

심혈관계 위험인자로서 비알콜성 지방간질환: 프래밍햄 위험 점수 및 경동맥 경화로 평가

금신호, 이근미, 정승필

영남대학교 의과대학 가정의학교실

Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Using the Estimation of Framingham Risk Score and Carotid Arteriosclerosis

Shin-Ho Keum, Keun-Mi Lee, Seung-Pil Jung

Department of Family Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is known to be associated with obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia and highly related to metabolic syndrome. The purpose of this study was to examine NAFLD as a risk factor for cardiovascular disease using the Framingham risk score and carotid intima media thickness.

Methods: We examined 189 Korean adults older than 20 years who participated in a health screening test and had both carotid and abdominal ultrasounds. Patients with viral hepatitis and history of cardiovascular disease and alcohol consumption (>20 g/day) were excluded. We compared clinical characteristics, the Framingham risk scores, and carotid intima media thickness according to the presence of nonalcoholic fatty liver disease.

Results: Framingham risk scores and the estimated 10-year risk for coronary heart disease were higher in subjects with NAFLD (11.5 ± 4.7 vs 10.2 ± 4.3 $P=0.04$, $8.7 \pm 7.3\%$ vs $4.9 \pm 5.0\%$ $P<0.001$). Carotid intima media thickness was higher in subjects with NAFLD (0.72 ± 0.18 mm) compared to the controls (0.63 ± 0.15 mm) ($P<0.001$). This result persisted significantly after adjusting for age, sex, and the 5 components of metabolic syndrome. Multiple logistic regression analysis showed that the presence of NAFLD (odds ratio [OR], 2.95; 95% confidence interval [CI], 1.495-5.812) and triglyceride level (OR, 2.06; 95% CI, 1.041-4.066) were independently related with carotid atherosclerosis.

Conclusions: These results suggest that NAFLD is a risk factor for cardiovascular disease. Physicians should be mindful of this association when seeing patients with NAFLD.

Korean J Health Promot 2012;12(4):163-169

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, Risk factors, Carotid atherosclerosis

서 론

비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 알코올 섭취력이 없거나 알코올성 간질환을 일으키지 않는 정도에 그치는 음주력이 있는 환자에서 병

리학적으로 알코올성 간질환과 유사한 소견을 보이는 질환으로서 단순 지방 증에서 섬유화를 동반하는 비알코올 지방간염, 심한 경우 간경변에 이르는 다양한 경과를 가질 수 있다.¹⁾

미국, 핀란드 등 서구에서는 지방간질환이 전 국민의 20-30%, 지방간염이 대략 2-3%로 보고된다. NAFLD는 바이러스성 간염이 동양보다 드문 서구 사회에서 간경변의 주된 원인으로 간주되고 있다.^{2,3)} 우리나라의 경우 비만인구가 급격히 증가하고 당뇨병 유병률도 증가하고 있어, 이러한 대사증후군과 연관된 NAFLD도 증가할 것으로 예상된다.⁴⁾ 최근 우리나라에서 건강검진을 받은 일반 성인을 대상으로

■ Received : September 4, 2012 ■ Accepted : December 3, 2012

■ Corresponding author : Keun-Mi Lee, MD, PhD

Department of Family Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-035, Korea
Tel: +82-53-620-3541, Fax: +82-53-654-2413
E-mail: kmlee@med.yu.ac.kr

한 연구에서 NAFLD는 49%로 보고되었으며,⁵⁾ 비만과 당뇨병이 없는 성인남성을 대상으로 한 연구에서는 NAFLD가 33%로 보고되었다.⁶⁾

심혈관 질환이나 관상 동맥 심장 질환이 없는 사람에서 향후 심혈관 질환의 위험도를 평가하고 위험인자 관리를 위한 전통적인 지침으로는 미국의 프래밍햄 위험 점수(Framingham risk score)와 유럽의 SCORE (systemic coronary risk evaluation) system이 있다.^{7,8)} 개정된 프래밍햄 위험 점수는 20-79세의 성인에서 성별에 따라 연령, 흡연, 수축기 혈압, 총 콜레스테롤 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)을 점수화하여 향후 10년간 심각한 관상 동맥 심장 질환(hard coronary heart disease)에 의한 사망의 위험도를 평가한다.⁹⁾

경동맥초음파검사로 측정된 경동맥 내중막 두께(carotid artery intima media thickness)는 죽상동맥경화를 예측하는 신뢰도가 높은 검사로서 경동맥 내중막 두께의 증가는 심혈관계 질환 위험인자와 연관성이 높으며 심근경색이나 뇌졸중 발생 위험을 예측할 수 있는 독립적인 예측인자로 알려져 있다.^{10,11)} 이에 본 연구는 상복부초음파검사를 통해 진단된 NAFLD가 프래밍햄 위험 점수와 경동맥 내중막 두께 측정으로 평가한 심혈관계 위험인자인지를 알아보고자 한다.

방 법

1. 연구 대상

2005년 1월에서 2008년 12월까지 일개 대학병원 건강증진센터에 내원한 27,547명 중 상복부초음파검사와 경동맥초음파검사를 동시에 시행한 20세 이상 성인 남녀 238명을 대상으로 하였다. 문진을 통해 심혈관계 질환이나 간질환의 과거력이 있는 경우, 하루 20 g 이상 알코올 복용력이 있거나,¹²⁾ 면역 혈청 검사에서 B형 간염 표재성 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg) 양성 또는 C형 간염 항체(antibody to hepatitis C virus, anti-HCV ab) 양성인 경우, 그리고 폐경후 여성 호르몬 치료를 받은 경우를 제외한 189명을 최종대상으로 본 연구를 시행하였다.

2. 연구 방법

지방간의 유무는 상복부초음파(ACCUVIX XQ, Medison, Hongcheon, Korea)로 진단하였으며, 3명의 숙련된 영상의학과 전문의가 횡격막과 동등한 정도 이상의 에코 진폭(amplitude)을 보이는 '밝은 간(bright liver)' 소견이 있는 경우 지방간으로 진단하였다.

모든 수검자들은 음주력, 흡연력, 당뇨와 고혈압 병력 등에 대한 자기기입식 설문지를 작성하였다. 신장 및 체중은 신을 벗고 검진용 가운을 착용한 상태에서 자동신장측정기로 측정하였고 이를 토대로 체질량지수(body mass index [BMI], kg/m^2)를 계산하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압 측정은 수검자가 20분 이상 안정한 후 자동 혈압측정계를 이용하여 측정하였다. 모든 수검자는 적어도 8시간 이상 공복상태를 유지한 후 채혈을 하였으며, 자동화학분석기(Olympus AU5431, Olympus, Tokyo, Japan)를 이용하여 공복혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol), aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase를 측정하였으며 HBsAg과 anti-HCV ab는 효소면역측정법으로 측정하였다.

대사증후군 진단은 수정된 NCEP-ATP III (The Third National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) 지침에 따라 수축기 혈압이 130 mmHg 그리고/또는 이완기 혈압이 85 mmHg 이상이거나 항고혈압 약제를 복용 중인 경우, 공복 혈당이 100 mg/dL 이상이거나 당뇨 약물 치료 중인 경우, 중성지방이 150 mg/dL 이상이거나 고중성지방혈증으로 약물치료 중인 경우, 복부비만인자로는 허리둘레를 대신하여 체질량지수가 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 이상, HDL-C이 남자는 40 mg/dL 미만, 여자는 50 mg/dL 미만인 경우를 포함하는 개수에 의해 3개 이상인 경우를 대사증후군을 가진다고 정의하였다.^{13,14)}

프래밍햄 위험 점수는 NCEP-ATP III 지침에 따라 나이, 성별, 총콜레스테롤, HDL-C, 흡연, 수축기 혈압, 고혈압 치료 유무를 통해 계산하였고 총 위험 점수와 이에 대응하는 관상 동맥 심장 질환의 10년 위험도를 추정하였다.⁹⁾ 10년 위험도가 10% 미만일 경우 저위험군, 10-20%일 경우 중등도 위험군, 20%를 초과하거나 당뇨가 있는 경우 고위험군으로 분류하였다.

총경동맥 내중막 두께는 고해상도 초음파(LOGIQ Pro Series vmm9, GE Medical Systems Ultra-sound Europe, Solingen, Germany)를 이용하여 총경동맥 팽대부로부터 근위부 1 cm 부위에서 측정하였으며, 심전도상 Peak R wave 시점에서 혈관 내강과 혈관 내막의 경계부위로부터 혈관 중막과 혈관 외막의 경계부위까지의 거리로 측정하였다. 석회 침착이나 초음파상 비균일성을 보이는 죽상경화반(carotid plaque)이 있는 경우에는 죽상경화반이 포함되지 않은 근위부에서 측정하였다. 경동맥 죽상경화반의 유무는 경동맥 전장에 걸친 스캔을 통하여 확인하였다. 경동맥 죽상경화반의 정의는 불규칙하게 두꺼워진 내중막으로 주변 내중막 두께의 50% 이상이 증가된 부분이 있거나

국소 비후에 의해 내중막 두께가 1.5 mm 이상인 경우로 하였다. 경동맥 경화는 정상군의 내중막 두께를 낮은 수부터 순서대로 배열하였을 때 상위 3분위수에 속하거나 경동맥 죽상경화반이 있는 경우로 정의했다.¹⁵⁾

3. 분석 방법

모든 통계처리에는 SPSS 17.0 for Window를 사용하였으며 모든 자료는 평균±표준편차 혹은 해당값(%)으로 표시하였다. NAFLD 유무에 따른 연속변수의 평균값 비교에는 독립표본 *t*검정을 이용하였고, 범주형 변수의 비교에는 카이제곱 검정을 이용하였다. NAFLD 유무에 따른 경동맥 내중막 두께는 공분산 분석을 시행하여 경동맥 내중막 두께에 영향을 미칠 수 있는 요소를 보정하였다. 다중로지스틱 회귀 분석으로 경동맥 경화와 연관성을 갖는 위험인자를 조사하였다. 통계 유의 수준은 95%, 신뢰 구간은 *P* 값 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. NAFLD 유무에 따른 대상자의 특성

대상자 189명 중 남자는 119명이었고 여자는 70명이었다. NAFLD는 74명(남자 59명, 여자 15명)이었고, NAFLD

가 없는 사람은 115명(남자 60명, 여자 55명)으로 NAFLD는 남자에서 더 높은 빈도를 보였다($P<0.001$). NAFLD군에서 체질량지수(26.6 ± 3.3 vs. 24.0 ± 2.8 , $P<0.001$)와 수축기 혈압(123.2 ± 14.6 vs. 118.9 ± 14.9 , $P=0.040$)이 유의하게 높았으며 HDL-C (56.1 ± 12.9 vs. 60.7 ± 13.5 , $P=0.020$)은 유의하게 낮았다. 대사증후군과 연관이 있는 요산은 NAFLD군에서 유의하게 높았다($P<0.001$)(Table 1).

2. NAFLD 유무에 따른 프래밍햄 위험 점수 및 10년 위험도

프래밍햄 위험 점수의 요소중 흡연 점수와 HDL-C 점수가 NAFLD군에서 유의하게 높았다(각각 $P=0.001$, $P=0.010$). 나이와 총 콜레스테롤, 수축기 혈압은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 프래밍햄 위험 점수 총점은 NAFLD군에서 유의하게 높았으며(11.5 ± 4.7 vs. 10.2 ± 4.3 , $P=0.040$), 관상 동맥 질환의 10년 위험도 또한 NAFLD군에서 유의하게 높았다($8.7\pm7.3\%$ vs. $4.9\pm5.0\%$, $P<0.001$)(Table 2).

3. NAFLD와 관상 동맥 심장 질환의 10년 위험도 그룹

관상 동맥 심장 질환의 10년 위험도를 세 그룹으로 나누어 NAFLD유무와 그룹 간 차이를 조사하였다. 10년 내 관상 동맥 질환이 발병할 위험이 20% 이상인 고위험군에는 NAFLD군이 12명, 대조군이 8명이었고, 중등도 위험군은

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study subjects^a

Variables	NAFLD(-) (n=115)	NAFLD(+) (n=74)	<i>P</i> ^b
Age, y	53.1±8.9	52.2±8.9	0.501
Male sex, n (%)	60 (52.2)	59 (79.7)	<0.001
BMI, kg/m ²	24.0±2.8	26.6±3.3	<0.001
BP, mmHg			
Systolic	118.9±14.9	123.2±14.6	0.043
Diastolic	77.0±11.4	79.7±10.6	0.101
Fasting glucose, mg/dL	97.2±21.8	94.4±25.5	0.410
HbA1c, %	5.8±0.9	5.9±0.9	0.772
Total cholesterol, mg/dL	205.9±40.6	213.2±44.4	0.237
Triglyceride, mg/dL	146.9±103.4	161.2±98.7	0.339
HDL-C, mg/dL	60.7±13.5	56.1±12.9	0.022
LDL-C, mg/dL	115.9±38.3	124.8±40.9	0.120
AST, IU/L	22.7±7.6	22.5±7.7	0.868
ALT, IU/L	24.1±13.1	27.4±19.9	0.162
γ-GTP, IU/L	35.7±23.9	48.1±53.6	0.062
Uric acid, mg/dL	5.1±1.2	5.9±1.5	<0.001
CPK, IU/L	147.2±144.5	147.7±72.0	0.973
CRP, mg/dL	0.14±0.3	0.19±0.4	0.310

Abbreviations: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HbA1c, hemoglobin A_{1c}; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GTP, gamma glutamyl transpeptidase; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C-reactive protein.

^aValues are presented as mean±SD unless otherwise indicated.

^bCalculated by independent *t*-test.

Table 2. Framingham risk score according to presence of NAFLD^a

Variables	NAFLD(-) (n=115)	NAFLD(+) (n=74)	<i>P</i> ^b
Age score	5.6±4.5	5.2±4.5	0.691
Total cholesterol score	3.2±2.3	3.4±2.4	0.489
Smoking score	0.9±1.9	1.9±2.3	0.001
HDL-C score	-0.2±0.9	0.2±1.0	0.010
Systolic blood pressure score	0.8±1.1	0.9±1.3	0.614
Framingham risk score	10.2±4.3	11.5±4.7	0.038
10-year coronary heart disease risk, %	4.9±5.0	8.7±7.3	<0.001

Abbreviations: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

^aValues are presented as mean±SD.^bCalculated by independent *t*-test.**Table 3.** 10-year coronary heart disease risk for subjects with and without NAFLD^a

Variables	NAFLD(-) (n=115)	NAFLD(+) (n=74)	<i>P</i> ^b
High risk (>20%)	8 (7.0)	12 (16.2)	0.004
Intermediate risk (10-20%)	22 (19.1)	22 (29.7)	
Low risk (<10%)	85 (73.9)	40 (54.1)	

Abbreviation: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

^aValues are presented as n (%).^bCalculated by chi-square test.**Table 4.** Carotid intima media thickness and carotid plaque in patients with and without NAFLD^a

Variables	NAFLD(-) (n=115)	NAFLD(+) (n=74)	<i>P</i>
Carotid IMT (left), mm	0.65±0.22	0.75±0.21	0.004 ^b
Carotid IMT (right), mm	0.61±0.13	0.69±0.19	<0.001 ^b
Mean Carotid IMT, mm	0.63±0.15	0.72±0.18	<0.001 ^b
Mean Carotid IMT (model 1) ^c , mm	0.63±0.02	0.72±0.02	<0.001 ^d
Mean Carotid IMT (model 2) ^e , mm	0.64±0.02	0.71±0.21	0.003 ^d
Carotid plaque, n (%)	22 (19.1)	22 (29.7)	0.092 ^f

Abbreviations: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; IMT, intima media thickness.

^aValues are presented as mean±SD unless otherwise indicated.^bCalculated by unpaired *t*-test.^cAdjusted for age and sex.^dCalculated by analysis of co-variance.^eAdjusted for age, sex, and the 5 components of metabolic syndrome.^fCalculated by chi-square test.

NAFLD군이 22명, 대조군이 22명이었으며, 저위험군은 NAFLD군이 40명, 대조군이 85명이었으며 고위험군으로 갈수록 NAFLD군의 비율이 높았다($P=0.004$)(Table 3).

4. NAFLD 유무에 따른 경동맥 내중막 두께

경동맥 내중막 두께는 NAFLD군(좌측 0.75±0.21 mm, 우측 0.69±0.19 mm)이 대조군(좌측 0.65±0.22 mm, 우측 0.61±0.13 mm)보다 유의하게 높았다(각각 $P=0.004$ $P<0.001$). 양측 경동맥 내중막 두께의 평균도 NAFLD군은 0.72±0.18 mm이고 대조군은 0.63±0.15 mm로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). NAFLD 이외 교란변수를 배제하기

위해 나이와 성별을 보정한 후에도 NAFLD군에서 양측 경동맥 내중막 두께의 평균은 유의한 차이를 보였다. 나이와 성별, 그리고 대사증후군의 다섯 가지 인자로 보정한 후에도 NAFLD군에서 유의하게 경동맥 내중막 두께가 두꺼워져 있었다($P<0.001$).

경동맥 경화반의 유무는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

5. 경동맥 경화에 영향을 미치는 인자

대사증후군 항목들과 나이, 성별, 그리고 흡연유무를 독립 변수로 하고 경동맥 경화를 종속변수로 하여 다중

Table 5. Risk for carotid artery atherosclerosis^a according to age, sex, NAFLD, and metabolic syndrome components

Variables	Odds ratio (95% CI)	P ^b
Old age ^c	0.87 (0.408-1.868)	0.721
Male sex	1.27 (0.620-2.584)	0.512
NAFLD	2.95 (1.495-5.812)	0.002
Current smoking	0.43 (0.127-1.489)	0.182
Obesity ^d	1.17 (0.612-2.250)	0.638
Raised triglycerides ^e	2.06 (1.041-4.066)	0.034
Reduced HDL-C ^f	0.49 (0.162-1.496)	0.214
Raised blood pressure ^g	1.73 (0.900-3.313)	0.101
Raised fasting plasma glucose ^h	1.18 (0.600-2.307)	0.632

Abbreviations: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol.

^aCarotid artery atherosclerosis is defined as the presence of plaque or the thickening of carotid intima media in the highest tertile of control value.

^bCalculated by multiple logistic regression analysis.

^cDefined as age greater than 60 years.

^dDefined as body mass index ≥ 25 kg/m².

^eDefined as triglyceride level ≥ 150 mg/dL or on medication for elevated triglycerides.

^fDefined as high density lipoprotein cholesterol level < 40 mg/dL for males and < 50 mg/dL for females.

^gDefined as blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or on antihypertensive medication.

^hDefined as fasting plasma glucose level ≥ 100 mg/dL or on medication for elevated glucose.

로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 교차비(odds ratio)는 NAFLD의 존재가 2.95 (95% confidence interval [CI], 1.495-5.812), 대사증후군의 항목 중 중성지방이 2.06 (95% CI, 1.041-4.066)으로 나타났다(Table 5).

고 찰

NAFLD의 유병률은 검사대상자에 따라 보고가 다양하고 확진을 위해서는 조직검사가 필수적이어서 정확한 유병률은 알려져 있지는 않으나 Clark 등¹⁶⁾이 미국에서 13,500명의 성인을 조사한 연구에 따르면 18세 이상 성인 중 23.5%가 NAFLD를 가지고 있다고 하였다. 본 연구에서는 심혈관계와 간질환의 병력이 없는 성인 189명 중 74명이 NAFLD으로 39%에 달했다. 본 연구는 NAFLD가 심혈관질환의 독립적인 위험인자로서의 가능성을 알아보기 위해 심혈관질환 대리표지자로서 프래밍햄 점수와 경동맥 내중막 두께와의 관련성을 알아보았다.

1980년 Ludwig 등¹⁷⁾은 술을 거의 마시지 않는 환자에서 지방간과 조직학적으로 염증소견을 보이는 경우를 비알콜성 지방간염으로 명명했는데 ALT (alanine aminotransferase)가 만성적으로 증가되어 있으며 섬유화, 간경변 및 간부전으로의 진행이 예측되었다. 간세포내의 지방 축적은 간조직의 인슐린저항성을 초래하게 되는데, 비만과 연관된 간조직의 지방 축적은 간세포에서 NF- κ B 경로를 활성화시키고, 이것은 IL-6, TNF- α , 그리고 IL-1 β 등의 분비를 촉진시켜 전신적인 인슐린 저항성을 악화시키게 된다고 알려져 있다.¹⁸⁾ NAFLD는 인슐린 저항성에 의한 대사이상으로 인해 유발되는데, 복부 비만, 고혈당, 이상 지질과 고혈압 같

은 대사증후군과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 최근에는 대사증후군의 간내 발현일 수 있음을 의미한다.^{19,20)}

본 연구에서는 초음파로 진단된 NAFLD군과 대조군에서 여러 임상 변수와 프래밍햄 위험 점수가 차이가 있는지를 알아보고 경동맥초음파검사로 경동맥 내중막 두께와 경동맥 죽상경화반의 발생빈도에 차이가 있는지를 알아보았다. 그 결과 NAFLD군에서 프래밍햄 위험 점수가 유의하게 높게 나왔으며 향후 10년간 관상 동맥 질환의 발생 위험도 또한 유의하게 높게 나왔다. 기존의 연구들에서 NAFLD는 대사증후군과 연관성이 있으며, NAFLD와 심혈관계 질환의 위험인자와의 관련성에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다. 본 연구에서는 성별과 나이, 여러 가지 대사증후군의 인자들과 같이 기존의 심혈관계 위험인자로 간주되던 교란변수를 보정한 후에도 NAFLD에서 경동맥 내중막 두께가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 경동맥 죽상경화반은 NAFLD에서 대조군보다 많은 비율을 차지했으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 대상자 수가 적어 통계적으로는 유의하지 않았지만 기존의 연구들에 비추어 볼 때 보다 대규모의 집단을 대상으로 했을 경우 NAFLD와 경동맥 경화반의 존재는 연관성이 있을 것으로 생각된다. 경동맥 내중막 두께가 정상군의 상위 3분위수에 속하거나 경동맥 죽상경화반이 있는 경우를 경동맥 경화로 정의했을 때,¹⁵⁾ NAFLD는 경동맥 경화의 의미 있는 독립적인 위험인자로 나타났다.

NAFLD와 심혈관계 질환의 관련성을 높이는 요인으로 여러 가지가 제시되고 있는데 그중 하나는 고인슐린혈증 및 인슐린 저항성이다. NAFLD 환자에서는 비만과 관

련없이 인슐린 저항성이 증가되어 있는 것으로 보고되고 있으며 인슐린 저항성은 대사증후군의 여러 임상양상의 공통적 원인으로 주목받고 있다.²¹⁾ 또한 일부에서는 비만 세포에서 분비되는 아디포카인(adipokine)의 일종인 아디포넥틴(adiponectin)의 감소가 심혈관계 질환 및 대사증후군의 발현에 중요한 역할을 하며 이는 인슐린저항성 및 대사증후군과는 독립적으로 NAFLD의 조직학적 중증도와 관련 있음이 보고되었다.^{22,23)}

본 연구에서처럼 NAFLD가 동맥경화의 과정에 영향을 준다는 가설은 여러 연구에서 제기되고 있다.^{24,25)} 경동맥 내중막 두께와 같이 잠재적인 동맥경화를 예측하는 인자로 혈관 내피 세포의 기능 이상이 있는데 최근 연구에서는 NAFLD에서 상완동맥의 내피 세포의 혈관 확장 능력이 정상군에 비해 현저히 감소되는 것으로 보고된 바 있다.^{26,27)} 그러나 이러한 기전에 대한 병리학적인 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

NAFLD는 간 생검으로 확진 가능하지만 임상에서는 간 생검에 비해 간편하고 덜 침습적이고 간 생검과의 상관관계가 높은 상복부초음파 검사를 진단에 흔히 사용하고 있다.

본 연구의 제한점으로는 단면조사여서 NAFLD에서 경동맥 내중막의 두께 증가와 심혈관계 질환의 선후 관계를 명확히 알 수 없다는 점이다. 또한 생검이 아닌 상복부초음파로 NAFLD를 진단하였으며, 3명의 영상의학과 전문의가 판독해 검사자 간의 오차의 가능성이 있다. 그리고 프래밍햄 점수는 서구인을 대상으로 한 것이므로, 아시아인 특히 한국인에서 프래밍햄 점수의 심혈관질환 위험도에 대한 인종적 차이가 있을 가능성이 있으며, 일개 병원 검진센터의 자료이므로 선택편견의 가능성이 있다. 또한 식습관이나 운동 습관 등은 자가 기입식 설문문을 통해 조사하였으나 누락된 부분이 많고 표준화하기 어려워 이를 보정하지 못했다. 심혈관계 질환이나 간질환의 병력 음주, 흡연 또한 문진을 통해 조사하여 기억에 의한 편견이 있을 수 있다.

그러나 본 연구는, 우리나라에서 NAFLD가 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로서의 가능성을 알아보기 위해 심혈관질환 대리표지자로서 프래밍햄 위험 점수와 경동맥 내중막 두께와의 관련성을 조사한 첫 연구라는 점에서 의미가 크다고 할 수 있다.

결론적으로 NAFLD가 심혈관질환의 위험인자가 되므로 NAFLD 환자를 진료할 경우 간 질환이라는 측면뿐만 아니라, 심혈관계 질환의 가능성에 대해서도 고려하여야 한다.

요 약

연구배경: 비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver

disease, NAFLD)은 비만, 제2형 당뇨병, 고지혈증과 흔히 동반되어 나타나며 대사증후군과 밀접한 관련성이 있는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구는 상복부초음파검사를 통해 진단된 NAFLD가 프래밍햄 위험 점수와 경동맥 내중막 두께로 평가한 심혈관계 위험인자인지를 알아보고자 한다.

방법: 일개 대학병원 건강증진센터에 내원한 수진자중 심혈관계 질환이나 간질환의 과거력이 없고 하루 20 g 이상 알코올 복용력이 없으며 상복부초음파와 경동맥초음파를 동시에 시행한 20세 이상 성인남녀 238명을 대상으로 신체계측, 생화학적 검사와 프래밍햄 위험 점수를 산출하였고 경동맥초음파검사로 경동맥 내중막 두께를 구하여 비알콜성 지방간질환군과 대조군에서 차이를 분석하였다.

결과: NAFLD군에서 체질량지수와 수축기혈압 및 요산이 유의하게 높았으며 고밀도 지단백 콜레스테롤은 낮았다. 프래밍햄 위험 점수 총점은 NAFLD군에서 유의하게 높았으며(11.5±4.7 vs. 10.2±4.3, $P=0.040$), 관상 동맥 질환의 10년 위험도 또한 NAFLD군에서 유의하게 높았다(8.7±7.3% vs. 4.9±5.0% $P<0.001$). 양측 경동맥 내중막 두께의 평균도 NAFLD군(0.72±0.18 mm)에서 대조군(0.63±0.15 mm)보다 두꺼워져 있었으며($P<0.001$), 교란변수를 보정한 후에도 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 다중 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 교차비는 NAFLD의 존재가 2.95 (95% confidence interval [CI], 1.495-5.812), 대사증후군의 항목 중 중성지방이 2.06 (95% CI, 1.041-4.066)으로 나타났다.

결론: 대사증후군과 밀접한 관련이 있는 NAFLD는 단순히 간질환적 측면뿐만 아니라, 심혈관계 질환의 위험인자로서 고려하여야 한다.

중심단어: 비알콜성지방간질환, 위험요인, 경동맥 경화

REFERENCES

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-31.
- Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16(5):733-47.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-23. Erratum in: *Hepatology* 2003;38(2):536.
- Park SH. Nonalcoholic steatohepatitis: pathogenesis and treatment. *Korean J Hepatol* 2008;14(1):12-27.
- Kim HJ, Kim DJ, Kim SK, Kim SH, Rhee YM, Ahn CW, et al. Metabolic abnormalities according to severity of non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17(4):514-25.
- Lee KE, Kim YM, Kang ES, Kim HJ, Chung HW, Lee SH, et al. Metabolic significance of non-alcoholic fatty liver disease in

- non-obese adults. *Korean J Med* 2002;63(5):488-95.
7. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293-8.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24(17):1601-10.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
10. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105(7):886-92.
11. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146(6):483-94.
12. Hashimoto E. [Diagnostic criteria for non-alcoholic steatohepatitis]. *Nihon Rinsho* 2006;64(6):1025-32.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
14. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9(3):237-52.
15. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):1045-50.
16. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Suppl 1):S5-10.
17. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
18. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11(2):183-90.
19. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
20. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22(9):1129-33.
21. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48(4):634-42.
22. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
23. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005;42(5):1175-83.
24. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191(2):235-40.
25. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008;51(11):1947-53.
26. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(2):473-80.
27. Senturk O, Kocaman O, Hulagu S, Sahin T, Aygun C, Konduk T, et al. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med J* 2008;38(3):183-9.