

남성에서 안면홍조 유무에 따른 주당 음주량과 이상지질혈증과의 관계

김규필, 김종성, 김성수, 정진규, 윤석준, 장영위

충남대학교 의학전문대학원 의학연구소 가정의학교실

Relationship among Alcohol Consumption, Facial Flushing Response and Dyslipidemia in Male

Kyu Pill Kim, Jong Sung Kim, Sung Soo Kim, Jin Kyu Jung, Seok Joon Yoon, Chang Jung Wei

Department of Family Medicine, Research Institute for Medical Sciences, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Facial flushing response to drinking is observed in East Asians with deficient activity of the variant aldehyde dehydrogenase 2 genotype. This study examined the role of flushing response in the relationship between alcohol consumption and dyslipidemia.

Methods: This cross-sectional study included 1,443 Korean men, including 261 non-drinkers, 470 flushers and 712 non-flushers. Based on a questionnaire, weekly alcohol consumption was assessed and categorized into 4 groups. Dyslipidemia was defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III criteria. After adjusting for confounding factors, we evaluated the relationship between weekly alcoholic drinks and dyslipidemia in flushers and non-flushers by comparing with non-drinkers, using a multi-variable logistic regression analysis.

Results: Non-flushers had a significant relationship between hypertriglyceridemia and alcohol consumption in two groups (4-8 drinks: adjusted odds ratio [aOR] 1.937, 95% confidence interval [CI] 1.029-3.644; ≥ 16 drinks: aOR 2.118, 95% CI 1.272-3.527) in contrast to flushers, who showed no significant relationship between hypertriglyceridemia and alcohol consumption. Non-flushers had a significant relationship to low serum high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels in four groups (<4 drinks: aOR 0.428, 95% CI 0.277-0.662; 4-8 drinks: aOR 0.409, 95% CI 0.216-0.774; 8-16 drinks: aOR 0.285, 95% CI 0.152-0.536; ≥ 16 drinks: aOR 0.343, 95% CI 0.207-0.568), and flushers had a significant relationship in two groups (8-16 drinks: aOR 0.234, 95% CI 0.102-0.536; ≥ 16 drinks: aOR 0.342, 95% CI 0.166-0.705).

Conclusions: Our results suggest that drinking alcohol increases the risk of hypertriglyceridemia in non-flushers and the risk of low HDL cholesterol flushers.

Korean J Health Promot 2016;16(3):153-161

Keywords: Alcohol drinking, Flushing, Dyslipidemias, High density lipoprotein cholesterol, Triglycerides

서론

알코올 섭취 후 신체 반응은 개개인마다 다양하게 나타난다. 음주 후 안면홍조는 우리나라에서 흔히 관찰할 수 있는 현상으로 알코올 분해 중 생성되는 독성 물질인 아세트알데히드(acetaldehyde)의 체내 축적이 발생 원인 중 하나로 제시되고 있다.¹⁾ 아세트알데히드는 미토콘드리아 내의 Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)에 의해 아세트산으로

■ Received: January 12, 2016 ■ Accepted: September 1, 2016

■ Corresponding author : **Jong Sung Kim, MD, PhD**
Department of Family Medicine, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-8172, Fax: +82-42-280-7879
E-mail: jskim@cnuh.co.kr

산화된다. 동아시아인에서 흔한 ALDH2*2 유전자 변이는 비활성 ALDH2를 증가시키며, 그 결과 아세트알데히드의 대사가 저해되어 아세트알데히드의 체내 축적이 일어난다.^{2,3)} 우성 돌연변이 대립형질인 ALDH2*2를 갖고 있는 사람은 안면홍조 외에도 음주 후 불쾌한 감정, 심계항진, 두통 등의 증상을 경험하게 되며 음주 습관에도 영향을 받는다.⁴⁾ Higuchi 등⁵⁾에 의하면, 음주 후 안면홍조가 있는 사람(이하 홍조군)은 음주시 불쾌한 감정 때문에 음주 후 안면홍조가 없는 사람(이하 비홍조군)보다 음주횟수와 음주량이 감소되어 있고, 알코올 의존이나 알코올 남용의 유병률도 낮았다.

알코올 사용 장애 외 다른 알코올 관련 신체질환에서도 음주 후 안면홍조 유무에 따른 차이가 보고되었는데, 과음과 관련된 간 손상이나 식도암의 유병률이 홍조군에서 높게 나타났다.⁶⁾ 또 다른 연구에서 홍조군은 적은 음주량으로도 고혈압과 인슐린 저항성의 위험도가 비음주자에 비해 유의하게 증가한 것으로 보고되었다.^{7,8)} 관련 연구들의 결과로 볼 때 홍조군은 같은 양의 음주를 하더라도 비홍조군보다 음주 관련 질환의 발생 위험에 차이가 있을 가능성이 있으나, 심뇌혈관질환 및 죽상경화증의 주요 원인인 이상지질혈증에도 이러한 차이가 발견되는지는 아직 연구가 부족한 실정이다.⁹⁾ 따라서 본 연구에서는 한국인 성인 남성에서 주당 음주량과 이상지질혈증과의 관련성에 음주 후 안면홍조 유무에 따른 차이가 있는지 알아보고자 한다.

방 법

1. 연구 대상

2013년 1월부터 2013년 12월까지 대전 소재 대학병원 종합검진센터에 건강검진을 위해 내원한 한국 성인 남성을 대상으로 하였다. 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 약제나 식품을 복용 중인 경우는 제외하였다. 총 1,443명 중 비음주자 261명, 음주 관련 안면홍조자 470명, 비홍조자 712명이었다.

2. 연구 방법

본 연구는 후향적 연구로 연구 대상에 대한 과거 병력, 현재 병력, 생활습관 등 기초 자료는 종합검진시 작성한 의무기록을 통해 얻었다. 자기기입식 설문 및 문진 자료를 통해 수검자의 연령, 흡연력, 과거 병력, 현재 병력 자료를 얻었으며, 키, 체중은 신체 계측을 통해 얻었다. 체질량지수(body mass index, BMI)는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나누어서 계산하였다.

흡연 상태는 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 나누었다. 운동량은 30분 이상의 운동을 기준으로 운동을 하지 않는 군, 주 3회 미만으로 불규칙하게 운동하는 군, 일주일에 3회 이상 규칙적으로 운동하는 군으로 구분하였다.

음주 관련 특성으로는 지난 1년간의 일회 음주량, 주당 음주횟수, 음주시 안면홍조 여부를 파악하였다. 1회 음주량은 미국 국립알코올남용 및 알코올중독연구소(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)¹⁰⁾의 기준에 따라 알코올 14 g을 표준 1잔으로 환산하였다. 이는 술의 종류에 따라 맥주 12 온스(캔맥주 1캔), 포도주 5 온스(포도주 잔으로 1잔), 양주 1.5 온스(양주잔으로 1잔), 소주 90 mL(소주 0.25병)에 해당한다. 주당 음주량은 주당 음주 빈도와 1회 음주량의 곱으로 산출하였다. 음주에 대한 안면홍조 평가는 ‘항상 그렇다’, ‘가끔 그렇다’, ‘항상 그렇지 않다’로 나누어 설문하였고, ‘항상 그렇다’와 ‘가끔 그렇다’로 응답한 대상자는 홍조군으로, ‘항상 그렇지 않다’로 응답한 대상자는 비홍조군으로 하였다. 이와 같이 안면홍조를 구분하였을 때 Yokoyama 등⁶⁾이 비활성형 ALDH2 유전형인 ALDH2*2/2*2와 ALDH2*1/2*2의 식별에 대한 민감도와 특이도가 각각 96.1%, 79.0%라고 제시한 결과에 근거한 것이다.

혈액 검사 수치는 건강검진시 시행한 검사 결과를 사용하였다. 12시간 이상 금식 후 혈액을 채취하여 검사실 검사를 통하여 low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose 농도를 측정하였다. 혈중 LDL-C, TC, TG, HDL-C의 농도에 따라 이상지질혈증 유무를 판정 및 범주화하였으며 이는 National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel (ATP) III guideline (LDL-C \geq 160 mg/dL, HDL-C $<$ 40 mg/dL, TG \geq 200 mg/dL, TC \geq 240 mg/dL)에 의거하였다.¹¹⁾

3. 통계

홍조군과 비홍조군의 일반적 특성, 신체계측, 혈액 검사 결과를 비음주군과 비교하였다. 연속형 변수인 경우에는 *t*-검정을 사용하였고, 범주형 변수인 경우는 카이제곱검정(chi-square test)을 이용하여 분석하였다.

평균 주당 음주량 범주는 표준 4잔(1잔=알코올 14 g)이 소주 1병에 해당하는 점을 감안하여, 표준 잔 단위로 4잔 미만, 4잔 이상 8잔 미만, 8잔 이상 16잔 미만, 16잔 이상으로 분류하였다. 안면홍조 유무와 주당 음주량 범주에 따른 이상지질혈증의 유병률을 비음주군의 유병률과 비교하였다. 카이제곱검정을 사용할 수 없는 경우에는 Fisher's exact

test를 사용하였다.

주당 음주량과 이상지질혈증의 관련성이 음주 후 안면홍조 여부에 따라 달라지는지 알아보기 위해 홍조군, 비홍조군 양 군을 다항 로지스틱회귀분석(multivariable logistic regression analysis)을 이용하여 비음주군과 각각 비교하였다. 또한 비음주군을 제외한 홍조군과 비홍조군을 다항 로지스틱회귀분석으로 비교하여 양 군 간 주당 음주량과 이상지질혈증의 관련성에 차이가 있는지 확인하였다. 혈중 지질 농도에 영향을 미칠 수 있는 요인인 연령, BMI, 허리둘레, 고혈압의 유무, 당뇨병의 유무, 현재 흡연상태, 운동상태를 혼란변수로 보정하였다. 통계학적 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였으며, 모든 통계 처리는 IBM SPSS ver. 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

홍조군, 비홍조군의 일반적 특성을 비음주군과 비교한 결과, 홍조군은 비음주군보다 평균 HDL-C가 유의하게 높았

다(46.17 ± 8.00 [SD] vs. 44.26 ± 7.89 , $P = 0.002$). 비홍조군도 비음주군보다 평균 HDL-C가 유의하게 높았으며(47.54 ± 7.93 vs. 44.26 ± 7.89 , $P < 0.001$), 홍조군과는 다르게 평균 TG도 비음주군보다 유의하게 높은 결과를 보였다(153.73 ± 101.21 vs. 129.15 ± 81.75 , $P < 0.001$). 평균 주당 음주량은 홍조군은 7.59 ± 11.12 drinks/week, 비홍조군은 11.81 ± 13.09 drinks/week으로 비홍조군이 유의하게($P < 0.001$) 높았다(Table 1).

2. 안면홍조 유무에 따른 이상지질혈증의 유병률

비음주군의 고LDL혈증 및 고콜레스테롤혈증 유병률은 각각 6.1% (16/261), 6.9% (18/261)였다. 홍조군의 유병률은 7.7% (36/470), 8.5% (40/470)였고 비음주군과 비교하여 유의한 차이는 없었다. 비홍조군의 유병률은 4.9% (35/712), 7.9% (56/712)이고, 비음주군과 유의한 차이는 없었다. 그리고 모든 주당 음주량 범주에서 홍조군과 비홍조군의 고LDL혈증, 고콜레스테롤혈증 유병률은 비음주군의 유병률과 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 1, 2).

비음주군의 고중성지방혈증 유병률은 12.3% (32/261)이었다. 비홍조군의 고중성지방혈증 유병률은 21.5%(153/712)

Table 1. Characteristics of the subjects

Variables	Non-drinkers (n=261)	Drinkers			
		Flushers (n=470)	P^a	Non-flushers (n=712)	P^b
Age, y	49.91 ± 11.77	48.20 ± 11.31	0.054	46.89 ± 10.66	< 0.001
BMI, kg/m ²	24.47 ± 3.20	25.25 ± 2.92	0.001	24.79 ± 2.96	0.161
WC, cm	85.01 ± 9.33	87.49 ± 8.12	< 0.001	85.78 ± 8.07	0.243
LDL-C, mg/dL	111.42 ± 30.83	110.14 ± 30.30	0.586	106.56 ± 30.42	0.028
TC, mg/dL	187.72 ± 35.69	190.63 ± 34.90	0.284	190.72 ± 35.03	0.240
TG, mg/dL	129.15 ± 81.75	137.61 ± 97.73	0.235	153.73 ± 101.21	< 0.001
HDL-C, mg/dL	44.26 ± 7.89	46.17 ± 8.00	0.002	47.54 ± 7.93	< 0.001
FBS, mg/dL	94.70 ± 29.18	94.01 ± 22.83	0.724	99.91 ± 24.74	0.006
Smoking ^b			< 0.001		< 0.001
Non-smoker	124 (47.5)	140 (29.8)		243 (34.1)	
Ex-smoker	89 (34.1)	159 (33.8)		206 (28.9)	
Smoker	48 (18.4)	171 (36.4)		263 (36.9)	
Exercise ^b			0.798		0.009
None	91 (34.9)	169 (36.0)		214 (30.1)	
Irregular	117 (44.8)	199 (42.3)		283 (39.7)	
Regular	53 (20.3)	102 (21.7)		215 (30.2)	
Hypertension ^b	88 (16.6)	193 (36.5)	0.050	248 (46.9)	0.746
Type 2 diabetes mellitus ^b	19 (15.1)	37 (29.4)	0.773	70 (55.6)	0.221
Drinks/week ^c	NA	7.59 ± 11.12		11.81 ± 13.09	< 0.001
<4	NA	1.38 ± 1.15		2.00 ± 1.20	< 0.001
4-8	NA	5.63 ± 1.44		6.24 ± 1.14	0.006
8-16	NA	11.80 ± 2.14		11.94 ± 1.68	0.662
≥16	NA	27.56 ± 14.84		27.68 ± 13.61	0.950

Abbreviations: BMI, body mass index; WC, waist circumference; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, tri-glyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; FBS, fasting blood sugar; NA, not available. Values are presented as N (%) or mean±SD unless otherwise indicated.

^aCompared with non-drinkers by *t*-test.

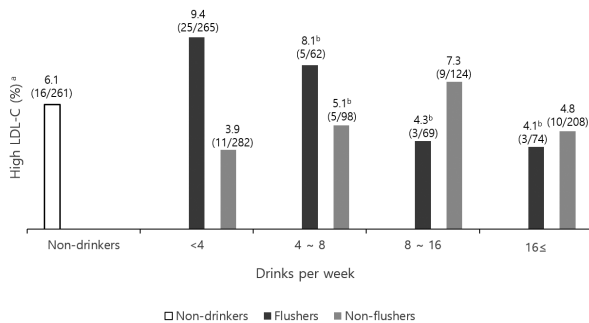
^bCompared with non-drinkers by chi-square test.

^cCompared with non-flushers by *t*-test. 1 drink = alcohol 14 g.

로 확인되었고 비음주군보다 유의하게($P=0.001$) 높았다. 비홍조군의 주당 음주량 범주별 고중성지방혈증 유병률은 세 그룹에서 비음주군과 유의한 차이를 보였는데, 주당 음주량이 4잔 이상 8잔 미만 그룹: 21.4% (21/98), 8잔 이상 16잔 미만 그룹: 21.8% (27/124), 16잔 이상 그룹: 30.8% (64/208) 각 범주의 유의확률은 각각 $P=0.029$, $P=0.015$, $P<0.001$ 였다. 반면 홍조군의 경우 고중성지방혈증 유병률은 15.1% (71/470)로 비음주군과 유의한 차이가 없었으며, 주당 음주량 범주별 고중성지방혈증 유병률도 비음주군의 유병률과 유의한 차이가 없었다(Figure 3).

비음주군의 저HDL혈증 유병률은 28.7% (75/261)였다. 홍조군의 저HDL혈증 유병률은 18.9% (89/470)로 비음주군과 비교하여 유의하게($P=0.002$) 낮았다. 홍조군의 주당 음주량 범주별 유병률은 주당 음주량 8잔 이상 16잔 미만 그룹: 11.6% (8/69), 16잔 이상 그룹: 16.2% (12/74)로 비음

Figure 1. Prevalence of high LDL-C according to weekly drinking amount.

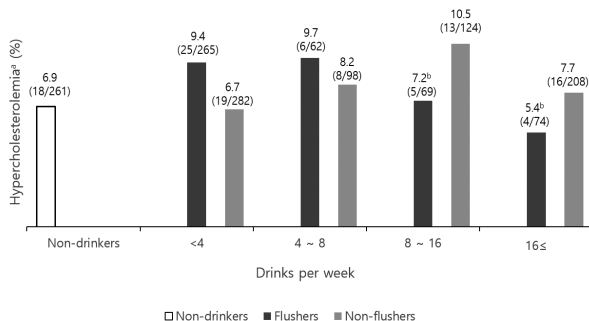


Abbreviation: LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

^aDefined as serum LDL-C ≥ 160 mg/dL in NCEP-ATP III criteria.

^bCompared with non-drinkers by Fisher's exact test, not chi-square test.

Figure 2. Prevalence of hypercholesterolemia according to weekly drinking amount.



^aDefined as serum total cholesterol ≥ 240 mg/dL in NCEP-ATP III criteria.

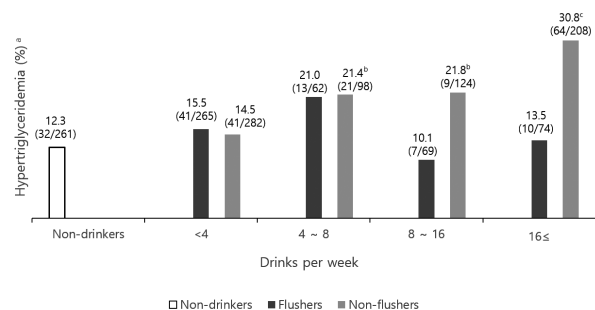
^bCompared with non-drinkers by Fisher's exact test, not chi-square test.

주군과 비교하여 유의하게 낮았으며 유의확률은 각각 $P=0.004$; $P=0.030$ 이었다. 비홍조군의 저HDL혈증 유병률은 14.3% (14/712)로 비음주군의 유병률보다 유의하게 ($P<0.001$) 낮았으며, 비홍조군의 주당음주 범주별 저HDL혈증 유병률도 모든 범주에서 비음주군의 유병률보다 유의하게 낮았다. 유병률은 주당 음주량 4잔 미만 그룹: 14.9% (42/282); 4잔 이상 8잔 미만 그룹: 14.3% (14/98); 8잔 이상 16잔 미만 그룹: 12.1% (15/124); 16잔 이상 범주: 14.9% (31/208)였다. 각 주당 음주량 범주의 유의확률은 8잔 이상 16잔 미만 그룹에서만 $P=0.005$ 였고, 나머지 그룹에서는 모두 $P<0.001$ 였다(Figure 4).

3. 주당 음주량과 이상지질혈증의 연관성: 비음주군과 비교

혼란변수들을 보정한 뒤 다항 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 그 결과 주당 음주량과 고LDL혈증, 고콜레스테롤

Figure 3. Prevalence of hypertriglyceridemia according to weekly drinking amount.

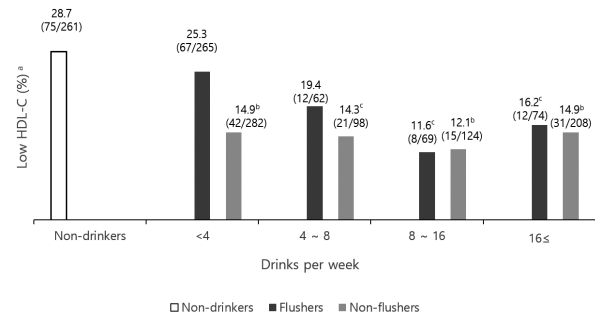


^aDefined as serum triglyceride ≥ 200 mg/dL in NCEP-ATP III criteria.

^b $P<0.05$ via chi-square test as compared with non-drinkers.

^c $P<0.001$ via chi-square test as compared with non-drinkers.

Figure 4. Prevalence of low HDL-C according to weekly drinking amount.



Abbreviation: HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

^aDefined as serum HDL-C < 40 mg/dL in NCEP-ATP III criteria.

^b $P<0.01$ via chi-square test as compared with non-drinkers.

^c $P<0.001$ via chi-square test as compared with non-drinkers.

혈증의 관련성은 홍조군, 비홍조군 모두 비음주군과 비교하여 유의한 차이가 없었다.

홍조군에서 주당 음주량과 고중성지방혈증의 관련성은 비음주군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 비홍조군의 주당 음주량과 고중성지방혈증의 관련성은 평균 주당 음주량 4잔 이상 8잔 미만 그룹, 16잔 이상 그룹에서 교차비가 비음주군과 비교하여 유의하게 높았다(4-8잔: adjusted odds ratio [aOR] 1.937, 95% confidential interval [CI] 1.029-3.644; 16잔 이상 그룹: aOR 2.118, 95% CI 1.272-3.527).

주당 음주량과 저HDL혈증의 관련성은 안면홍조 유무에 따라 다른 양상을 보였다. 홍조군에서 8잔 이상 16잔 미만 그룹, 16잔 이상 그룹에서 저HDL혈증의 교차비가 비음주군과 비교하여 유의하게 낮았다(8잔 이상 16잔 미만 그룹: aOR 0.234, 95% CI 0.102-0.536; 16잔 이상 그룹: aOR 0.342, 95% CI 0.166-0.705). 반면 비홍조군에서는 모든 주당 음주량 범주에서 저HDL혈증의 교차비가 비음주군과 비교하여 유의하게 낮았다(4잔 미만 범주: aOR 0.428, 95% CI 0.287-0.662; 4잔 이상 8잔 미만 그룹: aOR 0.409, 95% CI 0.216-0.774; 8잔 이상 16잔 미만 그룹: aOR 0.285, 95%

CI 0.152-0.536; 16잔 이상 그룹: aOR 0.343, 95% CI 0.207-0.568) (Table 2).

4. 주당 음주량과 이상지질혈증과의 관련성:

홍조군과 비홍조군 비교

비음주군을 제외한 홍조군과 비홍조군에서 주당 음주량과 이상지질혈증과의 관련성의 차이가 있는지 분석한 결과, 주당 음주량과 고LDL혈증, 고콜레스테롤혈증의 관련성은 유의한 차이가 없었다.

홍조군에서 주당 음주량과 고중성지방혈증의 관련성은 비홍조군과 비교하여 주당 음주량 8잔 이상인 그룹에서 고중성지방혈증의 교차비가 유의하게 낮았다(8잔 이상 16잔 미만 그룹: aOR 0.360, 95% CI 0.135-0.955; 16잔 이상 그룹: aOR 0.285, 95% CI 0.128-0.638).

비홍조군과 비교하여 홍조군에서 주당 음주량과 저HDL혈증과의 관련성은 주당 음주량 4잔 미만인 그룹에서만 교차비가 유의하게 높았다(aOR 1.819, 95% CI 1.157-2.860) (Table 3).

Table 2. Relationship dyslipidemia and weekly alcohol drinks in flushers and non-flushers

Drinks/wk ^a	Flushers (n=470)			Non-flushers (n=712)		
	Odds ratio	95% confidence interval	P ^b	Odds ratio	95% confidence interval	P ^b
LDL-C \geq 160 mg/dL						
Non-drinkers	1.000			1.000		
<4	1.062	0.525-2.149	0.867	0.600	0.266-1.352	0.218
4-8	0.927	0.304-2.823	0.893	0.732	0.253-2.117	0.565
8-16	0.423	0.113-1.583	0.201	0.941	0.382-2.318	0.895
\geq 16	0.370	0.099-1.839	0.141	0.551	0.229-1.322	0.182
TC \geq 240 mg/dL						
Non-drinkers	1.000			1.000		
<4	0.967	0.491-1.905	0.922	0.966	0.485-1.922	0.921
4-8	1.014	0.361-2.847	0.979	1.124	0.462-2.735	0.796
8-16	0.679	0.229-2.016	0.486	1.229	0.556-2.718	0.610
\geq 16	0.485	0.150-1.566	0.226	0.805	0.380-1.707	0.572
TG \geq 200 mg/dL						
Non-drinkers	1.000			1.000		
<4	1.247	0.744-2.091	0.403	1.118	0.710-1.987	0.512
4-8	1.703	0.788-3.679	0.175	1.937	1.029-3.644	0.040
8-16	0.539	0.213-1.361	0.191	1.438	0.789-2.623	0.236
\geq 16	0.970	0.428-2.198	0.941	2.118	1.272-3.527	0.004
HDL-C $<$ 40 mg/dL						
Non-drinkers	1.000			1.000		
<4	0.770	0.514-1.153	0.204	0.428	0.277-0.662	<0.001
4-8	0.508	0.248-1.040	0.064	0.409	0.216-0.774	0.006
8-16	0.234	0.102-0.536	0.001	0.285	0.152-0.536	<0.001
\geq 16	0.342	0.166-0.705	0.004	0.343	0.207-0.568	<0.001

Abbreviations: wk, week; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

^a1 drink = alcohol 14 g.

^bCompared with non-drinkers by multivariable logistic regression. Adjusted for age, exercise status, smoking status, body mass index, waist circumference, history of hypertension, and history of type 2 diabetes mellitus.

Table 3. Relationship dyslipidemia and weekly alcohol drinks in flushers, comparing with non-flushers^{a,b}

Drinks/wk ^b	<i>P</i> ^a	Odds ratio	95% confidence interval
Non-flushers		1.000	
LDL-C \geq 160 mg/dL			
<4	0.162	1.757	0.798-3.866
4-8	0.587	1.492	0.351-6.388
8-16	0.163	0.322	0.065-1.582
\geq 16	0.422	0.551	0.129-2.358
TC \geq 240 mg/dL			
<4	0.799	0.915	0.463-1.809
4-8	0.907	0.931	0.283-3.067
8-16	0.459	0.643	0.200-2.070
\geq 16	0.560	0.697	0.206-2.351
TG \geq 200 mg/dL			
<4	0.876	0.961	0.585-1.579
4-8	0.770	0.877	0.365-2.110
8-16	0.040	0.360	0.135-0.955
\geq 16	0.002	0.285	0.128-0.638
HDL-C $<$ 40 mg/dL			
<4	0.010	1.819	1.157-2.860
4-8	0.565	1.319	0.514-3.386
8-16	0.763	0.857	0.315-2.331
\geq 16	0.915	1.044	0.474-2.297

Abbreviations: LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

^aAdjusted for age, exercise status, smoking status, body mass index, waist circumference, history of hypertension, and history of type 2 diabetes mellitus.

^b1 drink = alcohol 14 g.

고 찰

적절한 음주량은 심혈관질환의 사망률을 감소시킨다. Albert 등¹²⁾은 비음주군에 비해 주당음주량이 2-6잔인 군은 심장 돌연사의 비교 위험도가 감소되었으나 그 이상의 음주량에서는 돌연사율을 증가시켜 U-자형 곡선을 그리는 결과를 발표하였다. 알코올의 섭취가 심혈관질환의 사망률을 감소시키는 기전은 1) HDL-C의 생성 증가, 2) LDL-C의 산화 감소, 3) 혈소판 응집 및 항응고 작용의 증대 등으로 설명을 한다.¹³⁾ 이외에도 ALDH2의 유전형에 따라 심혈관질환의 발생에 차이를 보일 수 있다는 가능성이 제기되었는데, Takagi 등¹⁴⁾은 21,623명을 대상으로 한 연구에서 ALDH2*2/2*2 유전형을 가진 사람에게 다른 유전형에 비해 급성 심근경색 비율이 유의하게 높음을 확인하고 ALDH2*2/2*2 유전형에서 HDL-C가 유의하게 낮음을 이유로 제시하였다. 한국인을 대상으로 한 Jo 등¹⁵⁾의 연구에서도 비활성형 ALDH2의 유전형인 ALDH2*1/2*2 또는 ALDH2*2/2*2에서 활성형 ALDH2의 유전형인 ALDH2*1/2*1보다 급성 심근경색의 비율이 유의하게

(42.6% vs. 30.5%, $P=0.0163$) 높음이 확인되었다. 이처럼 ALDH2 유전형에 따라 심혈관질환의 양상이 다를 수 있음에도 불구하고, 우리나라의 일차의료 현실에서 ALDH2 유전자 검사를 적극적으로 시행하기는 어려운 실정이다. 그러나 음주 후 안면홍조는 Yokoyama 등⁶⁾의 연구 결과에서 알 수 있듯이 ALDH2*2 대립형질을 갖는 사람에서 96.1%의 민감도를 보이므로, 진료실에서 문진만으로 환자의 ALDH2*2 보유 여부를 추정할 수 있다.

본 연구에서 주당 음주량과 고LDL혈증의 관련성은 홍조군과 비홍조군 모두 비음주군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 고콜레스테롤혈증의 경우에도 양 군 모두 주당 음주량과 고콜레스테롤혈증 간의 관련성은 비음주군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 이는 기존의 연구 결과와는 다르게 나타난 것으로 일본인을 대상으로 한 연구에서는 주당 음주량과 LDL-C는 음의 상관관계가 나타났으며($P<0.01$),¹⁶⁾ Kotani 등¹⁷⁾은 ALDH2*2/2*2 또는 ALDH2*1/2*2가 발현된 사람이 ALDH2*1/2*1가 발현된 사람보다 고LDL혈증의 교차비가 더 높음을 보고하였다(OR 1.62, 95% CI 1.04-2.52). 이러한 차이가 나타난 이유는 본 연구 대상자의 인구학적 특성을 들 수 있는데, 무작위 추출이 아닌 자발적으로 내원한 대상자의 특성은 일반적 인구집단의 특성과는 다를 가능성이 있다. 이러한 설명을 뒷받침할 수 있는 근거로는 유병률의 차이가 있다. 본 연구의 고LDL혈증의 유병률은 비음주군, 홍조군, 비홍조군 각각 6.1%, 6.6%, 4.9%이지만, 2013년 국민건강영양조사 자료에서는 남성 고LDL혈증의 유병률이 13.4%로 조사되어 본 연구 결과와 차이가 있다.¹⁸⁾

주당 음주량과 고중성지방혈증의 관련성은 홍조군에서 비음주군과 비교하였을 때, 뚜렷한 차이를 나타나지 않았으나 비홍조군에서는 주당 음주량이 증가할수록 고중성지방혈증의 교차비가 유의하게 증가하는 것으로 확인되었다. 또한 비음주군을 제외하고 양 군을 비교하였을 때 같은 주당 음주량 그룹에서 홍조군은 비홍조군에 비하여 고중성지방혈증의 교차비가 낮았는데, 이는 같은 음주량에도 홍조군은 고중성지방혈증의 위험이 비홍조군보다 낮을 수 있다는 가능성을 시사한다. 기존의 여러 연구는 심하지 않은 고중성지방혈증은 음주와 관련성이 제일 높으며, 주당 음주량이 증가할수록 고중성지방혈증의 위험도도 증가하는 것으로 밝히고 있다.^{19,20)} 현재까지의 연구에서는 지속적인 음주가 간의 중성지방 합성을 증가시키고, 장관에서 chylomicron 형태로 중성지방의 흡수가 증가하게 되며, lipoprotein lipase의 활성화를 감소시켜 혈장 중성지방이 분해되어 지방조직 내로 저장하는 것을 감소시킴으로서 고중성지방혈증을 유발하는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²³⁾ 본 연구에서 비홍조군의 결과는 기존의 연구 결과와 일치하지만, 홍

조군의 경우는 차이가 있는데, 안면홍조가 있을 경우 음주가 고중성지방혈증을 유발하는 기전에 차이가 있을 수 있다. 또 제시할 수 있는 가설은 아세트알데히드의 체내 축적의 영향이다. Lieber 등²⁴⁾의 연구에서 아세트알데히드의 체내 축적은 미토콘드리아 막의 손상을 유발하여 지방산의 산화를 저해됨을 보고하였다. 비활성 ALDH2의 발현으로 아세트알데히드의 축적이 일어나는 홍조군에서 이러한 변화를 보였을 가능성이 있다.

주당 음주량과 저HDL혈증의 관련성은 안면홍조 유무에 따라 차이를 보이는데, 고중성지방혈증의 경우와는 다른 양상을 보인다. 평균 HDL-C의 농도는 비음주군, 홍조군, 비홍조군 세군 모두 유의한 차이를 보이며(Table 1), 로지스틱회귀분석 결과 홍조군과 비홍조군 모두 비음주군보다 저HDL혈증의 교차비가 감소한 결과를 보였다. 단, 비홍조군은 모든 주당 음주량 범주에서 유의하게 교차비가 감소한 반면, 홍조군은 주당 음주량 8잔 미만인 그룹이 통계학적 유의성이 없었다. 홍조군과 비홍조군 양군을 비교한 결과 높은 주당 음주량 그룹에서는 양 군 간 차이가 없으나 주당 음주량 4잔 미만의 그룹에서 홍조군의 교차비가 비홍조군보다 유의하게 높았다. 기존의 여러 연구에서 HDL-C과 알코올 섭취량은 양의 상관관계를 보인다.^{25,26)} Rimm 등²⁷⁾의 연구에 따르면 하루에 30 g의 알코올을 섭취하는 경우 평균 HDL-C의 혈중 농도가 약 4.0 mg/dL 정도 증가한다. 그러나 비활성 ALDH2가 발현되는 사람은 알코올 섭취로 인한 HDL-C의 상승폭이 작다. Nakamura 등²⁸⁾의 연구에 따르면, 2잔 이상 음주를 하는 사람에서 ALDH2*1/2*1 유전형과 ALDH2*1/2*2 또는 ALDH2*2/2*2 유전형의 평균 HDL-C를 비교한 결과 유의한 차이(55.6±0.9 vs. 51.2±0.9 mg/dL, $P<0.0001$)를 보였다. 따라서 본 연구의 결과는 기존의 연구 결과와 일정 부분 같은 맥락에 있는 것으로 볼 수 있으며, 4잔 미만의 주당 음주량에서는 음주로 인한 HDL-C의 상승의 이득이 안면홍조가 있을 경우 저하됨을 뜻한다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 음주 후 안면홍조 유무에 따른 주당 음주량과 이상지질혈증의 관련성은 주당 음주량 8잔 이상의 고중성지방혈증과 4잔 미만의 저HDL혈증에서 명확한 차이를 보였다. 본 연구 결과를 토대로 홍조군은 알코올 섭취로 인한 HDL-C의 상승이 적기 때문에 비홍조군보다 심혈관질환과의 관련성이 더 높다고 볼 수도 있으나 몇 가지 고려사항이 있다. 우선 위에서 언급한 Takagi 등¹⁴⁾과 Jo 등¹⁵⁾의 연구는 후향적으로 시행되어서 인과관계를 밝힐 수 없다는 한계가 있다. 또한 NCEP-ATP III guideline에 따르면 심혈관질환의 독립된 위험인자 중 이상지질혈증과 관련 있는 것은 고LDL혈증, 저HDL혈증이며, 이 중 죽상경화성 심혈관질환에 대한 기여 정도가 더 높은

것은 고LDL혈증이다.¹¹⁾ HDL-C 상승이 심혈관질환 사망률에 끼치는 영향을 알아보고자 했던 전향적 연구인 Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) study는 simvastatin+ezetimibe 투여군과 simvastatin+ezetimibe과 niacin의 병합요법을 시행했던 군의 심혈관질환 사망률을 비교하였다. 그 결과 niacin 투여로 HDL-C의 상승이 유의했음에도 불구하고 양 군 간 심혈관질환의 사망률의 차이는 없었다.²⁹⁾ 따라서 음주 후 안면홍조 유무에 따른 심혈관질환의 사망률의 차이 여부를 입증하기 위해서는, 대규모 전향적 연구 등 후속 연구가 필요하다고 할 수 있다.

본 연구의 제한점은 첫째 ALDH2 유전자 돌연변이 여부가 조사되지 않고, Yokoyama 등⁶⁾이 제안한 설문지만을 근거로 음주 관련 안면홍조군과 비홍조군으로 나누어 연구를 진행한 점, 둘째 단면 연구로서 관련성 외에 인과관계나 비교 위험도 같은 정보를 얻을 수 없다는 점, 셋째 국민건강영양조사 자료로 알려진 이상지질혈증의 유병률과 본 연구에서의 이상지질혈증의 유병률에서 차이가 있는 점으로 볼 때 본 연구의 연구 대상자가 한국인의 일반적인 특성을 대표하지 못하는 점이 있다. 또한 본 연구의 임상적 의의와 관련하여 저HDL혈증이 현재까지는 임상적으로 심혈관질환의 예후에 의미 있는 차이를 보이지 않고 있는 점도 고려하여야 한다.

요 약

연구배경: 주당 음주량과 이상지질혈증의 관련성에 음주 후 안면홍조 유무에 따른 차이가 있는지 평가하였다.

방법: 연구 대상자는 2013년 1월부터 12월까지 대전 소재 대학병원에서 검진한 1,443명의 한국 성인 남성이다(비음주군 261명, 홍조군 470명, 비홍조군 712명). 설문을 통해 음주 후 안면홍조 유무, 일회 음주량, 주당 음주횟수, 흡연 및 운동 여부, 과거 및 현병력을 파악하였고 주당 음주량은 알코올 14 g을 표준 1잔으로 하여 4잔 단위로 범주화하였다. 로지스틱회귀분석으로 안면홍조 유무에 따른 주당 음주량과 이상지질혈증의 관련성을 분석하였다. 보정한 혼란 변수는 연령, BMI, 흡연 및 운동 유무, 고혈압 및 당뇨병 유무이다.

결과: 비음주군과 비교시 주당 음주량과 고LDL혈증의 관련성은 안면홍조 유무에 따른 차이가 없었으며, 고콜레스테롤혈증도 마찬가지였다. 고중성지방혈증의 경우 홍조군은 유의한 차이가 없었으나, 비홍조군은 주당 음주량 4-8잔(aOR 1.118, 95% CI 1.029-3.644), 16잔 이상(aOR 2.118, 95% CI 1.272-3.527) 범주에서 유의한 차이가 있었다. 저

HDL혈증의 경우, 홍조군은 8-16잔(aOR 0.234, 95% CI 0.102-0.536), 16잔 이상(aOR 0.342, 95% CI 0.166-0.705)에서, 비홍조군은 모든 주당음주량 범주(4잔 미만: aOR 0.428, 95% CI 0.277-0.662; 4-8잔: aOR 0.409 95% CI 0.216-0.774; 8-16잔: aOR 0.285, 95% CI 0.152-0.536; 16잔 이상: aOR 0.343, 95% CI 0.207-0.568)에서 유의한 차이가 있었다.

결론: 본 연구 결과는 음주 후 안면홍조가 있는 자는 음주로 인한 중성지방과 HDL-C 상승이 적음을 시사한다.

중심 단어: 음주, 안면홍조, High density lipoprotein cholesterol, 중성지방

REFERENCES

- Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1995;13:151-72.
- Mizoi Y, Tatsuno Y, Adachi J, Kogame M, Fukunaga T, Fujiwara S, et al. Alcohol sensitivity related to polymorphism of alcohol-metabolizing enzymes in Japanese. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18 Suppl 1:127-33.
- Agarwal DP, Harada S, Goedde HW. Racial differences in biological sensitivity to ethanol: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(1):12-6.
- Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63(1):49-63.
- Higuchi S, Parrish KM, Dufour MC, Towle LH, Harford TC. The relationship between three subtypes of the flushing response and DSM-III alcohol abuse in Japanese. *J Stud Alcohol* 1992;53(6):553-60.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Kumagai Y, Higuchi S, Ishii H. Reliability of a flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(12):1105-7.
- Jung JG, Kim JS, Kim YS, Oh MK, Yoon SJ. Hypertension associated with alcohol consumption based on the facial flushing reaction to drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(4):1020-5.
- Jung JG, Kim JS, Oh MK. The role of the flushing response in the relationship between alcohol consumption and insulin resistance. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(10):1699-704.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104(22):2746-53.
- Willenbring ML, Massey SH, Gardner MB. Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians. *Am Fam Physician* 2009;80(1):44-50.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
- Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100(9):944-50.
- Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002;37(5):409-15.
- Takagi S, Iwai N, Yamauchi R, Kojima S, Yasuno S, Baba T, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for myocardial infarction in Japanese men. *Hypertens Res* 2002;25(5):677-81.
- Jo SA, Kim EK, Park MH, Han C, Park HY, Jang Y, et al. A Glu487Lys polymorphism in the gene for mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 is associated with myocardial infarction in elderly Korean men. *Clin Chim Acta* 2007;382(1-2):43-7.
- Choudhury SR, Ueshima H, Kita Y, Kobayashi KM, Okayama A, Yamakawa M, et al. Alcohol intake and serum lipids in a Japanese population. *Int J Epidemiol* 1994;23(5):940-7.
- Kotani K, Sakane N, Yamada T. Association of an aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphism with hyper-low-density lipoprotein cholesterolemia in a Japanese population. *Ethn Dis* 2012;22(3):324-8.
- Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis Dyslipidemia. Dyslipidemia fact sheet in Korea 2015 [Internet]. Seoul: Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis Dyslipidemia; 2015 [Accessed December 8, 2015]. Available from: http://www.lipid.or.kr/bbs/index.html?code=fact_sheet&category=&gubun=&page=1&number=652&mode=view&keyfield=&key=
- Van de Wiele A. The effect of alcohol on postprandial and fasting triglycerides. *Int J Vasc Med* 2012;2012:862504.
- Rakic V, Puddey IB, Dimmitt SB, Burke V, Beilin LJ. A controlled trial of the effects of pattern of alcohol intake on serum lipid levels in regular drinkers. *Atherosclerosis* 1998;137(2):243-52.
- García-Villafraña J, Guillén A, Castro J. Ethanol consumption impairs regulation of fatty acid metabolism by decreasing the activity of AMP-activated protein kinase in rat liver. *Biochimie* 2008;90(3):460-6.
- Lindenbaum J, Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1975;252:228-34.
- Kang L, Chen X, Sebastian BM, Pratt BT, Bederman IR, Alexander JC, et al. Chronic ethanol and triglyceride turnover in white adipose tissue in rats: inhibition of the anti-lipolytic action of insulin after chronic ethanol contributes to increased triglyceride degradation. *J Biol Chem* 2007;282(39):28465-73.
- Lieber CS, Cao Q, DeCarli LM, Leo MA, Mak KM, Ponomarenko A, et al. Role of medium-chain triglycerides in the alcohol-mediated cytochrome P450 2E1 induction of mitochondria. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1660-8.
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(25):1829-34.
- De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000;102(19):2347-52.
- Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors.

- BMJ 1999;319(7224):1523-8.
28. Nakamura Y, Amamoto K, Tamaki S, Okamura T, Tsujita Y, Ueno Y, et al. Genetic variation in aldehyde dehydrogenase 2 and the effect of alcohol consumption on cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2002;164(1):171-7.
29. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.