

The Korean Genome Epidemiology Study (KoGES) 자료를 이용한 지방간 역학

김난희

고려대학교 안산병원 내분비내과

Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focusing on the Korean Genome Epidemiology Study (KoGES)

Nan Hee Kim

Department of Endocrinology, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Abstract

The Korean Genome Epidemiology Study (KoGES) is a principal cohort study providing valuable evidence for the prevention of major chronic diseases such as hypertension, obesity, and diabetes in Korea. Since 2001, the Ansan-Anseong cohort is one of the representative cohorts in the KoGES and recruited about 10,000 participants from Ansan and Anseong city to undergo a comprehensive health examination biennially. About 3,000 participants in the Ansan cohort underwent abdominal computed tomography scan to detect the presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The prevalence of NAFLD was about 23% in this study, and it was twice as high in subjects with diabetes compared to those without. Subjects with NAFLD had early diastolic dysfunction in tissue Doppler study and showed lower vitamin D concentrations than those without. We also found that the palatin-like phospholipase domain containing 3 single nucleotide polymorphisms were significantly associated with NAFLD. Interim prospective analysis after six years showed that NAFLD was associated with worsening of metabolic risk factors and an about 2.6 higher likelihood of developing diabetes than in those without. These results present the clinical importance of the diagnosis and treatment of NAFLD to reduce the future development of diabetes and cardiovascular diseases.

Keywords: Epidemiology, Fatty liver, Non-alcoholic fatty liver disease

Corresponding author: Nan Hee Kim

Department of Endocrinology, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea, E-mail: nhkendo@gmail.com

Received: Apr. 28, 2017; Accepted: May 2, 2017

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

서론

질병관리본부에서 수행하고 있는 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome Epidemiology Study, KoGES)은 당뇨병, 고혈압, 비만, 고지혈증 등 한국인에게 흔히 발생하는 만성질환의 주요 유전적, 환경적 위험요인을 밝히기 위하여, 일반인구 집단을 대상으로 기반을 구축하여 질병 발생이나 생활환경의 변화 등을 장기 추적하는 전향적 코호트 사업이다[1]. 40~69세 일반인구 집단을 대상으로 대규모 코호트를 구축하고 건강 및 생활습관 관련 설문조사, 검진을 통하여 역학 자료와 혈액, 소변, 유전체 등의 생체시료를 수집해 왔으며, 그 이후 주기적인 추적조사를 통하여 10년 넘게 국내 유일한 코호트 자료를 생성하고 있다. 2001년 지역사회기반코호트(안산, 안성지역)로 시작된 KoGES 사업은 점차적으로 발전하여 현재 7개 코호트를 운영하고 있으며, 전국 대학 및 의료기관이 참여하여 연간 3~4만의 규

모로 조사가 이루어지고 있다. 이렇게 수집된 자료와 자원들은 국내 연구자들에게 분양되어 당뇨병, 고혈압 비만, 대사증후군, 고지혈증, 골다공증, 심혈관 질환 등 우리나라에서 흔히 발생하는 만성질환의 원인을 규명하고, 이들 질병의 예방을 위한 과학적 근거를 제공하는 중요한 기반 자료의 역할을 해오고 있다. 저자는 그 중에서도 안산지역에서 시행된 지역 코호트 자료를 이용한 지방간 역학에 대해 간단히 소개하고자 한다.

본론

1. 안산, 안성 코호트

안산, 안성 코호트는 2001년부터 도시지역인 안산과 농촌지역인 안성에서 거주하는 40~69세 남녀, 각각 약 5,000명의 대상자를 모집하여 약 10,000명으로 시작하였다. 이들은

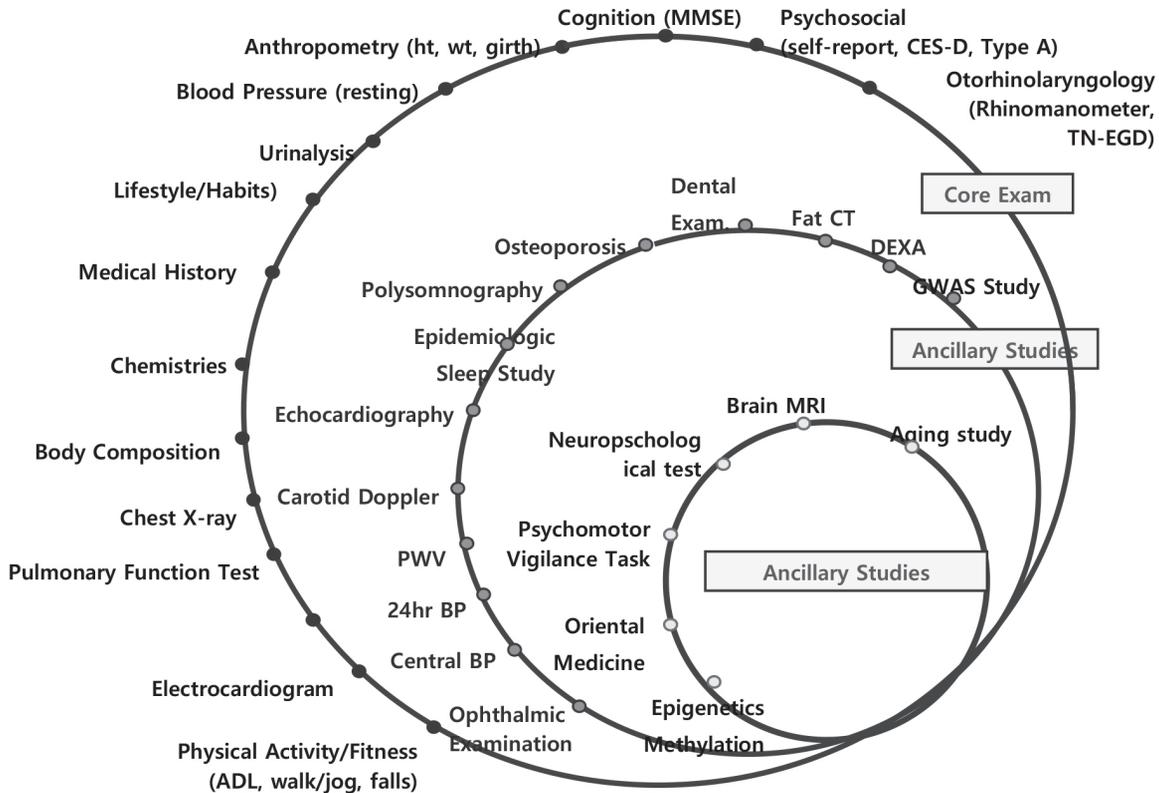


Fig. 1. 안산 코호트 대상자들의 검사 항목. CT, computed tomography; GWAS, genome wide association study; MRI, magnetic resonance imaging.

2년에 한번씩 각종 설문지, 신체검사 및 혈액소변검사 등을 시행 받았으며 genome wide association study (GWAS) 도 시행되어 10년 이상의 경과 관찰기간 동안 고혈압, 당뇨병, 비만 등과 같은 만성질환의 발생률 및 위험인자를 파악 하기에 좋은 코호트로 평가 받고 있다[2]. 최근에는 노화 연구가 추가되어 뇌 magnetic resonance imaging, 인지기능 검사 등이 추가적으로 시행되고 있다(Fig. 1).

2. 지방간의 진단

안산 코호트에서는 2009~2010년에 복부 computed tomography (CT)를 촬영하여 지방간을 진단하였다. T11 midbody, T11-T12 interspace, T12 mid-body 레벨에서 CT 스캔을 촬영하고 각 부위에서 무작위로 1 cm²의 세 부분을 골라 Hounsfield unit (HU)를 측정하여 평균값을 구 하였다. Internal control로는 비장의 HU 평균을 구하여 간 에서 비장의 HU를 뺀 값을 liver attenuation index (LAI) 로 정의하였고, 이것이 5HU 이하인 경우를 지방간으로 정 의하였다. Nonalcoholic fatty liver disease의 조직학적 진 단은 적어도 5% 이상의 지방병증이 있어야 하며, LAI값 5 이하는 간의 5% 이상의 지방병증을 의미하므로, 이 기준을 사용하였다. 바이러스성 간염 및 다른 원인에 의한 간질환

은 제외하였다[3].

3. 지방간의 빈도

지방간의 빈도는 보고자마다 다양하지만 약 6~35% 정 도로 추산되고 있다. 강북삼성병원 건강검진 데이터 분석 에 의하면 50~59세 성인에서 지방간의 빈도는 1987년 남 녀 각각 약 9%에서 2007년 41.7%, 24.2%로 급증하였다. 안산 코호트에서는 남자 31%, 여자 17%의 빈도를 보여 강 북삼성병원의 것보다 적은 빈도를 보인다. 이는 검사방법의 차이(강북삼성병원: 초음파, 안산 코호트: CT), 지역 및 구 성원의 차이에 기인할 것으로 생각된다. 당뇨병 환자에서 지방간의 빈도는 비당뇨인에 비하여 각각 39%, 18%로 당 뇨병 환자에서 약 2배 가량 높았다.

4. 지방간과 관련된 인자들

지방간은 이로 인한 간경화, 간암에 의한 사망률 증가도 있지만 지방간 환자들의 주된 사망 요인은 심혈관계 질환 이다. 본 연구에서는 심장 초음파를 이용하여 이완기 기능 장애와 지방간과의 관련성을 살펴보았다. 지방간과 대사증 후군이 없는 사람에 비하여 지방간 또는 대사증후군이 있을

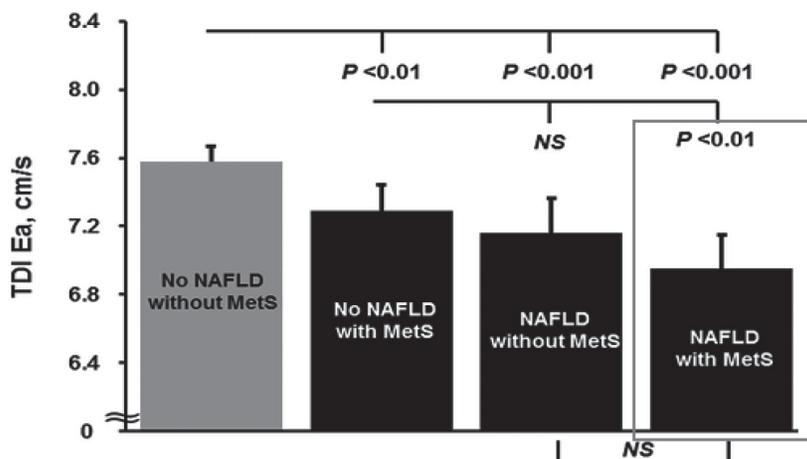


Fig. 2. Early diastolic dysfunction according to the presence/absence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome.

때 심장의 이완기 기능 장애가 유의하게 증가하였으며, 둘 다 있는 사람들에서 가장 이완기 기능 장애가 뚜렷하였다 [4]. 이는 현성 심혈관 질환이 없는 상태에서도 초기 이완기 기능이 지방간 환자에서 감소함을 보여준 연구로서 지방간이 임상적으로 중요한 이유를 잘 설명해준다(Fig. 2).

최근 혈청 비타민 D 농도와 대사질환의 관계에 대한 많은 연구가 진행된 바 있다. 낮은 비타민 D 농도와 지방간의 관련성은 보고된 바가 있으나, 이것이 증가된 내장비만에 의한다는 의견이 많았다. 본 코호트를 이용한 분석에서는 당뇨병이 있거나, 비당뇨인이라도 인슐린 저항성이 증가된 대상자들에서 내장비만과 무관하게 낮은 비타민 D 농도는 지방간과 유의한 관계에 있음을 알 수 있었다[3]. 그러나 이 인과 관계 증명을 위하여는 비타민 D 보충에 의해 지방간이 호전되는지를 보는 등의 중개연구가 필요할 것이다.

한편, 현대인들은 직업과 관련된 사회적 요구에 의해 수면시간이 점점 짧아지고 있다. 짧은 수면시간과 수면무호흡증은 염증반응, 산화스트레스 증가로 당뇨병이나 비만과의 관련성이 잘 알려져 있으나[5] 지방간과의 관련성은 연구된 바가 드물다. 본 연구에서는 수면시간 5시간 이내이거나 수면무호흡증 단독으로는 지방간과 관련이 없었으나, 두 위험인자가 공존할 때 지방간의 odds ratio가 2.5배(95% confidence interval, 1.08~5.75)로 증가함을 보고한 바 있다[6].

5. 지방간의 위험 유전자

KoGES에서는 50만 개의 단일유전자다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 칩을 이용하여 GWAS 분석을 시행한 바 있다. 복부 CT를 시행한 약 3,000명의 대상자에서 지방간과 관계되는 유전자 다형성을 탐색하였다. 22번 염색체의 palatin like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3) 유전자 다형성이 가장 유의하게 지방간과 연관되어 있었다($P = 7.8E^{-15}$). 이는 나이, 성별, 인슐린 저항성 등 지방간의 위험인자를 보정하고도 유의하였다. PNPLA3 유전자는 중성지방의 가수분해에 관여하는

효소로서, rs738409 SNP에 의해 148번 코돈의 isoleucine 이 methionine으로 치환되며 중성지방의 분해능력이 감소하면서 지방간이 발생하는 기전이다. 이 유전자 다형성은 다른 인종에서도 보고된 바 있는 지방간의 대표적인 위험 유전자로[7,8], 한국인에서도 그 유의성을 확인하였다는 의의가 있다.

6. 지방간 발생의 위험인자 분석

기저에 지방간이 없었던 대상자들에서 6년 이후 복부 CT를 측정한 1,240명의 대상자들에서 지방간 발생의 위험인자를 분석하였다. 남자, 체질량지수가 높을수록, 중성지방이 높을수록 지방간 발생이 유의하게 증가하였다.

7. 지방간이 있는 환자의 전향적 분석

지방간이 있는 환자에서 그렇지 않은 대상자에 비하여 6년간의 추적 관찰결과 공복혈당, 경구포도당 부하 후 2시간 혈당, HOMA-IR, HbA1c, 수축기혈압이 유의하게 더 증가하였다. 지방간이 있는 환자에서 당뇨병 발병도 유의하게 증가하였는데, 나이, 성별, 체질량지수를 보정하고도 지방간이 없는 대상자에 비해 약 2.57배 높은 당뇨병 발병률을 보였다.

결론

우리나라의 비알콜성 지방간은 증가추세이며, 안산 코호트에서는 중년에서 약 23%의 빈도를 보이며, 당뇨병에서 비당뇨에 비해 2배 가량 높게 나타난다. 지방간은 비타민 D 감소 및 수면 장애와 관련이 깊었고, 심근의 초기 이완기 장애와 연관되어 있었다. 우리나라에서도 다른 인종에서와 마찬가지로 PNPLA3 유전자 다형성이 지방간과 유의하게 관련이 있었다. 지방간이 있는 환자들에게서 추적 관찰 시에 각종 대사관련 인자들이 더 악화되었으며 당뇨병 발생이 유의하게 증가되었다. 이러한 사실은 지방간과 함께 증가하는

심혈관계 질환 및 사망률의 추이를 잘 반영한다고 생각하며, 이러한 합병증들을 감소시키기 위해 지방간의 적극적인 치료가 요망된다.

REFERENCES

1. Park SY, Kim YJ, Lee EG. KoGES (Korean Genome and Epidemiology Study) epidemiologic data online access process. *Public Health Wkly Rep KCDC* 2014;8:481-4.
2. Baik I, Cho NH, Kim SH, Han BG, Shin C. Genome-wide association studies identify genetic loci related to alcohol consumption in Korean men. *Am J Clin Nutr* 2011;93:809-16.
3. Seo JA, Eun CR, Cho H, Lee SK, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Yim HJ, Shin C, Kim NH. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic Fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One* 2013;8:e75197.
4. Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Kim EJ, Na JO, Lee JB, Lee SK, Shin C. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014;100:938-43.
5. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
6. Yu JH, Ahn JH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Shin C, Kim NH. Obstructive sleep apnea with excessive daytime sleepiness is associated with non-alcoholic fatty liver disease regardless of visceral fat. *Korean J Intern Med* 2015;30:846-55.
7. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S, Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012;7:e38322.
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.