

한국 성인에서 비알콜성 지방간의 중증도에 따른 대사이상 특징

연세대학교 의과대학 내과학교실

김형진 · 김대중 · 김수경 · 김세화 · 이유미 · 안철우
차봉수 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

Metabolic Abnormalities according to Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults

Kim HJ, Kim DJ, Kim SK, Kim SH, Rhee YM, Ahn CW
Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: We evaluated the frequency of non-alcoholic fatty liver diseases, and the associations between the metabolic abnormalities and severity of non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults using ultrasonography.

Methods: We examined 1074 Korean adults above the age of 30 years, comprising of 502 men and 572 women, participating in medical check-ups at the Health Promotion Center. Hepatitis B and C serologies were negative, and the average weekly alcohol intake was ≤ 2 standard drinks. A standard interview, physical exam and biochemical study, were conducted, and an experienced operator carried out ultrasound liver studies.

Results: 522 of the subjects had non-alcoholic fatty liver disease, and the remaining 552 did not. The frequency in the men was higher than that in the women (57 vs 42%, $p < 0.05$). The frequency of non-alcoholic fatty liver disease in the subjects without diabetes, obesity or dyslipidemia was 20%. We classified subjects into 4 groups: the controls ($n=552$) and those with mild ($n=218$), moderate ($n=273$) or severe fatty liver disease ($n=31$), according to their ultrasonographic findings. BMI, waist circumference, body fat, systolic blood pressure, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, triglyceride, the total- to HDL-cholesterol ratio, impaired fasting glucose, hypertension and insulin resistance, were all significantly increased with the increased severity of non-alcoholic fatty liver disease ($p < 0.05$). Following the multiple regression analyses,

접수일자: 2002년 3월 9일

통과일자: 2002년 5월 21일

책임저자: 허갑범, 연세대학교 의과대학 내과학교실

waist, alanine aminotransferase, HOMAIR, the total- to HDL-cholesterol ratio, aspartate aminotransferase and systolic blood pressure, were all associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. Odd ratios of insulin resistance in the mild, moderate and severe non-alcoholic fatty liver disease were 14.7 (CI: 6.8~32.0), 6.9 (CI: 4.6~10.3) and 5.7 (CI: 3.6~8.8), respectively. The percentages of subjects with insulin resistance in each group were 7.6, 32.0, 36.0 and 55.0% ($p < 0.05$), respectively. The percentages of subjects with risk of non-alcoholic steatohepatitis in each group were 5.0, 21.6, 27.8 and 58.1% ($p < 0.05$) respectively.

Conclusion: The frequency of non-alcoholic fatty liver disease was relatively high in Korean adults. Proportional differences in metabolic abnormalities, relation to the severity of non-alcoholic fatty liver disease, were found by ultrasonography (J Kor Soc Endocrinol 17:514~525, 2002).

Key Words: Non-alcoholic fatty liver, Insulin resistance, Metabolic syndrome, Korean adults

서 론

초기에 비알콜성 지방간은 임상적인 의미는 없으며 우연히 발견되는 병리 소견으로 인식되었다. 그러나 1962년에 Leevy 등이 270명의 비알콜성 지방간 환자들을 조사하여 그 특징을 분석하면서[1] 임상 질환으로 인식하기 시작하였으며, 이후의 연구들에서 비만[2,3], 당뇨병[2,4~6], 그리고 지질대사이상[4~8] 등과의 관련성이 밝혀졌고 최근에는 비알콜성 지방간을 대사증후군의 일부로 포함시키자는 주장까지 나오고 있다[9].

20년전 Ludvig 등은 음주력이 거의 없으며 지방간과 조직학적으로 염증소견을 보이는 경우를 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)이라는 용어로 표현하였는데[10], alanine aminotransferase가 만성적으로 증가되어 있으며 섬유화, 간경변 및 간부전으로의 진행이 예측되었다. 환자의 약 절반은 간에 섬유화가 동반되고 15%에서는 간경변이 발생하며 3%는 간부전이나 간이식이 필요한 것으로 알려져 있다[11]. 또한 환자의 15~50%는 진단 당시 간의 섬유화나 간경변이 동반된 것으로 보고되었다[12].

비알콜성 지방간에는 단순 지방간과 비알콜성 지방간염이 포함되며, 이들은 모두 대사증후군과 밀접한 관련이 있다. 이렇듯 국외에서는 일반인을 대상으로 한 대단위 조사로 비알콜성 지방간의 중요성이 밝혀져

있으나 국내에서는 대규모 집단을 대상으로 한 유병률 조사 및 그 의의에 대해서 거의 알려져 있지 않았다. 또한 비알콜성 지방간의 심한 정도가 어떤 의의를 갖는지 알려진 바가 거의 없었다. 이 연구는 30세 이상의 성인 한국인에서 비알콜성 지방간의 중증도와 대사증후군의 여러 요소들과의 관련성을 분석하였으며 임상적인 방법으로 비알콜성 지방간염의 위험성이 높은 환자군을 분류하여 그들의 특징을 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상자는 2001년 4월부터 6월까지 건강검진센터를 방문한 1230명(남자 627, 여자 603)이었다. 이들중 만성 바이러스성 간염과 일주일에 2회 이상 음주력이 있는 156명을 제외한 1074명(남자 502, 여자 572)을 분석하였다.

2. 방법

대상자 모두에게 자세한 설문이 실시되었는데, 과거력상 당뇨병, 고혈압, 이상지혈증, 협심증, 심근경색, 뇌졸중 및 뇌경색의 유무를 조사하였고 흡연력과 음주력을 조사하였다. 키, 몸무게, 허리둘레 및 엉덩이둘레를 측정하여 체질량지수와 허리둘레/엉덩이둘레 비를 계산하였다. 대상자들을 10분간 안정시킨 후 수축기혈

Tabel 1. Frequency of Fatty Liver Disease in Korean Adults

| | Frequency of fatty liver (%) | | |
|--------------------------------------|------------------------------|------|-------------|
| | Female | Male | Female+male |
| Total | 42 | 57 | 49 |
| Without DM | 38 | 55 | 46 |
| Without DM and obesity | 13 | 41 | 28 |
| Without DM, obesity and dyslipidemia | 8 | 33 | 20 |

압과 이완기혈압을 측정하였으며, Biospace사의 Body Composition Analyzer Inbody 2.0으로 체지방 (%)을 측정하였다. 대상자들에게 12시간 동안 금식을 시킨 후 채혈하여 aspartate transferase, alanine transferase, 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백, 요산, 공복인슐린 및 공복프로인슐린 농도를 측정하였다. 저밀도지단백은 Friedewald의 공식(총콜레스테롤-[중성지방/5]-고밀도지단백)으로 계산하였다. 인슐린저항성을 homeostasis model assessment (HOMA)법을 이용하여 공복인슐린 (U/mL)×공복혈당(mmol/L)/ 22.5의 공식으로 계산하였다[13]. 인슐린 분비의 지표로 베타세포기능 (β -cell function)을 (20×인슐린)/(혈당-3.5)의 공식으로 계산하였다[14].

복부초음파 검사는 방사선과 전문의에 의해 실시되었으며, 비알콜성 지방간의 중증도는 다음과 같이 분류하였다. 경도는 간반향이 약간 증가된 상태, 중등도는 간문맥벽의 반향이 소실된 상태, 그리고 중증은 횡경막의 반향이 소실된 상태로 구분하였다[15]. 당뇨병은 검사 당시 당뇨병 치료를 받고 있는 환자와 공복혈당이 7.0 mmol/L 이상인 경우로 하였으며, 공복혈당 장애는 공복혈당이 6.1~6.9 mmol/L인 경우로 하였다. 이상지혈증은 총콜레스테롤 \geq 6.24 mmol/L, 중성지방 \geq 2.25 mmol/L, 고밀도지단백 $<$ 1.03 mmol/L, 혹은 총콜레스테롤/고밀도지단백의 비 \geq 5인 경우로 하였다[16~18]. 고혈압은 고혈압으로 약물요법을 받고 있는 환자와 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 비만은 체질량 지수가 23~24.9인 경우 남성에서 허리둘레가 90 cm 이상이거나 여성에서 허리둘레가 80 cm 이상인 경우와 체질량지수가 25 이상인 경우로 하였다

[19]. 인슐린저항성 여부는 HOMA법으로 측정된 수치의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는 경우로 하였다 [20].

3. 통계적 분석

통계분석은 SPSS win 10.0을 이용하였다. 초음파 검사상 지방간이 없는 군, 경도의 지방간군, 중등도의 지방간군, 그리고 중증의 지방간군으로 나누어 각군간에 변수들의 평균치를 분산분석으로 비교하였다. 교차분석표를 이용하여 지방간을 가진 각군별로 당뇨병, 공복혈당장애, 이상지혈증, 고혈압, 비만 및 인슐린저항성의 비교위험도를 구하였다. 지방간의 중증도에 따라 비알콜성 지방간염의 위험성이 차이가 나는 지를 카이스퀘어 검정으로 분석하였다.

결 과

1. 비알콜성 지방간의 빈도

1074명중 522명은 지방간이 양성이었으며 (49%) 남성은 여성에 비해 높은 빈도를 보였다 (57 vs 42%, $p<0.05$). 당뇨병, 비만, 그리고 이상지혈증을 가지지 않은 사람들에서 비알콜성 지방간의 빈도는 20%로 비알콜성 지방간의 유병률을 증가시키는 인자들이 없는 사람들에서도 높은 빈도를 보이는 것으로 나타났다 (Table 1).

비알콜성 지방간의 위험인자들인 당뇨병, 비만 및 이상지혈증을 가진 군의 빈도는 각각 73%, 64%, 59%로 위험인자들이 없는 군의 46%, 31%, 38%에 비해 높았다 ($p<0.05$).

Table 2. Clinical and Laboratory Characteristics of Control Group and Subjects with Mild, Moderate, and Severe Fatty Liver Disease (Analysis by Ancova, Adjusted with Sexual Difference)

| | Non-alcoholic fatty liver | | | | |
|---|---------------------------|------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| | Control (n=552) | Total (n=522) | Mild (n=218) | Moderate (n=273) | Severe (n=31) |
| Male sex (%) [*] | 40 | 54 | 50 | 56 | 61 |
| Age (years) | 52.0±10.3 | 52.9±10.1 | 52.0±10.0 | 53.7±10.1 | 51.9±10.7 |
| Body mass index (kg/m ²) [†] | 23.7±2.7 | 25.9±2.9 | 25.5±2.9 | 26.1±2.9 | 27.2±2.7 |
| Waist circumference (cm) [‡] | 80.8±7.3 | 88.1±7.1 | 86.7±7.0 | 88.8±6.9 | 91.2±7.2 |
| Waist to hip ratio [*] | 0.84±0.05 | 0.88±0.05 | 0.88±0.05 | 0.89±0.04 | 0.89±0.05 |
| Pack years | 6.6±21.0 | 8.0±15.0 | 6.1±12.6 | 9.3±16.7 | 9.6±13.1 |
| Body fat (%) [†] | 26.3±6.8 | 28.4±7.1 | 28.2±7.2 | 28.6±7.1 | 28.9±6.8 |
| Systolic blood pressure (mmHg) [§] | 128.2±19.4 | 132.9±17.9 | 131.0±17.1 | 134.2±19.0 | 135.7±10.1 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) ^{**} | 78.7±12.8 | 81.6±11.8 | 80.3±12.0 | 82.4±12.0 | 83.4±7.4 |
| Serum aspartate transferase (mU/mL) | 21.4±7.3 | 24.6±14.6 | 22.6±9.2 | 25.7±18.1 | 28.8±7.3 |
| Serum alanine transferase (mU/mL) [†] | 20.4±12.2 | 31.4±25.1 | 26.2±14.2 | 34.0±31.1 | 44.8±18.2 |
| Fasting glucose (mmol/L) [*] | 5.3±1.3 | 5.8±1.6 | 5.7±1.6 | 5.9±1.6 | 6.3±1.7 |
| Serum total cholesterol (mmol/L) [¶] | 5.2±0.9 | 5.4±0.9 | 5.2±0.9 | 5.5±0.9 | 5.5±0.7 |
| Serum triglyceride (mmol/L) [†] | 1.5±1.1 | 2.2±1.5 | 2.1±1.2 | 2.3±1.6 | 2.5±1.2 |
| Serum HDL-cholesterol (mmol/L) [*] | 1.3±0.3 | 1.1±0.3 | 1.2±0.3 | 1.1±0.3 | 1.1±0.3 |
| Serum LDL-cholesterol (mmol/L) ^{††} | 3.2±0.8 | 3.3±0.8 | 3.2±0.9 | 3.3±0.8 | 3.3±0.7 |
| Cholesterol/HDL-cholesterol ratio [§] | 4.2±1.1 | 4.9±1.2 | 4.7±1.2 | 5.0±1.2 | 5.1±1.2 |
| Serum uric acid (μmol/L) [*] | 281.6±73.8 | 319.5±81.5 | 313.3±84.9 | 322.5±75.7 | 337.9±103.6 |
| Fasting insulin (pmol/L) [*] | 64.5±31.6 | 95.8±50.1 | 94.9±55.4 | 95.7±47.0 | 102.6±39.2 |
| Fasting proinsulin (pmol/L) ^{†††} | 84.4±99.4 | 137.4±149.2 | 137.8±144.7 | 137.8±144.7 | 185.5±84.1 |
| HOMA _{IR} [*] | 2.1±1.3 | 3.4±1.9 | 3.4±2.1 | 3.4±1.8 | 4.0±1.6 |
| β-cell function ^{*†} | 121.1±78.6 | 147.8±107.6 | 150.1±116.3 | 148.1±102.6 | 130.9±89.1 |

*; there is significant difference between control group and subjects with non-alcoholic fatty liver disease.

†; there are significant differences between control, mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease group.

‡; there are significant differences between control, mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease group, except between moderate and severe group.

§; there are significant differences between control, mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease group, except between mild and severe group, and between moderate and severe group.

||; there are significant differences between control, mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease group, except between control and mild group, and between moderate and severe group.

¶; there are significant differences between control and moderate group, between control and severe group, and between mild and moderate group.

**; there are significant differences between control and moderate group, and between control and severe group.

††; there are significant differences between control and moderate group, and between mild and moderate group.

†††; there are significant differences between control and mild group, and between control and moderate group.

HOMA_{IR}; Homeostasis model assessment of insulin resistance

2. 비알콜성 지방간의 중증도에 따른 특성 비교

지방간이 양성인 522명중 218명은 경도, 273명은

중등도, 그리고 31명은 중증의 지방간 소견을 보였다. 대상자들을 지방간의 유무 및 중증도에 따라 4개의 군으로 나누어 특성을 비교하였다(Table 2).

Table 3. Result of Multiple Regression Analysis of Clinical and Laboratory Factors Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

| | Beta | p-value |
|-------------------------|--------|---------|
| Waist circumference | 0.264 | 0.000 |
| Alanine transferase | 0.380 | 0.000 |
| HOMA _{IR} | 0.128 | 0.013 |
| Cholesterol/HDL-C ratio | 0.129 | 0.009 |
| Aspartate transferase | -0.175 | 0.022 |
| Systolic blood pressure | 0.099 | 0.042 |

HOMA_{IR}; Homeostasis model assessment of insulin resistance

Table 4. Prevalence of Metabolic Diseases in Control Group and Subjects with Mild, Moderate, and Severe Non-alcoholic Fatty Liver Disease

| | Control (n=552) | Non-alcoholic fatty liver | | | |
|--|--------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| | | Total (n=522) | Mild (n=218) | Moderate (n=273) | Severe (n=31) |
| Diabetes mellitus(%) [*] | 6.9 | 18.2 | 14.7 | 20.5 | 22.6 |
| Impaired fasting glucose(%) [§] | 2.5 | 8.4 | 7.3 | 8.4 | 16.1 |
| Dyslipidemia(%) [*] | 45.4 | 66.3 | 62.9 | 68.8 | 70.0 |
| Hypertension(%) [†] | 37.0 | 49.1 | 43.0 | 52.0 | 61.0 |
| Obesity(%) [*] | 38.0 | 71.6 | 68.0 | 78.0 | 80.0 |
| Insulin resistance(%) [‡] | 7.6 | 36.0 | 32.0 | 36.0 | 55.0 |

*; There is significant difference between control group and subjects with non-alcoholic fatty liver disease.

† ; There are significant differences between control, mild, moderate, and severe group, except between mild and moderate group.

‡ ; There are significant differences between control, mild, moderate, and severe group, except between control and mild group, and between moderate and severe group.

§; There are significant differences between control, mild, moderate, and severe group, except between mild and moderate group, and between moderate and severe group.

성별에 있어서 지방간을 가진 군이 대조군에 비해 남성의 비율이 높았으나 (p<0.05) 지방간을 가진 각군 사이에서는 차이가 없었다. 성별에 따른 차이를 보정 하였을 때 각 군 사이에서 대상자들의 나이, 갑년, 그리고 저밀도지단백은 차이를 보이지 않았다. 허리둘레/ 엉덩이둘레 비, 이완기혈압, 공복혈당, 고밀도지단백, 요산, 공복인슐린, 공복프로인슐린, HOMA_{IR}, 그리고

베타세포기능은 지방간을 가진군과 대조군이 차이를 보였으나 (p<0.05) 지방간의 중증도에 따른 차이는 없었다. 체질량지수, 허리둘레, 체지방률, 수축기혈압, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, 총콜레스테롤, 중성지방, 그리고 총콜레스테롤/고밀도 지단백 비는 지방간을 가진 군과 대조군사이에 차이를 보였으며 (p<0.05) 지방간의 중증도에 따라 증가하는

Table 5. Odd Ratios of Subjects with Mild, Moderate, and Severe Fatty Liver Diseases to Control Group

| | Non-alcoholic fatty liver disease | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | Total | Mild | Moderate | Severe |
| Diabetes mellitus | 3.1 (CI: 2.1~4.7) | 2.3 (CI: 1.4~3.8) | 3.5 (CI: 2.2~5.4) | 3.9 (CI: 1.6~9.7) |
| Impaired glucose tolerance | 3.7 (CI: 2.0~7.0) | 3.0 (CI: 1.5~6.4) | 3.5 (CI: 1.8~7.0) | 7.4 (CI: 2.5~22.1) |
| Dyslipidemia | 2.4 (CI: 1.8~3.0) | 2.0 (CI: 1.5~2.8) | 2.7 (CI: 1.9~3.6) | 2.8 (CI: 1.3~6.2) |
| Hypertension | 1.6 (CI: 1.3~2.0) | 1.3 (CI: 0.92~1.7) | 1.9 (CI: 1.4~2.5) | 2.6 (CI: 1.3~5.5) |
| Obesity | 4.0 (CI: 3.1~5.1) | 3.4 (CI: 2.4~4.8) | 4.2 (CI: 3.1~5.9) | 5.0 (CI: 2.3~13.9) |
| Insulin resistance | 7.0 (CI: 4.8~10.1) | 5.7 (CI: 3.6~8.8) | 6.9 (CI: 4.6~10.3) | 14.7 (CI: 6.8~32.0) |

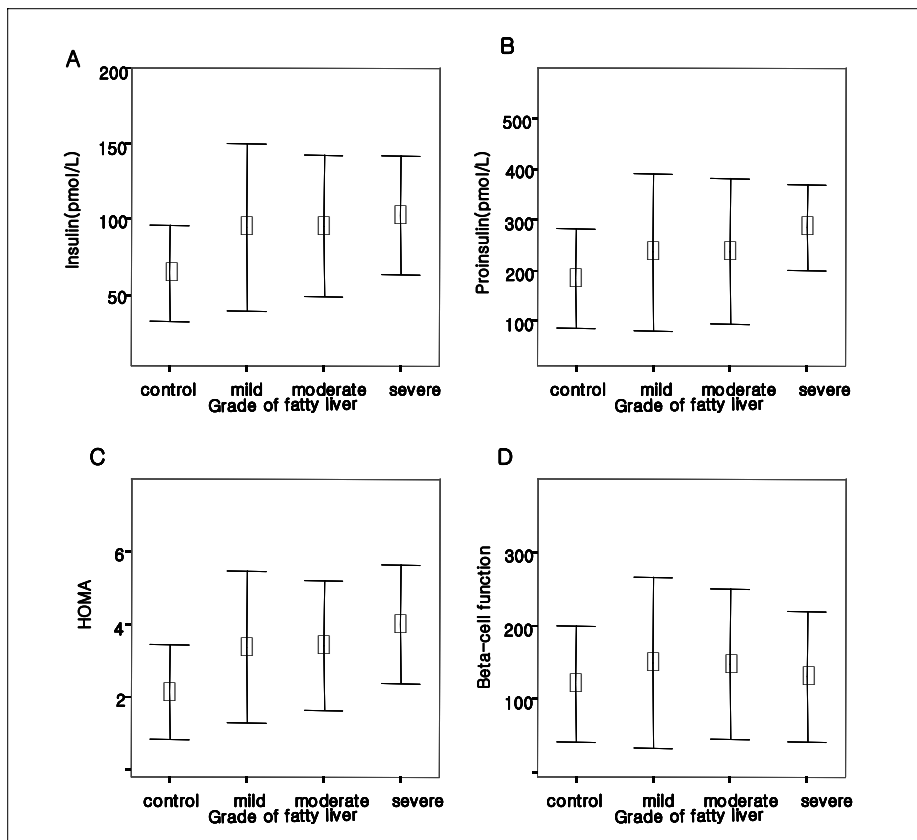


Fig. 1. Values of fasting insulin, fasting proinsulin, HOMA_{IR}, and Beta-cell function in control group and subjects with mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease. HOMA; Homeostasis medel assessment of insulin resistance

양상을 보였다 ($p < 0.05$).

다중회귀분석을 시행하였을 때 지방간의 중증도를 잘 반영하는 인자로는 허리둘레, alanine aminotrans-

ferase, HOMA_{IR}, 총콜레스테롤/고밀도지단백 비, aspartate aminotransferase, 그리고 수축기혈압의 순서로 나타났다 (Table 3).

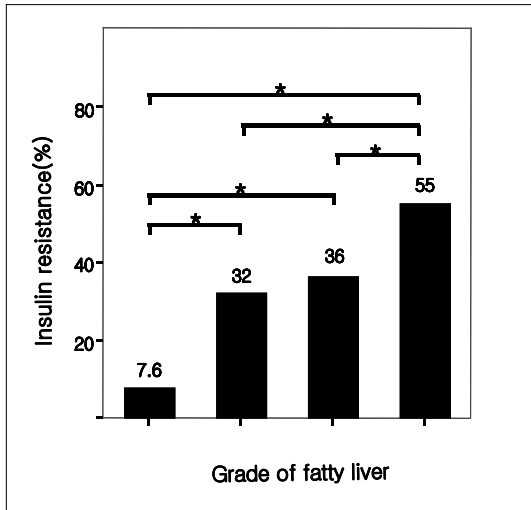


Fig. 2. Percent of subjects with insulin resistance in control group and subjects with mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease (*; $p < 0.05$).

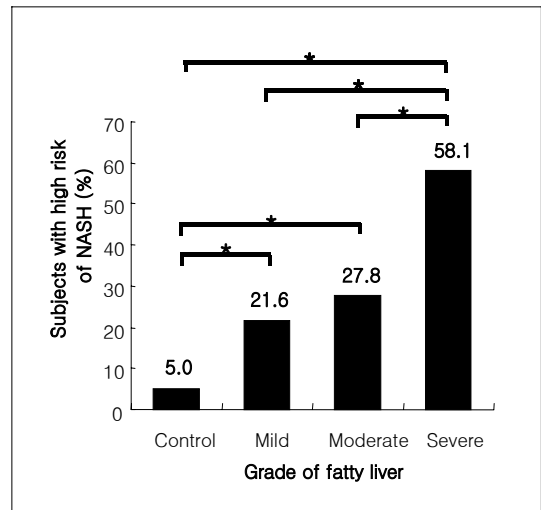


Fig. 3. Percent of subjects with high risk of non-alcoholic steatohepatitis in control group and subjects with mild, moderate, and severe non-alcoholic fatty liver disease (*; $p < 0.05$).

3. 비알콜성 지방간의 중증도에 따른 대사질환의 위험

각군별로 당뇨병, 공복혈당장애, 이상지혈증, 고혈압, 비만, 그리고 인슐린저항성의 빈도를 조사하였다 (Table 4). 전체적으로 지방간이 심해질수록 질환의 빈도가 증가하는 현상을 보였다. 당뇨병, 이상지혈증 및 비만은 지방간을 가진 군이 대조군보다 빈도가 높았으나 ($p < 0.05$) 지방간의 중증도에 따른 차이는 없었다. 공복혈당장애, 고혈압 및 인슐린저항성은 지방간을 가진 군에서 대조군보다 높은 빈도를 보였을 뿐만 아니라 지방간의 중증도에 따른 차이를 보였다 ($p < 0.05$).

각 질환의 비교위험도를 지방간의 중증도에 따라 비교하였을 때 인슐린저항성에 대한 비교위험도는 심한 지방간을 가진 군에서 14.7 (Confidence interval; 6.8 ~ 32.0), 중증도의 지방간을 가진 군에서 6.9 (CI; 4.6 ~ 10.3), 경도의 지방간을 가진 군에서 5.7 (CI; 3.6 ~ 8.8)이었으며 공복혈당장애에 대한 비교위험도는 심한 지방간을 가진 군에서 7.4 (CI; 2.5 ~ 22.1), 중증도의 지방간을 가진 군에서 3.5 (CI; 1.8 ~ 7.0), 경도의 지방간을 가진 군에서 3.0 (CI; 1.5 ~ 6.4)이었다 (Table 5).

4. 비알콜성 지방간의 중증도에 따른 인슐린 저항성

인슐린저항성을 나타내는 지표인 공복인슐린, 공복 프로인슐린, $HOMA_{IR}$, 그리고 베타세포기능은 지방간을 가진 군이 대조군에 비해 높은 수치를 보였으나 지방간의 중증도에 따른 차이는 없었다 (Fig. 1). 그러나 $HOMA_{IR}$ 의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는 군으로 하였을 때 대조군과 경도 및 중증도의 지방간을 가진 군 사이에 차이가 있었고 경도 및 중증도의 지방간을 가진 군과 중증의 지방간을 가진 군 사이에서도 차이가 있어서 (7.6, 32.0, 36.0, and 55.0%, $p < 0.05$) 지방간의 중증도가 심할수록 인슐린저항성의 빈도는 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 2).

5. 비알콜성 지방간염의 위험률 및 지방간의 중증도에 따른 비알콜성 지방간염의 위험률 비교

비알콜성 지방간염의 위험인자인 alanine aminotransferase는 지방간이 심할수록 수치가 증가하였다 (20.4 ± 12.2 , 26.1 ± 14.2 , 33.9 ± 31.0 , and 44.8 ± 18.2).

mU/mL, $p < 0.05$). 비알콜성 지방간염의 여부를 임상적으로 판단하기 위해 인슐린저항성, 고혈압 및 alanine aminotransferase의 증가중 2개 이상이 양성인 경우를 비알콜성 지방간염의 고위험군으로 정의하였는데[21], 지방간의 중증도에 따른 고위험군의 비율은 대조군과 경도 및 중증도의 지방간을 가진 군 사이에 차이가 있었으며 경도 및 중증도의 지방간을 가진 군과 중증도의 지방간을 가진 군 사이에서도 차이가 있어서 (5.0, 21.6, 27.8, and 58.1%, $p < 0.05$) 지방간의 중증도가 심할수록 비알콜성 지방간의 위험이 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 3).

고 찰

2000년에 Pares 등은 스페인에서 18~60세 사이의 건강한 성인 남성에서 13%, 비만하지 않고 당뇨병이 없으며 총콜레스테롤이 정상인 경우 9%에서 지방간을 보였다고 하였다[22]. 2001년에 Clark 등은 미국에서 13,500명의 성인을 조사한 바에 따르면 18세 이상의 성인중 23.5%가 비알콜성 지방간을 가지고 있다고 보고하였다[23]. Nomura 등은 1988년에 일본 오키나와에서 2574명을 조사한 결과 14%에서 초음파 검사에서 지방간이 있었다고 보고하였다[24]. 국내에서는 2000년 송 등에 의하면 건강검진을 받은 성인 116명 중 31%에서 비알콜성 지방간이 발견되었다고 하였다[25]. 우리의 조사 결과에 따르면 30세 이상의 성인에서 비알콜성 지방간의 빈도 48.6%에 이르고 남성에서는 57%였으며 비만, 당뇨병 그리고 이상지혈증이 없는 성인 남성에서의 빈도는 33% 정도였다.

Clark 등의 보고는 초음파 검사를 시행하지 않고 간 기능에 이상이 있으며 바이러스성 간염이나 과도한 음주력이 없는 사람들을 비알콜성 지방간으로 추정한 것이므로 실제의 유병률보다 낮게 측정되었을 가능성이 많아 우리의 조사와 직접 비교하기가 힘들다. Pares 등의 보고는 건강한 성인을 대상으로 초음파로 지방간 유무를 검사하였으므로 우리의 조사결과와 비교하기가 용이하나 우리의 연구 대상자들은 건강검진센터를 방문한 사람들이므로 평소 본인의 건강에 문제가 있다고 생각하는 사람들이 포함될 수 있다. 그러므로 우리

의 조사에서 비알콜성 지방간염의 빈도가 높은 것이 어느 정도는 설명이 가능하지만 당뇨병, 비만 그리고 이상지혈증을 제외한 남성에서 비알콜성 지방간염이 33%로 Pares 등이 보고한 9%에 비해 매우 높은 빈도를 보였기 때문에 한국인이 서구인에 비해 비알콜성 지방간염의 유병률이 높을 가능성이 있다. 이는 비알콜성 지방간염의 위험인자인 기존의 당뇨병, 비만 그리고 이상지혈증 이외에도 인종적인 감수성의 차이, 생활습관 및 유전적인 요인이 관여함을 시사한다. 2001년에 Misako 등은 식이의 변화가 비알콜성 지방간에 어떠한 영향을 미치는 지 조사하였다[26]. 이 보고에 따르면 지방간이 없는 대조군에 비해 지방간을 가진 군에서 탄수화물 섭취가 현저히 높았으며 탄수화물 섭취를 줄이자 지방간이 호전되는 양상을 보였다. 우리나라에서 단백질, 지방 그리고 탄수화물이 총열량에서 차지하는 비율이 약 15, 18 그리고 67% 정도인데[27] 서구인에서는 대략 15, 37 그리고 48%여서[28] 우리나라 사람들은 서구인에 비해 지방의 섭취가 낮고 탄수화물의 섭취가 높은 편이다. 비록 아직 완전히 증명되지는 못하였지만 높은 탄수화물의 섭취가 비알콜성 지방간에 어느 정도 기여하리라 추측되며 향후 대단위 연구가 필요하리라 생각된다.

Marchesini 등은 1999년에 46명의 비알콜성 지방간을 가진 군과 92명의 대조군을 조사하였는데 양군간에 체중, 체질량지수, 허리둘레, 허리둘레/엉덩이둘레 비, 혈청 고밀도지단백, 중성지방, 공복인슐린, 그리고 인슐린저항성지수에서 양군간에 의미있는 차이가 있었으며 공복혈당과 총콜레스테롤은 양군간에 의미있는 차이는 없었다고 하였다[29]. 2000년 Lonardo 등은 62명의 비알콜성 지방간을 가진 군과 66명의 대조군을 조사하여 체질량지수, 혈청 중성지방 그리고 공복혈당이 비알콜성 지방간을 가진 군에서 대조군에 비해 의미있게 높았다고 하며 혈청 총콜레스테롤은 차이가 없었다고 보고하였다[30]. 우리의 조사 결과는 당뇨병을 가진 환자들을 제외하였을 때 체중, 체질량지수, 허리둘레, 허리둘레/엉덩이둘레 비, 혈청 총콜레스테롤, 고밀도지단백, 중성지방, 요산, alanine transferase, aspartate transferase, 공복혈당, 공복인슐린, 공복프로인슐린, 체지방, 수축기 및 이완기 혈압, 그리고 총콜레

스테롤/고밀도지단백 비 등이 비알콜성 지방간을 가진 군과 그렇지 않은 군 사이에 의미있는 차이가 있었다.

앞서의 조사에 비해 공복혈당과 총콜레스테롤에 대한 보고가 차이를 보인다. 이러한 현상의 일부는 앞서의 연구가 소수를 선별하여 이루어진데 반하여 우리의 연구는 대규모에서 무작위적으로 이루어졌다는 조사 방법의 차이때문으로 보인다. 다른 설명으로 한국인의 인종적 특징을 고려할 수 있는데, 한국인 제2형 당뇨병에서는 서구인들과는 달리 인슐린저항성과 함께 인슐린 분비능의 감소도 중요한 역할을 한다[31]. 실제로 우리가 조사한 비알콜성 지방간염을 가진 사람들의 평균 베타세포기능은 당뇨병 환자를 제외할 경우 $167 \pm 109\%$ 로 Marchesini 등이 보고한 $197 \pm 121\%$ 보다 낮은 수치였다. 비알콜성 지방간을 가진 한국인은 서구인에 비해 베타세포기능이 떨어져 있어 공복혈당이 상승하는 결과를 초래한다고 생각해 볼 수 있다.

1999년에 Marchesini 등은 비알콜성 지방간을 가진 군에서 인슐린저항성의 비교위험도는 약 15 (95% CI: 3.0~70)로 보고하였고[29] 2001년에는 정상혈당 인슐린클램프 기법(euglycemic clamp technique)에 의해 연구한 바에 따르면 비알콜성 지방간을 가진 군의 인슐린저항성지표는 대조군에 비해 현저히 높았으며 제2형 당뇨병 환자와 거의 비슷하였다고 하였다[9]. 우리의 연구에 따르면 인슐린저항성, 당뇨병, 공복혈당장애, 고혈압, 비만, 그리고 이상지질증의 비교위험도는 각각 7.0 (95% CI: 4.8~10.1), 3.1 (95% CI: 2.1~4.7), 3.7 (95% CI: 2.0~7.0), 1.6 (95% CI: 1.3~2.0), 4.0 (95% CI: 3.1~5.1), 2.4 (95% CI: 1.8~3.0)로 나타났다. Marchesini 등의 보고에 비해 인슐린저항성의 비교위험도가 비교적 낮으며 아마도 이는 환경 및 인종적 차이 때문인 것 같다. 비록 우리의 결과는 비알콜성 지방간에서 인슐린저항성의 비교위험도가 서구인보다 낮으나 고혈압이나 이상지질증보다는 인슐린저항성, 당대사장애, 그리고 비만 등이 더 현저한 장애인 것을 말해준다.

최근에 송 등이 31명의 비알콜성 지방간을 가진 군과 정상인을 비교하여 보고한 바에 따르면 정상인에 비해 의미있게 차이가 나는 인자들로 회귀분석을 시행한 결과 HOMA_{IR}만이 비알콜성 지방간과 연관성이 있

다고 하였으나[25] 우리의 결과는 허리둘레, alanine aminotransferase, HOMA_{IR}, 총콜레스테롤/고밀도지단백 비, aspartate aminotransferase, 그리고 수축기혈압이 지방간 유무를 잘 설명해 주는 것으로 나타났다 (Table 3). 아마도 송 등의 보고에서 대상자의 수가 적어 다른 요인과의 관련성이 잘 드러나지 않은 것으로 추정된다.

비만과 비알콜성 지방간 사이의 관련성은 비교적 일찍부터 알려져 있었다. 비록 체질량지수가 비만의 진단으로 널리 이용되고 있으며 비알콜성 지방간을 가진 사람들이 그렇지 않은 사람들보다 높은 체질량지수를 보이나 최근에 중심성비만에 대한 관심이 높아지고 체질량지수보다 중심성비만을 대변하는 허리둘레나 허리둘레/엉덩이둘레 비가 비알콜성 지방간과 깊은 관련이 있다는 주장이 제기되고 있다. 1998년에 이 등은 체질량지수에 따라 25명의 비만이 없는 비알콜성 지방간을 가진 군과 22명의 비만을 동반한 비알콜성 지방간을 가진 군을 비교하였는데 양 군간에 공복인슐린, 경구당부하검사 및 공복혈당장애나 당뇨병의 빈도에 있어서 차이가 없다고 발표하였다[32]. 또한 2001년에 Marchesini 등은 같은 체질량지수에도 불구하고 비알콜성 지방간을 가진 군에서 더 높은 허리둘레와 허리둘레/엉덩이둘레 비를 보였다고 보고하였다[9]. 우리의 결과에서도 회귀분석시 체질량지수보다 허리둘레나 HOMA_{IR}가 비알콜성 지방간과 관련성이 깊었다.

이와 같은 결과를 놓고 볼 때 비록 간에 지방을 침착하게하는 정확한 기전에 대해서는 아직 알려져 있지 않으나 유전적 소인에 더하여 인슐린저항성과 중심성 비만이 또한 중요한 역할을 하리라 여겨진다.

비알콜성 지방간염은 단순한 비알콜성 지방간과는 다르며 조직학적으로 간에 지방침착외에 염증, 괴사, 섬유화, 혹은 간경변의 소견을 보인다[33]. 그러므로 비알콜성 지방간염은 단순 지방간과 간경변사이의 연속선상에 있는 질환이라고 할 수 있다. 예후면에서 비알콜성 지방간염은 단순 지방간에 비해 중요한데 15%에서 간경변이 발생하며 3%에서 간부전이나 간이식이 필요한 상태가 된다고 하여 원인불명의 간경변의 중요한 원인이 된다[11]. 비록 비알콜성 지방간염의 진단은 조직학적으로 정확히 이루어지나 임상적으로 이를

이용하기 어려운 측면이 있어 비조직학적인 방법이 개발되었다. 2001년 Dixon 등은 조직학적으로 진단된 비알콜성 지방간염을 가진 환자들에게서 인슐린저항성, 고혈압, 그리고 alanine aminotransferase의 상승증 2가지 이상을 가진 경우를 비알콜성 지방간염으로 정의했을 때 민감도와 특이도가 각각 80%와 89%에 이른다[21].

Dixon의 정의에 따르면 우리가 조사한 대상증 비알콜성 지방간염의 유병률은 15.7%였으며 비알콜성 지방간을 가진 군에서는 27.2%로 나타났다. 대개의 연구가 소수에서 생검상의 진단으로 조사가 이루어져 비알콜성 지방간염의 유병률에 관해서는 거의 알려진 바가 없다. 한 부검에 의한 조사에서 심한 비만이 있는 경우 18.5%와 마른 경우 2.7%에서 비알콜성 지방간염이 동반되었다는 보고가 있다[34]. 우리 조사에서는 비만이 있는 경우 23.4%, 비만이 없는 경우 7.0%로 Wanless 등의 보고보다는 많으나 조사방법의 차이로 직접 비교하기는 곤란하다. 또한 우리의 결과에 따르면 초음파상 지방간의 소견이 심할수록 비알콜성 지방간염의 위험은 증가하므로 (Fig. 3) 치료에 이를 고려해야 하며 초음파소견이 비알콜성 지방간염의 예측에 이용될 수 있음을 시사한다. 향후 비알콜성 지방간염의 조직학적 소견과 초음파 소견을 비교한 연구가 반드시 필요할 것으로 생각된다.

지금까지 비알콜성 지방간의 유무에 따라 대사증후군의 여러 요소들과 비교한 연구가 여러 번 있었으나 지방간의 심한 정도를 분류하고 의의를 기술한 연구는 거의 없었다. 우리의 조사에서 비알콜성 지방간의 심한 정도에 따라 분류하였을 때 경도는 20.3%, 중등도는 25.4%, 중증은 2.9%로 나타났다. 대부분의 비알콜성 지방간 환자는 경도나 중등도에 속하며 심한 경우는 비교적 드물었다. 비록 심한 비알콜성 지방간이 빈도는 적으나 경도나 중등도의 군에 비해 높은 인슐린저항성과 중심성비만을 보였다. 이러한 사실은 초음파에 의한 비알콜성 지방간의 분류가 비알콜성 지방간에서 인슐린저항성과 중심성비만에 비례하며 비알콜성 지방간의 대사장애를 평가하는데 진단적 가치를 가진 것으로 생각된다.

본 연구의 결과 우리나라의 비알콜성 지방간의 유

병률은 서구인에 비해 높은 것으로 나타났다. 또한 비알콜성 지방간이 있을 경우 대사증후군과 관련된 여러 인자들 (특히 인슐린저항성과 중심성비만)과 비알콜성 지방간염의 위험이 현저히 증가하며 초음파의 중증도 분류에 따라 비례하므로 초음파는 비알콜성 지방간의 중증도를 분류하는데 좋은 방법으로 생각된다.

요 약

연구배경: 30세 이상의 성인 한국인에서 지방간의 중증도와 대사증후군의 여러 요소들 (특히 인슐린저항성 및 중심성비만)과의 관련성을 분석하고자 하였다.

방법: 대상자는 2001년 4월부터 6월까지 건강검진 센터를 방문한 사람들 중 만성 바이러스성 간염이나 일주일 이상 2회 이상 음주력이 있는 사람들을 제외한 1074명 (남자 502, 여자 572)에서 문진, 신체검사, 채혈 그리고 복부초음파를 시행하였다.

결과: 1074명중 522명에서 지방간이 양성인 경우 양성율은 49%였으며 남성은 여성에 비해 높은 유병률을 보였다 (57 vs 42%, $p < 0.05$). 당뇨병, 비만 그리고 이상지질증을 가지지 않은 사람들에서 비알콜성 지방간의 유병률은 20%였다. 지방간이 양성인 522명중 218명은 경도, 273명은 중등도, 31명은 중증의 지방간 소견을 보였다. 체질량지수, 허리둘레, 체지방률, 수축기혈압, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, 총콜레스테롤, 중성지방, 그리고 총콜레스테롤/고밀도지단백 비는 지방간의 중증도에 따라 의미있게 증가하는 양상을 보였다 ($p < 0.05$). 다중회귀분석을 시행하였을 때 지방간의 중증도를 잘 반영하는 인자로는 허리둘레, alanine aminotransferase, HOMA_{IR}, 총콜레스테롤/고밀도지단백비, aspartate aminotransferase, 그리고 수축기혈압의 순서로 나타났다. 공복혈당장애, 고혈압 및 인슐린저항성은 지방간을 가진 군에서 대조군보다 의미있게 높은 빈도를 보였을 뿐만 아니라 지방간의 중증도에 따라 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 인슐린저항성은 심한 지방간에서 비교위험도가 14.7 (CI; 6.8~32.0), 중등도의 지방간에서 6.9 (CI; 4.6~10.3), 경도의 지방간에서 5.7 (CI; 3.6~8.8)이었으며 HOMA_{IR}의 상위 1/4을 인슐린저항성이 있는

군으로 정의하였을 때 각군에 인슐린저항성을 가진 비율은 7.6, 32.0, 36.0, 그리고 55%였다 ($p<0.05$). 지방간의 중증도에 따른 비알콜성 지방간염의 고위험군 비율은 각각 5.0, 21.6, 27.8, 그리고 58.1%였다 ($p<0.05$).

결론: 우리나라의 비알콜성 지방간의 빈도는 서구인에 비해 높은 것으로 나타났다. 또한 비알콜성 지방간이 있을 경우 대사증후군과 관련된 여러인자들(특히 인슐린저항성과 중심성비만)과 비알콜성 지방간염의 위험이 현저히 증가하며 초음파의 중증도 분류에 따라 비례하였다.

감사의 글

본 연구에 많은 도움을 주신 한국건강관리협회와 재정지원을 해준 주식회사 한국틸리에 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Leevy CM: *Fatty liver. A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine 41:249-276, 1962*
2. Wanless IR, Lentz JS: *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 12:1106-1110, 1990*
3. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L: *Non-alcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. Acta Med Scand 220:83-88, 1986*
4. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW: *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 11:74-80, 1990*
5. Lee RG: *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Path 20:594-598, 1989*
6. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 107:1103-1109, 1994*
7. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K: *Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 82:650-654, 1987*
8. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: *Alcoholic disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 95:1056-1062, 1988*
9. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N: *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. Diabetes 50:1844-1850, 2001*
10. Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Oh BJ: *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with an hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55:434-438, 1980*
11. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S: *Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 126:137-145, 1997*
12. Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC, Federman M, Trey C: *Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. Gastroenterology 78:535-541, 1980*
13. Haffner SM, Mettinen H, Stern MP: *The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 20:1087-1092, 1997*
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28:412-419, 1985*
15. Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD: *Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J 292:13-15, 1986*
16. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 97:1837-1847, 1998*
17. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A:

- Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol 77:1179-1184, 1996*
18. 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 285:2486-2497, 2001*
 19. The Asia-pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. *WHO, 2000*
 20. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med 15:539-553, 1998*
 21. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology 121:91-100, 2001*
 22. Parés A, Tresserras R, Nuñez I, Palana P, Cerralbo M, Massip A, Pujol J, Bru C, Salleras L, Rodés J: Prevalence and risk factors for fatty liver in presumably healthy men. *Med Clin(Barc) 114:561-565, 2000*
 23. Clark JM, Diehl AM, Brancati FL: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Risk of Type 2 Diabetes in the United States. *Diabetes 50(S2): A38-A39, 2001*
 24. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M: Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med 27:142-149, 1998*
 25. 송광식, 이기영, 서찬중, 김홍규, 박혜영, 강운호: 비알콜성지방간과 관련된 인자들에 대한 연구. 대한당뇨병학회지 초록, 2000
 26. Misako O, Mayumi H, Takayo S, Koji T, Kazuhiko S, Shinogo K, toshio I, Gotaro Y: Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition 17: 542-547, 2001*
 27. 심재은, 백희영, 이순영, 김영옥, 문현경, 권혁희, 김지혜: 식이섭취조사와 혈청수준을 이용한 경기도 구리시 거주 성인의 비타민 A와 E 영양상태평가. 한국영양학회지 34:213-221, 2001
 28. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 336:1117-24, 1997*
 29. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bugianesi E, MacCullough A, Forlani G, Melchionda N: Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med 107:450-455, 1999*
 30. Lonardo A, Trande P: Are there any sex differences in fatty liver? A study of glucose metabolism and body fat distribution. *J Gastroenterol Hepatol 15:775-782, 2000*
 31. 채봉남, 이성규, 홍은경, 김윤정, 노혜림, 정윤석, 이관우, 김현만: 한국인 제2형 당뇨병의 병인에서 인슐린 분비능과 저항성의 역할. 대한당뇨병학회지 22:491-503, 1998
 32. Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KT, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW: Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. *Korean J Intern Med 13:12-14, 1998*
 33. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc 55:434-438, 1980*
 34. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology 11: 1106-10, 1990*