한국산학기술학회논문지
Vol. 11, No. 6 pp. 2093-2098, 2010

지방간 및 대사 인자들과 말초혈액 백혈구의 사립체 DNA copy 수와의 연관성

권길영[1], 전대원[2*]
[1]을지병원 가정의학과, [2]한양대학교병원 소화기내과

Relationship Between Mitochondrial DNA Copy Number, Metabolic Abnormalities and Hepatic Steatosis

Kil-Young Kwon[1] and Dae-Won Jun[2*]
[1]**Department of Family Medicine, Eulji General Hospital, Seoul**
[2]**Department of Internal Medicine, Hanyang University hospital, Seoul**

요 약 지방간은 대사증후군의 한 형태로 인슐린저항성이 중요한 역할을 한다. 본 연구는 당뇨 및 대사 인자들과 연관성이 있는 것으로 알려진 말초혈액의 사립체 DNA (mtDNA) copy 수와 지방간 및 인슐린저항성 관련 인자와의 연관성을 알아보고자 하였다. 지방간 진단을 위해 음주력 설문과 복부 초음파 검사를 시행하였으며 실시간 중합효소 연쇄반응을 이용하여 말초혈액의 백혈구에서 mtDNA copy 수를 측정하였다. 총 445 명의 대상자 중 지방간이 있는 군(fatty liver group)은 148 명이고 정상군은 297 명이었다. 지방간이 있는 군에서 정상군에 비해 mtDNA copy수가 유의하게 낮았다. 비알콜성 지방간과 알코올성 지방간 모두 지방간이 있는 군에서 말초혈액 mtDNA copy 수가 낮았다. 말초혈액의 mtDNA copy 수는 ALT, AST, γ -GTP, 체질량지수, 허리둘레, 이완기혈압, 유리지방산 수치와 역의 상관관계를 보였다. 말초혈액에서의 mtDNA copy 수는 지방간 여부 및 인슐린저항성 관련 대사 인자들과 높은 연관성이 있었다.

Abstract Insulin resistance plays a central role in fatty liver, a part of the metabolic syndrome. This study examined the relationship between fatty liver, metabolic abnormalities and mitochondrial DNA [mtDNA] copy number in peripheral blood that is correlated with diabetes or metabolic markers. Fatty liver was assessed by questionnaire on alcohol consumption and abdominal ultrasonography. MtDNA copy number in peripheral leukocytes was measured by a real-time quantitative polymerase chain reaction [PCR]. Among 445 subjects, 148 subjects had hepatic steatosis and 297 were controls. mtDNA copy number was significantly lower in fatty liver group in comparison with that of normal finding group. This result is similar in both groups, alcoholic or non-alcoholic fatty liver group. MtDNA copy number was inversely correlated with alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], gamma-glutamyltransferase [γ -GTP], body mass index [BMI], waist circumference, diastolic blood pressure, and free fatty acid. MtDNA copy number in peripheral leukocytes was associated with fatty liver and insulin resistance related factors.

Key Words : Mitochondrial DNA copy number, Fatty liver, Metabolic abnormalities

1. 서론

지방간은 유전이나 환경적 요인 뿐 아니라 여러 대사성 질환과도 연관성을 보이는 질병으로 세계적으로 높은 유병률을 보인다. 그 중에서도 비알콜성 지방간은 심혈관계 질환 및 당뇨병의 독립적인 위험인자인 대사증후군의

이 논문은 2007년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.
*교신저자 : 전대원(noshin@hanyang.ac.kr)
접수일 10년 05월 16일 수정일 (1차 10년 05월 24일, 2차 10년 06월 02일) 게재확정일 10년 06월 18일

간 발현 형태로 알려져 있다. 대사증후군과 지방간의 연관성은 인슐린저항성으로 설명할 수 있다[1]. 선행 연구에서 사립체는 지방간 및 인슐린저항성의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다[2]. 지속적인 유리 라디칼에 의한 mtDNA의 손상으로 인한 세포사멸은 설득력 있는 지방간 발생의 기전으로 고려되고 있다. 사립체는 고유의 DNA를 가지고 있다. 그러나 핵의 DNA와는 달리 히스톤 단백으로 으로 인한 보호 작용이 없어 쉽게 유리 라디칼에 의하여 손상되는 것으로 알려져 있다.

최근 노화 진행에 따라 당뇨, 심혈관 질환 등의 대사관련 질환들이 증가하는 것은 대사증후군의 근본 기전인 인슐린저항성은 유리 라디칼에 의한 mtDNA 손상과 연관성이 있다고 알려져 있다. 최근 연구에서 말초혈액에서의 mtDNA copy 수가 인슐린저항성과 밀접한 관련이 있다는 연구결과가 보고되었다[3]. 일반적으로 사립체 기능 및 구조적 이상 유무를 판단하기 위하여서는 근육조직을 적출하여 검사를 시행하게 된다. 그러나 임상에서 근육조직을 적출하는 것은 수술적인 시술을 필요하게 되어 현실적인 어려움이 있다. 최근 연구에서 말초혈액의 mtDNA를 측정하여 말초혈액에서 mtDNA의 변화가 인슐린저항성 및 당뇨의 발생과의 연관성이 제시되었다. 당뇨병 환자에서 말초혈액 mtDNA copy 수가 감소되어 있고, 이런 mtDNA copy 수의 감소는 당뇨병이 발병하기 전부터 관찰되었다. 말초혈액 mtDNA copy 수와 euglycemic clamp 중의 지방 산화는 양의 상관관계를 보인다는 연구 결과들은 말초혈액 mtDNA copy 수와 당뇨 및 인슐린저항성과의 연관성을 시사하는 소견이다[3-7]. 그러나 아직 말초혈액의 mtDNA copy 수와 지방간을 포함한 대사증후군에 관련된 인슐린저항성 인자들 간의 연관성에 대한 연구는 부족한 현실이다. 본 연구는 말초 백혈구에서의 mtDNA copy 수와 지방간 및 인슐린저항성 관련 인자와의 연관성을 알아보고자 하였다.

2. 방법

2.1 연구 대상 및 정의

단일 병원 건강검진센터에 검진을 목적으로 방문한 환자 중 본 연구에 동의한 수검자를 대상으로 하였다. 총 600 명의 대상 중 18 세 이상 70 세 이하의 성인으로 B형 혹은 C형 간염과 같은 감염성 질환이 있거나 갑상선 질환, 당뇨병 진단, 혈액 검사에서 당화혈색소[HbA1c] 수치 6.5% 이상, 공복혈당이 126 mg/dl 이상인 경우는 제외하였다. 최근 3개월 내 한약, HMG CoA reductase 억제제, 비타민을 복용했거나 3개월 이상 혈청 크레아티닌이 상승되어 있는 경우도 제외하였다. 남자는 한 주당 140 g 이하, 여자는 주당 70 g 이하의 알코올을 섭취하는 환자 중 복부 초음파에서 우측 신장 피질에 비교한 간실질 내 에코의 증가, 간 내 혈관의 불분명함 등의 소견이 있을 때 비알콜성 지방간으로 진단하였다. 모든 대상자에게 서면동의서를 받았으며 기관 윤리위원회의 심의를 거쳤다.

2.2 신체검사 및 혈액검사

혈액 검사는 12 시간 공복 후에 시행하였다. 모든 환자에서 혈구검사, 생화학검사, 지질검사, 간염바이러스 검사를 시행하였다. 공복혈당은 혈당 산화 방법을 이용하였으며, 총콜레스테롤을 포함한 혈중 지질 검사는 효소분광법을 이용하여 측정하였다 [Hitachi-747; Hitachi, Tokyo, Japan]. 혈청 인슐린 농도는 chemiluminescent 방법을 이용하였다 [Immulite 2000, Diagnostic Products Corp., LosAngeles, CA;CV,< 7%]. 인슐린저항성을 평가하기 위하여 Homeostasis Model Assessment [HOMA] of insulin resistance index 를 이용하여 계산하였으며 계산식은 다음과 같다 [공복 혈당 (mmol/L) x 공복 인슐린 농도 (uU/mL)/22.5]. 체계화된 설문지를 이용하여 대상군의 음주력 및 과거력, 가족력을 평가하였다.

2.3 말초혈액의 사립체 DNA 측정

말초혈액에서 사립체 DNA content의 측정은 기존의 연구방법을 따랐으며 요약하면 아래와 같다[8]. 말초 정맥혈을 5 ml 채취하여 EDTA tube에 담고 즉시 -80°C에 냉동 보관하였다. 실온에서 원심분리를 시행한 후 QIAmp DNA Mini Kit[QIAGEN, Co., Ltd, Düsseldorf, Germany]를 이용하여 DNA를 추출하였고 실시간 [real-time] PCR을 이용하여 말초혈액 백혈구의 mtDNA copy 수를 측정하였다. GAPDH와 mtDNA에 대한 표식자(probe)를 제작하고 5’ 말단과 3’ 말단에 각각 5-carboxyfluorescein [FAM] reporter와 6-carboxy-tetramethyl-rhodamine [TAMRA] quencher로 표지하였다. mtDNA에 대하여 PCR을 시행하였으며 PCR 혼합물은 총 15 μl로 TaqMan Universal PCR Master Mix [ABI, USA] 7.5 μl, primer forward (5 pmol/ml) 1.5 μl, primer reverse (5 pmol/ml) 1.5 μl, probe(1 pmol/μl) 1.5 μl, distilled water 0.5 μl, DNA 2.5 μl로 구성되었다. PCR은 ABI 7500 Real-Time PCR System을 이용하였고 증폭환경은 50°C에서 2 분, 95°C에서 10 분간 1 회 그리고 95°C에서 15 초, 60°C에서 1 분간 40 회 반복하였다. 사립체 DNA copy 수의 정량적 분석을 위하여

Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [GAPDH]의 증폭을 이용한 비교분석을 시행하였다. 사용된 primer 및 probe는 다음과 같다. GAPDH forward primer; CCA GGT GGT CTC CTC TGA CTT C, GAPDH reverse primer; GTG GTC GTT GAG GGC AAT G, mitochondria forward primer; CCA GCG TCT CGC AAT GCT, mitochondria reverse primer; CTC CAT GCA TTT GGT ATT TTC G, mitochondria probe; FAM - TCG CGT GCA CAC CCC CCA - TAMRA, GAPDH probe; FAM - ACA GCG ACA CCC ACT CCT CCA CCT T - TAMRA.

2.4 통계적 분석

지방간 유무에 따른 일반적인 특성 비교는 t-test를 하였다. 임상소견과 간기능 수치로 본 간질환 분류에 대한 mtDNA copy 수는 1-way ANOVA test를 시행하였고, 사후분석은 Duncan을 이용하였다. 말초혈액의 mtDNA copy 수와 생화학적 지표와의 연관성은 상관분석을 이용하였다. 통계적 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

3. 결과

3.1 일반적 특성

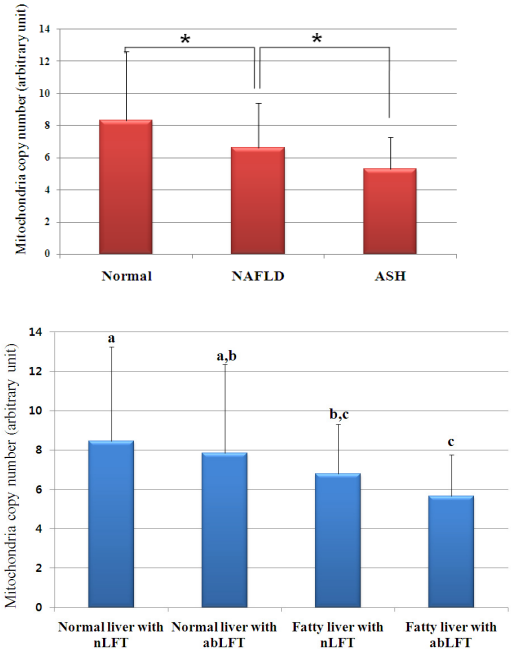
정확한 음주력의 평가가 이루어지고 복부초음파 검사를 받은 445 명을 대상으로 분석하였다. 지방간이 있는 군과 정상군을 분류하여 평균을 본 결과 정상군에 비해 지방간이 있는 군에서 mtDNA copy 수가 유의하게 낮았다. 지방간이 있는 군에서 알코올 섭취량이 의미 있게 높았으며 인슐린저항성과 연관성이 있는 체질량지수, 허리둘레, 수축기 및 이완기 혈압, AST, ALT, ɣ-GTP, 유리지방산, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 아포지단백 B, 공복혈당, 당화혈색소, HOMA-IR, 공복 인슐린 농도도 유의하게 높은 수치를 보였다[표 1].

[표 1] 지방간 유무에 따른 일반적 특성

	지방간 (n=148)	정상 (n=297)	*p
나이 (yr)	46.7±10.7	44.7±12.4	0.086
mtDNA copy	6.08±3.37	8.30±5.43	<0.001
주당알콜양 (g/week)	134.9±192.6	97.4±149.5	0.039
체질량지수 (kg/m^2)	25.7±2.99	22.6±2.71	<0.001
허리둘레 (cm)	86.9±7.99	77.7±8.38	<0.001
수축기혈압 (mmHg)	124.8±15.3	118.8±13.1	<0.001
이완기혈압 (mmHg)	75.7±9.75	71.0±10.21	<0.001
AST (IU/L)	30.6±15.3	23.0±6.82	<0.001
ALT (IU/L)	40.8±31.7	21.2±13.2	<0.001
r-GTP (IU/L)	48.8±39.8	31.4±33.2	<0.001
유리지방산 (mg/dL)	778.6±309.0	621.1±243.3	<0.001
총콜레스테롤 (mg/dL)	192.0±34.6	182.7±32.6	0.006
중성지방(mg/dL)	182.9±127.0	109.9±68.1	<0.001
고밀도지단백콜레스테롤(mg/dL)	45.9±10.23	53.45±12.6	<0.001
저밀도지단백콜레스테롤(mg/dL)	114.7±29.7	106.8±29.0	0.008
아포지단백 B(mg/dL)	95.9±19.9	83.4±20.3	<0.001
공복혈당 (mg/dL)	92.9±10.5	89.1±10.1	<0.001
당화혈색소(%)	5.44±0.48	5.36±0.36	0.038
HOMA	5.20±3.66	3.04±2.43	<0.001
인슐린 (μU/ml)	5.49±3.63	3.34±2.53	<0.001

Significant at *P < 0.05 by the Student t-test.

3.2 지방간 여부 및 간 염증 수치에 따른 말초혈액 mtDNA copy 수와의 연관성



* Significant at P<0.05 by the ANOVA and Duncan test (a,b,c each character showed each group containing same character did not differ according to post-hoc test). nLFT, normal liver function test; abLFT, abnormal liver chemistry; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; ASH, alcoholic steatohepaititis

[그림 1] 지방간의 원인과 간기능 상태에 따른 말초혈액 mtDNA copy 수의 변화

[표 2] 간질환 상태에 따른 mtDNA copy 수 및 생화학적 지표 분석

	Normal liver echo without drinking (n = 216)	Non-alcoholic fatty liver disease (n = 89)	Alcoholic fatty liver disease (n = 59)	Normal liver echo with drinking (n = 81)	P*
Age (yr)	44.9 ± 0.5[a]	48.8 ± 1.0[b]	42.4 ± 1.3[a]	44.0 ± 0.5[a]	0.004
Total body fat amount	16.4 ± 0.6[a,b]	18.6 ± 0.4[b,c]	20.5 ± 1.6[c]	14.1 ± 3.6[a]	<0.001
Body fat (%)	26.8 ± 0.4[b,c]	27.1 ± 0.6[c]	24.8 ± 0.5[b]	21.5 ± 0.2[a]	<0.001
Body mass index (kg/m^2)	22.6 ± 0.1[a]	25.4 ± 0.2[b]	26.2 ± 0.2[b]	22.8 ± 0.2[a]	<0.001
Waist circumference (cm)	76.6 ± 0.5[a]	85.8 ± 0.7[c]	89.1 ± 1.1[d]	80.7 ± 0.8[b]	<0.001
r-GTP (IU/L)	22.7 ± 16.7[a]	36.0 ± 29.8[b]	68.4 ± 44.1[d]	55.6 ± 53.9[c]	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	97.5 ± 3.5[a]	154.1 ± 8.8[b]	223.7 ± 21.5[c]	139.9 ±9.3[b]	0.014
FFA (mg/dL)	594.2 ± 14.0[a]	724.7 ± 33.6[b]	848.3± 45.0[c]	689.0 ± 13.2[a,b]	<0.001
CRP	0.15 ± 0.02	0.21 ± 0.08	0.14 ± 0.05	0.13 ± 0.02	0.524
Glucose (mg/dL)	88.24 ± 0.6[a]	92.6 ± 1.4[b]	93.4 ± 1.5[b]	91.6 ± 1.2[a,b]	<0.001
Insulin (μU/ml)	3.40 ± 0.1[a]	5.24 ± 0.5[b]	6.22 ± 0.5[b]	3.37 ± 0.2[a]	<0.001
HOMA	3.06 ± 0.1[a]	4.94 ± 0.3[b]	5.97 ± 0.5[b]	3.17 ± 0.2[a]	<0.001
mtDNA copy	8.15 ± 0.01[b,c]	6.63 ± 0.07[a,b]	5.28 ± 0.08[a]	8.7 ± 0.06[c]	<0.001

*Significant at $P < 0.05$ by ANOVA and Duncan test (a,b,c each character showed each group containing same character did not differ according to post-hoc test). Values are expressed as mean ± SE. FFA, free fatty acid; CRP, C-reactive protein; HOMA, homeostatic model assessment; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; mtDNA, peripheral blood mitochondrial copy number.

3.2 지방간 여부 및 간 염증 수치에 따른 말초혈액 mtDNA copy 수와의 연관성

초음파상 지방간 소견이 관찰되는 경우 비알콜성지방간과 알코올성 지방간 모두 정상 간초음파를 보이는 경우보다 말초혈액 mtDNA copy 수가 낮았다. 알코올에 의한 알코올성 지방간의 경우 비알콜성 지방간의 경우보다 mtDNA copy 수가 의미 있게 낮았다(8.32 vs. 6.63 vs. 5.28, p<0.05). 지방간의 상태와 함께 간 염증 수치를 고려하여 평가하였을 때 간 염증 수치[ALT 또는 AST]가 40 IU 이상인 경우 말초혈액의 mtDNA copy 수가 낮은 경향을 보였다. 이는 지방간 여부를 함께 고려해도 차이가 없었다[그림 1].

3.3 음주 여부에 따른 말초혈액 mtDNA copy 수와의 연관성

말초혈액의 mtDNA copy 수는 초음파상 지방간이 있는 경우 정상 간실질 에코를 보이는 경우에 비하여 의미 있게 낮았다(6.09 ± 3.35 vs. 8.3 ± 5.4 copies, p<0.001). 음주 여부에 따른 말초혈액의 mtDNA copy 수는 음주를 하는 경우 사립체 양이적었으나 통계학적 차이는 없었다 (7.71 ± 5.0 vs. 7.31 ± 4.8, p=0.42). 초음파상 지방간의 상태와 음주 여부에 따라 4개의 군으로 나누어 분석을 하였다. 음주를 하고 있으나 초음파에서 지방간이 없는 경우 말초혈액의 mtDNA copy 수가 비알콜성 지방간 및 알코올성 지방간을 보이는 경우보다 의미 있게 높았다[표 2].

3.4 인슐린저항성 인자들과 mtDNA copy 수와의 상관분석

말초혈액의 mtDNA copy 수는 간 내 염증 수치를 나타내는 ALT, AST, ɣ-GTP, BMI, 허리둘레, 이완기혈압, 유리지방산 수치와 역의 상관관계를 보였으며, 이는 유리지방산으로 보정을 한 이후에도 비슷한 경향을 보였다 [표 3].

[표 3] 인슐린저항성 인자들과 말초혈액 mtDNA copy 수와의 상관분석

	R	*p
ALT (IU/L)	-0.168 (-0.110)	0.000 (0.027)
AST (IU/L)	-0.114 (-0.130)	0.001 (0.009)
ɣ-GTP (IU/L)	-0.110 (-0.131)	0.020 (0.008)
체질량지수 (kg/m^2)	-0.127 (-0.116)	-0.007(0.020)
허리둘레 (Cm)	-0.109 (-0.102)	0.021 (0.040)
이완기혈압(mmHg)	-0.107 (-0.104)	0.024 (0.037)
유리지방산(mg/dL)	-0.114 (0)	0.021 (0)

Pearson correlation coefficients (partial correlation coefficients adjusted for free fatty acid), *$P < 0.05$

3. 고찰

본 연구는 지방간 및 인슐린저항성과 연관성을 갖는 것으로 알려진 여러 인자들에서 mtDNA copy 수와의 연관성을 살펴본 연구로 지방간 군에서 말초혈액의 mtDNA copy 수가 의미 있게 낮고, 지방간염 관련 및 대

사 관련 지표들과 유의한 역의 상관관계를 보였다.

지방간에 관련된 병태생리 중 하나는 인슐린저항성 및 체내 산화스트레스의 증가다. 대사증후군도 같은 기전으로 설명되며 지방간은 대사증후군의 한 형태로 알려져 있다[6-7,9]. mtDNA는 전자전달계로부터 나오는 유리라디칼에 노출되나, 히스톤 단백이 결여되어 있기 때문에 쉽게 손상을 입고, DNA 손상에 대한 복구 능력이 거의 없어서 핵 DNA에 비해 변이율이 10-20 배 정도 높다. 또한 대부분이 coding region으로 이루어져 있어 mtDNA의 이상은 곧 기능의 이상으로 연결되는 경우가 많다고 알려져 있다. 또한 사립체는 체내에서 지방산을 산화하여 에너지원으로 사용함과 동시에 체내에서 산화 자극을 생성하는 주요 기관으로 대사증후군 및 비알콜성 지방간에서 사립체 기능 및 mtDNA copy 수의 변화가 중요한 병태생리로 주목받고 있다.

본 연구 결과에서 지방간을 보이는 경우 말초혈액의 mtDNA copy 수가 정상 대조군에 비하여 낮았다. 이는 간의 염증 수치가 높은 군에서보다 뚜렷한 차이를 보였다. 이러한 결과는 지방간의 발생에 사립체가 중요한 역할을 한다는 기존의 연구 결과와 일치하는 소견이다. 지방간과 관련된 사립체의 이상은 구조적 병변, mtDNA의 수적 감소, 호흡사슬의 활성도 감소, 사립체의 β-산화의 이상 등이 포함된다. 사립체 호흡사슬의 활성도와 사립체 β-산화를 억제하는 약물인 4,4'- diethylaminoethoxyhexestrol을 투여한 쥐의 간 조직이 비알콜성 지방간 환자의 간조직과 일치한다는 보고와, 비알콜성 지방간 환자에서 간조직 전자현미경 소견 상 사립체가 커지고 팽창되어 있으며 사립체 기질의 밀도가 낮아져 있으며 결정함입체[paracrystalline inclusion]가 관찰된다는 등의 사립체의 구조적 변화가 보고된바 있다[10-12]. MtDNA copy 수의 이상은 근육의 지방산 산화에 영향을 미쳐 유리지방산의 증가 및 산혈증을 유발한다고 보고하였으며[13] 본 연구에서도 mtDNA copy 수는 혈중 유리지방산의 농도와 좋은 연관성을 보였다. 선행 연구에서 말초혈액의 mtDNA copy 수와 공복 혈당, 인슐린 농도 그리고 인슐린 저항성과 연관성이 있다고 보고하였다[8]. 그러나 대상 환자수가 18명으로 적었다. 본 연구에서는 더 많은 환자를 대상으로 mtDNA copy 수와 이완기혈압, 허리둘레가 역상관 관계를 보였고 이는 제2형 당뇨환자에서 mtDNA copy 수가 감소한다는 연구와도 같은 결과이다[14].

흥미로운 소견은 술을 마시지 않는 정상 대조군에 비하여 술을 마시지만 정상 간을 보이는 군에서 mtDNA copy 수가 더 높았다. 이것은 알코올 섭취에 의해 간세포 내에 증가된 지방의 산화 및 증가된 체내의 산화 자극에 대한 보상작용으로 보인다. 그러나 지방간이 생긴 경우 mtDNA copy 수가 감소하여 대상기전 이상으로 산화 자극이 증가되고 증가된 산화 자극으로 인하여 사립체에 악영향을 미치는 것으로 생각된다.

지방간은 유리지방산의 간 유입이 증가되어 과잉 지질의 산화 이상으로 간에 지방 침착이 증가한다고 알려져 있다[15]. 결론적으로 말초혈액에서의 mtDNA copy 수는 지방간 여부 및 인슐린저항성 관련 대사 인자들과 높은 연관성이 있었다.

본 연구의 단점은 말초혈액의 mtDNA copy 수가 조직에서의 mtDNA copy 수와 정확하게 일치하는지에 대한 연구가 부족하며, mtDNA copy 수에 미치는 다양한 원인에 대한 평가와 보정이 어렵다는 점이다. 마지막으로 말초혈액의 백혈구에서 mtDNA copy 수의 측정과정에서 혈소판 오염 가능성이 있어 검사 분석에 주의가 필요하겠다.

참고문헌

[1] G. Marchesini, et al., "Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome", Hepatology, 37, pp. 917–923, August, 2003.

[2] D. Pessayre, et al., "NASH: a mitochondrial disease", J. Hepatol., 42, pp. 928-940, 2005.

[3] J. Wong, et al., "Mitochondrial DNA content in peripheral blood monocytes: relationship with age of diabetes onset and diabetic complication", Diabetologia, 52, pp. 1953-1961, July, 2009.

[4] S. W. Weng., et al., "Peripheral blood mitochondrial DNA content and dysregulation of glucose metabolism", Diabetes Res. Clin. Pract., 83, pp. 94-99, May, 2009.

[5] J. A. Maassen., et al., "Lessons that can be learned from patients with diabetogenic mutations in mitochondrial DNA: implications for common type 2 diabetes", Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care., 10, pp. 693-697, 2007.

[6] S. Bellentani., et al., "The spectrum of liver disease in the general population: Lesson from the Dionysos study", J. Hepatol., 35, pp. 531–537, October, 2001.

[7] Marceau P, et al., "Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity", J Clin Endocrinol. Metab., 84, pp. 1513–1517, 1999.

[8] Lim S, et al. "Relationship between various surrogate indices of insulin resistance and mitochondrial DNA content in the peripheral blood of 18 healthy

volunteers", Mitochondrion, 1, pp. 71-77, June, 2001.
[9] E. S. Ford., et al., "Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey", J.A.M.A., 287, pp. 356-359, January, 2002.
[10] A. Berson., et al., "Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes", Gastroenterology, 114, pp. 764-774, April, 1998.
[11] J. A. Ibdah., et al., "Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance". Gastroenterology, 128, pp. 1381-1390, 2005.
[12] P. C. Mercedes, et al., "Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis", Hepatology, 38, pp. 999-1007, October, 2003.
[13] I. Gaou, et al. "Effect of stavudine on mitochondrial genome and fatty acid oxidation in lean and obese mice", J. Pharmacol. Exp. Ther., 297, pp. 516-523, May, 2001.
[14] 고재준, 외., "인슐린비의존형 당뇨병 발현 이전에 말초혈액 백혈구의 미토콘드리아 DNA 양의 감소에 관한 연구", 당뇨병, 제22권, pp. 56-64, 1998.
[15] Fong DG, et al., "Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver", Hepatology, 32, pp. 3-10, July, 2000.

권 길 영(Kil-Young Kwon) **[정회원]**

- 2008년 8월 : 연세대학교 보건대학원 국제보건학과 (보건학석사)
- 2008년 9월 ~ 현재 : 차의과대학교 의학대학원 대체의학과 (대체의학박사 과정)
- 2005년 3월 ~ 2006년 2월 : 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 가정의학과 전임의
- 2006년 8월 ~ 현재 : 을지병원 가정의학과

<관심분야>
의생명과학

전 대 원(Dae-Won Jun) **[정회원]**

- 2001년 2월 : 한양대학교 의학대학원 소화기내과 (의학석사)
- 2005년 2월 : 한양대학교 의학대학원 소화기내과 (의학박사)
- 2006년 3월 ~ 10년 2월 : 을지의과대학교 소화기내과 조교수
- 2010년 3월 ~ 현재 : 한양대학교 의과대학 소화기내과 부교수

<관심분야>
의생명과학