



헬리코박터 파일로리와 대사 질환

김성은

고신대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori and Metabolic Diseases

Sung Eun Kim

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

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is one of the most common pathogens that can cause certain gastrointestinal disorders, such as gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer. Recently, interest in the systemic effects of *H. pylori* on extragastric manifestations is increasing. Representative diseases include hematologic, cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune, dermatologic, allergic, hepatobiliary, and metabolic diseases. Among them, since the prevalence of metabolic diseases is on the rise worldwide, the relationship between *H. pylori* infection and metabolic diseases has become an interesting research issue. Many studies have been conducted to clarify any association. However, the results of those studies still remain controversial. This review focuses on recently published studies to investigate the relationship between *H. pylori* infection and metabolic diseases, including diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease, and their associated pathophysiology. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2020;20:21-28**)

Key Words: Diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; Metabolic syndrome; Non-alcoholic fatty liver disease; Obesity

서 론

1982년 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)가 처음으로 발견된 이후 *H. pylori*는 만성 활동성 위염, 소화성 궤양, 점막관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종 및 위암 등 다양한 소화기 질환 발생의 위험인자로 알려져 있다.¹ 하지만 2000년대에 들어와서 소화기 질환 이외의 다른 질환들과 *H. pylori* 감염 사이의 연관성 여부에 대한 연구들이 많이 시행되었는데, 대표적인 질환들로는 혈액 질환, 심혈관 질환, 신경 퇴행성 질환, 자가면역 질환, 알레르기 질환, 피부 질환, 대사 질환 등이 있다.²⁻⁶

대사란 체내에서 일어나는 화학 반응을 의미하며, 대사 과정에서 많은 부분은 호르몬, 간, 신장과 관련되어 체내 화학 조성 전반에 걸쳐 영향을 준다.⁷ 이 과정에 있어 일부 지장이 발생하면 것을 대사 질환이라고 하며, 대사 질환에는 가장 많은 원인을 차지하는 당뇨병을 포함하여 대사 증후군, 비만, 비알코올성 지방 간질환 등 다양한 질환들이 포함되어 있다. 대사 질환은 우

리나라뿐 아니라 전 세계적으로 그 유병률이 증가함으로 인하여 의학적 및 사회경제학적으로도 중요성이 커지는 질환군이다. 단적인 예로, 대사 증후군의 경우 미국 국민건강영양조사(the National Health and Nutrition Examination Survey) 결과 2004년의 유병률은 32.9%였음에 반하여 2012년 유병률은 34.7%로 보고하였고,⁸ 우리나라 국민건강영양조사 결과에서는 대사 증후군의 유병률이 1998년 24.9%에서 2001년 29.2%, 2005년 30.4%, 2007년 31.3%, 2010년 28.8%로 상승세는 다소 정체를 보이지만 높게 유지되는 것으로 확인되었다.^{9,10} 따라서, 이와 같은 대사 질환들과 *H. pylori*와의 관련성에 대하여 지금까지 여러 연구들이 시행되었으나 각 연구들 간의 결과는 상이하여 결론을 내리기가 쉽지 않은 실정이다. 이에 본고에서는 비교적 최근에 보고된 연구들을 중심으로 비교 분석하여 *H. pylori*와 대사 질환과의 연관성 및 이와 관련된 병태생리에 대하여 알아보하고자 한다.

본 론

1. 당뇨병

2014년을 기준으로 당뇨병은 전 세계적으로 약 4억 2천만 명이 앓고 있는 질환으로 추산되며, 1980년 당뇨병 환자의 수

Received: September 30, 2019 Revised: October 24, 2019 Accepted: October 28, 2019

Corresponding author: Sung Eun Kim
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: solefide@hanmail.net

가 약 1억 8백만 명이었던 것을 비교하면 빠른 속도로 증가하고 있는 전 세계적인 유행(pandemic) 질환이라고 말할 수 있다.¹¹ 또한, 당뇨병은 저개발국 및 개발도상국에서 그 유병률이 더 빠르게 증가하고 있는 것으로 보고되어, 국가적인 측면에서도 공중 보건 및 경제적으로 부담이 되는 질환이 되었다.¹¹

H. pylori 감염과 당뇨병의 관련성은 만성 염증과 인슐린 저항성이 특히 2형 당뇨병의 위험을 증가시킬 수 있다는 점에서 기인하였다. *H. pylori*는 위 상피에 군집하여 점막하에 호중구와 단핵 백혈구(monocyte)들을 침투시켜 만성 활동성 염증 상태를 가져오고, 이것은 위점막의 손상과 상피 개형(epithelial remodeling)을 일으킨다.¹² 숙주 면역은 이에 대응하여 CRP,¹³ interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)¹⁴와 같은 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)을 상향 조절(upregulation) 시키는데, 이는 2형 당뇨병의 원인이라고 할 수 있는 선천적 면역 체계(innate immune system)의 활성화 및 저등급 염증(low-grade inflammation)이 지속되는 만성 사이토카인 매개 상태(cytokine-mediated state)를 조장하여 인슐린 저항성과 당뇨병의 발생에 영향을 준다는 것이다.¹⁵ 하지만 염증과 관련된 대표적인 표지자인 high-sensitivity CRP (hsCRP)만 하더라도 11개의 전향적 연구 결과를 확인하였을 때,^{15,16} 7개의 연구에서는 hsCRP와 당뇨병의 위험이 연관이 있는 것으로 나타났으나 나머지 4개의 연구에서는 연관이 없는 것으로 나타나서 hsCRP가 인슐린 저항성이나 당뇨병에 직접적으로 영향을 주는지에 대해서는 아직도 확실치 않으며, 다른 사이토카인 역시 이와 비슷한 상황이다.

호르몬과 관련해서는 *H. pylori*가 위염을 일으킬 때 렙틴(leptin), 그렐린(ghrelin), 가스트린(gastrin), 소마토스타틴(somatostatin)의 분비에 관여하여 당뇨병의 위험을 높일 수 있다고 추정한다.^{17,18} 가스트린은 인슐린의 분비를 증가시키고, 소마토스타틴은 췌장의 인슐린 분비를 조절하여 인슐린의 분비를 억제시킨다.¹⁵ 따라서, *H. pylori*에 감염된 환자들에서는 혈청 가스트린의 농도가 증가하고 소마토스타틴은 감소함으로써 인슐린 분비가 변할 수 있다.¹⁸ 또한, *H. pylori* 감염은 그렐린의 생성을 감소시키고¹⁹ 렙틴의 생성을 증가시킨다고 알려져 있는데,²⁰ 그렐린의 감소는 공복 인슐린 농도의 증가 및 인슐린 저항성, 당뇨병에 영향을 줄 수 있다. 렙틴 역시 인슐린 저항성의 발생과 관련되어 있고, 렙틴의 증가는 마른 성인 남성(lean male)²¹과 2형 당뇨병 환자²²에서 인슐린 저항성과 상관관계가 있었다는 연구 보고도 있었다.

이러한 배경 하에 실제 임상에서 환자들을 대상으로 *H. pylori*와 당뇨병과의 관련성을 확인하기 위한 많은 연구들이 시행되었는데, 1996년부터 2016년까지 79개의 연구, 57,397명의 환자들을 대상으로 시행한 메타분석 연구 결과에 따르면, *H. pylori*의 유병률은 당뇨병이 있는 군에서는 54.9%, 당뇨병이

없는 군에서는 47.5%로 확인되어 당뇨병과 *H. pylori*의 OR는 1.69 (95% CI, 1.47~1.95; $P < 0.001$)인 것으로 나타났다(Table 1). 1형과 2형 당뇨병을 나누어 분석한 결과에서는 2형 당뇨병에서는 OR가 2.05 (95% CI, 1.67~2.52; $P < 0.001$)로 *H. pylori*와의 연관성이 확인되었으나 1형 당뇨병에서는 그 연관성을 보여 주지는 못하였다(OR, 1.23; 95% CI, 0.77~1.96; $P = 0.38$). 하지만 이 연구에 포함된 연구들 사이의 이질성(heterogeneity, I^2)은 80% 이상으로 나타나 이러한 부분에 대해서는 감안하여 해석해야 할 것이다.²³ Kato 등²⁴은 2015년부터 2017년까지 건강 검진을 받은 21,634명을 대상으로 단면 조사 연구(cross-sectional study)를 시행하였는데, *H. pylori* 감염이 확인된 환자들은 *H. pylori* 감염의 과거력이 없었던 환자들에 비하여 1.36배(95% CI, 1.10~1.67) 당뇨병의 위험이 높은 것으로 나타났다. 제균 치료를 시행한 경우에는 통계학적 유의성은 없었으나 당뇨병의 위험이 감소하는 경향을 보여주었다. 반면에 2,048명을 대상으로 Zhou 등²⁵이 시행한 10년간의 인구-기반 전향적 연구(population-based prospective study) 결과에서는 혈청학적으로 *H. pylori* 양성인 환자들에서 오히려 당뇨병의 위험이 낮은 것으로 나타났고(RR, 0.78; 95% CI, 0.63~0.97; $P = 0.02$), 당뇨병 예방 프로그램에 참가한 환자 842명을 대상으로 시행한 환자 대조군 연구에서도 *H. pylori*는 당뇨병(OR, 1.04; 95% CI, 0.77~1.40) 또는 인슐린 감수성(insulin sensitivity)과 연관이 없는 것으로 확인되기도 하였다.

2. 대사 증후군

H. pylori 감염은 체내의 지속적인 염증 반응을 일으킴으로써 혈관 벽에 형성될 수 있는 죽종(atheroma)과 연관된 지질 성분(atherogenic lipid profile)을 활성화하여 심혈관계 질환의 위험을 높이는 것으로 알려져 있는데, 이것은 전염증성 인자들이 영향을 주는 대사 증후군에서도 동일하게 적용되는 경로라고 할 수 있다.⁴ 이 뿐 아니라, 응고항진 상태(hypercoagulability state)와 인슐린 저항성은 대사 증후군에서도 중요한 병인으로 작용한다.⁴

대사 증후군과 *H. pylori* 감염의 관련성에 대한 연구들은 꾸준히 보고되고 있는데, Upala 등²⁶은 이와 관련된 메타분석 연구를 발표하였다(Table 1). 18개의 연구, 27,554명의 환자들이 포함되었고 그중 대사 증후군을 구분한 6개의 연구로 메타분석을 시행한 결과 *H. pylori*는 대사 증후군과 연관이 있는 것으로 나타났으며(OR, 1.34; 95% CI, 1.17~1.53; $I^2 = 39\%$; $P < 0.01$), *H. pylori* 감염이 있는 군과 없는 군 사이에는 공복 혈당, BMI, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), 수축기 혈압, 낮은 고밀도지단백 콜레스테롤도 의미 있는 차이가 있음을 보여주었다($P < 0.05$).²⁶ 최근 발표된 우리나라의 다기관 전향적

Table 1. Characteristics and Results of Meta-analyses Identifying the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Metabolic Diseases

Authors	Year	Related diseases	Included studies	Study design	Participants	Heterogeneity (I ²) ^a	Publication bias	Main results	Risk assessment
Li et al. ²⁵	2017	DM	79	2 cohort, 69 case-control, and 8 cross-sectional	57,397	86% Type II DM; 89% Type I DM; 82%	Inconclusive (funnel plot analysis; no significant bias; Egger's test; a significant bias)	Higher rates of DM in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.69 (95% CI, 1.47~1.95) Type II DM; OR 2.05 (95% CI, 1.67~2.52) Type I DM; OR 1.23 (95% CI, 0.77~1.96)
Upala et al. ²⁶	2016	MS	6	1 cohort and 5 cross-sectional	19,771	39%	No	Higher rates of MS in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.34 (95% CI, 1.17~1.53)
den Hollander et al. ³⁷	2017	Obesity	2	2 cohort	13,044	-	No	No evidence of appropriate association of obesity in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.00 (95% CI, 0.99~1.00)
Xu et al. ³⁶	2019	Obesity	9	9 cross-sectional	27,111	0%	Inconclusive (investigated only using by funnel plot)	Higher rates of obesity in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.20 (95% CI, 1.13~1.28)
Zhou et al. ⁴⁸	2019	NAFLD	15	2 cohort, 2 case-control, and 11 cross-sectional	97,228	66%	No	Higher rates of NAFLD in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.19 (95% CI, 1.11~1.29)
Ning et al. ⁴⁹	2019	NAFLD	12	2 cohort, 2 case-control, and 8 cross-sectional	87,747	90%	Yes	Higher rates of NAFLD in <i>H. pylori</i> infected subjects	OR 1.36 (95% CI, 1.22~1.53)
Mantovani et al. ⁵⁰	2019	NAFLD	13	2 cohort, 2 case-control, and 9 cross-sectional	81,162	Case-control and cross-sectional studies; 59% cohort study; 0%	No	Higher rates of NAFLD in <i>H. pylori</i> infected subjects	Case-control and cross-sectional studies; OR 1.20 (95% CI 1.07~1.35) cohort study; OR 1.14 (95% CI 1.05~1.23)

DM, diabetes mellitus; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; MS, metabolic syndrome; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

^aHeterogeneity refers to the sum of enrolled studies in the meta-analysis.

연구에서도 21,106명의 건강 검진 수검자 중 *H. pylori*에 감염된 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비하여 대사 증후군의 유병률이 높았고(27.2% vs. 21.0%; $P < 0.05$), 다변량 분석 결과에서도 혈청 *H. pylori* 양성인 대사 증후군의 위험을 높일 수 있는 것으로 확인하였다(OR, 1.19; 95% CI, 1.09~1.31; $P < 0.001$).²⁷ 하지만 이러한 연관성이 65세 이상의 환자들에서는 관찰되지 않았음을 보고한 바 있다.²⁷ *H. pylori* 제균 치료 후에 대사 증후군과 관련된

수치들이 호전되었다는 연구 결과도 있는데, Mokhtare 등²⁸은 110명의 소화불량 환자들을 대상으로 제균 치료 전과 치료 3개월 후를 비교하여 *H. pylori* 제균 치료 후 총 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, 공복 혈당, 당화혈색소(hemoglobin A1c), 허리둘레는 의미 있게 감소하였고, 고밀도지단백 콜레스테롤은 의미 있게 증가하였음을 보여주어 *H. pylori* 제균 치료가 대사 증후군을 호전시킬 수 있음을 시사하였다. 이와 상반되게 1,044명의 일본인

들을 대상으로 *H. pylori*와 대사 증후군과의 관련성을 확인한 연구에서는 혈청 *H. pylori* 양성군과 대사 증후군과의 연관성을 증명하지 못하였고,²⁹ 3차 미국 국민건강영양조사를 기반으로 31,311명의 환자들을 분석한 연구에서도 *H. pylori* 혈청학적 양성은 대사 증후군과의 관련성을 보여주지 못하여,³⁰ 이것이 단순히 환자군의 차이 또는 연구 시기의 차이 때문인지 혹은 다른 요인들이 연관되어 있는지에 대해서는 향후 추가적인 연구들로 확인할 필요가 있다.

3. 비만

비만과 *H. pylori*와의 연관성에 대한 연구들을 살펴보면, 다른 대사 질환들에 비하여 더욱 논란의 여지가 많다고 할 수 있다. 연구의 초창기에는 *H. pylori* 재균 여부와 체중 변화와 관련된 몇몇 연구들이 보고되었는데, 2000년대 중반 일본의 Kamada 등³¹은 *H. pylori* 재균 치료를 받은 환자들은 재균 치료를 받지 않은 환자들에 비하여 유의하게 체중이 증가하였고 하였고, 영국에서 시행한 대규모의 인구-기반 무작위 대조군 연구(population-based randomized controlled study)에서도 재균 치료를 시행한 군(19%)에서는 위약을 받은 군(13%)에 비하여 3 kg 이상 체중이 증가한 환자들의 비율이 더 높았다(OR, 1.57; 95% CI, 1.17~2.12)고 보고한 바 있다.³² 조금 다른 주제 이긴 하나 비만과 *H. pylori* 유병률을 확인하기 위하여 유럽, 일본, 미국 및 호주 등의 10개국에서 시행한 49개의 연구들을 분석한 생태 연구(ecological study)에서는 비만이나 과체중인 환자의 비율은 *H. pylori* 감염의 유병률과 통계적으로 의미 있게 역의 상관관계를 가진다고 하였다($\gamma=0.29$; $P<0.001$).³³ 하지만 이 연구는 선진국에 속해 있는 국가들만을 대상으로 하였기 때문에 결과를 그대로 받아들이기에는 혼재하는 변수들을 감안해야 할 필요가 있다.

비만 환자들을 중심으로 시행한 연구들을 살펴보면, Chen 등³⁴이 시행한 지역사회-기반 연구(community-based study)에서는 *H. pylori*가 감염된 환자들은 감염되지 않은 환자들에 비하여 높은 BMI를 보여, *H. pylori*는 비만의 위험을 올린다고 보고하였다(BMI ≥ 30 kg/m²; OR, 1.836; 95% CI, 1.079~3.125; $P<0.025$). 하지만 3,039명의 중국인을 대상으로 시행한 후향적 연구에서는 *H. pylori* 유병률이 전체 환자들에서는 53.9%, 비만군(전체 환자들 중의 12.8%)에서는 54.6%로 확인되었으나 *H. pylori*와 비만 사이의 통계적으로 유의한 연관성은 보여주지 못하였다.³⁵

최근 *H. pylori*와 비만과의 연관성에 대한 2개의 메타분석 연구가 보고되었다(Table 1). Xu 등³⁶은 중국인들을 대상으로 시행한 22개의 연구들($n=178,033$)을 분석하였는데, *H. pylori*의 통합 유병률(the pooled prevalence)은 42% (95% CI, 37~47%)였고,

H. pylori 감염 여부에 따른 BMI의 평균 차이(mean difference)는 0.94 (95% CI, -0.04~1.91)였다. 반면에, 비만 환자들을 따로 구분한 9개의 연구들($n=27,111$)에서는 *H. pylori* 양성인 경우 비만의 위험도가 1.20배(95% CI, 1.13~1.28) 높은 것으로 나타나서 *H. pylori* 감염을 비만의 위험인자 중 하나로 제안하였다.³⁶ 그러나 Mendelian 무작위 분석을 이용하여 네덜란드와 독일의 독립적인 인구 기반 코호트를 분석한 연구에서는 혈청 *H. pylori* IgG 역가 및 *H. pylori* 양성은 BMI와 연관이 없었고, 결과 해석에 있어 제한이 있기는 하지만 혈청 *H. pylori* IgG 역가는 비만에서 감소한다고 보고하여(OR, 0.99972; 95% CI, 0.99946~0.99997; $P=0.03$),³⁷ *H. pylori*와 비만과의 연관성은 분석한 대상군에 따라 다른 결과들을 보여주고 있다.

4. 비알코올성 지방 간질환

비알코올성 지방 간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)이란 영상학적으로나 또는 조직학적으로 간의 지방증(steatosis)이 확인되고, 이것이 다량의 알코올 섭취나 간 내의 지방 축적을 유발하는 약제의 복용과 같은 이차적인 원인이 배제될 때로 정의한다. 비알코올성 지방 간질환은 크게 두 가지 영역으로 나뉘는데, 하나는 단순 비알코올성 지방간(simple nonalcoholic fatty liver, NAFL)이고 다른 하나는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이다. 각각의 질환은 진단의 표준이 되는 방법(gold standard)인 간 생검으로만 구별할 수 있다. 그러나 간질환을 일으킬 수 있는 다른 원인들을 배제하고 환자의 병력과 여러 검사 결과에서 진단에 부합한다면 비알코올성 지방 간질환은 종종 영상학적으로도 진단을 내리기도 한다. 비알코올성 지방 간질환이 임상적으로 중요한 이유는 단순 지방증에서 지방간염으로 진행되는 것에 그치는 것이 아니라 이 중 일부에서는 섬유화를 거쳐 간경변까지도 발전할 수 있기 때문이다.³⁸ 실제로 미국의 경우 비알코올성 지방간염은 간 이식을 준비하는 환자들의 두 번째로 흔한 원인이며,³⁹ 우리나라 역시 2003년에서 2008년까지 건강 검진을 받은 수검자를 대상으로 시행한 후향적 코호트 연구에서는 비알코올성 지방 간질환의 발생률이 인구 1,000명당 연간 약 26명이었으나 2007년부터 2013년에 시행한 전향적 코호트 연구에서는 인구 1,000명당 발생률이 연간 약 47명으로 의미 있게 증가함을 보여주고 있다.^{40,41}

*H. pylori*와 관련된 초기의 연구들은 *H. pylori* 감염과 비알코올성 지방 간질환의 연관성보다는 간질환과 *H. pylori* 감염에 관하여 조사하면서 비알코올성 지방 간질환도 같이 확인하는 식이었고, 2010년대에 들어서서 본격적으로 *H. pylori*와 비알코올성 지방 간질환에 대한 연구들이 보고되기 시작하였다.

Polyzos 등⁴²은 조직학적으로 비알코올성 지방 간질환이 증명된 28명의 환자와 25명의 건강 대조군을 비교하였는데, 비알코올성 지방 간질환군은 대조군에 비하여 *H. pylori* 제균 치료를 받은 과거력이 있거나 혈청 *H. pylori* IgG가 양성인 비율이 높았으며(93% vs. 56%, $P=0.02$), 이분형 로지스틱 분석 결과에서도 *H. pylori* 제균 치료를 받은 과거력이 있거나 혈청 *H. pylori* IgG가 양성인 경우는 비알코올성 지방 간질환의 예측인자($P=0.034$)가 될 수 있다고 보고하였다. 물론, 연구에 참여한 환자의 수가 적고 *H. pylori* 감염 여부를 혈청 *H. pylori* IgG 검사만으로 확인하였다는 등의 제한점들을 감안해야 하겠으나 *H. pylori*와 비알코올성 지방 간질환과의 연관성을 제시하였다는 점에 있어서는 의의가 있다. 이후 Sumida 등⁴³은 조직학적으로 비알코올성 지방 간질환이 증명된 130명의 환자를 대상으로 조사하였는데, 혈청 *H. pylori* IgG가 양성인 환자들은 음성인 환자들에 비하여 비알코올성 지방간염의 비율이 높음을 확인하였고(81% vs. 58%; $P=0.008$), 로지스틱 분석 결과에서도 *H. pylori* 감염($P=0.030$)은 비알코올성 지방간염의 예측인자 중 하나라고 하였다. 그리고 *H. pylori*를 감염시킨 쥐에서는 간 섬유화 수치와 간 효소 활성도가 의미 있게 증가하였고,⁴⁴ *H. pylori* SS1을 감염시킨 C57BL/6 생쥐에 고지방 식이를 주어 비알코올성 지방 간질환을 발생시켰다⁴⁵는 동물실험 결과도 있었다. 하지만 국내에서 3,663명의 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서는 나이, 흡연, CRP가 비알코올성 지방 간질환의 위험인자임을 보여주었으나 *H. pylori* 감염(OR, 1.007; 95% CI, 0.862~1.176; $P=0.935$)은 비알코올성 지방 간질환의 위험인자임을 증명하지 못하였고,⁴⁶ Okushin 등⁴⁷이 13,737명의 환자를 대상으로 시행한 단면 조사 연구에서도 *H. pylori*가 비알코올성 지방 간질환의 위험인자임을 보여주지는 못하였다.

2019년에 들어서만 하더라도 *H. pylori* 감염과 비알코올성 지방 간질환과 관련된 3개의 메타분석 연구들이 발표되었다(Table 1).⁴⁸⁻⁵⁰ 대부분은 단면 조사 연구들로 구성된 관찰 연구였고, 아시아에서 시행된 연구들이 중심이 되었으며, 서양의 연구들은 일부만이 포함되었다. 연구 결과들을 종합하면 OR는 1.14~1.36으로 나왔고, 모든 연구에서 *H. pylori* 감염과 비알코올성 지방 간질환은 연관이 있다고 보고하였다. 물론, 메타분석 결과도 의미가 있으나 포함된 연구들의 디자인이나 검사 방법들이 각각 다르다는 한계점들은 분명히 존재한다.

그렇다면 *H. pylori* 제균 치료가 비알코올성 지방 간질환을 호전시킨다는 것을 증명하면 이러한 주장을 뒷받침할 수 있는 근거가 될 수 있을 것인데, Abdel-Razik 등⁵¹은 2015년부터 2017년까지 369명의 환자를 2년간 추적 관찰한 다기관 코호트 연구를 시행하였다. 결과는 흥미롭게도 *H. pylori* 제균 치료를

받은 환자들은 제균 치료 전에 비하여 통계적으로 의미 있게 비알코올성 지방 간질환이 감소하였을 뿐 아니라 인슐린 저항성, 랩틴, CRP, 전염증성 사이토카인 등이 감소하는 것으로 나타났다.⁵¹ 하지만 이러한 효과가 장기간 지속될 것인가에 대해서는 확실하지 않다.

*H. pylori*가 어떻게 비알코올성 지방 간질환을 일으키는가에 대해서는 여러 가설들이 있다. 우선, 비알코올성 지방 간질환 환자들의 간 생검 조직에서 *H. pylori*의 DNA가 발견됨으로써, *H. pylori* 자체가 간에 집락을 형성할 수 있다는 것이 증명된 바 있으며,⁵² 비알코올성 지방간염과 간세포 손상의 증거가 되는 hepatocyte ballooning이 *H. pylori* 음성인 환자들에 비하여 *H. pylori* 양성인 환자들에서 더 흔하게 발생하였다는 보고도 있다.⁴³ 또한, 비알코올성 지방 간질환도 만성 염증 및 인슐린 저항성과 관련되어 있기 때문에 앞에서 언급한 바대로 *H. pylori*와 관련된 여러 사이토카인들(IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α 등)이 지방 형성 성분(lipogenic profile)이 더 잘 일어나는 방향으로 유도하여 비알코올성 지방 간질환의 발생에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그중에서도 TNF- α 는 지방 분해를 용이하게 하여 그 결과로 유리지방산(free fatty acid)을 증가시키는데, 이것은 산화(oxidative) 및 소포체(endoplasmic reticulum) 스트레스를 일으켜서 간세포의 손상 및 비알코올성 지방 간질환을 유발시킬 수 있다고 알려져 있다.⁵³

호르몬 중에서는 이와 관련하여 아디포넥틴(adiponectin)과 fetuin-A에 대한 연구들이 집중되어 있다. 아디포넥틴은 간의 지질(lipid) 저장을 감소시키기 때문에 간의 염증과 섬유화에 대한 보호 작용을 하는 것으로 생각되며, 비알코올성 지방간염과 비알코올성 지방 간질환이 있는 환자들에서는 혈청 아디포넥틴 수치가 낮았다는 보고도 있다. 조직학적으로 비알코올성 지방 간질환이 증명된 28명의 환자와 25명의 건강 대조군을 비교한 연구에서는 *H. pylori* 양성인 군이 음성인 군에 비하여 아디포넥틴의 수치가 낮음(5.0 ± 0.5 vs. 7.8 ± 0.8 $\mu\text{g/mL}$; $P=0.006$)을 보여주었고,⁴² Ando 등⁵⁴은 *H. pylori* 제균 치료에 성공한 241명의 환자들에서 아디포넥틴의 수치가 제균 치료 전에 비하여 의미 있게 증가(5.61 ± 0.20 vs. 6.16 ± 0.23 $\mu\text{g/mL}$; $P<0.001$)하였다고 발표하였다. 이러한 결과들은 *H. pylori* 감염이 체내의 아디포넥틴 수치를 떨어뜨림으로써 간 섬유화에 대한 보호 작용을 억제하고, 궁극적으로 비알코올성 지방 간질환을 일으킬 수 있음을 제시하였다.

Fetuin-A는 간세포 내의 인슐린 신호전달(signaling)을 억제하기 때문에 fetuin-A 조절 장애는 인슐린 저항성에 일정 부분 영향을 주며, 비알코올성 지방 간질환의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.⁵⁵ 하지만 *H. pylori* 감염과 fetuin-A와의 관련성을 확인한 연구들은 많지 않으며, 그 결과 역시 다양하게

나타났기 때문에 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.^{56,57}

결론

지금까지의 내용들을 종합해보면, *H. pylori*와 대사 질환에 관한 연구들은 지속적으로 시행되고 있으며, 전반적으로는 대사 질환의 발병에 있어 *H. pylori* 감염이 일정 부분 영향을 줄 수 있을 것이라는 근거들이 조금씩 드러나고 있는 듯 하다. 그 중에서도 비알코올성 지방 간질환의 경우에는 관찰 연구들이 중심을 이루고 있다는 한계점이 있기는 하지만 많은 연구들이 이루어졌고, 제균 치료 후 비알코올성 지방 간질환의 호전을 증명하였거나 동물실험 연구들을 통하여 *H. pylori* 감염과의 관련성이 더욱 신빙성을 얻고 있는 것으로 판단된다. 하지만 당뇨병, 대사 증후군, 비만 등의 나머지 대사 질환들에서 동일한 결론을 내리기에는 그 주장들을 보완할 근거가 좀 더 필요하다고 고려되며, 물론 현실적으로 어려운 것은 사실이나 장기간의 전향적 코호트 연구 또는 제균 치료 전후로 대사 질환의 호전 여부에 중점을 둔 연구 등 잘 디자인된 연구들이 보고되기를 기대해본다. 특히, *H. pylori*가 대사 질환을 일으키는 기전에 대한 연구들은 아직까지도 많이 부족한 상태이므로, 이를 밝히기 위하여 향후 *H. pylori*와 관련된 사이토카인들뿐 아니라 영향을 주고 받는 호르몬 등 여러 방면에서 활발한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sung Eun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>

REFERENCES

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
2. Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Ménard A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases -- other *Helicobacters*. Helicobacter 2003;8 Suppl 1:68-76.
3. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Helicobacter 2016;21 Suppl 1:45-48.
4. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. Helicobacter 2017;22 Suppl 1:e12411.

5. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Helicobacter 2018;23 Suppl 1: e12520.
6. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Helicobacter 2019;24 Suppl 1:e12636.
7. Seoul National University Hospital. Medical encyclopedia [Internet]. Seoul: Seoul National University Hospital [cited 2019 Sep 10]. Available from: <http://www.snuh.org/health/encyclo/view/16/5.do>.
8. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. JAMA 2015;313:1973-1974.
9. Lim S, Shin H, Song JH, et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. Diabetes Care 2011;34: 1323-1328.
10. Ministry of Health and Welfare. The prevalence of metabolic syndrome in adults over the age of 30 was 28.8% [Internet]. Sejong: Ministry of Health and Welfare [2019 Mar 22; cited 2019 Sep 10]. Available from: http://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&page=1&CONT_SEQ=268137.
11. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization [2018 Oct 30; cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
12. Misiewicz JJ. Current insights in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:701-703.
13. Oshima T, Ozono R, Yano Y, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1219-1222.
14. Hamed SA, Amine NF, Galal GM, et al. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *Helicobacter pylori* infection. J Stroke Cerebrovasc Dis 2008;17:86-94.
15. He C, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: is it a myth or fact? World J Gastroenterol 2014;20:4607-4617.
16. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327-334.
17. Roper J, Francois F, Shue PL, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2350-2357.
18. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. J Gastroenterol 2002;37:77-86.
19. Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:10-16.
20. Nishi Y, Isomoto H, Uotani S, et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol 2005;11:695-699.
21. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes 1996;45:988-991.

22. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002; 39:105-110.
23. Li JZ, Li JY, Wu TF, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:5715403.
24. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between *Helicobacter pylori* infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019;10:1341-1346.
25. Zhou M, Liu J, Qi Y, et al. The association between *Helicobacter pylori* seropositivity and risk of new-onset diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2018;61:300-307.
26. Upala S, Jaruvongvanich V, Riangwiwat T, Jaruvongvanich S, Sanguankeo A. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2016;17:433-440.
27. Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. *Dig Dis Sci* 2019;64:2219-2230.
28. Mokhtare M, Mirfakhraee H, Arshad M, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on modification of metabolic syndrome parameters in patients with functional dyspepsia. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 2:S1031-S1035.
29. Takeoka A, Tayama J, Yamasaki H, et al. Impact of *Helicobacter pylori* immunoglobulin G levels and atrophic gastritis status on risk of metabolic syndrome. *PLoS One* 2016;11:e0166588.
30. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1470-1476.
31. Kamada T, Sugiu K, Haruma K. Development of obesity and hyperlipidemia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Nihon Rinsho* 2005;63 Suppl 11:536-538.
32. Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922-929.
33. Lender N, Talley NJ, Enck P, et al. Review article: associations between *Helicobacter pylori* and obesity--an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:24-31.
34. Chen IW, Kuo SF, Chen CH, Chien CH, Lin CL, Chien RN. A community-based study on the association between *Helicobacter pylori* infection and obesity. *Sci Rep* 2018;8:10746.
35. Xu MY, Liu L, Yuan BS, Yin J, Lu QB. Association of obesity with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2017;23:2750-2756.
36. Xu X, Li W, Qin L, Yang W, Yu G, Wei Q. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0221076.
37. den Hollander WJ, Broer L, Schurmann C, et al. *Helicobacter pylori* colonization and obesity - a Mendelian randomization study. *Sci Rep* 2017;7:14467.
38. Tang DM, Kumar S. The association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:5.
39. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
40. Lee JW, Cho YK, Ryan M, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2010;4:378-383.
41. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:132-138.e4.
42. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013;62:121-126.
43. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015;50:996-1004.
44. Goo MJ, Ki MR, Lee HR, et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest* 2009;89:1291-1303.
45. He C, Cheng D, Wang H, Wu K, Zhu Y, Lu N. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced nonalcoholic fatty liver in mice. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:360-367.
46. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:2592-2600.
47. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol* 2015;15:25.
48. Zhou BG, Yang HJ, Xu W, Wang K, Guo P, Ai YW. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter* 2019;24:e12576.
49. Ning L, Liu R, Lou X, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:735-742.
50. Mantovani A, Turino T, Altomari A, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. *Metabolism* 2019;96:56-65.
51. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma? *Helicobacter* 2018;23:e12537.
52. Cindoruk M, Cirak MY, Unal S, et al. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:33-36.
53. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol*

- Med 2012;52:59-69.
54. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter* 2013;18:158-164.
55. Ismail NA, Ragab S, El Dayem SM, et al. Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables. *Arch Med Sci* 2012;8:826-833.
56. Manolakis AC, Tiaka EK, Kapsoritakis AN, et al. Increased fetuin A levels in *Helicobacter pylori* infection: a missing link between *H. pylori* and insulin resistance? *Diabetologia* 2011;54:472-474.
57. Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, Akyol M, Bilgir F, Bozkaya G. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein and fetuin-a levels. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:799-802.