Biovendor, Modrice, Czech Republic)를 이용하여 측정했고 intra-assay 및 inter-assay 변이계수는 각각 < 6% 그리고 < 9%였다.

지방간 정도의 측정

모든 복부 초음파 검사는 똑같은 임상 조건에서 숙련된 영상의학과 전문가가 시행했다. 지방간의 정도는 알려진 진단 기준인 간 밝기(brightness of the liver), 메아리 발생 감쇠(attenuation of echogenicity), 불선명 혈관(blurred vessels), 신장 대 간의 대조비(liver-to-kidney contrast ratio)에 따라 횡격막과 간 내 혈관의 경계가 정상적으로 보이면서 간 실질의 초음파 음영이 미약하게 증가하면 경도(mild 또는 low-grade)의 지방간으로 판정했고 간 내 혈관 경계와 횡격막이 희미하게 보이거나 또는 보이지 않으면서 간 실질의 초음파 음영이 두드러지게 증가한 경우를 중등도 이상(high-grade)의 지방간이 있는 것으로 판정했다.

통계 분석

모든 통계 분석은 SPSS ver. 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 이용했다. 측정된 연속 변수는 평균 \pm 표준편차와 중앙값(사분범위)으로 나타냈고 범주형 변수는 통계 수(백분율)로 표시했다. 정규분포를 하지 않는 측정값은 분석하기 전에 대수적(logarithmically)으로 변형되었다. 각 군 간의 연속 변수의 통계적 유의성은 independent-sample *t*-test 또는 one-way analysis of variance test를 사용했으며 범주형 변수는 χ^2 test로 분석했다. 다변량 회귀분석 및 로지스틱 회귀분석을 위해 모든 대상자는 두 군으로 분류되었다(Group 1: 정상간 또는 경도 지방간, Group 2: 중등도 이상 지방간). 혈청 FGF-21 농도와 중등도 이상 지방간에 영향을 미치는 독립적 위험인자를 결정하기 위해 Pearson 상관분석, 다변량 선형 또는 로지스틱 회귀분석을 시행했다. 양측 검정에서 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정했다.

결 과

지방간 정도에 따른 임상 및 생화학적 특성

대상자들의 평균 나이는 56.2 ± 9.2 세이고 BMI는 25.7 ± 2.9 kg/m²였다. 평균 당뇨병 유병 기간은 6.8년이고 당화혈색소

는 7.6%였다.

모든 대상자들은 복부 초음파상의 지방간 정도에 따라 세 군으로 분류하였다(정상간[normal] 23명, 경도 지방간[low-grade] 68명, 중등도 이상 지방간[high-grade] 44명). 정상간을 가진 환자에 비해 중등도 이상 지방간을 가진 환자에서 BMI, 허리둘레, 공복 인슐린, HOMA-IR, TG, AST, ALT, γ -GTP, FGF-21 수치가 유의하게 높게 측정되었다. 특히 BMI, HOMA-IR, TG, AST, ALT, γ -GTP, FGF-21 수치는 지방간의 정도가 심해질수록 비례해서 유의하게 증가하는 경향을 보여 주었다. 그러나 나이, 고혈압 및 흡연력, 당뇨병 유병 기간, 혈압, 당화혈색소, 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr), HDL 및 LDL 콜레스테롤 그리고 hsCRP 수치는 세 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

혈청 FGF-21 농도에 영향을 미치는 독립적인 인자

Pearson 상관분석에서 혈청 FGF-21 농도는 BMI, 혈청 Cr, TG, AST, γ -GTP 및 hsCRP와 유의한 양의 상관관계를 보였고 당뇨병 유병 기간 및 HDL 콜레스테롤과는 음의 상관성을 나타냈다. 혈중 FGF-21의 농도에 영향을 미치는 독립적인 인자를 알아보기 위해 시행한 다변량 선형 회귀분석에서는 단지 중등도 이상 지방간, TG 그리고 혈청 Cr만이 FGF-21 농도와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계가 있음을 보여 주었다(Table 2).

중등도 이상 지방간에 영향을 미치는 독립적 위험인자

중등도 이상 지방간에 독립적인 영향을 미치는 위험인자를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 각 위험인자들의 1-표준편차(standard deviation) 증가에 따른 중등도 이상의 지방간의 존재를 예측하는 교차비(odds ratio, OR)는 FGF-21 2.39 (95% confidence interval [CI], 1.55-3.68), BMI 2.33 (95% CI, 1.52-3.58), TG 2.01 (95% CI, 1.33-3.05), HDL 콜레스테롤 0.55 (95% CI, 0.35-0.85), γ GTP 1.55 (95% CI, 1.07-2.25), AST 1.91 (95% CI, 1.29-2.82), ALT 1.98 (95% CI, 1.32- 2.97), HOMA-IR 2.23 (95% CI, 1.45-3.41)으로 통계적으로 유의하게 나타났다(Table 3).

FGF-21 농도에 따른 대상자들 간의 특성 및 중등도 이상 지방간 동반의 위험도 비교

대상자들을 혈중 FGF-21 농도의 삼분위수(tertile)를 기준

Table 1. Characteristics of the study patients according to the severity of fatty liver

	Severity of fatty liver			<i>p</i> value
	Normal n = 23	Low-grade n = 68	High-grade n = 44	
Age, yr	56.1 ± 9.4	57.3 ± 8.7	54.4 ± 9.7	0.3
Hypertension, %	43.5	54.4	70.5	0.08
Current smoker, %	7 (30.4)	23 (33.8)	17 (38.6)	0.8
Duration of diabetes, yr	6.0 (3.0-12.0)	4.5 (2.0-11.5)	3.5 (2.0-6.0)	0.2
Anti-diabetic medication				
Insulin use, %	7 (30.4)	17 (25.0)	8 (18.2)	0.5
Metformin use, %	9 (39.1)	32 (47.1)	28 (63.6)	0.10
PPAR-γ agonist use, %	2 (8.7)	3 (4.4)	6 (13.6)	0.22
ACEi/ARB use, %	11 (47.8)	37 (54.4)	27 (61.4)	0.6
BMI, kg/m ²	24.4 ± 2.6	25.2 ± 2.6	27.2 ± 2.9 ^c	< 0.001
Waist circumference, cm	86.5 ± 6.2	90.1 ± 7.0	92.2 ± 14.3 ^a	0.09
Systolic BP, mmHg	127.9 ± 11.4	127.2 ± 13.6	127.3 ± 14.4	0.9
Diastolic BP, mmHg	76.0 ± 8.5	73.5 ± 10.9	74.5 ± 8.3	0.6
Fasting blood glucose, mg/dL	164.0 ± 54.9	140.0 ± 36.5 ^a	155.4 ± 50.5	0.06
Fasting insulin, μU/mL	4.1 (2.3-6.4)	5.5 (3.8-10.2)	9.1 (5.9-14.0) ^b	0.01
HOMA-IR	1.5 (1.0-3.1)	1.9 (1.2-3.7)	3.3 (2.1-5.0) ^b	< 0.001
HbA1C, %	7.7 ± 1.9	7.4 ± 1.4	7.7 ± 1.5	0.5
Serum creatinine, mg/dL	0.88 ± 0.17	0.92 ± 0.14	0.95 ± 0.15	0.3
24-hour albuminuria, mg/day	14.0 (8.4-37.4)	12.5 (7.1-47.3)	14.8 (10.1-33.4)	0.7
Total cholesterol, mg/dL	163.4 ± 34.2	172.1 ± 44.0	158.2 ± 22.4	0.1
Triglycerides, mg/dL	105.0 (80.0-148.0)	113.5 (80.0-158.3)	161.5 (131.8-241.8) ^b	< 0.001
HDL cholesterol, mg/dL	47.7 ± 11.3	48.7 ± 14.0	42.2 ± 9.5	0.02
LDL cholesterol, mg/dL	92.2 ± 28.6	97.9 ± 40.4	83.5 ± 21.3	0.09
AST, units/L	21.7 ± 5.5	23.5 ± 7.3	28.3 ± 9.9 ^b	0.001
ALT, units/L	23.0 (16.0-35.0)	26.0 (16.0-34.0)	37.0 (25.0-48.0) ^b	0.004
γGT, units/L	21.0 (17.0-40.0)	28.5 (17.3-48.5)	37.5 (25.3-56.8) ^b	0.02
FGF-21, pg/mL	103.2 (75.3-182.2)	154.3 (111.7-252.3)	222.1 (178.9-358.5) ^c	< 0.001
hsCRP, mg/L	0.4 (0.3-1.4)	0.6 (0.3-1.1)	0.7 (0.4-1.7)	0.2

Categorical variables are presented as n (%) and continuous variables as means ± SD or median (interquartile range). *P* value represents the difference among the three groups using the χ^2 test and ANOVA.

PPAR-γ, peroxisome proliferator activated receptor-gamma; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostatic model assessment-estimated insulin resistance; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γGT, gamma-glutamyl-transferase; FGF-21, fibroblast growth factor-21; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; ANOVA, analysis of variance.

^a*p* < 0.05, compared with normal value.

^b*p* < 0.01, compared with normal value.

^c*p* < 0.001, compared with normal value.

으로 나누었을 때 FGF-21의 최저 삼분위수에 속하는 군에 비해 최고 삼분위수에 속하는 군에서 유의하게 BMI, TG,

AST 및 γ-GTP 수치가 높았으며 HDL 콜레스테롤은 낮았다. FGF-21 삼분위수가 증가함에 따라 중등도 이상 지방간의 빈

Table 2. Correlations of serum FGF-21 and high-grade fatty liver with metabolic parameters

	FGF-21 ^a			
	<i>r</i>	<i>p</i> value	β	<i>p</i> value
Age, yr	-0.07	0.2		
Duration of diabetes ^a , yr	-0.23	0.004	-0.12	0.1
hgNAFL			0.22	0.01
BMI, kg/m ²	0.22	0.005	0.02	0.8
Waist circumference, cm	0.09	0.2		
Systolic BP, mmHg	0.10	0.1		
Diastolic BP, mmHg	0.09	0.2		
Fasting blood glucose, mg/dL	0.04	0.3		
Fasting insulin ^a , μ U/mL	0.13	0.07		
HOMA-IR ^a	0.14	0.05		
HbA1C, %	0.05	0.3		
Serum creatinine, mg/dL	0.20	0.01	0.16	0.04
AER ^a , mg/day	0.03	0.4		
Total cholesterol, mg/dL	0.03	0.4		
Triglycerides ^a , mg/dL	0.39	< 0.001	0.26	0.007
HDL cholesterol, mg/dL	-0.23	0.004	-0.03	0.7
LDL cholesterol, mg/dL	-0.06	0.3		
AST, units/L	0.16	0.04	0.02	0.9
ALT, units/L	0.01	0.4		
γ GT ^a , units/L	0.21	0.008	0.04	0.7
hsCRP ^a , mg/L	0.15	0.04	0.03	0.8

FGF-21, fibroblast growth factor-21; *r*, Pearson correlation coefficient; β , multivariate regression coefficient; hgNAFL, high grade nonalcoholic fatty liver; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostatic model assessment-estimated insulin resistance; AER, 24-hour albumin excretion rate; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γ GT, gamma-glutamyltransferase; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein.

^aData were log-transformed before the analysis.

도는 유의하게 증가했다(Table 4).

또한 로지스틱 회귀분석 결과 FGF-21의 삼분위수가 증가함에 따라 중등도 이상 지방간 동반의 위험도는 유의하게 증가하였다(중양 삼분위수 vs. 최고 삼분위수: OR [95% CI] = 3.49 [1.22-10.04] vs. 5.81 [2.06-16.38], $p < 0.05$). 게다가 FGF-21 최고 삼분위수군에서 중등도 이상 지방간 동반의 위험도는 혈청 Cr, TG, BMI 그리고 HOMA-IR을 보정하고 난 이후에도 통계적인 유의성이 유지되었다(OR [95% CI] = 3.38

Table 3. Multiple logistic regression analysis of metabolic parameters in which a 1-standard-deviation increase predicted the presence of high-grade fatty liver

Metabolic parameter	OR (95% CI)	<i>p</i> value
FGF-21 ^a , pg/mL	2.39 (1.55-3.68)	< 0.001
BMI, kg/m ²	2.33 (1.52-3.58)	< 0.001
Triglyceride ^a , mg/dL	2.01 (1.33-3.05)	0.001
HDL, mg/dL	0.55 (0.35-0.85)	0.007
γ GTP ^a , units/L	1.55 (1.07-2.25)	0.02
AST, units/L	1.91 (1.29-2.82)	0.001
ALT ^a , units/L	1.98 (1.32-2.97)	0.001
HOMA-IR ^a	2.23 (1.45-3.41)	< 0.001

Data are the mean odds ratios (ORs) for a 1-standard-deviation increase in each variable.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; FGF-21, fibroblast growth factor-21; BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; γ GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HOMA-IR, homeostatic model assessment-estimated insulin resistance.

^aData were log-transformed before the analysis.

[1.02-11.38], $p < 0.05$) (Table 5).

고 찰

본 연구는 제2형 당뇨병을 가진 남자 환자에서 NAFL과 혈중 FGF-21 농도가 독립적인 연관성이 있음을 확인한 연구이다. 혈중 FGF-21 농도는 다른 지방간 발생의 위험인자들을 보정한 후에도 여전히 NAFL과 유의한 상관관계를 나타냈다. 이러한 연구 결과를 통해 저자들은 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 FGF-21 농도가 중등도 이상의 NAFL 동반을 예측하는 간접적인 보조 지표로 이용될 수 있다는 것을 확인했다.

NAFL은 최근 대사증후군의 발생 증가와 더불어 유병률이 급격하게 증가되고 있다. 또한 심혈관계 질환, 대사증후군 그리고 신장 질환과 같은 만성 질환 발병에 대한 독립적인 위험인자로 거론되고 있다[10]. 특히 제2형 당뇨병 환자에서는 NAFL과 인슐린 저항성이라는 병태생리학적 요인이 공존하는데 제2형 당뇨병 환자에서 NAFL의 유병률은 일반 인구에 비해 훨씬 증가되어 있어[8] 추후 심혈관계 질환의 발생에도 악영향을 미칠 수 있다. 따라서 제2형 당뇨병 환자에서 NAFL의 존재를 예측하고 이를 조기에 진단하여 치료하

Table 4. Characteristics of the study patients according to the tertiles of FGF-21 levels

	Tertile of FGF-21			<i>p</i> value
	1st n = 44	2nd n = 45	3rd n = 46	
FGF-21, pg/mL	91.9 (70.3-110.3)	178.8 (152.6-198.6)	317.0 (261.9-472.8) ^c	< 0.001
Age, yr	55.2 ± 8.5	57.8 ± 9.5	55.4 ± 9.3	0.3
Duration of diabetes, yr	7.0 (3.3-12.0)	5.0 (2.0-10.0)	3.5 (2.0-7.0)	0.2
BMI, kg/m ²	24.6 ± 2.5	26.1 ± 2.4 ^a	26.4 ± 3.4 ^b	0.008
HOMA-IR	2.0 (1.0-3.9)	2.4 (1.4-4.3)	2.2 (1.6-4.2)	0.9
Serum creatinine, mg/dL	0.90 ± 0.13	0.91 ± 0.16	0.96 ± 0.15	0.1
Triglycerides, mg/dL	90.0 (73.0-136.0)	136.0 (105.0-171.0) ^a	160.0 (104.0-261.0) ^c	0.001
HDL cholesterol, mg/dL	50.6 ± 14.0	46.3 ± 11.1	42.5 ± 11.1 ^b	0.008
AST, units/L	22.7 ± 8.2	24.6 ± 7.5	26.8 ± 8.8 ^a	0.07
ALT, units/L	27.0 (18.0-40.0)	26.0 (16.0-40.0)	30.0 (20.0-39.0)	0.6
γGT, units/L	22.0 (17.0-37.0)	30.0 (19.0-52.0)	37.0 (21.0-67.0) ^b	0.006
hsCRP, mg/L	0.5 (0.3-0.7)	0.7 (0.4-1.31)	0.7 (0.4-1.5)	0.8
High-grade NAFL, %	31.8	48.9	58.7	0.04

Categorical variables are presented as n (%) and continuous variables as the means ± standard deviation or median (interquartile range).

The *p* value represents the difference among the three groups according to the χ^2 test and ANOVA.

FGF-21, fibroblast growth factor-21; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostatic model assessment-estimated insulin resistance; HDL, high density lipoprotein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; γGT, gamma-glutamyltransferase; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; NAFL, nonalcoholic fatty liver; ANOVA, analysis of variance.

^a*p* < 0.05, compared with the 1st tertile.

^b*p* < 0.01, compared with the 1st tertile.

^c*p* < 0.001, compared with the 1st tertile.

Table 5. Odds ratios (ORs) for the presence of high-grade fatty liver according to the tertiles of serum FGF-21

FGF-21 tertile	ORs (95% CI)		
	1st	2nd	3rd
Model 1 ^a	1	3.49 (1.22-10.04) ^b	5.81 (2.06-16.38) ^c
Model 2 ^d	1	2.63 (0.88-7.84)	3.58 (1.18-10.83) ^b
Model 3 ^e	1	2.28 (0.71-7.33)	3.38 (1.02-11.38) ^b

FGF-21, fibroblast growth factor-21; CI, confidence interval.

^aUnadjusted.

^b*p* < 0.05.

^c*p* < 0.01.

^dModel 1 + further adjusted for serum creatinine and triglyceride

^eModel 2 + further adjusted for body mass index and homeostatic model assessment-estimated insulin resistance.

는 것은 매우 중요한 일이다. 하지만 현재까지 NAFL 진단에 있어 신뢰성 높은 혈액학적 선별 검사는 부재하며 기존에 AST, ALT 그리고 γ-GTP 등과 같은 간기능 검사가 이용되어 왔으나 민감도가 떨어진다. 그래서 제2형 당뇨병 환자에서 NAFL의 발생을 예측할 수 있는 효과적인 생화학적 지표의 필요성이 대두되고 있다.

기존에 보고되었던 FGF-21의 대사증후군에 대한 긍정적인 효과와는 달리[3] 본 연구에서 혈중 FGF-21 농도는 인슐린 저항성 관련 지표인 NAFL, BMI, TG, hsCRP 그리고 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이는 최근 다른 연구 결과에서 비만, 대사증후군, 제2형 당뇨병 그리고 심혈관계 질환 등의 질환을 가진 환자에서 혈중 FGF-21 농도가 증가

되어 있음을 보여준 것과 일치하는 결과이다[5,6,13]. 아직까지 이러한 현상을 설명할 명확한 기전은 규명되어 있지 않지만 사람에게서 보이는 여러 대사증후군 및 연관 질환에서 혈중 FGF-21 농도의 증가가 FGF-21 저항성(FGF-21 resistance) 또는 보상기전 때문이라는 가설이 제기되고 있다[14]. Amer 등[15]은 비만이나 당뇨병 등의 인슐린 저항성이 증가된 상태에서 유리지방산(Free fatty acids)의 증가와 같은 비정상적 대사 상태를 극복하기 위해 간에서 FGF-21 합성이 계속적으로 증가하며 결과적으로 FGF-21 저항성을 유발한다고 설명하고 있다.

당뇨병이 없는 일반인을 대상으로 한 일부 임상연구에서 NAFL과 FGF-21의 연관성이 확인되었다[12,16]. 최근 중국인을 대상으로 한 3년간의 추적 관찰 연구는 FGF-21 농도가 NAFL 발병에 대한 유의한 독립적인 예측인자임을 보여줌으로써 FGF-21이 NAFL의 발병을 예측하는 유용한 지표로서의 가능성을 제시하였다[17]. 게다가 Li 등[17]은 NAFL 환자에서 간조직 검사의 지방간 정도에 비례해서 간세포에서 FGF-21의 mRNA 표현이 증가되고 혈중 FGF-21의 농도와 간내 TG 사이에 양의 상관관계가 있음을 보여 주었다.

그러나 아직까지 제2형 당뇨병을 가진 환자에서 혈중 FGF-21의 농도와 NAFL 간의 독립적인 연관성을 보여준 연구는 없었다. Eto 등[18]은 제2형 당뇨병을 가진 환자에서 나이, 성별 그리고 BMI를 보정한 뒤에 혈중 FGF-21 농도가 TG, 혈중 Cr, LDL 콜레스테롤, 대사증후군과 유의한 상관성을 보임을 보고하였다. Li 등[19]에 의하면 대조군에 비해 새롭게 제2형 당뇨병을 진단 받은 환자에서 혈중 FGF-21 농도가 지방간을 가진 환자에서 유의하게 증가했지만 나이와 BMI를 보정한 후에는 단지 hsCRP만이 혈중 FGF-21 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 본 연구에서는 다변량 선형 회귀분석에서 혈중 FGF-21 농도가 TG, 혈청 Cr, 중등도 이상의 NAFL과 독립적인 연관성을 보였다.

일부 연구들에 따르면 혈중 FGF-21 농도는 만성 신 질환이 있는 환자에서 증가하고 이것이 혈청 Cr과는 양의 상관관계, 신사구체 여과율과는 음의 상관관계를 나타낸다고 보고하였다[20]. 그 이유를 FGF-21이 신장을 통해 주로 배출되기 때문이라고 설명하고 있다[21]. 본 연구에서도 마찬가지로 FGF-21 농도가 혈청 Cr과 독립적인 양의 상관성이 있음을 보여 주었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 지방간의 정도를 복

부 초음파를 이용하여 진단했기 때문에 지방간의 정도를 정확히 정량화할 수 없다는 것이다. 둘째, 한 지역의 남자만을 대상으로 연구를 진행했고 건강한 비당뇨병 대조군을 포함하지 않았기 때문에 본 연구의 결과를 모든 한국인들에게 일반화하기 어렵다. 셋째, 본 연구는 단면 연구이므로 FGF-21과 NAFL 간의 원인-결과 관계를 명확하게 규명하기 어렵다는 것이다.

결론적으로 본 연구의 결과를 통해 제2형 당뇨병을 가진 남성에서 혈중 FGF-21 농도의 증가가 중등도 이상 NAFL과 독립적인 상관성이 있음을 확인하였다. 앞으로 제2형 당뇨병 환자에서 FGF-21과 NAFL 사이의 인과관계를 명확하게 증명하고 NAFL에서의 FGF-21의 병인적 역할을 규명하기 위해 많은 동물 연구 및 대규모 전향적 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 혈청 FGF-21의 증가는 비만, 대사증후군, 제2형 당뇨병을 가진 환자에서 관찰되었으나 현재까지 제2형 당뇨병 환자에서 NAFL과 FGF-21의 연관성은 확실하게 정립되어 있지 않다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병을 가진 한국인 남성 환자에서 혈중 FGF-21 수치와 NAFL의 연관성을 확인하고 혈중 FGF-21 수치에 영향을 미치는 독립적 위험인자를 알아보고자 하였다.

방법: 제2형 당뇨병으로 진단 받은 한국인 성인 남자 135명(평균 56.2 ± 9.2세)을 대상으로 하였다. 임상 및 생화학적 대사 지표를 측정했고 혈청 FGF-21은 ELISA를 이용하여 측정했다. NAFL의 정도는 복부 초음파 검사를 통해 진단했으며 간내 혈관 경계와 횡격막이 희미하게 보이거나 또는 보이지 않으면서 간 실질의 초음파 음영이 두드러지게 증가한 경우를 중등도 이상의 지방간으로 판정하였다.

결과: 정상간을 가진 환자에 비해 중등도 이상 지방간을 가진 환자에서 BMI, 허리둘레, HOMA-IR, TG, 간효소 및 혈청 FGF-21 수치가 유의하게 증가되어 있었다. 혈청 FGF-21은 BMI, 혈청 Cr, TG, 간효소 수치, 그리고 hsCRP와 양의 상관관계를 갖고, HDL 콜레스테롤과 음의 상관관계가 관찰되었다. 다변량 선형 회귀분석에서 TG, 중등도 이상의 지방간 그리고 혈청 Cr만이 FGF-21 농도와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다. 로지스틱 회귀분석에서도 중등도 이상

지방간 동반의 위험도는 혈청 Cr, TG, BMI 그리고 HOMA-IR을 보정하고 난 이후에도 혈청 FGF-21과 통계적으로 유의했다.

결론: 본 연구는 제2형 당뇨병을 가진 한국 남자 환자에서 NAFL과 혈중 FGF-21 농도가 독립적인 연관성이 있음을 확인했다.

중심 단어: Fibroblast growth factor-21; 지방간; 당뇨병

REFERENCES

1. Kurosu H, Kuro-O M. Endocrine fibroblast growth factors as regulators of metabolic homeostasis. *Biofactors* 2009;35: 52-60.
2. Li H, Zhang J, Jia W. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator from pharmacology to physiology. *Front Med* 2013;7:25-30.
3. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627-1635.
4. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:250-259.
5. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008;57: 1246-1253.
6. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care* 2009;32:1542-1546.
7. Li H, Bao Y, Xu A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2151-2156.
8. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066.
9. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8 Suppl 1:S18-S24.
10. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:539-564.
11. Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S412-S416.
12. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010;139:456-463.
13. Lin Z, Wu Z, Yin X, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS One* 2010; 5:e15534.
14. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010; 59:2781-2789.
15. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitononkov A, Rydén M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes—a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett* 2008;582:1725-1730.
16. Li H, Fang Q, Gao F, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol* 2010;53: 934-940.
17. Li H, Dong K, Fang Q, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China. *J Hepatol* 2013;58:557-563.
18. Eto K, Tumenbayar B, Nagashima S, et al. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:52-57.
19. Li X, Fan X, Ren F, et al. Serum FGF21 levels are increased in newly diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease and associated with hsCRP levels independently. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:10-16.
20. Lin Z, Zhou Z, Liu Y, et al. Circulating FGF21 levels are progressively increased from the early to end stages of chronic kidney diseases and are associated with renal function in Chinese. *PLoS One* 2011;6:e18398.
21. Hindricks J, Ebert T, Bachmann A, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:918-924.