

당뇨병환자에서 지방간질환에 대한 접근

배지철

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내분비대사내과

Approach to Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes

Ji Cheol Bae

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Abstract

Type 2 diabetes is a major risk factor for development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Fatty liver is prevalent in people with type 2 diabetes, and overweight or obesity in these patients aggravates insulin resistance and steatohepatitis, which appear to be drivers for the disease progression. The goal of screening is not to identify steatosis itself, but rather to identify patients at risk for adverse hepatic outcomes such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death from liver disease. The most important risk factors for disease progression are liver fibrosis and its severity. There is a consensus that the FIB-4 (fibrosis-4 index) is the most cost-effective strategy for initial screening of hepatic fibrosis in a clinical setting. At present, there are no approved drugs for the treatment of NAFLD. Clinically significant improvements in NAFLD are achieved with weight loss. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are effective for inducing weight loss in patients with type 2 diabetes, and some GLP-1 RAs and SGLT2 inhibitors have been shown to be effective for treating steatohepatitis. Therefore, GLP-1 RAs and SGLT2 inhibitors should be considered when choosing antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes and NAFLD, especially in those who are overweight or obese.

Corresponding author: Ji Cheol Bae

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea, E-mail: drkuri10@gmail.com

Received: Jul. 27, 2023; Accepted: Jul. 28, 2023

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 © 2023 Korean Diabetes Association

Keywords: Diabetes mellitus; Fatty liver; Fibrosis

서론

비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 가장 흔한 형태의 만성간질환으로 비만 및 당뇨병 유병인구의 증가와 함께 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있다[1]. 국내 유병률은 전체 성인의 약 20~40% 정도로 추정되며 당뇨병환자는 많게는 약 70%에서 지방간을 동반하고 있는 것으로 보고된다[2,3]. 지방간질환은 간경변증이나 간세포암과 같은 말기 간질환으로 진행할 수 있고, 당뇨병환자에서 지방간질환의 동반은 더 높은 심혈관질환 발생 위험과 관련이 있다[1]. 하지만 현재까지 운동 및 식이 조절 등 생활습관 교정을 통한 체중감량 이외에 지방간질환을 뚜렷하게 개선시키는 지방간 치료제는 없다[4]. 높은 유병률 및 치료약제 부재로 인해 실제 임상현장에서 지방간 유병의 임상적 중요성은 과소평가되거나 등한시되고 있다.

본론

물론 단순 지방증으로 시작된 간질환 모두가 간경변증이나 간세포암과 같은 말기 간질환으로 진행되는 것은 아니다. 단순 지방간의 상당수는 진행하지 않고 단순 지방증 상태로 유지되거나 저절로 호전되기도 한다[3]. 하지만 2형당뇨병 환자에서 동반된 지방간의 경우는 다르다. 2형당뇨병 환자는 간경변증 등 진행된 지방간질환 발생의 고위험군이다[1,5]. 지방간 환자에서 간경변증 발생의 중요한 위험인자는 간섬유화 유무와 그 진행 정도이며 비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)은 간섬유화 발생의 주요 유발원인이다[6,7]. 지방간질환이 있는 2형당뇨병 환자의 절반 정도는 지방간염이 동반되어 있고 약 20% 정도는 간섬유증이 있을 것으로 추정된다. 실제 미국에서는 NASH가 2형당뇨병 환자에서 간경변증 발생의 가장 큰 원인이자 간 이식의 가장 큰 원

인이 되고 있다[7]. 간섬유화 발병 및 진행 과정 중 간성상세포(hepatic stellated cell)의 활성화는 중요한 단계로 알려져 있는데 인슐린저항성에 의한 고인슐린혈증 및 고혈당 자체는 간성상세포의 활성화에 영향을 준다[8]. 인슐린저항성과 고혈당을 병인 및 특징으로 하는 2형당뇨병이 지방간질환 진행의 고위험군인 이유이다.

2형당뇨병 환자의 상당수는 이미 지방간질환을 동반하고 있다[1]. 따라서 이들에게서 선별의 목적은 단순히 지방간이 동반되어 있음을 찾아내는 것이 아니라 이들 중 간경변으로 진행할 위험이 높은 사람을 누구인지를 식별하는 것이다[9]. 2형당뇨병 환자에게 지방간질환이 주요 문제가 될 수 있음을 인식한 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)는 개정된 2023년 임상진료지침에서 2형당뇨병 환자를 대상으로 간섬유화의 존재에 대한 선별 및 위험도평가를 적극적으로 시행할 것을 제안하였다. 특히 이번 ADA 임상진료지침에서는 위험도평가 방법이 구체적으로 기술되었고 1차 의료현장에서 간섬유화의 위험도를 평가하기 위한 가장 비용 효율적인 초기 선별검사로 FIB-4 (fibrosis-4 index)를 제시하였다. FIB-4 값은 연령, 혈장 아미노전이효소(AST 및 ALT) 및 혈소판 수로부터 간단하게 계산되며 FIB-4 1.3 미만의 값은 위험이 낮은 것으로 간주되는 반면, 2.67 이상의 값은 진행성 섬유증의 위험이 높은 것으로 본다. FIB-4 값으로 위험도를 평가한 후 높은 위험도 및 미결정 위험도(indeterminate risk)군으로 분류된 환자들은 추가 위험도평가가 권고되었고 그 방법으로 간섬유화스캔(transient elastography)을 제시하였다[7]. 간섬유화스캔은 진료 현장에 이미 많이 보급되어 있으며 NAFLD 환자를 대상으로 시행된 많은 연구에서 간섬유화 진단에 높은 민감도와 특이도를 보였다[10]. 간섬유화스캔 8 kPa 미만의 간탄력도측정(liver stiffness measurement, LSM) 값은 임상적으로 유의한 섬유증의 위험이 낮음을 나타내는 반면 12 kPa 이상의 LSM 값은 진행된

섬유증의 위험이 높음을 나타낸다[7,11]. FIB-4 및 간섬유화 스캔 검사로 진행된 간섬유화의 위험이 높다고 평가된 당뇨병 환자들은 간전문의에게 의뢰할 것을 권고하였다[7].

2형당뇨병 환자에서 과체중 및 비만은 인슐린저항성과 지방간염을 악화시켜 지방간질환의 진행을 촉진시킨다[1]. 현재 지방간질환 치료를 위해 승인을 받은 약물은 없다[4]. 따라서 지방간을 동반한 당뇨병환자가 과체중이거나 비만하다면 임상적으 이들의 치료 목표를 혈당 및 체중조절 모두에 두어야 할 것이다. 이번에 개정된 2023 ADA 권고안에서 바뀐 주요한 내용 또한 체중조절 및 유지에 대한 강조였다. 특히 2형당뇨병 환자의 치료 목표를 '심장신장 위험도 감소(cardiorenal risk reduction)'와 '혈당 및 체중조절'에 두고 이 두 가지 목표 달성의 중요성이 같은 위치에 있음을 강조하고 있다. 2형당뇨병 환자의 혈당강하제 선택 시 환자가 갖는 치료 목표에 따라 약제를 선택해야 하며 과체중 또는 비만한 당뇨병환자는 개별화된 체중감량 목표를 설정하고 이를 달성하고 유지하는 데 도움이 되는 약제사용을 고려하여야 한다. 권고안에서는 체중감량 효과에 따라 매우 높음(세마글루타이드, 티제파타이드), 높음(둘라글루타이드, 리라글루타이드), 중등도(그 외 GLP-1수용체작용제, SGLT2억제제), 그리고 영향 없음(DPP-4억제제, 메트포민)으로 약제를 분류하여 제시하였다[7]. 대체적으로 GLP-1수용체작용제와 SGLT2억제제는 체중감소를 유도하고 간지방증(hepatic steatosis)을 개선하는데 효과적이다[7,12,13]. 일부 GLP-1수용체작용제와 SGLT2억제제는 지방간염을 개선시키고 섬유화의 진행을 지연시키는 것으로 나타났다[12,13]. 새로운 GLP-1수용체작용제들이 개발되어 소개되고 있고 여러 개의 관련 임상연구들이 진행되고 있어 그 결과가 기대된다. 한편 파이오글리타존은 지방간질환 개선과 관련하여 가장 많은 임상연구 데이터를 가지고 있다. 파이오글리타존은 인슐린저항성을 개선하고 혈당을 떨어뜨린다. 비록 체중감량에는 효과가 없지만 메타분석에서 파이오글리타존은 지방간염 개선에 효과적이었고 간섬유화의 진행을 늦추거나 호전시켰다[14].

결론

2형당뇨병은 지방간질환 진행의 고위험군이다. 2형당뇨병 환자의 상당수가 이미 지방간질환을 동반하고 있는 가운데 이들의 과체중 및 비만은 인슐린저항성과 지방간염을 악화시켜 지방간질환 진행을 촉진시킨다. 이들에게서 선별의 목적은 간경변으로 진행할 위험이 높은 사람을 식별하는 것이며 관련된 가장 중요한 위험인자는 간섬유화 유무와 그 진행 정도이다. FIB-4는 간섬유화 위험도평가를 위해 임상현장에서 시행할 수 있는 가장 비용 효율적인 검사 방법이겠다. 지방간질환을 동반한 당뇨병환자, 특히 과체중이거나 비만한 경우에는 생활습관 교정과 더불어 혈당강하제 선택 시 체중감량에 도움이 되는 약제사용을 고려해야 하며 GLP-1수용체작용제와 SGLT2억제제는 좋은 선택이겠다.

REFERENCES

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:531-44.
2. Han E, Han KD, Lee YH, Kim KS, Hong S, Park JH, et al. Fatty liver & diabetes statistics in Korea: nationwide data 2009 to 2017. *Diabetes Metab J* 2023;47:347-55.
3. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:363-401.
4. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;17:23-8.
5. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:1950-60.
6. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, et al. Liver fibrosis, but

- no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-97.e10.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S49-67.
8. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):738-44.
9. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-62.
10. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-81.e4.
11. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-30.
12. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2023;24:1703.
13. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efsthopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection. *Int J Mol Sci* 2022;23:3107.
14. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-40.