

Correlation of Chronic Hepatitis B Virus Infection with Diabetes Mellitus Indicators

Jung Hwa Lee, Sung Hee Hyun, Kap Tae Park, Tae Ho Ahn, and In Sik Kim

Department of Biomedical Laboratory Science, Eulji University School of Medicine, Daejeon 301-746, Korea

Hepatitis B virus (HBV) infection has recently shown to be associated with diabetes mellitus. The objective of this study was to investigate the relationship between chronic hepatitis B and diabetes mellitus indicators. We evaluated anthropometry, metabolic syndrome risk factors, fasting glucose, HbA1c, and C-peptide among the normal and HBV subjects. The partial correlation and average comparison analysis were used to assess the independent association between chronic hepatitis B and diabetes mellitus indicators. Average comparisons of normal and HBV subjects were significantly different in fasting glucose ($p < 0.000$), HbA1c ($p < 0.000$), C-peptide ($p < 0.000$), alanine transaminase (ALT) ($p < 0.000$) and aspartate transaminase (AST) ($p < 0.000$). We may suggest that HBV infection is related to diabetes mellitus indicators such as fasting glucose, HbA1c and C-peptide.

Keywords: Chronic hepatitis B, Diabetes mellitus, Fasting glucose, HbA1c, C-peptide

Corresponding author: In Sik Kim
 Department of Biomedical Laboratory Science,
 Eulji University School of Medicine, Daejeon
 301-746, Korea
 Tel: 82-42-259-1753
 E-mail: orientree@eulji.ac.kr

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Received: November 12, 2012
 Revised: December 5, 2012
 Accepted: March 13, 2013

Copyright © 2013 Korean Society of Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

만성 B형간염은 전 세계적으로 문제가 되는 공통된 질병 중 하나이다. 전 세계 인구의 약 5%인 3.5억 명이 B형간염(hepatitis B virus, HBV) 만성 감염자이며, 매년 120만 명 정도가 B형간염 관련 간질환으로 사망한다(Han과 Ahn, 2003). 국내에서도 전 인구의 약 5~8%가 만성 B형간염을 앓고 있으며, 이 중 상당수가 간부전, 간경변증, 간암으로 사망한다. 만성 B형간염으로 인한 간경변증 및 간암의 누적발생률과 사망률은 B형간염 바이러스 감염이 신생아 또는 유아일수록 증가한다(Lee, 1997). 대부분 수직감염으로 전파되는 경우가 많아 만성화가 높은 것이 특징이다(Beasley 등, 1977). 하지만 1985년에 B형간염 백신이 도입된 이후 소아에서 B형간염 보균자가 급격히 감소하고 있으나, 아직도 성인에서 만성 간질환 환자의 대부분을 만성 B형간염이 차지하고 있는 실정이다(Han과 Ahn, 2003).

간염의 경우 처음에는 aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) 증가가 나타난 후 HBs 항원, HBe 항원, DNA polymerase가 나타난다. HBe 항원, DNA polymerase는 4~6주간 지속되다가 소실된다. HBe 항원이 없어지기 전 HBe 항체가 나

타나게 되며 혈청전환(seroconversion)이 일어난다. HBe 항원은 2~3개월간 지속되다가 소실되고 AST, ALT의 수치도 낮아지게 되며 임상적으로도 증상이 없어진다. 한편, 최근 생활방식 및 식습관의 급격한 서구화는 전 세계적으로 당뇨병, 비만 등 대사성 질환의 급격한 증가를 일으키고 있다. 현대인의 건강을 위협하는 성인병 중 하나인 당뇨병은 발생 초기 특별한 자각증상이 없으며, 합병증 유발시 치유되기 어려운 질환으로 세계적인 주목을 받고 있다(Choi, 2011).

최근 우리나라도 급속한 경제발전이 수반되어 환경적 요인의 변화에 따라 1970년 1%를 시작으로 지난 30년간 당뇨병 환자는 6배 증가하여 20~79세 인구 기준 당뇨병 유병률이 7.7% (286만명)이며 점차적인 증가현상으로 OECD 회원국 중 가장 높은 수준을 나타낼 것으로 예상된다. 한국인에서 나타나는 제2형 당뇨병은 서구에 비해 비만형이 적고 비비만형이 다수를 차지하고 있을 뿐만 아니라 발병 전, 후로 상당한 체중 감소를 보이는 양상을 나타내는데 이는 서구와는 다소 상이한 특징을 가진다(Huh 등, 1987). 당뇨병의 지표로 주로 이용되는 검사로는 공복혈당(fasting glucose), 당화혈색소(HbA1c), C-peptide 측정이 있다. 공복혈당의 검사에는 여러 가지 방법이 있다. 공복 시 측정과 식후 2시간 측정 및 경구글루코

오스내성시험(oral glucose tolerance, OGTT) 등이 있다. 당화혈색소는 약 6주(4~8주)전의 혈당 평균치를 반영하고 하루하루의 혈당 변동에 관계가 없으며 운동, 음식 섭취에 영향을 받지 않는다. C-peptide는 호르몬 작용 등의 생리활성은 없으나 췌장의 β 세포는 인슐린 분비평가 및 당뇨병 감별 진단 시에 유용하다.

최근 B형간염 바이러스 감염이 비만과 인슐린 저항성과 관련이 있다는 보고가 있으며, B형과 C형간염에서 당뇨병이 발생한다는 연구도 있었으나 국내에서는 연구가 미흡한 실정이다. 우리나라에서 발병률이 높은 만성 B형간염자의 당대사 이상과 대사성질환을 알아보고자 한다. 당뇨병에서 많이 나타나는 인슐린 저항성은 만성 B형간염 환자에게서 위험요소로 작용할 수 있다. 따라서 췌장 β 세포의 인슐린 분비능을 알 수 있는 지표로 공복 시의 혈청 C-peptide 검사를 이용하여 정상인과 만성 B형간염 환자를 비교하였고, 이 결과를 토대로 만성 B형간염 환자에게서 인슐린 저항성과의 연관성을 규명하고자 실시하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 충청북도 보은군에 거주하며 H병원에서 2011년 12월에서 2012년 3월 사이에 원내의 내과에서 진료를 받았던 환자가 운에 본 연구에 참여하기를 동의했던 500명의 대상 중 제1형 및 제2형 당뇨병 판정을 받지 않고 당뇨약(당대사에 영향을 주는 약물)을 복용하지 않은 사람, 심혈관 질환 및 그에 따른 약(고지혈증)을 복용하지 않은 사람으로 남자 29명, 여자 21명 총 50명과 만성 B형간염 환자 남자 29명, 여자 21명으로 총 50명을 대상으로 이 실험을 실시하였다.

2. 연구 방법

연구대상자들은 총 8시간 이상 금식하고 검사 당일 안정을 취한 후 정완 정맥에서 약 6 cc (6 mL)의 혈액을 채취하였다.

1) 당뇨검사: 공복혈당(fasting glucose), 당화혈색소(HbA1c), C-peptide

공복혈당은 ERBA XL-300 (Trans asia, Mennheim, Germany)의 장비를 이용하여 glucose oxidase-peroxidase (GOD-POD) 법으로 측정하였다. Glucose는 변성광표소(mutarotase)에 의해 α 형이 모두 β 형으로 전환되고 산소의 존재하에 글루콘산(gluconic acid)으로 산화되는데 이때 H_2O 가 생성되고 이렇게 생성된 H_2O 에 과산화효소(peroxidase, POD)를 첨가하고 4-aminoantipyrine (4-AA)과 페놀을 섞어 산화된 4-AA와 페놀

의 축합물인 적색의 퀴논(quinone)을 비색하여 측정한다. 당화혈색소는 EASY A1C (Inforpia, Anyang, Korea)의 장비를 이용하여 boronate 친화 분석법을 이용하였다. Boronate는 당화혈색소의 cis-diol과 결합을 하며 반응시약과 혈액검체의 혼합물을 회전하여 이동시키고 boronate와 결합된 혈색소와 결합하지 않은 혈색소의 반사율을 측정하여 당화혈색소를 계산한다. 계산 방법은 혈액검체의 총 혈색소 농도에 대한 당화 혈색소 농도의 비율로 계산한다. C-peptide는 Roche E170 (Roche, Basel, Swiss)의 장비를 이용하여 ECLIA법(electrochemiluminescence immunoassay)으로 시행하였다. 검체 내의 항원에 biotin 결합항체와 화학발광물질인 ruthenium 유도체를 포함한 항체가 샌드위치 항체의 면역복합체를 이룬다. Biotin-streptavidin 반응을 통해 결합된 미세입자는 자력에 의해 전극에 붙게 되며, 결합하지 않은 물질은 세척하게 된다. 전극에 전류를 가하는 순간 화학발광이 유도되며 이 신호를 검출기로 측정한다. 보정을 통하여 구해진 기준치(cut off value)와 검체에서 측정된 신호를 이용해 계산된 지수값(index value)으로 결과를 판정하는 방법이다.

2) 혈중 간기능 검사: ALT (GPT), AST (GOT)

간기능 검사 ALT는 ERBA XL-300의 장비를 이용하여 NADH-Kinetic 분석법으로 측정하였다. L-alanine과 α -Ketoglutarate의 아미노기 전이를 촉매해 glutamate와 pyruvate를 생성하고, 생성된 pyruvate는 lactate dehydrogenase (LDH)에 의해 lactate로 전환되고, NADH는 NAD로 산화되어 측정한다. AST는 ERBA XL-300의 장비를 이용하여 NADH분석법으로 측정하였다. L-aspartic acid와 α -ketoglutaric acid의 아미노기 전이를 촉매하여 oxaloacetic acid와 L-glutamic acid를 생성하고 oxaloacetic acid는 LDH에 의해 L-malic acid로 전환되고, NADH는 NAD로 산화되어 측정한다.

3) 혈중 지질검사: 총콜레스테롤(total-cholesterol), 중성지방(triglyceride)

혈중지질검사 총콜레스테롤은 ERBA XL-300의 장비를 이용하여 cholesterol oxidase-peroxidase (CHOD-POD)법으로 측정하였다. 미생물인 Nocardia로부터 정제된 CHOD를 사용하며 촉매에 의해 생성된 H_2O 에 과산화효소를 공역시켜 발색시약인 4-AA을 페놀과 섞어 산화된 4-AA와 페놀의 축합물인 적색의 퀴논을 비색하여 측정한다. 중성지방은 ERBA XL-300의 장비를 이용하여 glycerol-3-phosphooxidase (GPO-POD)법으로 측정하였다. 중성지방은 지단백리파아제(lipoprotein lipase, LPL)에 의해 글리세롤과 지방산으로 분해되고 여기에서 생성된 글리세롤은

ATP의 존재하에 glucerol kinase (GK)의 촉매작용으로 glycerol-3-phosphate (G-3-P)이 된다. G-3-P는 GPO의 작용에 의해 산화되고 H₂O를 생성하며 여기에서 생성된 H₂O는 과산화효소의 촉매로 N,N'-dimethylmanisidine (N,N'-DMA)과 4-AA을 산화 촉합하여 적색의 퀴논을 생성하고 측정한다.

4) 혈중 신장검사: creatinine

신장기능검사 creatinine은 ERBA XL-300의 장비를 이용하여 Jaffe 법으로 측정하였다. creatinine은 알칼리용액의 picric acid와 반응하여 생성된 picric acid-cre 정색물을 가지고 비색 측정한다.

5) B형간염검사: HBs 항원(Antigen), HBs 항체(Antibody)

B형간염검사는 Mini VIDAS (Biomerieux, Lyon, France) 장비를 이용하여 효소형광법(enzyme linked fluorescent assay)으로 검사를 시행하였다. HBs 항원의 측정은 재조합된 항원에 결합된 항원이 alkaline phosphate가 결합된 strptavidine에 연결된다. 형광 기질인 4-methyl-umbelliferyl phosphate가 the solid phase receptacle (SPR)의 안으로 들어오고 결합된 면역 복합체의 양을 나타낸다.

HBs Ab의 측정은 재조합된 항체에 결합된 항원이 alkaline phosphate가 결합된 strptavidine에 연결된다. 형광 기질인 4-methyl-umbelliferyl phosphate가 SPR의 안으로 들어오고 결합된 면역 복합체의 양을 나타낸다.

6) 자료처리 및 분석

자료의 분석은 Windows용 SPSS version 18.0 (SPSS Institute, Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 변수는 평균±표준편차로 표시하였고, 대상자의 일반적 특성을 산출하고 두 집단별 측정항목 평균치 분석은 t-test를 사용하였다. 또한 HBs 항원의 수치에 따른 상관관계는 Pearson 상관관계로 분석하였다. 모든 통계 분석을 위한 유의수준(p)은 p<0.05로 설정하였다.

Table 1. Characteristics of normal and HBV subjects

	Normal (N=50)	HBV (N=50)
Age (years)	45.5±14.4	54.8±20.3
Sex (male/female)	29/21	29/21
ALT (IU/L)	21.9±10.3	56.8±50.7
AST (IU/L)	23.2±7.4	57.7±32.1

Mean±standard deviation.

결 과

1. 일반적인 특성

연구 대상자 100명을 대상으로 정상인과 만성 B형간염자로 분류하여 나이, 성별, ALT, AST를 각각 비교하여 분석하였다. 정상인과 만성 B형간염자의 평균연령은 정상인에서 45.5±14.4세이고, 만성 B형간염자에서 54.8±20.3세이다. 남자와 여자는 각각 29명과 21명으로 두 집단의 수는 동일하다. ALT는 정상인과 만성 B형간염자에서 각각 21.9±10.3 IU/L, 56.8±50.7 IU/L로 유의한 차이가 있다. AST는 정상인과 만성 B형간염자에서 각각 23.2±7.4 IU/L, 57.7±32.1 IU/L로 유의한 차이가 있다(Table 1). 정상인과 만성 B형간염자로 분류하여 공복혈당, 당화혈색소, C-peptide를 각각 비교하였다. 공복혈당은 정상인과 만성 B형간염자에서 각각 93.8±12.7 mg/dL, 120.0±16.8 mg/dL이고, 당화혈색소에서 각각 6.2±0.3%, 7.0±1.0%이며 C-peptide에서는 각각 1.2±0.4 ng/dL, 1.9±0.5 ng/dL로 당뇨지표검사인 세가지 검사 모두 정상인에 비하여 만성 B형 간염자에서 더 높은 수치로 유의한 차이가 있다(Table 2).

정상인과 만성 B형간염자로 분류하여 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine을 각각 비교하였다. 총콜레스테롤은 정상인과 만성 B형간염자에서 각각 220.2±45.7 mg/dL, 227.4±49.2 mg/dL이고, 중성지방 각각 151.3±40.3 mg/dL, 156.8±61.0 mg/dL이며 creatinine에서 각각 0.7±0.2 mg/dL, 0.8±0.2 mg/dL로 대사성 지표 검사인 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine에서 유의한 차이가 없다(Table 3).

2. 정상인과 만성 B형간염자의 상관분석

만성 B형간염자의 HBs 항원수치와 공복혈당, 당화혈색소, C-peptide, ALT, AST, 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine을 각각 상관분석하고 비교분석하였다. 간염 항원수치와 공복혈당과의 상관관계수는 r=0.006 (p=0.969)으로, 당화혈색소는 r=-0.033 (p=0.821)으로, C-peptide는 r=-0.231 (p=0.107)로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. ALT는 r=0.107 (p=0.460)이며, AST는 r=0.039 (p=0.790)으로 통계적으로 유의하지 않은

Table 2. Comparison of normal and HBV subjects in diabetes indicators

	Normal (N=50)	HBV (N=50)
Fasting glucose (mg/dL)	93.8±12.7	120.0±16.8
HbA1c (%)	6.2±0.3	7.0±1.0
C-peptide (ng/mL)	1.16±0.4	1.9±0.5

Mean±standard deviation.

Table 3. Comparison of normal and HBV subjects in metabolism indicators

	Normal (N=50)	HBV (N=50)
Total cholesterol (mg/dL)	220.2±45.7	227.4±49.2
Triglyceride (mg/dL)	151.3±40.3	15.68±61.0
Creatinine (mg/dL)	0.7±0.2	0.8±0.2

Mean±standard deviation, no statistical significance.

Table 4. Partial correlation coefficients of HBs Ag and indicators

	HBs Ag (+)	
Fasting glucose (mg/dL)	r	0.006
	p	0.969
HbA1c (%)	r	-0.033
	p	0.821
C-peptide (ng/mL)	r	-0.231
	p	0.107
ALT (GPT) (IU/L)	r	0.107
	p	0.460
AST (GOT) (IU/L)	r	0.039
	p	0.790
Total cholesterol (mg/dL)	r	-0.061
	p	0.673
Triglyceride (mg/dL)	r	0.059
	p	0.686
Creatinine (mg/dL)	r	-0.274
	p	0.054

No statistical significance.

상관관계를 나타내었다. 총콜레스테롤은 $r=-0.061$ ($p=0.673$)로 중성지방은 $r=0.059$ ($p=0.686$)로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. Creatinine은 $r=-0.274$ ($p=0.054$)로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. 간염 항원수치와 당뇨 지표검사, 간기능검사, 대사성질환지표검사와의 상관관계가 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다(Table 4).

만성 B형간염자를 남자와 여자로 나누어 HBs 항원수치와 공복혈당, 당화혈색소, C-peptide, ALT, AST, 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine을 각각 상관분석하고, 비교분석하였다. 남자에게서 간염 항원수치와 공복혈당과의 상관계수는 $r=0.004$ ($p=0.982$), 여자는 $r=-0.037$ ($p=0.874$)으로, 당화혈색소는 남자와 여자에게서 각각 $r=-0.070$ ($p=0.717$), $r=-0.067$ ($p=0.773$)으로, C-peptide는 남자와 여자에게서 각각 $r=-0.189$ ($p=0.326$), $r=-0.243$ ($p=0.289$)으로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. ALT는 남자에게서 $r=-0.238$ ($p=0.215$), 여자는 $r=-0.255$ ($p=0.265$)으로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. AST는 남자에게서 $r=-0.215$ ($p=0.262$) 여자는 $r=-0.518$ ($p=0.016$)으로 남자에게서는 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었지만, 여자에게서는 통계적으로 유의한 상

Table 5. Partial correlation coefficients of HBs Ag and indicators in sex

		HBs Ag (+)	
		Men	Women
Fasting glucose (mg/dL)	r	0.004	-0.037
	p	0.982	0.874
HbA1c (%)	r	0.070	-0.067
	p	0.717	0.773
C-peptide (ng/mL)	r	-0.189	-0.243
	p	0.326	0.289
ALT (GPT) (IU/L)	r	0.238	-0.255
	p	0.215	0.265
AST (GOT) (IU/L)	r	0.215	-0.518
	p	0.262	0.016*
Total cholesterol (mg/dL)	r	-0.047	-0.109
	p	0.807	0.638
Triglyceride (mg/dL)	r	0.215	-0.298
	p	0.262	0.189
Creatinine (mg/dL)	r	-0.237	-0.311
	p	0.216	0.170

* $p<0.05$.

관관계를 나타내었다. 총콜레스테롤은 남자에게서 $r=-0.047$ ($p=0.807$), 여자는 $r=-0.109$ ($p=0.638$)으로, 중성지방에서는 남자와 여자 각각 $r=-0.215$ ($p=0.262$), $r=-0.298$ ($p=0.189$)이며 creatinine에서는 남자와 여자 각각 $r=-0.237$ ($p=0.216$), $r=-0.311$ ($p=0.170$)으로 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다. 남자와 여자에게서 항원수치와 당뇨지표검사, 간기능검사, 대사성질환지표검사와의 상관관계가 통계적으로 유의하지 않은 상관관계를 나타내었다(Table 5).

3. 정상인과 만성 B형간염자의 평균비교분석

정상인과 만성 B형간염자로 분류하여 공복혈당, 당화혈색소, C-peptide, ALT, AST, 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine을 평균비교 분석하였다. 정상인과 만성 B형간염자에서 공복혈당은 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량 $t=-8.766$ ($p<0.000$)이고, 당화혈색소에서는 $t=-4.584$ ($p<0.000$)이며 C-peptide에서는 $t=-7.634$ ($p<0.000$), ALT에서는 $t=-4.767$ ($p<0.000$), AST에서는 $t=-7.393$ ($p<0.000$)으로 통계적으로 정상인과 만성 B형간염자에서 ALT와 AST의 평균이 유의한 차이가 있게 나타났다. 총콜레스테롤과 중성지방에서는 각각 $t=-0.760$ ($p=0.449$), $t=-0.536$ ($p=0.593$)으로, creatinine에서는 $t=-1.310$ ($p=0.193$)으로 통계적으로 정상인과 만성 B형간염자에게서 평균이 유의한 차이가 없게 나타났다. 당뇨지표검사 및 간기능검사에서는 정상인과 만성 B형간염자에게서 평균이 유의한 차이를 나타내었고, 대사성질환 지표검사에서는 정상인과 만성 B형간염자에게서 평균이

유의한 차이가 없게 나타났다(Table 6). 정상인과 만성 B형간염자에서 남자와 여자로 나누어 공복혈당, 당화혈색소, C-peptide, ALT, AST, 총콜레스테롤, 중성지방, creatinine을 평균비교분석하였다. 공복혈당과 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량은 남자와 여자에게서 각각 $t=-5.841$ ($p<0.000$), $t=-7.156$ ($p<0.000$)으로, 당화혈색소와의 평균 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량은 각각 $t=-5.188$ ($p<0.000$), $t=-2.156$ ($p=0.042$)으로, C-peptide와 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량은 남자와 여자에게서 각각 $t=-5.184$ ($p<0.000$), $t=-5.674$ ($p<0.000$)으로, 당뇨지표검사에서는 통계적으로 두 집단의 평균이 유의한 차이가 있다. ALT와 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량은 남자와 여자에게서 각각 $t=-3.803$ ($p=0.001$), $t=-4.643$ ($p<0.000$)이고, AST는 각각 $t=-6.247$ ($p<0.000$), $t=-5.849$ ($p<0.000$)으로 남자와 여자모두 ALT와 AST의 평균이 유의한 차이가 있다. 총콜레스테롤과 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 검정 통계량은 남자와 여자에게서 각각 $t=-0.588$ ($p=0.559$), $t=-0.475$ ($p=0.637$)이고 중성지방에서는 각각 $t=-0.518$ ($p=0.606$), $t=-0.246$ ($p=0.807$)으로, creatinine과 평균의 동일성에 대한 t검정 결과 남자와 여자에게서 각각 $t=-0.934$ ($p<0.354$), $t=-0.899$ ($p<0.374$)으로 통계적으로 남자와 여자의 평균이 차이가 없다. 대사성지표검사에서는 통계적으로 두 집단의 평균이 유의한 차이가 없다(Table 7).

고 찰

HBV는 1976년 Blumberg에 의해 발견된 이후 세계적으로 가장 높은 감염률로 인류에 피해를 주고 있는 바이러스 중의 하나이다(Kim, 2010). 만성 B형간염자의 HBs 항원수치에 따른 당뇨지표검사, 간기능 검사, 대사성질환지표검사와의 상관관계에서는 유의한 차이가 없었다. 하지만 만성 B형간염자를 남자와 여자로 나누어 상관관계를 보았을때 여자에게서 AST ($p=0.016$)에서만 유의한 차이가 나타났으며, 나머지 검사에서는 유의한 차이가 없었다. 이는 만성 B형간염자들이 활동성/비활동성을 알 수가 없었다. 하지만 감염의 수치가 비슷하게 나타나고 항원의 수치로 보아 활동성일 가능성이 있다. 이처럼 HBs 항원수치에 따른 AST의 상관관계가 여자에게서만 나타난 것은 연구 대상자의 수가 작아 유의한 차이가 있는 것을 단정 짓기가 어렵다. 평균비교분석에서 정상인에 비하여 만성 B형간염자들이 당뇨지표검사인 공복혈당*과 당화혈색소*와 C-peptide*에서 유의한 차이가 있다. 간기능 검사인 ALT*와 AST*의 결과 정상인에 비하여 만성 B형간염자들에게서 유의한 차이가 있다. 또한 정상인과 만성 B형간염자를 남자와 여자로 나누어 비교하였을때 공복혈당은 남자*와 여자*의 평균이 유의한 차이가 있고, 당화혈색소의 남자*와 여자*의 평균이 유의한 차이가 있으며 C-peptide의 남자*와 여자*도 평균이 유의한 차이가 있다. ALT의 경우에서도 남자*와 여자*도 유의한 차이가 있고, AST도 남자*와 여자*의 평균이 유의한 차이가 있다. 나머지 검사에서는 남자와 여자에게서도 유의한 차이가 없었다(* $p<0.001$).

Lee (1997)의 연구에 따르면 만성 B형간염자의 남자와 여자 모

Table 6. Average comparison of normal and HBV subjects in diagnostic markers

Fasting glucose (mg/dL)	t	-8.766	
	p	0.000*	
HbA1c (%)	t	-4.584	
	p	0.000*	
C-peptide (ng/mL)	t	-7.634	
	p	0.000*	
ALT (GPT) (IU/L)	t	-4.767	
	p	0.000*	
AST (GOT) (IU/L)	r	-7.393	
	p	0.000*	
Total cholesterol (mg/dL)	t	-0.760	
	p	0.449	
Triglyceride (mg/dL)	t	-0.536	
	p	0.593	
Creatinine (mg/dL)	t	-1.310	
	p	0.193	

* $p<0.001$.

Table 7. Average comparison of normal and HBV subjects in men and women

		Men	Women
Fasting glucose (mg/dL)	t	-5.841	-7.156
	p	0.000*	0.000*
HbA1c (%)	t	-5.188	-2.156
	p	0.000*	0.042*
C-peptide (ng/mL)	t	-5.184	-5.674
	p	0.000*	0.000*
ALT (GPT) (IU/L)	t	-3.803	-4.643
	p	0.001*	0.000*
AST (GOT) (IU/L)	t	-6.247	-5.849
	p	0.000*	0.000*
Total cholesterol (mg/dL)	t	-0.588	-0.475
	p	0.559	0.637
Triglyceride (mg/dL)	t	-0.518	-0.246
	p	0.606	0.807
Creatinine (mg/dL)	t	-0.934	-0.899
	p	0.354	0.374

* $p<0.001$.

두 인슐린 농도와 HOMA지수가 유의하게 높았다. 대사증후군의 유병률은 정상인이 13.7%, 만성 B형간염자가 17.9%로 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 또한 인슐린 저항성 유무에 대한 만성 B형간염의 교정 교차곱비는 HOMA index에서 1.534 (신뢰구간: 1.158-2.031)이고, QUICKI criteria에서 1.566 (신뢰구간: 1.124-2.182)으로 통계적으로 유의하였다. 따라서 만성 B형간염은 인슐린 저항성과 유의한 연관성이 있다. 또한 Park (2009)의 연구에 따르면 인슐린 농도($p=0.004$)와 HOMA-IR ($p=0.028$)은 만성 B형간염자에서 정상인에 비하여 유의한 차이가 있었다. 위의 연구들처럼 본 연구에서도 만성 B형간염은 인슐린 저항성과 유의한 연관성이 있다. 다만 선행 연구와는 달리 인슐린 농도와 HOMA-IR을 사용하지 않고, 만성 B형간염환자에게서 C-peptide 농도가 인슐린 농도보다 인슐린 분비를 잘 반영한다고 여겨지고 있기 때문에 (Polonsky와 Rubenstein, 1986) C-peptide를 사용하였다. 또한 당화혈색소는 운동이나 나이 등에 영향을 받지 않기 때문에 당화혈색소를 사용하였다. 대사성질환지표 검사에서는 정상인과 만성 B형간염자에서 유의한 차이가 없었다. 이는 대사성질환을 측정하는 검사 항목이 부족하고 연구 대상자가 대사성질환이 나타나는 시기인 50대 후반을 대상으로 하였기 때문에 큰 차이를 볼 수 없다. 또한 연구 대상자의 수가 작아 남자와 여자의 차이를 볼 수가 없다.

알려진 바는 없지만 HBV에 의해 발현되는 여러 단백질 중에서, HBx는 바이러스의 초기감염, 유전자 복제 및 다양한 간질환 유발 등에 결정적인 역할을 하는 다기능 단백질로 보고되고 있다 (Feitelson과 Duan, 1997; Arbuthnot 등, 2000; Diao 등, 2001; Bouchard와 Schneider, 2004). 지금까지 HBx의 기능에 대한 수많은 연구가 있었음에도 불구하고, 아직까지 간손상이나 간암 등에 있어서 HBx의 정확한 기능은 잘 알려지지 않은 상태이다.

HBx가 세포사멸을 유도할 수 있음은 명백하지만, 이렇게 유도된 세포사멸이 간세포암의 발생과 직접적으로 연관이 있는지 없는지에 대해서는 여전히 논란이 많다(Chisari 등, 1989). 이러한 HBx에 의한 세포사멸과 세포사멸 억제 기능이 HBV의 감염 및 간질환 유발에 있어 어떠한 영향을 주는지는 밝혀야 할 과제다. Kim (2010)의 연구에서와 같이 HBx의 발현 양속주 세포의 사이토카인이나 조절 단백질 등의 차이, 또는 지금까지 알려지지 않은 새로운 기전 등에 기인할 것으로 생각한다. HBx 단백질이 발현될 때, insulin receptor substrate 1 (IRS1)의 발현이 단백질 수준에서 감소되며, 프로테아좀 저해제를 처리하였을 때, 발현이 다시 회복되었다. 또한, HBx 단백질은 IRS1의 분해를 유도하는 suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)의 발현을 증가시켰다. HBx 단백질은 전사 수준에서 SOCS3의 발현을 증가시켰으며, CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBP α), signal transducer and

activation of transcription 3 (STAT3)와 상호작용을 통해, SOCS3의 전사활성을 증가시켰다. 이에 따라, HBx 단백질은 인슐린 신호전달 과정을 저해하며, 당 신생과정을 조절하는 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)와 glucose-6-phosphatase (G6Pase)의 발현을 유도하였다. 이상의 결과는 HBx 단백질이 지방간의 유도 및 인슐린 신호전달 과정의 저해를 통해, 간 대사과정의 비정상적인 조절을 유도함을 제시하고 있다(Hoefs 등, 1980; Dejean 등, 1984). 또한 만성 B형간염 환자에서 췌장의 자극 시에 HBV가 췌장액으로 배출되고, 췌장의 선방세포 등에서도 발견된다는 점에서 HBV가 인슐린 경로에 영향을 끼친다고 생각이 된다.

우리나라에서 식생활 및 생활습관의 서구화로 인해 인슐린 저항성이 증가할 때 제2형 당뇨병의 발병이 급증하는 것은 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼 인슐린 분비를 촉진시키지 못하기 때문이다. 이는 만성 B형간염자가 정상인에 비하여 제2형 당뇨병의 발병률이 높은 이유가 될 수 있다. 따라서 대부분의 만성 B형간염자에게서 인슐린 저항성이 있다고 생각된다. 이러한 연구는 만성 간염 환자에서 이미 인슐린 저항성이 있다고 한 Kingston 등(1984)의 보고와 일치한다. 만성 B형간염환자에서의 인슐린 저항성의 원인은 확실하게 밝혀져 있지 않으나 간 손상에 따른 고인슐린혈증이나 기타 호르몬 균형의 이상 등이 제기되고 있다(Bratusch-Marrain 등, 1982; Ferrannini 등, 1983; Bonora 등, 1984; Kim 등, 1986; Del Prato 등, 1987). 당뇨병환자의 인슐린분비능은 주로 C-peptide를 통해 예상된다. 만성 간질환에서 혈중 C-peptide 농도가 인슐린 농도보다 인슐린 분비를 잘 반영한다고 여겨지기 때문이다(Polonsky와 Rubenstein, 1986). C-peptide는 췌장에서 인슐린과 같은 양이 분비되며, 인슐린과 달리 간에서의 통과가 거의 없고 정상적인 생리적인 조건에서 C-peptide의 평균 제거율이 일정하다(Polonsky 등, 1983; Polonsky 등, 1984; Polonsky 등, 1986). 공복시 혈중 인슐린 농도가 높은 것은 간 실질 손상에 의한 인슐린 대사의 감소 때문으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫 번째, 실제 상대적으로 장기간 HBV에 노출되었을 HBs 항원이 양성인 만성 B형간염자에 대해서는 그 수가 너무 적어 유의성을 확인할 수 없었다. 두 번째, 병원 내 환자를 대조군으로 정하는 경우에는 여러 선택 편향들이 존재하게 되고 이번 연구도 이러한 선택 편향에 의한 오류가 있을 수 있으므로 해석에 제한점이 있다. 세 번째, HbC 항체를 HBs 항원과 함께 측정하고 HBV DNA를 포함한 잘 짜여진 전향적 환자 대조군 연구가 더 이루어져야 할 것이다. 네 번째, 대상 환자의 수가 작았기 때문에 각군간의 혈당의 차이를 관찰하기에 어려움이 있었을 것이다. 다섯 번째, 이러한 반응성은 개인별로 다르게 나타나 이후 혈당 조절이 각기 다르게 나타났을 가능성이 있다. 또한 동일한 조건에서 표준화된

식사 후에 식후 검사를 하였다면 좀 더 정확한 검사가 되었을 것이다. 마지막으로 Albarrak 등(2002)의 연구에서처럼 글루카곤 자극 검사나 식사 자극검사 등을 사용하지 않았기 때문에 인슐린 분비 기능에 대한 정확한 평가가 어려웠다. 본 연구결과에서 B형간염과 당뇨병과의 유의한 수준에서 상관관계가 있는 것으로 나타났지만 HBe 항원, HBc 항체, HBV DNA polymerase와 HOMA IR, 인슐린 등 B형간염에 대한 인자들에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 하지만 본 연구를 통하여 정상인에 비하여 당뇨병으로의 이행 확률이 큰 만성 B형간염자의 당뇨병 진단 및 치료에 기초가 될 것이다.

참고문헌

- Albarrak AI, Luzio SD, Chassin IJ, Playle RA, Owens DR, Hovorka R. Associations of glucose control with insulin sensitivity and pancreatic beta-cell responsiveness in newly presenting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87:198-203.
- Arbutnot P, Capovilla A, Kew M. Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: effects on apoptosis, DNA repair, mitogen-activated protein kinase and JAK/STAT pathways. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000, 15:357-368.
- Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977, 105:94-98.
- Bonora E, Orioli S, Coscelli C, Buzzelli G, Gentilini P, Butturini U. Possible roles of insulin, glucagon, growth hormone and free fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance of subjects with chronic liver diseases. *Acta Diabetol Lat.* 1984, 21:241-250.
- Bouchard MJ, Schneider RJ. The enigmatic X gene of Hepatitis B virus. *J Virol.* 2004, 78:12725-12734.
- Bratusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982, 55:973-982.
- Chisari FV, Klopchin K, Moriyama T, Pasquinelli C, Dunsford HA, Sell S, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell.* 1989, 59:1145-1156.
- Choi PB. Effect of long-term regular exercise and drug therapy on diabetes indicators, lipid profiles, and bone mineral density in patients with type II diabetes mellitus. *Korean J Phys Edu.* 2011, 50: 513-522.
- Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol.* 1984, 65(pt 3):651-655.
- Del Prato S, Castellino P, Simonson DC, DeFronzo RA. Hyperglucagonemia and insulin mediated glucose metabolism. *J Clin Invest.* 1987, 79:547-556.
- Diao J, Garces R, Richardson CD. X protein of Hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during the course of viral infections and hepatocarcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001, 12:189-205.
- Feitelson MA, Duan LX. Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol.* 1997, 150:1141-1157.
- Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest.* 1983, 72:1737-1747.
- Han KH, Ahn SH. The perspective of new antiviral agents for hepatitis B virus. *Korean J Hepatol.* 2003, 9(Suppl 2):20-26.
- Hoefs JC, Renner IG, Askhcavai M, Redeker AG. Hepatitis B surface antigen in pancreatic and biliary secretions. *Gastroenterology.* 1980, 79:191-194.
- Huh KB, Kim HM, Lim SK, Lee EJ, Kim DY, Kim KR, et al. Atypical diabetes in Koreans. *Korean J Int Med.* 1987, 33:762-770.
- Kim JR, Lee HK, Min HK, Lim SH, Choi SJ. Mechanism of glucose intolerance in chronic liver disease-role of glucagon and free fatty acid. *Diabetes Metab J.* 1986, 10:173-179.
- Kim KH. Pro-apoptotic function of hepatitis B virus X protein. *Korean J Hepato.* 2010, 16:112-122.
- Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984, 87:688-694.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997, 337: 1733-1745.
- Park SH. Insulin resistance is not associated with histologic severity in nondiabetic, noncirrhotic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2009, 104:1135-1139.
- Polonsky K, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneidder M, Schwartz T, et al. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest.* 1983, 72: 1114-1123.
- Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetes patients. *J Clin Invest.* 1986, 77:98-105.
- Polonsky KS, Pugh W, Jaspan JB, Cohen DM, Karrison T, Tager HS, et al. C-peptide and insulin secretion. Relationship between peripheral concentrations of C-peptide and insulin and their secretion rates in the dog. *J Clin Invest.* 1984, 74:1821-1829.
- Polonsky KS, Rubenstein AH. Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes/cMetabolism Reviews.* 1986, 2:315-329.