



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

뇌사 장기공여자에서 지방간의

임상 양상과 영향 인자

**Clinical Course of Liver Steatosis and  
Affecting Factors in Brain-Dead Donors**

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

경 규 혁

뇌사 장기공여자에서 지방간의  
임상 양상과 영향 인자

지도교수 홍 석 경

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2018년 8월

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

경 규 혁

경규혁의 의학박사 학위 논문을 인준함

심사위원 황 신 (인)

심사위원 이 재 길 (인)

심사위원 허 진 원 (인)

심사위원 신 성 (인)

심사위원 홍 석 경 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2018년 8월

## 국문 요약

말기 간질환 환자를 위한 최선의 치료법인 간이식을 위해서는 장기공여자가 필수적이나 이식 대기자에 비해 장기공여자는 항상 부족한 현실이며 확장범주 공여자의 활용이 필수적이다. 그러므로 간이식편의 적출 전 질적 관리는 이식의 성패를 좌우하며 이식 자체의 성사 여부를 결정지을 수 있다.

가장 흔한 간질환 중 하나인 지방간은 간이식편에서도 나타나며 지방간의 정도는 간이식 수술의 예후에 지대한 영향을 미치게 된다. 지방간의 위험 인자로는 제 2형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 고령 및 성별 등이 있으며 인슐린 저항성 및 염증성 싸이토카인도 중요한 원인 인자가 된다. 이 연구에서는 뇌사 장기공여자에서 단기간의 중증 상태가 지방간의 발생과 진행에 미치는 영향을 분석하여 간이식편의 질적 향상을 위한 치료적 요소를 찾고자 하였다.

2003년 1월부터 2017년 12월까지 서울아산병원에서 장기적출을 시행받은 뇌사 장기공여자를 대상으로 후향적 연구를 시행 하였으며 16세 미만 및 지방간의 과거력, 간경변 및 알코올 의존 등의 지방간의 위험 인자를 가진 환자들을 배제하였다. 아시아인의 비만 기준을 적용하여 체질량지수에 따라 환자군을 분류하였다.

총 179명의 뇌사 장기공여자가 연구에 포함되었으며 지방 과립 30% 이상인 고지방간은 29명 (15.1%) 에서 발생하였으며 적출전 기간이 짧을수록 지방간이 심한 (상관계수  $-0.379$ ,  $P < 0.001$ ) 음의 상관 관계를 보였다. 고지방간의 유병률은 적출전 기간 4일 미만 군에서 25.2%, 4일 이상 군에서 10.9% 로 ( $P = 0.014$ ) 적출전 기간이 길어질수록 지방간이 완화되는 결과를 보였다. 지방간의 정도와 의미 있는 상관관계를 나타낸 인자는 체질량지수 (상관계수  $0.176$ ,  $P = 0.019$ ) 및 분원 치료 기간 중 혈당 수준 (상관계수  $0.267$ ,  $P < 0.001$ ) 이었다. 각 공여자 별로 적출된 장기 수는 저지방간 군에서 2.7개, 고지방간 군에서 2.3개 ( $P = 0.047$ ) 로 저지방간 군에서 높은 구득률을 보였으며 간 구득률이 94.7% 대 77.8% ( $P = 0.009$ ) 로 저지방간 군에서 의미있게 구득률이 높았다.

중환자에서 지방간은 중증 상태 초기부터 급성으로 발생할 수 있으며 인슐린 저항성을 나타내는 혈당 수준은 지방간의 정도와 밀접한 관련이 있다. 혈당을 적정 수준으로 유지하고 전신적 염증반응의 정도와 기간을 감소시키기 위한 치료적 노력은 중환자의 회복뿐만 아니라 잠재적 장기공여자에서 장기 기능을 유지하고 지방간을 감소시켜 장기 이식의 치료 성적을 향상시키는 것에 기여할 것이다.

중심 단어: 지방간, 뇌사 장기공여자, 인슐린 저항성

## 차 례

국문 요약	i
표 및 그림 목록	iv
서론	1
대상 및 방법	3
1. 대상 환자군	3
2. 자료 수집	4
3. 통계 분석	5
연구 결과	5
1. 연구 대상군 선별 과정	5
2. 지방간의 정도에 따른 환자군의 비교	7
3. 지방간의 위험 인자들 간의 상관 관계	7
4. 적출전 기간에 따른 지방간의 임상 경과	11
고찰	13
결론	17
참고 문헌	18
영문 요약	24

## 표 목록

Table 1. Characteristics of brain-dead donors according to grade of steatosis .....	8
Table 2. Laboratory data and organ procurement .....	9
Table 3. Correlation between liver steatosis and risk factors .....	10
Table 4. Incidence of liver steatosis according to the length of predonation period .....	13

## 그림 목록

Figure 1. Figure 1. Flow diagram showing patient enrollment .....	6
Figure 2A. Distribution of steatosis according to the length of predonation period .....	11
Figure 2B. Distribution of steatosis according to the length of predonation period in normal weight group .....	12
Figure 2C. Distribution of steatosis according to the length of predonation period in overweight group .....	12



## 서론

간이식은 말기 간질환 환자의 치료를 위한 최선의 치료법으로 정립되어 있다. 장기 이식을 위해서는 장기공여자가 있어야 하나 장기공여자의 수는 이식 대기자의 수에 미치지 못한다. 특히 뇌사 장기공여자는 장기 기증에 대한 인식 변화와 국가적인 노력에도 불구하고 절대적으로 부족하며 그 격차는 더욱 벌어지고 있는 현실이다. 미국의 경우 뇌사 장기공여자의 수는 2006년 8017명에서 2016년 9971명으로 10년 간 1.2배 증가에 지나지 않았다.<sup>1)</sup> 같은 기간 국내에서는 뇌사 장기공여자의 수가 141명에서 573명으로 4.1배 증가하였으나 절대적인 수의 증가가 크지 않고 간이식 대기자의 수는 1598명에서 4969명으로 증가하여 뇌사 장기공여자의 수와 이식 대기자의 격차는 더욱 커진 상황이다.<sup>2)</sup>

기증 장기의 절대적인 부족으로 이식 가능한 장기에 대한 기준의 확장이 불가피하여 기존에는 이식을 피하던 확장범주 공여자 (extended criteria donor)로 부터의 장기 이식이 확대되고 있다. 그러나 확장범주 공여자의 장기 이식이 확산되고 있음에도 불구하고 간이식에서 기증 간이 이식되지 못하고 포기되는 경우가 있으며 상당 부분은 심한 지방간이 이식 부적합의 원인이 된다. 지방간은 간세포 내에 비정상적으로 지방 과립이 축적되는 현상으로 간세포 내에서 지방 과립이 차지하는 정도에 따라 전통적으로 3 단계로 분류된다. 30% 미만의 지방간은 경증, 30 - 60%의 범위는 중등, 60% 이상을 중증으로 구분하는 체계가 가장 널리 인정되는 분류 기준이며<sup>3, 4)</sup> 지방간이 간이식 결과에 미치는 영향에 대한 대부분의 연구에서 기준으로 사용되고 있다.

지방간 이식편의 사용은 초기기능저하(initial poor function), 일차성기능소실(primary non-function) 및 이식편의 낮은 생존율 등의 낮은 치료 성적을 보인다.<sup>3, 5, 6)</sup> 그러한 이유로 간이식 전문가들을 대상으로 영국 및 미국에서 시행된 한 조사에서는 간이식편을 포기하는 가장 많은 이유로 중증 지방간을 지적한 바 있다.<sup>4)</sup> 중증 지방간은 이식편으로서 권장되지 않으며 중등 지방간의 경

우에도 수혜자에게 다른 위험 인자들이 있을 경우에는 이식의 결정 및 치료 과정에서 깊은 주의가 필요하다.<sup>7-9)</sup>

가장 흔한 간질환의 하나인 지방간은 이식편에서도 흔히 볼 수 있는 문제이다.<sup>9-11)</sup> 일반 인구에서 지방간의 유병률은 6-30% 정도이나 비만 인구에서는 높게는 70% 까지도 보고되어 있으며,<sup>12-14)</sup> 뇌사자를 대상으로 한 연구에서는 지방간의 빈도가 13-51.4% 로 조사되어 일반 인구보다 높은 유병률을 보인다.<sup>14-17)</sup> 기존의 지방간 분류 기준은 조직학적 분류이기 때문에 지방간 이식편의 치료 성적을 예측하기 위한 연구들이 시행되었으며 이 연구들은 10-20% 정도의 지방간으로도 이식편의 생존율과 일차성기능소실에 영향을 줄 수 있음을 보고하여 간이식의 치료 결과에 이식편 자체의 질적 영향이 심대함을 주장하였다.<sup>18-20)</sup>

지방간 발병의 위험 인자는 오랜 기간 연구되어 왔으며 주요 위험 인자들로는 제 2형 당뇨, 비만, 이상지질혈증, 고령 및 성별 등이 알려져 있다.<sup>10, 12, 17, 21)</sup> 제 2형 당뇨 환자에서 비알콜성지방간 (Non-alcoholic fatty liver disease)의 유병률은 50-69.4% 로 일반 인구에 비해 월등히 높게 나타나며,<sup>22, 23)</sup> 인슐린 저항성이 주요 원인이 된다. 인슐린 저항성의 증가는 에너지원으로서 포도당의 사용을 감소시켜 혈당을 높이고 지방세포로부터 유리지방산 (free fatty acid)의 방출을 억제하지 못하게 하여 과량의 유리지방산이 간 내로 유입되어 지방간을 촉발하게 된다.<sup>24)</sup>

인슐린 저항성에 의한 제 2형 당뇨 외에 지방간의 중요한 위험 인자는 비만이다. 비만도는 지방간과 밀접한 관련이 있어 체질량지수 (body mass index)의 증가에 따라 지방간 역시 증가하는 상관 관계를 가지고 있다.<sup>25, 26)</sup> 체질량지수에 따른 비만도의 분류는 국제적 기준으로는  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상을 과체중,  $30\text{kg}/\text{m}^2$  이상을 비만으로 정의하나 아시아인에 대해서는  $23\text{kg}/\text{m}^2$  이상을 과체중,  $25\text{kg}/\text{m}^2$  이상을 비만으로 정의하여 다른 기준을 적용하였고 국내의 비만도 역시 같은 기준을 사용하고 있다.<sup>27)</sup> 비만도의 분류는 체질량지수에 따른 합병증의 증가와 관련하여 정의된 것으로 아시아인에서 더 엄격한 기준이 적용되었으며 비만도의 증가와 이로 인한 대사 장애, 합병증의 발생이 인종적 차

이가 있음을 나타내고 있다.

인슐린 저항성은 뇌사자를 비롯한 중환자 영역에서 흔히 발생하여 중환자 치료와 밀접한 관련성을 가지고 있다.<sup>28, 29)</sup> 인슐린 저항성에 수반되는 고혈당 자체도 지방간을 악화시키는 원인이 되며,<sup>10, 12, 30, 31)</sup> 중환자에서 발생하는 다양하고 심각한 대사적 변화는 다양한 경로로 지방간의 경과에 영향을 주게 된다.<sup>32, 33)</sup>

인슐린 저항성과 비만이 지방간을 유발하고 악화시키는 기전은 혈중 유리지방산의 증가에 의한 직접적인 요인도 있으나, 인슐린 저항성과 비만 자체가 IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B 와 같은 염증 사이토카인을 유도하여 지방세포 및 간실질의 염증, 또는 전신적 염증 반응을 유발하는 기전 역시 간내 지방 축적의 중요한 요인이다.<sup>34)</sup> 대부분의 뇌사 장기공여자는 장기 적출 전까지 집중적인 치료를 요하는 중증 상태이며 이 시기에 뇌사자를 포함한 중환자는 심각한 인슐린 저항성과 전신적 염증반응 상태에 놓이게 된다.

급성기의 중환자는 지방간의 주요 위험인자들을 가지고 있으나 제 2형 당뇨, 비만 등의 기저 질환이 없는 환자에서 발생한 인슐린 저항성, 고혈당, 전신적 염증반응 등에 대한 단기간의 급성 노출이 지방간에 미치는 영향은 거의 연구된 바가 없다. 본 연구에서는 뇌사 장기공여자를 대상으로 중환자에서 단기간의 중증 상태가 지방간의 발생과 진행에 미치는 영향을 분석하고 간이식편의 질적 향상을 위해 적출 전 치료 과정에 필요한 요소들을 찾고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자군

2003년 1월부터 2017년 12월까지 서울아산병원에서 장기 이식을 위해 장기 적출 또는 장기 적출을 위한 수술 중 조직검사를 시행한 뇌사 장기공여자를

대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 이 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며 대상 환자들에 대해 연구를 위한 추가적인 처치가 없어 연구 참여에 대한 동의서는 면제 승인되었다.

## 2. 자료 수집

### 가. 포함 및 배제 기준

뇌사 장기공여자 중 16세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 지방간 생성에 영향을 미칠 수 있는 영향을 기저 요인들을 배제하기 위해 당뇨, 지방간의 과거력, 간경변, 알코올의존성, B형 또는 C형 간염 보균의 기저 질환을 가진 환자들 및 아시아인의 기준을 적용한 저체중, 고도비만 환자들을 배제하였다. 질병 또는 사고로 인한 급성기 치료 이후 상태를 배제하기 위해 발병 후 28일 이후 장기 적출이 시행된 환자들을 배제하였으며 16세 미만의 소아 및 간조직에 대한 병리결과 기록이 남아 있지 않은 환자들을 배제하였다.

### 나. 검체 및 변수

모든 간조직 검체는 헤마톡실린 (hematoxylin and eosin) 염색 후 병리과 전문의의 확진을 받았고 1% 미만의 지방간은 1% 로 간주하였다. 지방간의 정도는 대과립 (macrovacuolar) 및 소과립 (microvacuolar) 의 구분 없이 포괄하여 지방간 정도를 산정하였으며, 두 부위 이상의 간조직을 검사한 경우 높은 수치에 결과를 대표값으로 하였다. 전통적 지방간의 분류 기준 및 이식편의 이식 후 결과에 대한 기존 연구들의 분류 기준을 적용하였으며 30% 미만의 지방간을 저지방간 군으로, 30% 이상을 고지방간 군으로 정의하였다.

혈액 검사에서 최종적 장기 기능을 반영하기 위한 결과는 장기 적출 전 마지막 값을 적용하였다. 인슐린 저항성 및 고혈당이 지방간에 미치는 영향을 분석하기 위해 각 대상 환자 별 혈당을 측정하였다. 중증도가 높은 시기일수록 혈액 검사의 빈도가 증가하는 경향이 있으므로 이로 인한 혈당 값의 전체 평균이 왜곡되는 현상을 방지하기 위해 중환자실 입실 후 12시간 주기의 구간별 평균 혈당을 계산하여 각 구간의 대표 값으로 하였으며 대표 값들의 평균

을 각 대상 환자의 혈당 값으로 산정하였다.

비만도가 지방간에 미치는 영향을 배제한 다른 변수들의 영향을 분석하기 위해 체질량지수에 따라 환자군을 분류하였다. 세계보건기구의 서태평양지부의 권고안 (the recommendation of the Western Pacific Regional Office of WHO for obesity) 을 적용하여 저체중 (<18.5kg/m<sup>2</sup>), 정상체중 (18.5-22.9kg/m<sup>2</sup>), 과체중 (23-24.9kg/m<sup>2</sup>), 초기비만 (25-29.9kg/m<sup>2</sup>), 고도비만 (≥30 kg/m<sup>2</sup>) 으로 분류하였다.<sup>27)</sup> 체질량지수는 입원 당시 체중을 기준으로 하여 산정하였고 연구에 포함된 환자들은 정상체중의 정상체중군, 과체중 및 초기비만을 하나의 군으로 한 과체중군의 두 군으로 분류하였다.

적출전 기간은 뇌사의 원인이 된 질환 또는 사고의 발생일로부터 장기 적출까지의 기간으로 정의하였으며 이 기간 중 시기에 따른 지방간의 경과를 분석하였다.

### 3. 통계 분석

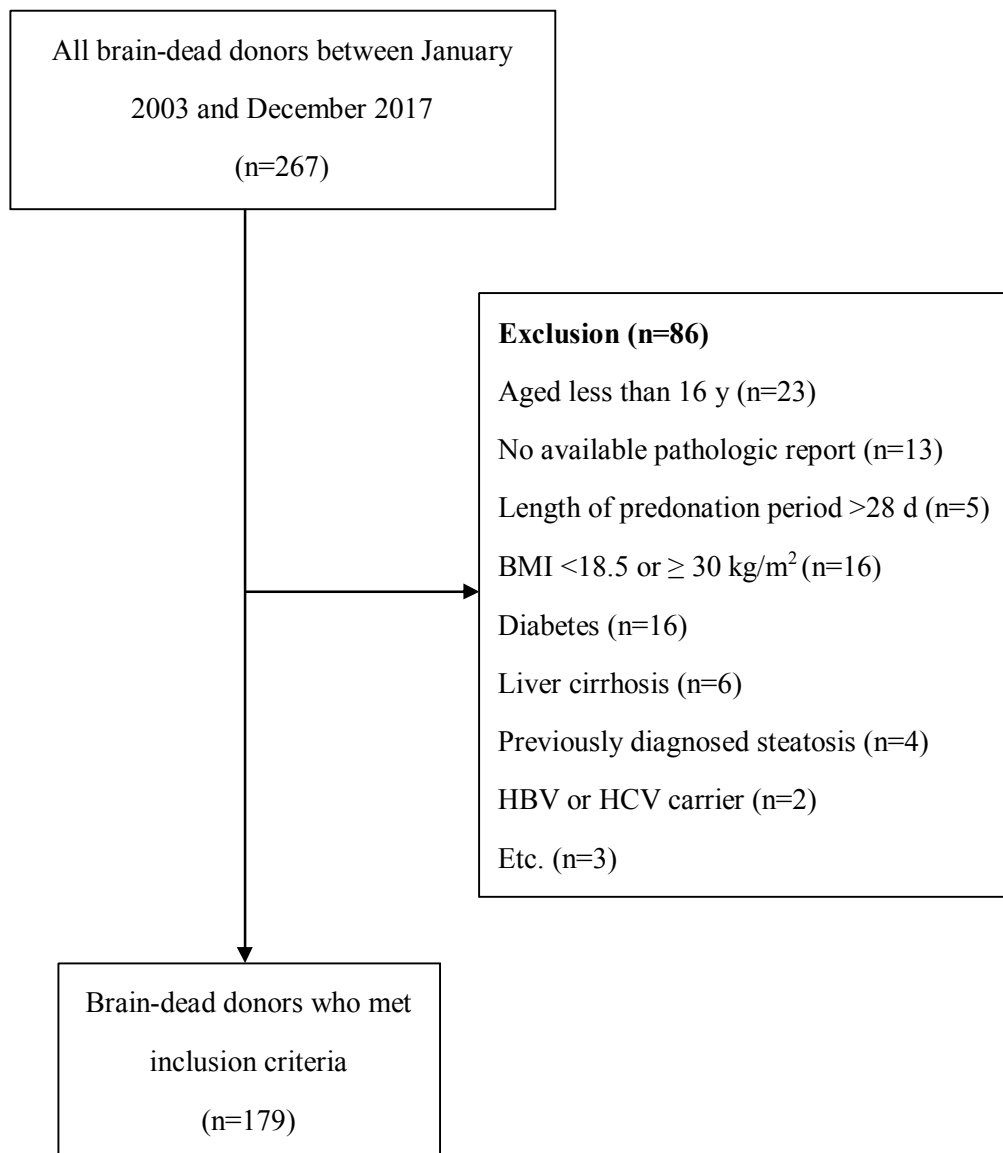
모든 분석은 SPSS 21 (SPSS, Chicago, IL) 소프트웨어를 이용하여 수행되었다. 변수의 값은 ‘평균±표준편차’ 로 나타내었고 불연속변수는 카이제곱 검정 (chi-square test) 및 피셔의 정확한 검정 (Fischer’s exact test) 을 사용하였으며 연속변수의 비교는 만-휘트니 검정 (Mann-Whitney *U*-test) 을 사용하였다. 변수들 간의 상관관계는 스피어만 상관분석 (Spearman rho test) 으로 분석하였으며 신뢰구간은  $p<0.05$  로 정의하였다.

## 연구 결과

### 1. 연구 대상군 선별 과정

2003 년 1 월부터 2017 년 12 월까지 15 년 간 267 건의 뇌사자 장기 적출이 시행되었다. 연구 대상에서 배제된 뇌사자들은 16 세 미만의 소아

23 명, 병리 결과가 남아 있지 않았던 13 명, 적출전 기간이 28 일 이상인 5 명, 저체중 또는 고도비만 16 명이었으며 기저 질환으로 당뇨 16 명, 간경변 6 명, 발병 전 지방간을 진단받은 4 명, B 형 또는 C 형 간염 및 기타 이유 3 명으로 86 명의 뇌사자가 배제되어 총 179 명의 뇌사 장기공여자가 연구에 포함되었다 (Figure 1).



**Figure 1. Flow diagram showing patient enrollment**

## 2. 지방간의 정도에 따른 환자군의 비교

29명의 뇌사자에서 30% 이상의 지방간이 발생하여 15.1%의 고지방간 유병률을 보였다. 나이, 성별, 기저 질환, 뇌사의 원인, 체질량지수, 적출 전 치료 기간 중 인슐린 투여 및 타 병원으로부터의 전원 여부는 두 군간의 차이가 없었으나 적출전 기간은 7.8일과 4.4일 ( $p=0.001$ )로 저지방간 군에서 장기 적출 전 더 오랜 기간 치료를 받은 것으로 나타났다 (Table 1).

치료 기간 중 평균 혈당수준은 저지방간 군에서 195.4mg/dL, 고지방간 군에서 208.7mg/dL ( $p=0.097$ )로 통계적 유의수준에는 미치지 못하였으나 고지방간 군에서 더 높은 경향을 보였다. 장기 적출 전 마지막 화학 검사에서 간기능 및 신장 기능에서 두 군간의 차이는 없었다. 뇌사 장기공여자 별로 적출된 장기 수는 저지방간 군에서 2.7개, 고지방간 군에서 2.3개 ( $p=0.047$ )로 저지방간 군에서 높은 구득률을 보였으며 각 장기 별로는 다른 장기들에서는 의미 있는 차이를 보이지 못하였으나 간 구득률이 94.7% 대 77.8% ( $p=0.009$ )로 저지방간 군에서 월등히 높은 차이를 보여 지방간이 간이식편을 포기하게 만드는 주요 원인임을 보여 주었다 (Table 2).

## 3. 지방간의 위험 인자들 간의 상관 관계

지방간에 미치는 위험인자들의 영향의 정도를 분석하기 위해 기존 연구들에서 알려진 위험인자들인 나이, 체질량지수, 혈당 수준 및 본 연구의 단변량 분석에서 두 군간에 유의한 차이를 보였던 적출전 기간과의 상관분석을 시행하였다. 나이는 지방간의 정도와 상관관계를 보이지 못하였으며 체질량지수 (상관계수 0.176,  $p=0.019$ ) 및 본원 치료 기간 중 혈당 수준에서 (상관계수 0.267,  $p<0.001$ ) 의미있는 상관관계를 나타내었고, 적출전 기간은 (상관계수 -0.379,  $p<0.001$ ) 강한 음의 상관관계를 보여 적출전 기간이 길어질수록 지방간의 정도는 낮아지는 결과를 보였다.

**Table 1. Characteristics of brain-dead donors according to grade of steatosis**

<b>Variable (n=179)</b>	<b>Low-grade steatosis (&lt;30%)</b>	<b>High-grade steatosis (≥30%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Number (%)</b>	152 (84.9)	27 (15.1)	
<b>Age, y</b>	42.9 ± 12.6	43.9 ± 13.6	0.697
<b>Male sex, n(%)</b>	107 (70.4)	22 (81.5)	0.237
<b>Medical history, n(%)</b>			
Hypertension	25 (16.4)	6 (20.7)	
End-stage renal disease	2 (1.3)	0	
<b>Causes of brain death, n(%)</b>			0.868
Traumatic brain injury	59 (38.8)	12 (44.4)	
Spontaneous brain hemorrhage	57 (37.5)	10 (37.0)	
Hypoxic brain injury	32 (21.1)	4 (14.8)	
Other	4 (2.6)	1 (3.7)	
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	22.9 ± 2.2	23.3 ± 2.7	0.508
<b>Overweight, n(%)</b>	69 (45.4)	13 (48.1)	0.791
<b>Insulin administration, n(%)</b>	96 (63.2)	16 (59.3)	0.700
<b>Transferred-in for donation, n(%)</b>	123 (80.9)	26 (96.3)	0.052
<b>Length of predonation period, d</b>	7.8 ± 5.4	4.4 ± 2.6	0.001



**Table 2. Laboratory data and organ procurement**

<b>Variable (n=179)</b>	<b>Low-grade steatosis (&lt;30%)</b>	<b>High-grade steatosis (≥30%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Number, n(%)</b>	152 (84.9)	27 (15.1)	
<b>Steatosis, %</b>	4.9 ± 6.4	44.6 ± 14.5	< 0.001
<b>Serum glucose, mg/dL</b>	195.4 ± 98.5	208.7 ± 68.6	0.097
<b>AST, IU/L</b>	132.2 ± 344.4	143.9 ± 183.7	0.142
<b>ALT, IU/L</b>	76.5 ± 109.4	79.7 ± 132.1	0.579
<b>Total bilirubin, mg/dL</b>	1.69 ± 3.04	1.27 ± 1.34	0.750
<b>PT, %</b>	68.81 ± 15.47	68.06 ± 14.87	0.585
<b>BUN<sup>†</sup>, mg/dL</b>	23.81 ± 23.60	26.11 ± 24.24	0.646
<b>Creatinin<sup>†</sup>, mg/dL</b>	1.68 ± 1.58	2.43 ± 2.27	0.098
<b>Procured organs per donor</b>	2.7 ± 1.0	2.3 ± 1.1	0.047
Heart, n(%)	70 (46.1)	7 (25.9)	0.052
Lung, n(%)	22 (14.5)	2 (7.4)	0.539
Liver, n(%)	144 (94.7)	21 (77.8)	0.009
Pancreas, n(%)	32 (21.1)	6 (22.2)	0.891
Kidney <sup>‡</sup> , n(%)	145 (96.0)	25 (92.6)	0.349

<sup>†</sup>Two BDDs with end-stage renal disease were excluded

<sup>‡</sup>Two kidneys from one BDD were considered as one organ

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PT, prothrombin time; BUN, blood urea nitrogen

체질량지수가 지방간에 미치는 영향을 배제하기 위하여 시행한 정상체중군과 과체중군 내에서의 소그룹 분석에서 역시 본원 치료 기간 중 혈당 수준에서 양의 상관 관계를 나타내었고 적출전 기간에서 음의 상관 관계를 나타내었으며 두 인자 모두 정상체중군에서 더 강한 상관 관계를 보였다 (Table 3).

**Table 3. Correlation between liver steatosis and risk factors**

Variables		Correlation Coefficient	<i>p</i> -value
<b>All (n = 179)</b>	Age, y	0.083	0.267
	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.176	0.019
	Serum glucose level, mg/dL	0.267	< 0.001
	Length of predonation period, d	-0.379	< 0.001
<b>Normal weight group (n = 97)</b>	Age, year	-0.020	0.846
	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.119	0.244
	Serum glucose level, mg/dL	0.329	0.001
	Length of predonation period, d	-0.430	< 0.001
<b>Overweight group (n = 82)</b>	Age, year	0.161	0.149
	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.163	0.144
	Serum glucose level, mg/dL	0.236	0.033
	Length of predonation period, d	-0.326	0.003

#### 4. 적출전 기간에 따른 지방간의 임상 경과

적출전 기간의 경과에 따라 지방간의 정도가 완화되는 음의 상관관계를 보이는 결과를 보다 세부적으로 분석하였다. 시간 경과에 따른 지방간 정도의 변화를 도식화하였고 비만도의 영향을 배제하기 위해 정상체중군과 과체중군의 각 군별 세부 분석을 하였다. 발병 초기 급격한 지방간의 증가는 시간 경과에 따라 호전되는 양상을 나타내었으며 (Figure 2A), 두 군에서 모두 지방간은 초기 수일간 지방간이 증가 추세 후 완화되는 양상을 보였으며 정상체중군에서 더 이른 시기에 빠른 속도의 회복 과정으로 진입하는 임상경과를 나타내었다 (Figure 2B, 2C).

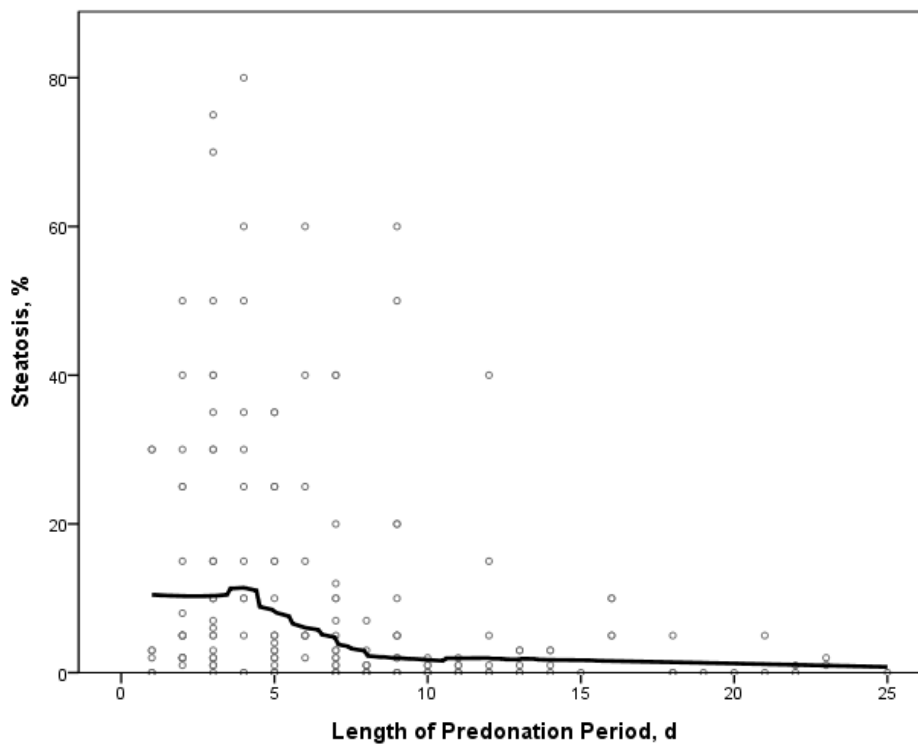
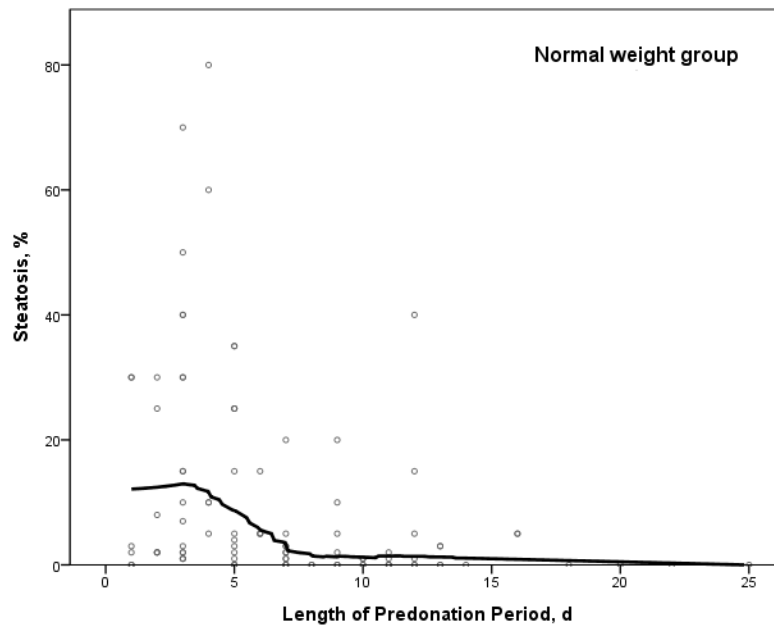
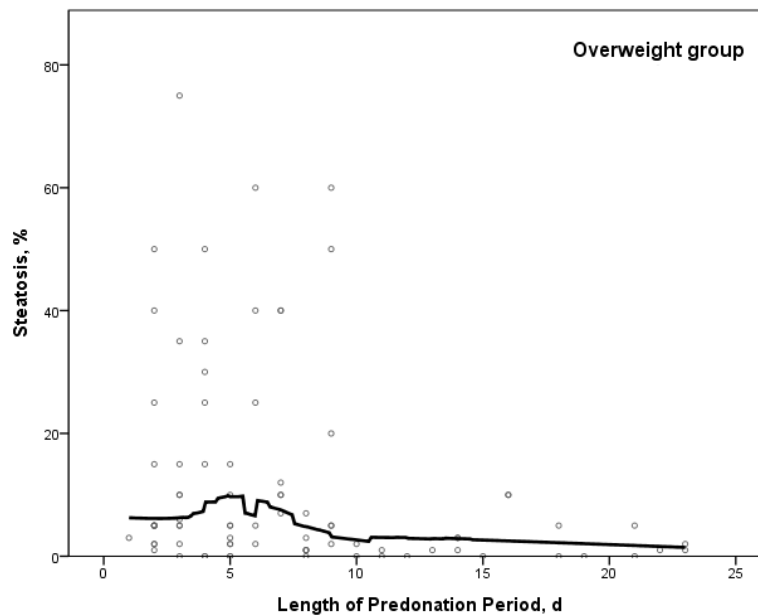


Figure 2A. Distribution of steatosis according to the length of predonation period



**Figure 2B. Distribution of steatosis according to the length of predonation period in normal weight group**



**Figure 2C. Distribution of steatosis according to the length of predonation period in overweight group**

Figure 2A 에서 보이는 지방간 유병률 감소의 변곡점인 적출전 기간 4일을 전후하여 유병률을 차이를 분석하였다. 지방간에 대한 기존의 연구들에서 5% 이상의 지방 과립 축적을 지방간으로 진단한 기준을 적용하였을 때<sup>20)</sup> 발병 후 4일 미만의 기간에 적출한 군에서는 49% 의 유병률을 보였고, 4일 이상 경과 후 적출한 군에서는 29.7% 의 유병률을 보여 ( $p=0.015$ ) 적출전 기간에 따른 유병률의 의미있는 차이를 보였다. 고지방간의 유병률 역시 4일 미만 군에서 25.2%, 4일 이상 군에서 10.9% 로 ( $p=0.014$ ) 적출전 기간이 길어질수록 지방간이 완화되는 결과를 보였다 (Table 4).

**Table 4. Incidence of liver steatosis according to the length of predonation period**

Variable (n=179)	The length of predonation period		p-value
	< 4 days (n = 51)	≥ 4 days (n = 128)	
Steatosis > 5%, n (%)	25 (49.0)	38 (29.7)	0.015
Steatosis >30%, n (%)	13 (25.5)	14 (10.9)	0.014

## 고 찰

기존의 많은 연구들에서 지방간 이식편이 일차성 기능소실, 초기 기능저하 및 낮은 이식편 생존율 등 이식 결과에 미치는 악영향이 보고되어 왔으나,<sup>3, 5, 6)</sup> 최근에는 지방간과 간이식의 결과와 관련이 없다는 결과도 보고 되고 있다.<sup>7-9, 17, 35)</sup> 그럼에도 불구하고 이 연구들에서도 지방간이 있는 이식편을 사용한 경우 그렇지 않은 경우에 비해 간효소의 증가, 중환자실 및 재원 기간의 증가 및 비용의 증가와 같은 문제점들은 여전히 남아 있음을 보여 주었다. 수술 기술

및 치료 수준의 향상으로 이전에는 사용할 수 없었던 이식편을 이용한 간이식이 확산되고 있지만 여전히 중증 지방간은 이식편을 포기하게 하는 가장 흔한 원인으로 남아 있다.<sup>36)</sup> 중등도 지방간의 이식편 역시 주의 깊게 사용해야 하며 이식 수술 중 허혈 시간을 단축하기 위해 최선의 노력을 기울여 허혈성 손상을 최소화해야 하고 중증도 지방간은 이식편으로 사용하는 것은 바람직하지 않다는 것이 여전히 많은 간이식 전문가들에게 받아들여지고 있다.<sup>36)</sup>

중증 환자에서 지방간이 발생하는 병태생리는 다양한 대사적 이상의 결과로 설명된다. 가장 중요한 역할을 하는 것은 인슐린 저항성으로 이 것은 중환자에서 고혈당을 유발함과 동시에 지방 세포로부터 지방산을 혈중으로 유리시키게 된다. 유리 지방산은 간문맥을 통해 간세포에 침착되어 지방간을 야기하게 된다.<sup>27, 28)</sup> 또 다른 기전으로는 인슐린 저항성으로 인해 발생된 고혈당으로 설명된다. 고혈당은 산화 스트레스 (oxidative stress) 를 유발하고 활성산소기 (oxygen free radical) 를 증가시켜 미토콘드리아의 구조적, 기능적 손상을 촉진시키게 된다. 손상된 미토콘드리아는 베타 산화 ( $\beta$ -oxidation) 기능을 소실하게 되므로 유리지방산의 대사되지 못하고 간세포에 축적되게 된다.<sup>37, 38)</sup> 고혈당이 미토콘드리아의 기능 악화에 미치는 영향에 대한 연구에서는 엄격한 혈당 조절이 활성산소기로 인한 미토콘드리아의 손상을 방어하여 기능 악화를 예방하고 회복시킬 수 있음을 제시하였다.<sup>38)</sup>

한 대규모 연구에서는 중환자에서 엄격한 혈당 조절이 장기 기능 부전을 감소시키고 치료 성적을 향상시킬 수 있음을 보고하였다.<sup>39)</sup> 반면, 또 다른 대규모 연구에서는 상반된 결과를 제시하며 지나치게 엄격한 혈당 조절은 치료 성적 향상에 큰 효과가 없으며 오히려 저혈당으로 환자의 위험성을 증가시키는 결과를 보였다.<sup>40, 41)</sup> 더욱이 과량의 인슐린 투여로 인해 간세포에 급격하게 지방이 축적되는 현상에 대한 보고도 있어<sup>42)</sup> 적절한 범위의 혈당수준을 유지하기 위한 인슐린 치료는 뇌사자 뿐만 아니라 중환자 치료 전반에 걸쳐 중요한 과제이다.

중환자 치료의 영역 중 뇌사자의 치료에서 인슐린 치료의 중요성이 특히 강조되는 다른 이유는 호르몬 체계의 교란 때문이다. 뇌사 상태에서는 ‘시상하부

-뇌하수체-표적장기' 로 이어지는 호르몬 축의 기능이 파괴되어 질병 자체의 중증도에 의한 쇼크를 더욱 악화시키게 되므로 호르몬 투여가 필수적이다. 호르몬 소생술 (hormonal resuscitation) 이라 부르는 이 치료는 갑상선 호르몬, 바소프레신, 코티솔과 함께 인슐린 투여를 포함하며 혈당 수준을 180mg/dL 이하로 유지할 정도의 인슐린 투여를 권장한다.<sup>43, 44, 45)</sup> 중증 상태에서 발생하는 인슐린 저항성 증가에 중첩된 호르몬 축의 파괴로 인한 인슐린 생산의 감소는 당 대사 기능의 악화와 함께 지방간의 생성 및 악화에도 기여할 것임을 추론할 수 있다. 본 연구 결과에서 고혈당이 지방간의 원인이 됨을 규명하지는 못하였으나 혈당 수준과 지방간의 정도가 보이는 강한 양의 상관관계는 중요한 의미를 가진다. 기저 질환으로 당뇨를 가진 환자들을 배제한 환자 군에서 혈당 수준은 인슐린 저항성을 반영하는 지표가 될 수 있으며, 비만도를 배제한 소그룹 분석에서도 공통적으로 지방간과 혈당과의 의미있는 양의 상관관계를 보인 것은 인슐린 저항성만으로도 단기간 내에 지방간 생성에 영향을 미칠 수 있음을 설명한다.

일반적으로 지방간은 만성질환으로 인식되어 있다. 지방간을 유발하는 위험 인자들 자체가 만성질환이며 지방간 발생이 시작되는 시기는 거의 알려져 있지 않기 때문이다. 본 연구에서는 중환자에서 지방간의 유병률이 높다는 기존의 보고들에 근거하여 중환자에서 지방간이 급성으로 발생할 가능성과 그 시기를 확인하고자 하였고, 뇌사자에서 원인 질환의 발병 초기부터 지방간이 발생하고 시간의 경과에 따라 오히려 지방간이 완화되는 현상을 발견하였다. 중환자에서 발생하는 지방간에 대한 기존의 연구들은 주로 약물 및 영양 공급과 같은 원인 인자에 관련하여 진행되어 있다.<sup>46, 47)</sup> 화상 1일 만에 지방간이 발생한 소아 환자의 부검 결과에 대한 증례 보고가 있으나,<sup>48)</sup> 중환자에서 치료적 목적 없이 간조직 검사를 시행하는 것은 안전상의 문제와 윤리적 문제를 동시에 가지고 있으므로 지방간이 발생하는 시기에 대한 대규모 연구는 거의 없는 실정이다. 본 연구에서 괄목할만한 결과는 뇌사자를 대상으로 중환자에서 발병 초기에 지방간이 급성으로 발생하고 시간의 경과에 따라 역시 단기간에 회복될 수 있다는 지방간의 질병 경과를 제시하였다는 것이며 이 현상은 중환자가 급성기 악화 이후 점차적으로 회복되는 경과와 맥락을 같이 한다.

지방간이 완화되는 변곡점이 되는 적출전 기간 4일을 전후하여 발생한 점도 주목해야 할 지점이다. 원인 질환의 발병 후 지방간의 급격한 악화가 발생하는 데 이를 단순히 인슐린 저항성만으로 설명하는 것은 무리가 있으며 다른 요인들에 대한 복합적 작용을 고려하여야 한다. 패혈증 및 외상 등에 의한 쇼크 상태에서 촉발되는 면역 체계의 활성화는 수 시간 내에 사이토카인 폭풍 (cytokine storm) 을 유발하여 환자는 전신적염증반응 상태에 놓이게 된다.<sup>49)</sup> 염증성 (proinflammatory) 사이토카인이 지방간을 유발하는 것은 많은 연구를 통해 입증되어 있으며,<sup>50, 51)</sup> 이 연구에서의 급성 지방간 발생은 초기 급성 중증 상태에서의 과도한 사이토카인이 증가된 인슐린 저항성과 병합되어 작용한 결과로 설명될 수 있다.

중증외상 환자를 대상으로 시행한 연구에서 대표적 염증성 사이토카인인 IL-6 는 수상 5일 이후 급격히 감소하는 양상을 보이며,<sup>52)</sup> 전신적 염증반응은 약 7일 경에 정점에 도달한 후 감소하기 시작한다.<sup>53)</sup> 본 연구에서 보여진 지방간의 임상 경과는 이와 같은 염증 반응의 진행 경과와 관련된 것으로 보인다.

간이식 치료 수준의 향상으로 이식편의 질이 치료 성적에 미치는 영향이 감소하였다고는 하나 여전히 지방간은 간이식의 중요한 예후 인자이며 이식편을 사용할 수 없게 만드는 주요 원인이다. 인슐린 저항성에 대하여 인슐린 치료로 적절한 혈당 수준을 유지하고 발병 원인 및 합병증에 대한 최선의 치료를 기울여 전신적 염증반응의 기간을 단축시키는 것은 장기 기능의 유지 및 회복을 위해서 뿐 아니라 잠재적 뇌사장기공여자에서 지방간 생성을 감소시켜 간이식편의 질적 향상을 도모하기 위해 필수적인 치료이다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫째로 뇌사장기공여자의 16.8%만이 발병 초기부터 본원에서 치료를 시작하였고 대부분의 환자들은 타병원에서 치료 후 장기 공여를 위해 전원 되어 뇌사장기공여자에 대한 초기 상태를 알 수 없었다. 이로 인해 전원 된 이후의 혈당 수준에 대한 정보만을 가지고 있어 적출전 기간 전체의 혈당 수준을 정확히 반영할 수 없었다는 문제점이 있다. 두 번째는 인슐린 치료에 대한 정확한 정보를 얻기 어려웠다는 점이다. 전원 된 환자가 대다수로 전체 치료 기간의 인슐린 치료 정보를 얻을 수 없었



고 지속적으로 변화하는 인슐린 투여량을 오래된 기록에서는 확인할 수 없었다. 또한 이 연구 기간의 초기에는 중환자에 대한 인슐린 치료의 지침의 부재로 일관된 인슐린 치료가 적용되지 못하였고 기록을 통해서는 인슐린 투여 여부만을 확인할 수 있어 인슐린 자체가 지방간에 미치는 영향을 확인할 수 없었다. 세 번째로 이상지질혈증이 지방간의 주요 위험인자이나 혈중 지질 검사가 대부분 시행되지 않아 분석에 반영할 수 없었다.

그러나 이러한 제한점들이 있지만 본 연구의 장점은 뇌사의 원인 질환이 갑작스럽게 발생하여 중증 상태의 시작 시점이 명확하고 당뇨, 간염 보균자, 고도비만 및 저체중과 같은 지방간에 영향을 미칠 수 있는 주요 요인들이 배제되었으며 심정지 전 많은 양의 조직 검체가 채취되었고 동일 인종으로 이루어진 환자군으로부터 자료가 수집되었다는 점이다. 이 환자군을 대상으로 뇌사자로 대표된 중환자에서 지방간의 임상 양상을 실증하고 간이식편의 질적 향상을 위한 치료 방향을 제시하였다는 것에 중요한 의의가 있다.

## 결 론

중환자에서 지방간은 중증 상태 초기부터 급성으로 발생할 수 있으며 인슐린저항성을 나타내는 혈당 수준은 지방간의 정도와 밀접한 관련이 있다. 혈당을 적정 수준으로 유지하고 전신적 염증반응의 정도와 기간을 감소시키기 위한 치료적 노력은 중환자의 회복 뿐만 아니라 잠재적 장기공여자에서 장기 기능을 유지하고 지방간을 감소시켜 장기 이식의 치료 성적을 향상시키는 것에 기여할 것이다.

## 참고 문헌

1. United States, U.S. Department of Health & Human Services, Health Resources and Services Administration. (n.d.). Organ Procurement and Transplantation Network. Retrieved from <http://optn.transplant.hrsa.gov>
2. Republic of Korea, Ministry of Health and Welfare. The Korea Center for Disease Control and Prevention. Center for Korean Network for Organ Sharing. Retrieved from <https://www.konos.go.kr/konosis>
3. McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol* 2011;54(5):1055-62.
4. Imber CJ, St Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl* 2002; 8:545-9.
5. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-13.
6. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996; 62:1246-51.
7. Doyle MB, Vachharajani N, Wellen JR, Anderson CD, Lowell JA, Shenoy S, et al. Short- and long-term outcomes after steatotic liver transplantation. *Arch Surg* 2010; 145:653-60.
8. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007; 246:940-6.
9. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2015;19(9):1713-24.
10. Paquot N, Delwaide J. Fatty liver in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:183-7.

11. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(6):788-93.
12. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
13. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:686-93.
14. Hałoń A, Patrzalek D, Rabczyński J. Hepatic steatosis in liver transplant donors: rare phenomenon or common feature of donor population? *Transplant Proc* 2006; 38:193-5.
15. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol* 2010; 105:613-20.
16. Xue M, Lv C, Chen X, Liang J, Zhao C, Zhang Y, et al. Donor liver steatosis: A risk factor for early new-onset diabetes after liver transplantation. *J Diabetes Investig* 2017;8(2):181-7.
17. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, Wittmann B, Graeb C, Jauch KW, et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 2008; 195:214-20.
18. Briceño J, Ciria R, Pleguezuelo M, de la Mata M, Muntané J, Naranjo A, et al. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15:37-48.
19. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010;16(7):874-84.
20. Frongillo F, Avolio AW, Nure E, Mulè A, Pepe G, Magalini SC, et al. Quantification of degree of steatosis in extended criteria donor grafts with standardized histologic

techniques: implications for graft survival. *Transplant Proc* 2009; 41:1268-72.

21. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004; 164:2169-75.

22. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29(1):113-9.

23. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2231-8.

24. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4753-61.

25. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124(1):71-9.

26. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, St Louis M, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):945-52.

27. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Geneva: World Health Organization Western Pacific Regional Office; 2000

28. Shah VR. Aggressive management of multiorgan donor. *Transplant Proc* 2008; 40:1087-90.

29. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task Force. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest

Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43(6):1291-325.

30. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab* 2004; 30:121-38.

31. Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1095-105.

32. Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 2003;63(7):625-36.

33. Koskinas J, Gomatos IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A, et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* 2008;14(9):1389-93.

34. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51(2):679-89.

35. Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:72-8.

36. Escartín A, Castro E, Dopazo C, Bueno J, Bilbao I, Margarit C. Analysis of discarded livers for transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:3859-60.

37. Dey A, Swaminathan K. Hyperglycemia-induced mitochondrial alterations in liver. *Life Sci* 2010; 87:197-214.

38. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365:53-9.

39. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.

40. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190-7.

41. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.
42. Jolliet P, Leverve X, Pichard C. Acute hepatic steatosis complicating massive insulin overdose and excessive glucose administration. *Intensive Care Med* 2001;27(1):313-6.
43. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; 75:482-7.
44. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351:2730-9.
45. Sally MB, Ewing T, Crutchfield M, Patel MS, Raza S, De La Cruz S, et al. United Network for Organ Sharing (UNOS) Region 5 Donor Management Goals (DMG) Workgroup. Determining optimal threshold for glucose control in organ donors after neurologic determination of death: a United Network for Organ Sharing Region 5 Donor Management Goals Workgroup prospective analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76(1):62-8.
46. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2012;117(4):898-904.
47. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2018;37(1):1-18.
48. Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Fatty infiltration of the liver in severely burned pediatric patients: autopsy findings and clinical implications. *J Trauma* 2001; 51:736-39.
49. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16-32.
50. Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(8):727-35.

51. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. *Indian J Clin Biochem* 2011;26(2):202-9.
52. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F, Zech S, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001;50(6):989-1000.
53. Pape HC, Tsukamoto T, Kobbe P, Tarkin I, Katsoulis S, Peitzman A. Assessment of the clinical course with inflammatory parameters. *Injury* 2007;38(12):1358-64.

## ABSTRACT

Liver transplantation (LT) has evolved into a lifesaving therapy for patients with end-stage liver disease. Given the shortage of liver donors, the demand for LT can no longer be met without extending the criteria for acceptable donor grafts.

Steatosis is not only the most frequent form of liver disease, but also the most common underlying condition found in liver grafts. The risk factors for liver steatosis have been well documented and are widely recognized. Increase in the prevalence of steatosis is associated with increased age, type II diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, and sex. The pathogenesis of steatosis is known to be related to proinflammatory cytokines and insulin resistance.

Our aim in this study is to analyze the effect of short term critical illness on the development and progression of steatosis and find out therapeutic intervention to improve liver grafts in brain-dead donors (BDDs).

We reviewed and analyzed the medical records of BDDs from whom organs were procured from January 2003 to December 2017. We excluded patients younger than 16 years; those previously diagnosed with liver steatosis, liver cirrhosis, or alcohol dependence. BDDs were further classified according to the recommendation of the Western Pacific Regional Office of the World Health Organization for obesity.

Total of 179 BDDs were included in the study. High-grade steatosis (HGS) was found in 29 BDDs (15.1%). The length of predonation period was negatively correlated with steatosis ( $r = -0.379$ ,  $P < 0.001$ ). BMI ( $r = 0.176$ ,  $P = 0.019$ ) and the serum glucose level ( $r = 0.267$ ,  $P < 0.001$ ) were also correlated with steatosis significantly. The incidence of HGS was 25.2% in the group of predonation period less than 4 days and 10.9% more or equal than 4 days ( $P = 0.014$ ). The number of procured organs per BDDs was 2.7 in low-grade steatosis (LGS) and 2.3 in HGS. The procurement rate of the liver reached 94.7% in LGS and 77.8% in HGS ( $P$



= 0.009).

Liver steatosis can be developed acutely in critically ill condition and is related to blood glucose level, reflecting insulin resistance. Therapeutic intervention that maintains proper glucose level and reduces both severity and duration of systemic inflammation is essential, not only to recovery of critically ill patients but also to improvement of graft quality by reducing liver steatosis.

**Key Words:** Steatosis, Brain-dead donors, Insulin resistance