



# 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환과 고감도 C-반응성 단백질의 관련성

최윤형<sup>1</sup>, 오정은<sup>1,\*</sup>, 이진<sup>1</sup>, 신황식<sup>1</sup>, 조용진<sup>1</sup>, 김선희<sup>2</sup>, 조현<sup>2</sup>, 유병욱<sup>2</sup>, 홍성호<sup>2</sup>, 조주연<sup>2</sup>, 손두용<sup>3</sup>, 신경숙<sup>3</sup>

<sup>1</sup>순천향대학교 부속 천안병원 가정의학과, <sup>2</sup>순천향대학교 부속 서울병원 가정의학과, <sup>3</sup>순천향대학교 부속 구미병원 가정의학과

## Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and High Sensitivity C-Reactive Protein in Healthy Adults

Yunhyoung Choi<sup>1</sup>, Jung-Eun Oh<sup>1,\*</sup>, Jin Lee<sup>1</sup>, Hwang-Sik Shin<sup>1</sup>, Yong-Jin Cho<sup>1</sup>, Sun-Hee Kim<sup>2</sup>, Hyun Joe<sup>2</sup>, Byung-Wook Yoo<sup>2</sup>, Sung-Ho Hong<sup>2</sup>, Choo-Yon Cho<sup>2</sup>, Doo-Yong Son<sup>3</sup>, Kyung-Suk Shin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan; <sup>2</sup>Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Gumi, Korea

**Background:** Recent studies have shown that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with higher levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), a predictor of increased risk of developing cardiovascular disease. The aim of this study was to investigate the relationship between NAFLD and hs-CRP in healthy adults.

**Methods:** Among 13,709 participants aged 20 years and over who underwent a health check-up between March 2016 and February 2017 at a health promotion center, we studied 849 participants without underlying medical conditions, excessive alcohol consumption, or serum hs-CRP level >5. The subjects were divided into three groups according to the tertiles of serum hs-CRP levels.

**Results:** Compared with control group, the mean level of serum hs-CRP was higher in the NAFLD group (0.60 and 1.11 mg/L, respectively, P-value <0.001). The proportion of participants with NAFLD in the first, second, and third tertiles was 5.8%, 22.7%, and 42.9%, respectively (P-value <0.001). When compared with the lowest tertile group, the adjusted odds ratios for NAFLD in the middle and highest tertile groups were 2.557 (95% confidence interval [CI], 1.317–4.965) and 2.771 (95% CI, 1.420–5.408), respectively.

**Conclusion:** We found that NAFLD was significantly related to serum hs-CRP in healthy adults. This result was still significant after adjusting for age, sex, body mass index, waist circumference, fasting blood glucose, systolic and diastolic blood pressures, and triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol levels.

**Keywords:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease; High Sensitivity C-Reactive Protein; Cardiovascular Disease; Risk Factors

## 서론

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 알코올 남용력이 없으나 알코올성 지방간질환과 유사한 간 조직형

태를 보이는 질환으로 단순 지방간에서 지방간염, 간 경변증까지 진행할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 비알코올성 지방간질환의 발병기전에는 지방 조직에 의한 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하며<sup>3)</sup> 비만, 제2형 당뇨, 고지혈증, 대사증후군 등과 밀접한 연관성을 보이고 있다.<sup>4,5)</sup> 이들 비

Received August 14, 2020 Accepted January 13, 2021

Corresponding author Jung-Eun Oh  
 Tel: +82-41-570-2238, Fax: +82-41-592-3810  
 E-mail: fmoh@schmc.ac.kr  
 ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9117-0571

Copyright © 2021 The Korean Academy of Family Medicine

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만, 제2형 당뇨, 고지혈증, 대사증후군은 잘 알려진 심혈관 질환의 위험요인들인데,<sup>6,7)</sup> 최근 연구들에서는 비알코올성 지방간질환도 심혈관 질환의 독립적인 위험인자임을 보여주고 있다.<sup>8,10)</sup>

심혈관 질환의 발생을 예측하는 방법들 중 하나로는 고감도 C-반응성 단백질(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)이 있는데, 이는 급성기 반응 물질 중 하나로 미국 질병통제 예방센터/미국 심장협회(The Centers for Disease Control and Prevention/American Heart Association)는 심혈관 질환 과거력이 없는 성인에서 심혈관 질환 위험도 평가 시 hs-CRP 측정이 도움이 될 수 있다고 언급하였다.<sup>11)</sup> 심혈관 질환 과거력이 없는 연구 대상자들에서 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP가 유의한 관련성이 있음을 보여주는 여러 연구들이 있는데, Ndumelu 등<sup>12)</sup>은 비알코올성 지방간, 비만, 대사증후군이 각각 높은 hs-CRP 수치와 유의한 연관이 있으며 각 요인들이 중첩될수록 교차비가 높아짐을 보고하였고, Kumar 등<sup>13)</sup>도 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP가 독립적으로 유의한 관련성이 있음을 보여주었다. 국내에서는 경동맥 내막 두께(carotid intima media thickness)나 프래밍햄 위험 점수(Framingham Risk Score)을 통해 심혈관 질환 과거력이 없는 성인에서 비알코올성 지방간질환이 심혈관 질환의 위험인자임을 보여준 연구들이 있으나,<sup>14,15)</sup> 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP의 관련성에 대한 연구는 많지 않다. 이에 기저질환이 없는 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP와의 관련성을 확인하고자 하였다.

## 방법

### 1. 연구 대상

2016년 3월부터 2017년 2월까지 일개 대학병원 건강증진센터를 방문하여 건강검진을 받은 만 20세 이상의 성인 수검자 13,709명을 대상으로 하였다. 이 중 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 만성 바이러스성 간염, 만성 신장 질환, 악성 종양 등의 과거력이 있거나 검진 결과 상기 질환이 의심되는 사람은 제외하였다. 또한 스테로이드, 여성 호르몬제 등 간 내 지방축적에 영향을 줄 수 있는 약물 복용력이 있는 사람도 제외하였다.

알코올성 지방간질환의 가능성을 배제하기 위해 알코올 섭취량이 남자 210 g/주, 여자 140 g/주를 초과한 사람은 제외하였다.<sup>16)</sup> 혈청 hs-CRP 수치가 5 mg/L를 초과한 경우 급성 감염 등 다른 원인에 의한 상승 가능성을 배제하기 위해 제외하였다. 최종적으로 849명(남자 303명, 여자 546명)을 연구 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

자가 문진표를 통해 수검자의 과거력, 약물 복용력, 음주력, 흡연력을 조사하였다. 음주력은 주당 음주 횟수, 1회 섭취 시 주종(소주, 맥주, 막걸리, 와인, 양주)과 1회 음주량을 조사하였다. [술의 양(mL)×술의 도수(%)×알코올 비중(0.79)/100=술에 함유된 알코올양(g)]의 계산식을 통해,<sup>17)</sup> 소주 1잔은 6 g (360 mL 1병=8잔, 도수 17%), 맥주 1잔은 8 g (1잔 200 mL, 도수 5%), 막걸리 1잔은 7 g (750 mL 1병=5잔, 도수 6%), 와인 1잔은 12 g (750 mL 1병=6잔, 도수 12%), 양주 1잔은 9.5 g (1잔 30 mL, 도수 40%)으로 하여 일주일 동안 섭취한 알코올양을 구했다. 흡연력을 통해 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 분류하였다. 체질량지수는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나누어 계산하였다. 혈압은 10분간 휴식 후 안정 상태에서, 자동혈압측정계로 양쪽 상완에서 측정하여 높은 쪽을 선택하였다. 허리둘레는 늑골 최하단 부위와 장골능 최상단 부위의 중간 부위를 측정하였다. 10시간 이상 금식 후 혈액을 채취하여 공복혈당, 당화혈색소, 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol), 총 콜레스테롤, 중성지방, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transferase, 혈청 크레아티닌, 요산, hs-CRP를 측정하였다. 상복부 초음파는 Philips iU22 (Philips, Amsterdam, Netherlands)를 사용하여 2명의 숙련된 영상의학과 전문의가 판독하였고 간 실질의 에코가 우측 신장 수질의 에코보다 높은 경우 지방간으로 진단하였다.<sup>18)</sup>

비알코올성 지방간질환은 상복부 초음파상 지방간 소견이 보이면서 알코올 섭취량이 남자 210 g/주, 여자 140 g/주 이하이고 바이러스성 간염 과거력이나 간 내 지방축적에 영향을 줄 수 있는 약물 복용력이 없으며 검진상 B형 간염 바이러스 항원 음성, C형 간염 바이러스 항체 음성인 경우로 정의하였다.<sup>16)</sup> 혈청 hs-CRP 수치 상승에 영향을 줄 수 있는 대사증후군은 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)의 진단기준을 수정한 modified ATP III를 적용하여,<sup>19)</sup> 복부비만(허리둘레 남성 90 cm 이상, 여성 85 cm 이상), 상승한 혈압(수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는/그리고 이완기 혈압 85 mmHg 이상), 공복 고혈당(공복혈당 100 mg/dL 이상), 고중성지방혈증(중성지방 150 mg/dL 이상), 저 고밀도 지단백 콜레스테롤혈증(고밀도 지단백 콜레스테롤 남성 40 mg/dL 미만, 여성 50 mg/dL 미만) 등 5개 항목 중 3가지 이상에 해당할 경우로 정의하였다.

### 3. 통계적 분석

연구 대상자의 임상적인 특성을 분석하기 위해 단일변량 분석을

이용하여 각 변수의 평균과 표준편차, 빈도를 구하였다. T-검정을 통해 비알코올성 지방간질환과 대사증후군의 5가지 진단 항목들의 유무에 따른 혈청 hs-CRP 수치의 평균을 비교하였다. 연구 대상자를 혈청 hs-CRP 수치의 백분율 분포에 따라 삼분위로 나누어(제1분위: 0-0.26 mg/L, 제2분위: 0.27-0.60 mg/L, 제3분위: 0.61-5.00 mg/L) 구분한 후 명목 변수는 카이 제곱 검정을, 연속변수는 일원배치 분산분석을 시행하여 각 군의 임상적인 특성을 비교하였다. 연령, 성별, 체질량지수 및 허리둘레, 공복혈당, 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤과 같은 대사증후군 구성요소들의 영향을 보정한 후 로지스틱 회귀분석을 이용하여 혈청 hs-CRP 수치에 따른 비알코올성 지방간질환의 교차비를 구했다. 통계적 분석은 IBM SPSS statistics version 26.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, P-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

Variable	Value
Age (y)	39.61±7.99
Sex	
Male	303 (35.7)
Female	546 (64.3)
Smoking	
Non smoker	651 (76.7)
Ex-smoker	105 (12.4)
Current smoker	93 (11.0)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.92±3.23
Waist circumference (cm)	75.96±9.53
Systolic blood pressure (mmHg)	112.19±10.47
Diastolic blood pressure (mmHg)	68.94±7.79
Fasting plasma glucose (mg/dL)	88.98±8.50
HbA1c (%)	5.35±0.31
LDL-cholesterol (mg/dL)	127.96±32.03
Total cholesterol (mg/dL)	192.36±33.12
Triglyceride (mg/dL)	102.91±63.01
HDL-cholesterol (mg/dL)	58.87±15.43
AST (IU/L)	19.17±8.25
ALT (IU/L)	18.71±16.28
γ-GT (IU/L)	18.49±17.00
Uric acid (mg/dL)	4.76±1.34
Fatty liver	
Yes	207 (24.4)
No	642 (75.6)
hs-CRP (mg/L)	0.73±0.89

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GT, gamma-glutamyl transpeptidase; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 임상적 특성

연구 대상자 849명의 평균 연령은 39.61±7.99세였으며 남성 303명(35.7%), 여성 546명(64.3%)이었다. 11.0%가 흡연자였고 평균 체질량지수는 22.92±3.23 kg/m<sup>2</sup>였으며 평균 허리둘레는 75.96±9.53 cm였다. 평균 수축기, 이완기 혈압은 각각 112.19±10.47 mmHg, 68.94±7.79 mmHg였고 공복혈당 88.98±8.50 mg/dL, 당화혈색소 5.35±0.31%였다. 평균 중성지방은 102.91±63.01 mg/dL, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 58.87±15.43 mg/dL였다. 상복부 초음파에서 지방간 소견을 보인 사람은 207명(24.4%)이었고 혈청 hs-CRP 수치의 평균은 0.73±0.89 mg/L였다(Table 1).

### 2. 비알코올성 지방간질환 및 대사 증후군 진단 항목의 유무에 따른 평균 혈청 hs-CRP 수치

비알코올성 지방간질환군에서 평균 혈청 hs-CRP 수치는 1.11 mg/L로 정상군의 0.60 mg/L보다 유의하게 높았다(P-value<0.001). 대사증후군의 5가지 진단 항목들 중 복부비만, 고중성지방혈증, 저 고밀도 지단백 콜레스테롤혈증, 공복 고혈당에 해당할 경우 역시 정상군에 비해 평균값이 유의하게 높았다. 반면 상승한 혈압은 정상군과 비교해 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 1).

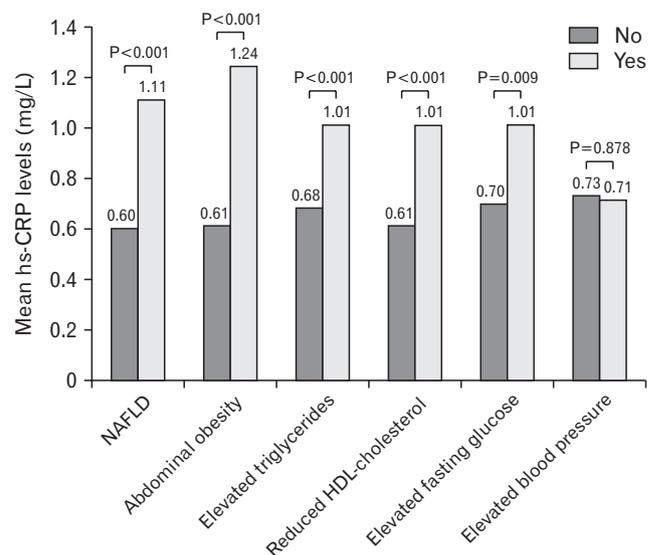


Figure 1. The mean hs-CRP levels according to NAFLD and each component of metabolic syndrome. hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; HDL, high density lipoprotein.

3. 혈청 hs-CRP 수치에 따른 세 군 간의 임상적 특성

혈청 hs-CRP 수치가 가장 낮은 제1분위에서 가장 높은 제3분위까지의 세 군을 비교하였을 때, 지방간 소견을 보인 비율은 각각 5.8%, 22.7%, 42.9%로 제1분위에서 가장 낮고 제3분위에서 가장 높았다 (P-value<0.001). 또한 제3분위에서 흡연자의 비율이 가장 높았고, 평균 체질량지수, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복혈당, 당화혈색소, 중성지방, 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤도 가장 높았으며 평균 고밀도 지단백 콜레스테롤은 가장 낮았다(Table 2).

4. 혈청 hs-CRP 수치에 따른 비알코올성 지방간질환의 교차비

혈청 hs-CRP 수치의 제1분위를 기준으로 할 때 제2분위, 제3분위의 비알코올성 지방간질환의 교차비는 각각 4.787 (95% confidence interval [CI], 2.661-8.612), 12.275 (95% CI, 6.935-21.727)였다. 연령, 성별, 체질량지수, 허리둘레, 공복혈당, 수축기 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 교란변수를 보정한 후 교차비는 각각 2.557 (95% CI, 1.317-4.965), 2.771 (95% CI, 1.420-5.408)이었다(Table 3).

Table 2. Clinical characteristics of subjects according to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) tertiles

Variable	Serum hs-CRP tertiles (mg/L)			P-value
	1st (0-0.26)	2nd (0.27-0.59)	3rd (0.60-5.00)	
Number	260	300	289	
Age (y)	38.7±7.6	40.1±8.2	39.9±8.1	0.092
Sex				<0.001
Male	66 (25.4)	110 (36.7)	127 (43.9)	
Female	194 (74.6)	190 (63.3)	162 (56.1)	
Smoking				0.001
Non smoker	218 (83.8)	234 (78.0)	199 (68.9)	
Ex-smoker	20 (7.7)	33 (11.0)	52 (18.0)	
Current smoker	22 (8.5)	33 (11.0)	38 (13.1)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.2±2.3	22.7±2.8	24.7±3.5	<0.001
Waist circumference (cm)	71.2±7.1	75.1±8.6	81.2±9.8	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	109.6±9.9	111.5±10.1	115.2±10.7	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	67.5±7.5	68.4±7.4	70.8±8.1	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	87.6±7.4	88.9±8.3	90.3±9.4	0.001
HbA1c (%)	5.3±0.3	5.3±0.3	5.4±0.3	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	118.0±27.5	128.9±30.2	135.9±35.2	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	185.4±28.4	194.6±32.7	196.4±36.4	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	81.8±39.7	98.8±54.4	126.2±79.0	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	65.0±15.0	60.2±15.8	52.0±12.4	<0.001
AST (IU/L)	18.0±9.1	18.7±6.8	20.7±8.6	<0.001
ALT (IU/L)	14.5±12.0	17.7±15.1	23.5±19.3	<0.001
γ-GT (IU/L)	13.6±11.1	17.0±13.2	24.5±22.4	<0.001
Uric acid (mg/dL)	4.2±1.1	4.8±1.3	5.2±1.4	<0.001
Fatty liver				<0.001
Yes	15 (5.8)	68 (22.7)	124 (42.9)	
No	245 (94.2)	232 (77.3)	165 (57.1)	

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GT, gamma-glutamyl transpeptidase.

P-values were calculated by one way ANOVA test or chi-square test.

Table 3. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval of nonalcoholic fatty liver disease according to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) tertiles

	Serum hs-CRP tertiles (mg/L)		
	1st (0-0.26)	2nd (0.27-0.59)	3rd (0.60-5.00)
Unadjusted OR	1.00	4.787 (2.661-8.612) <sup>b</sup>	12.275 (6.935-21.727) <sup>b</sup>
Adjusted OR <sup>a</sup>	1.00	2.557 (1.317-4.965) <sup>c</sup>	2.771 (1.420-5.408) <sup>d</sup>

Values are presented as OR (95% confidence interval).

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, fasting blood glucose, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglyceride and high density lipoprotein-cholesterol. <sup>b</sup>P-value<0.001. <sup>c</sup>P-value=0.006. <sup>d</sup>P-value=0.002.

P-values were calculated by logistic regression analysis.

## 고 찰

본 연구는 기저질환이 없는 건강한 성인을 대상으로 하여 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP의 관련성을 조사하였으며, 혈청 hs-CRP 수치가 낮은 군에 비해 높은 군에서 비알코올성 지방간질환의 비율이 높고 연령, 성별, 체질량지수 및 허리둘레, 공복혈당, 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤과 같은 대사증후군 구성요소들을 보정한 후에도 유의한 연관성이 있음을 확인하였다.

비알코올성 지방간질환과 심혈관 질환의 관련성은 여러 연구들에서 보고되었다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 Targher 등의 연구에서<sup>20)</sup> 비알코올성 지방간질환이 동반된 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 높은 심혈관 질환의 유병률을 보였고, 관상동맥 질환 과거력이 없는 환자를 대상으로 한 Arslan 등의 연구에서<sup>21)</sup> 비알코올성 지방간질환은 심혈관 질환의 유병률 및 중증도와 관련성을 보였다.

비알코올성 지방간질환과 심혈관 질환 사이에 관여하는 기전은 아직 확실히 알려지지 않았으나 내장 지방조직, 인슐린 저항성, 전신 염증 반응, 혈관 내피세포 기능 저하, 혈중 응고인자 변화 등 다양한 기전이 비알코올성 지방간질환 환자의 심혈관 질환 발생 위험성에 관여하는 것으로 추정된다.<sup>8,22)</sup> 전신의 염증은 혈관 내피세포의 기능 저하와 혈관의 죽상화를 초래하여 심혈관 질환 발생에 영향을 주는데<sup>23)</sup> 이러한 염증 상태를 반영하는 지표들 중 hs-CRP는 심혈관 질환이 없는 사람에게서 심혈관 질환의 발생 위험도를 평가할 때, 그리고 심혈관 질환이 발생했던 환자에서 심혈관 질환의 재발과 사망을 예측하는 데에 도움이 될 수 있다.<sup>10)</sup>

심혈관 질환 과거력이 없는 성인에서 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP의 유의한 관련성을 보고한 여러 연구들이 있는데 Kumar 등<sup>13)</sup>은 관상동맥 질환과 고지혈증이 없는 성인에서 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP가 독립적으로 유의미한 관련성이 있음을 보여주었고 Chiang 등<sup>24)</sup>은 심혈관 질환이 없는 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환의 중증도와 혈청 hs-CRP 수치 상승이 유의한 연관이 있음을 보고하였다. 국내에서도 Kim 등<sup>25)</sup>은 심혈관 질환과 당뇨병이 없는 성인에서 비알코올성 지방간군이 정상군에 비해 혈청 hs-CRP 수치가 유의하게 높음을 보고하였다. 본 연구 결과에서도 기저질환이 없는 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환과 혈청 hs-CRP 수치는 유의한 관련성을 보였다.

본 연구에는 여러 제한점들이 있다. 첫째, 단면연구이므로 비알코올성 지방간질환과 혈청 hs-CRP 상승의 인과관계를 설명하기에는 한계가 있다. 둘째, 일개 대학병원 건강증진센터의 수검자를 대상으로 하였기에 연구 결과를 일반화하기는 어렵다. 셋째, 과거력, 음주

력, 약물 복용력을 자가 문진표를 통해 조사하였기 때문에 보고되지 않은 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환 등 기저질환을 가진 환자나 알코올성 지방간, 약물에 의한 지방간 등 다른 간질환을 가진 환자가 포함되었을 수 있다. 넷째, 비알코올성 지방간질환의 진단이 조직검사가 아닌 상복부 초음파 소견을 통해 이루어져 진단이 정확하지 않았을 가능성이 있고 검사자도 1명이 아닌 복수의 영상의학과 전문의로 구성되었기 때문에 검사자 간의 오차 역시 배제할 수 없다.

결론적으로 본 연구에서는 기저질환이 없는 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환과 심혈관 질환 위험 예측 인자 중 하나인 hs-CRP 간의 유의한 관련성이 있었다. 따라서 심혈관 질환 과거력이나 당뇨 등의 기저질환이 없더라도 비알코올성 지방간질환이 있다면 심혈관 질환 발생 위험성에 대한 고려가 필요하겠으며 향후 비알코올성 지방간질환과 혈청 hs-CRP 상승의 인과관계에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**연구배경:** 최근 연구들에서 비알코올성 지방간질환이 심혈관 질환의 독립적인 위험인자로 보고되고 있으며 심혈관 질환 위험 예측 인자 중 하나인 고감도 C-반응성 단백질(hs-CRP)과의 연관성을 보여주는 연구들도 다수 있다. 그러나 국내에서는 이에 관한 연구가 많지 않아 기저질환이 없는 건강한 성인에서 비알코올성 지방간질환과 hs-CRP 간의 관련성을 확인하고자 하였다.

**방법:** 2016년 3월부터 2017년 2월까지 일개 대학병원 건강증진센터에서 건강검진을 받은 20세 이상의 성인 수검자 중 심혈관 질환, 바 이러스 간염, 당뇨 등의 기저질환 및 알코올 남용력이 없고 혈청 hs-CRP 수치가 5 mg/L를 초과한 사람을 제외한 총 849명을 연구 대상으로 하여 비알코올성 지방간질환 유무에 따른 평균 혈청 hs-CRP 수치를 구하고 연구 대상자를 혈청 hs-CRP 수치의 백분율 분포에 따라 삼분위로 구분한 후 비알코올성 지방간질환의 교차비를 구했다.

**결과:** 정상군에 비해 비알코올성 지방간질환군에서 평균 혈청 hs-CRP 수치가 유의하게 높았다. 혈청 hs-CRP 수치가 낮은 군에 비해 높은 군, 특히 가장 높은 제3분위에서 비알코올성 지방간질환의 비율이 높았다. 혈청 hs-CRP 수치의 제1분위를 기준으로 하였을 때, 제2분위, 제3분위의 비알코올성 지방간질환의 교차비는 각각 4.787 (95% confidence interval [CI], 2.661-8.612), 12.275 (95% CI, 6.935-21.727)이었으며 연령, 성별, 체질량지수, 허리둘레, 공복혈당, 혈압, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 교란변수를 보정한 후 교차비는 각각 2.557 (95% CI, 1.317-4.965), 2.771 (95% CI, 1.420-5.408)이었다.

**결론:** 기저질환이 없는 건강한 성인을 대상으로 한 본 연구에서 비알코올성 지방간질환은 hs-CRP와 유의한 관련성을 보였으며, 이는 교란변수를 보정한 후에도 여전히 의미 있는 것으로 나타났다.

**중심단어:** 비알코올성 지방간질환; 고감도 C-반응성 단백질; 심혈관 질환; 위험인자

## CONFLICT OF INTEREST

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

## ORCID

Yunhyoung Choi, <https://orcid.org/0000-0002-0133-0402>

Jung-Eun Oh, <https://orcid.org/0000-0001-9117-0571>

Jin Lee, <https://orcid.org/0000-0003-3161-5430>

Hwang-Sik Shin, <https://orcid.org/0000-0003-0166-8523>

Yong-Jin Cho, <https://orcid.org/0000-0002-5932-1138>

Sun-Hee Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9468-2791>

Hyun Joe, <https://orcid.org/0000-0002-5134-2866>

Byung-Wook Yoo, <https://orcid.org/0000-0002-8753-9660>

Sung-Ho Hong, <https://orcid.org/0000-0002-6037-6830>

Choo-Yon Cho, <https://orcid.org/0000-0003-0981-9787>

Doo-Yong Son, <https://orcid.org/0000-0002-2895-6165>

Kyung-Suk Shin, <https://orcid.org/0000-0002-2456-1406>

## REFERENCES

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1389-97.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 519-28.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-50.
- Musso G, Cassader M, Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 56: 788-9.
- Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 3541-6.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1927-32.
- Kumar R, Porwal YC, Dev N, Kumar P, Chakravarthy S, Kumawat A. Association of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Asian Indians: a cross-sectional study. *J Family Med Prim Care* 2020; 9: 390-4.
- Choi SY, Kim D, Kang JH, Park MJ, Kim YS, Lim SH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 77-88.
- Keum SH, Lee KM, Jung SP. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for cardiovascular disease: using the estimation of Framingham risk score and carotid atherosclerosis. *Korean J Health Promot* 2012; 12: 163-9.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23.
- Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT the alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 25-9.
- 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: 2735-52.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-8.

21. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 433-6.
22. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016; 65: 425-43.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
24. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Chen JW, Leu HB. The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity C-reactive protein value and is independently associated with increased cardiovascular risk in healthy population. *Clin Biochem* 2010; 43: 1399-404.
25. Kim HJ, Pae SW, Kim DJ, Kim SK, Kim SH, Rhee YM, et al. Association of serum high sensitivity C-reactive protein with risk factors of cardiovascular diseases in type 2 diabetic and nondiabetic subjects without cardiovascular diseases. *Korean J Med* 2002; 63: 36-45.