

비알코올 지방간의 지표로써 Fatty Liver Index (FLI)의 유효성

박성원, 한아름

원광대학병원 가정의학과

Validation of Fatty Liver Index as a Marker for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Seong-Won Park, A-Lum Han

Department of Family Medicine, Wonkwang University Hospital, Iksan, Korea

Background: Many studies have been conducted to validate fatty liver index (FLI) as a marker for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, there are insufficient data in Korea to verify the usefulness of FLI, and the results of these studies are contradictory. This study aimed to validate FLI as a marker for NAFLD in Korea. For better accuracy, computed tomography (CT) scan was used instead of ultrasound scan.

Methods: A cross-sectional analysis was performed in 785 subjects who participated in a health examination. The participants were divided according to presence of NAFLD, which was determined by abdominal CT. Frequency analysis was performed on all results. The chi-square test and independent *t*-test were used to compare the differences between the non-NAFLD group and the NAFLD group in terms of general characteristics and blood tests. The ability of the FLI to detect (nonalcoholic) fatty liver was assessed using area under the receiver operator characteristic (AUROC) curve analysis.

Results: FLI was significantly higher in the NAFLD group (42.48 ± 27.63) than in the non-NAFLD group (22.59 ± 20.05) ($P < 0.0001$). The algorithm for FLI had a better AUROC of 0.696 (95% confidence interval, 0.649-0.742) than any other variable in the prediction of NAFLD.

Conclusions: FLI is a marker that can be used as a simple and cost-effective tool to screen for NAFLD.

Korean J Health Promot 2021;21(2):56-62

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity, Index

서론

비알코올 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease)은 과도한 알코올 섭취나 약물 복용과 관계없이 간에 지방이 축적되는 질환으로, 현재 발생하는 만성 간질환의 가장 흔한 원인이다.^{1,2)} 보고된 바에 따르면 전 세계적으로 성인 인

구에서 유병률이 20-30%이며 비만이나 당뇨병 환자의 경우 유병률이 70-90%까지 증가할 수 있다.^{1,2)} 특히 비알코올 지방간질환은 현재 전 세계적으로 비정상적인 간 생화학검사의 주요 원인이고,³⁾ 지방간을 가진 대부분의 환자들은 초기 단계에서 특정 증상을 보이지 않아 예방과 조기 발견이 어렵다.⁴⁾ 비알코올 지방간질환은 대사증후군과 관련된 많은 질환과 밀접한 관계가 있기 때문에 비알코올 지방간의 진단과 평가는 임상적으로 중요한데, 가장 정확한 방법(gold standard)은 간 조직검사이다. 하지만 간 조직검사는 침습적이고 표본오차의 가능성이 있으며, 고비용이어서 모든 환자에게 사용하기 어렵다.⁵⁾ 최근 간단한 방법으로 비알코올 지방간질환을 예측할 수 있는 몇 가지 지표들이 소개

■ Received: Dec. 15, 2020 ■ Revised: Apr. 5, 2021 ■ Accepted: Apr. 6, 2021
■ Corresponding author : **A Lum Han, MD, PhD**
Department of Family Medicine, Wonkwang University Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea
Tel: +82-63-859-1300, Fax: +82-63-859-1306
E-mail: qibosarang@naver.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-7953>

되었다.⁶⁻⁹⁾ Fatty liver index (FLI)도 이러한 지표 중 하나로 체질량지수(body mass index, BMI), 허리둘레(waist circumference), 중성지방(triglyceride), γ -glutamyl-transferase (GGT) 수치를 사용하여 비알코올 지방간질환을 예측한다.⁹⁾ 국외에서 초음파를 사용하여 비알코올 지방간을 진단한 대규모 연구를 통해 FLI의 통계적 유의성이 입증되었다. 유럽 각국에서 백인들을 대상으로 진행된 여러 연구에서도 FLI는 지방간을 예측하는 데 유의미한 결과를 보였다.⁹⁻¹²⁾ 인종과 환경이 유럽과 다른 아시아에서 진행된 연구에서도 FLI는 지방간을 예측하는 데 통계적으로 유의하면서(P value <0.0001) 좋은 area under the receiver operating characteristic curve (AUROC)를 나타낸 연구도 있었고,^{13,14)} 통계적으로는 유의하였지만(P value <0.01) AUROC는 체질량지수와 큰 차이를 보이지는 않은 경우도 있었다.¹⁵⁾ 한국에서도 376명을 대상으로 초음파를 이용해서 지방간을 진단하고 FLI 수치와 비교한 연구가 있었는데 FLI가 통계적으로 유의하게 나온 것(P value <0.001)은 의미 있는 결과였지만 FLI의 AUROC가 체질량지수나 허리둘레의 AUROC보다 낮아서 큰 의미는 없었다.¹⁶⁾ 하지만 국내에서는 비알코올 지방간질환을 예측하는 지표로써 FLI의 검증 자료가 몇 개 없어 아직 부족하고 연구 결과가 상반되게 나와 본 연구를 진행하였다. 초음파는 지방간을 진단할 때 가장 흔히 쓰이지만, 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)은 재현성, 객관성, 특이성을 포함하여 더 신뢰할 수 있는 장점이 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 따라서 우리는 비알코올 지방간질환 진단에 더 정확성을 기하기 위해 초음파 대신 CT를 사용하여 FLI와의 연관성을 확인해 보았다. 허리둘레는 간단하게 측정할 수 있지만 측정자와 측정 방법에 따라 오차가 발생한다. 그것을 줄이기 위해 CT 상에서 측정한 허리둘레를 이용하여 FLI를 계산하였다.

방 법

1. 대상

2012년 3월부터 2019년 10월까지 원광대학교병원 건강증진센터에서 건강검진을 받은 수검자 중 복부 골반 CT를 시행한 대상자로 단면조사연구를 수행하였다. 대상자 중 다음에 해당하는 수검자는 제외하였다. 당뇨병, 고혈압, 만성 신부전증, 암이 있는 수검자, 알코올 섭취량이 남성의 경우 주당 140 g, 여성의 경우 주당 70 g 이상인 수검자, 바이러스성 간염, 약물 유발성 간염, 자가면역성 간염 등과 같은 다른 원인을 가진 수검자가 제외되었다. 총 1,102명의 수검자 중 785명의 수진자가 기준을 충족하여 최종 분석에 포함되었고, 최종 대상자는 CT로 진단된 비알코올 지방간질환

유무에 따라 두 그룹으로 나누었다. 이 연구계획서는 원광대학교병원 임상시험 심사위원회(IRB approval number: 2020-07-030-001)의 승인을 받았다.

2. 방법

1) 비알코올 지방간질환의 진단 및 복부 골반 CT 검사

비알코올 지방간질환은 과도한 알코올 섭취(남성의 경우 주당 140 g, 여성의 경우 주당 70 g 이상)나 바이러스 간염, 약물 유발성 간염 등 기타 간질환을 배제한 후 복부 골반 CT를 사용하여 진단하였다. 복부 골반 CT 검사는 Somatom Definition (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany)를 사용하였고, 영상 판독은 환자의 임상정보를 모르는 영상의학과 전문의에 의해 이루어졌다. 지방간은 liver attenuation <40 Hounsfield Units (HU) 또는 liver attenuation이 비장보다 10 HU 이상 작은 경우 진단하였다.²⁰⁾

2) 혈액검사

8시간 이상의 금식 후 정맥에서 채혈하여 간기능검사, 혈중지질검사, 혈당검사 및 혈청검사 등을 위해 즉시 네오딘 의학연구소로 보내졌다. 생화학적 검사는 Hitachi 7600 automatic analyzer (Hitachi, Tokyo, Japan) 기기를 이용하여 공복 혈당(fasting blood sugar), 인슐린, 총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방, 고밀도 지질단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol), 저밀도 지질단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol), GGT, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), 비타민 D (vitamin D), 요산(uric acid), 크레아티닌(creatinine), 고민감도 C-반응성단백(high sensitivity C-reactive protein) 농도를 측정하였다.

3) 임상 진찰 및 생활습관 평가

의료 전문가가 자가 설문지를 이용하여 병력 및 생활습관을 조사하였다. 흡연 상태는 ‘흡연자’와 ‘비흡연자’로 구분되었고, 지난 2년간 꾸준히 흡연을 한 사람들은 ‘흡연자’로 분류되었다. 참가자들은 음주 여부에 따라 ‘음주자’와 ‘비음주자’로 나뉘었는데 ‘음주자’는 지난 1년 동안 적어도 한 달에 한 번 음주한 사람으로 정의되었다. 신체 활동은 ‘International Physical Activity Questionnaire’로 평가하였고, 규칙적인 운동은 매주 최소 3회 이상 및 1회 운동당 최소 20분 이상의 지속 시간으로 정의되었다. 혈압은 자동 혈압계(BP-8800C; Colin Electronics Co. Ltd., Aichi, Japan)를 사용하여 앉은 자세로 측정하였다.

4) 통계 분석

통계 분석을 위하여 SPSS for window version 26.0 통계 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 전체에 대한 결과는 빈도 분석을 실시하였다. 일반적 특성 및 혈액검사에서 비알코올 지방간질환 유무의 차이를 비교하기 위해 chi-square test와 independent *t*-test를 이용하였고,

비알코올 지방간질환의 예측지표로써 FLI의 효용성을 검증하기 위해 AUROC 곡선의 아래 영역을 이용하였다. FLI와 AUROC와의 비교는 DeLong 등²¹⁾이 이용한 방법을 이용하였다. 모든 분석에서 *P*값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.

Table 1. Characteristics of the population according to NAFLD presence

Total subjects (n=785)	Non-NAFLD group (n=490)	NAFLD group (n=295)	<i>P</i> ^a	AUROC (95% CI)
Sex			<0.001	
Male	249 (50.8)	210 (71.2)		
Female	241 (49.1)	85 (28.8)		
Alcohol	149 (30.4)	102 (34.6)	0.225	
Smoking	101 (20.6)	85 (28.8)	0.009	
Exercise	136 (27.8)	77 (26.1)	0.614	
FLI			<0.001	
<30	349 (90.4)	118 (55.7)		
≥60	37 (9.6)	94 (44.3)		
Age, y	52.87±10.40	52.74±9.65	0.866	
BMI	23.73±2.71	25.92±3.53	<0.001	0.673 (0.626-0.720)
SBP, mmHg	121.59±12.47	125.40±11.75	<0.001	
DBP, mmHg	74.83±9.35	78.39±10.20	<0.001	
FBS, mg/dL	92.98±23.46	97.53±25.89	0.012	
AST, U/L	29.35±13.29	36.97±37.59	0.001	
ALT, U/L	25.95±19.98	38.89±29.50	<0.001	0.694 (0.650-0.739)
GGT, U/L	32.36±38.98	68.07±219.50	0.006	
Insulin, μIU/mL	4.94±6.20	6.99±5.68	<0.001	0.645 (0.597-0.693)
TC, mg/dL	199.63±35.24	206.06±43.74	0.024	
HDL-C, mg/dL	56.79±12.76	53.87±14.43	0.004	
TG, mg/dL	98.27±63.53	138.65±140.91	<0.001	
LDL-C, mg/dL	119.35±32.39	125.54±38.06	0.020	
hs-CRP, mg/L	1.56±3.41	1.87±3.58	0.280	
Vitamin D, ng/mL	19.16±8.97	19.11±7.82	0.935	
Visceral fat, cm ²	88.81±170.47	130.98±69.37	<0.001	0.69 (0.644-0.736)
Subcutaneous fat, cm ²	139.27±66.34	161.64±111.87	<0.001	
Waist circumference, cm	81.46±9.26	87.87±9.86	<0.001	0.654 (0.606-0.702)
Serum UA, mg/dL	4.88±1.42	5.63±1.41	<0.001	
Serum Cr, mg/dL	0.81±0.21	0.87±0.17	<0.001	
FLI	22.59±20.05	42.48±27.63	<0.001	0.696 (0.649-0.742)

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

Smoking: the number of individuals who are currently smoking or who smoked within the last 2 years; Alcohol: the number of individuals who drank at least once a month in the last year; Exercise: the number of individuals performing physical activity at least three times in a week, and for at least 20 minutes per trial.

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; AUROC, area under the receiver operator characteristic; BMI, body mass index; CI, confidence interval; Cr, creatinine; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; FLI, fatty liver index; GGT, γ -glutamyl-transferase; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; hs-CRP, hyper sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; UA, uric acid.

^aThe *P*-value was determined through chi-square test and independent *t*-test.

결 과

1. 비알코올 지방간질환 유무에 따른 대상군의 특성

전체 연구 대상자 785명 중 남자는 459명(58.5%), 여자는 326명(41.5%)이었으며 이 대상자 중 CT를 통해 비알코올 지방간질환을 진단받은 비알코올 지방간질환군은 295명(37.6%)이었다. 모든 비알코올 지방간질환군과 비알코올 지방간질환이 없는 대조군의 임상 및 생화학적 특성은 표 1에 기술하였다. 비알코올 지방간질환군은 대조군에 비해 남성일 확률이 더 높고, 흡연자인 경우가 더 많았다. 또 비알코올 지방간질환군에서 체질량지수, 수축기 혈압(systolic blood pressure), 이완기 혈압(diastolic pressure), 공복혈당, AST,

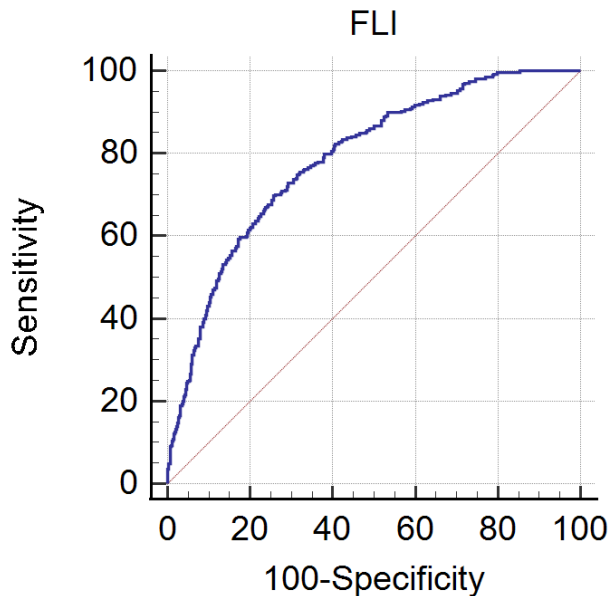


Figure 1. Receiver operator characteristic curves for fatty liver index (FLI). FLI performed better than any single variable (all P values <0.0001).

ALT, GGT, insulin, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지질단백 콜레스테롤, 내장지방(visceral fat), 피하지방(subcutaneous fat), 허리둘레, 요산, 크레아티닌이 대조군에 비해 더 높았고, 고밀도 지질단백 콜레스테롤은 비알코올 지방간질환군에서 유의하게 더 높은 것이 관찰되었다. 정기적인 음주 및 운동, 연령, 고민감도 C-반응성단백, 비타민 D는 두 그룹에서 유의한 차이가 없었다.

2. 비알코올 지방간질환 예측에 대한 각 변수 간 비교

비알코올 지방간질환의 예측에 대한 FLI의 AUROC는 0.696 (95% confidence interval [CI], 0.649-0.742)이었다. FLI의 AUROC는 체질량지수(0.673; 95% CI, 0.626-0.72), ALT (0.694; 95% CI, 0.65-0.739), insulin (0.645; 95% CI, 0.597-0.693), visceral fat (0.69; 95% CI, 0.644-0.736), 허리둘레(0.654; 95% CI, 0.606-0.702)의 AUROC보다 더 높은 수치이다(all P values <0.0001 ; Figure 1). 비알코올 지방간질환을 예측하기 위한 FLI의 cut off value는 25.4493이었고, 민감도는 64.9%, 특이도는 64.9%였다.

3. FLI와 CT를 이용한 지방간 진단의 일치성

복부 CT를 촬영한 수검자를 대상으로 FLI의 지방간 예측도와 CT를 이용한 지방간 진단의 일치성을 비교해 보았다(Table 2). ROC curve를 통해 얻은 FLI의 cut off value인 25.4493으로 두 그룹 간의 연관성을 분석하였는데 66.0%의 일치율을 보였고 통계적으로 유의하였다(Table 3).

고 찰

비알코올 지방간질환은 전 세계적으로 높은 유병률을 나

Table 2. AUROC by characteristics of the population according to NAFLD presence

Total subjects (n=785)	Non-NAFLD group (n=490)	NAFLD group (n=295)	P^a	AUROC (95% CI)
BMI	23.73 \pm 2.71	25.92 \pm 3.53	<0.001	0.673 (0.626-0.720)
ALT, U/L	25.95 \pm 19.98	38.89 \pm 29.50	<0.001	0.694 (0.650-0.739)
Insulin, μ IU/mL	4.94 \pm 6.20	6.99 \pm 5.68	<0.001	0.645 (0.597-0.693)
Visceral fat, cm^2	88.81 \pm 170.47	130.98 \pm 69.37	<0.001	0.690 (0.644-0.736)
Waist circumference, cm	81.46 \pm 9.26	87.87 \pm 9.86	<0.001	0.654 (0.606-0.702)
FLI	22.59 \pm 20.05	42.48 \pm 27.63	<0.001	0.696 (0.649-0.742)

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

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AUROC, area under the receiver operator characteristic; BMI, body mass index; CI, confidence interval; FLI, fatty liver index; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

^aThe P -value was determined through chi-square test and independent t -test.

Table 3. Comparison between FLI for prediction of fatty liver and diagnosis of non-alcoholic fatty liver using abdominal-pelvic CT

FLI cut off value	Non-NAFLD group	NAFLD group	<i>P</i> ^a
<25.4933	318 (65.6)	100 (34.0)	<0.0001
≥25.4933	167 (34.4)	194 (66.0)	<0.0001

Values are presented as number (%).

Abbreviations: CT, computed tomography; FLI, fatty liver index; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

^aThe *P*-value was determined through chi-square test and independent *t*-test.

타내고 있고¹²⁾ 특히, 아시아인은 체질량지수가 비슷한 다른 인종에 비해 높은 지방간질환과 대사증후군 유병률을 보이 기 때문에^{22,23)} 지방간질환의 비침습적이고 비용 효율적인 선별 도구에 대한 필요성이 요구되고 있다. 여러 연구에서 비알코올 지방간질환의 위험도와 임상적 특징이 인종에 따라 차이가 크고 질병 중증도에 대한 독립적인 위험요인으로 인종이 큰 영향을 미치기 때문에 아시아 인구에서 FLI를 검증하는 것이 필요하다.^{24,25)} 이전에도 국내외에서 이런 연구가 있었지만 결과가 더 축적되고 연구가 진행되어야 FLI의 효용성이 입증될 수 있을 것이다. 그래서 본 연구에서는 비알코올 지방간의 진단으로써 FLI에 대해 검증해보았고, 특히 CT를 이용하여 허리둘레를 측정하고 비알코올 지방간을 진단하여 이전 연구들보다 더 정확하고 객관적인 비교가 가능하였다. 우리는 이번 검증을 통해 FLI가 CT로 진단된 비알코올 지방간질환에 대해 높은 예측값을 가지고 있음을 알 수 있었다. FLI는 cut off value 25.4493에서 지방간에 대한 민감도와 특이도가 각각 0.649였고, FLI의 AUROC는 0.696으로 체질량지수나 허리둘레 등 다른 변수들의 AUROC에 비해 높았다.

FLI는 비알코올 지방간질환을 예측하기 위해 이탈리아 북부에서 개발된 알고리즘으로 서양에서 백인 인종을 대상으로 시행된 연구에서 좋은 결과를 보였다. Bedogni 등⁹⁾이 이탈리아에서 백인 496명을 대상으로 한 연구에서 FLI의 AUROC가 0.84였고, Koehler 등¹⁰⁾이 네덜란드에서 2,652명의 백인들을 대상으로 시행한 연구에선 0.813으로 기타 변수들에 비해 지방간을 예측하는 데 좋은 결과를 보여주었다. 독일에서 Meffert 등¹¹⁾이 4,222명을 대상으로 한 연구와 포르투갈에서 Carvalhana 등¹²⁾이 시행한 연구에서도 FLI의 AUROC는 각각 0.817, 0.930으로 좋은 예측도를 보였다. 하지만 아시아에서는 인종과 환경의 차이가 있기 때문에 FLI의 예측도가 유럽에서의 결과보다 좋지 않았다. 대만에서 시행된 대규모 연구에서는 FLI의 AUROC가 0.827로 여러 지표들 중 가장 좋은 결과를 보여주었고,¹³⁾ 중국에서도

Huang 등¹⁴⁾이 상하이에서 40세 이상의 중국인 8,626명을 대상으로 한 연구에서 FLI의 AUROC는 0.834로 여러 지표들 중 가장 높았지만, Jiang 등¹⁵⁾이 중국인 574명을 대상으로 시행한 연구에서는 FLI가 지방간을 예측하는 데 통계적으로 유의한 결과였으나 AUROC는 0.721로 0.728인 체질량지수보다 효과적이지 않았다. 국내에서도 376명을 대상으로 FLI의 지방간 예측도를 검증하는 연구가 있었는데 체질량지수의 AUROC가 0.813으로 가장 우월하였고 뒤이어 허리둘레 (0.787), FLI (0.785)의 순서로 FLI가 다른 지표에 비해 좋은 결과를 보여주지 못하였다.¹⁶⁾

하지만 본 연구에서는 FLI의 positive predictive value가 66.0%였고, AUROC도 0.696으로 다른 변수들의 AUROC보다 높았다. 이는 FLI가 한국에서 비알코올 지방간질환 환자를 선별하는 간단하고 정확한 방법이 될 수 있음을 보여준다. 특히 이번 연구에서는 이전의 다른 연구들과 달리 CT를 이용하여 내장지방과 허리둘레를 측정하였기 때문에 이 변수들과 FLI의 선별 지표로서의 유용성을 보다 더 정확히 비교할 수 있었다. 이전의 연구들에서는 초음파로 지방간을 진단했었기 때문에 상대적으로 주관적이고 검사자에 의존적인 경향이 있었지만 이번 연구에서는 CT로 지방간을 진단하였기 때문에 더 객관적이고 정확한 비교가 가능하였다.

본 연구에서 FLI의 AUROC값이 이전의 다른 연구와 비교하였을 때 낮은 결과를 나타내었다. 이것은 본 연구의 대상자 수가 852명으로 다른 연구에 비해 상대적으로 적은 편이고, 평균 연령은 50대 초반, 성별은 남성의 비율이 많았으며 평균 BMI가 과체중에서 비만이어서, 다른 연구들의 대상자와는 다른 이러한 요인들이 연구 결과에 영향을 주었으리라고 생각된다.

한편 이전 연구에서 낮은 비타민 D 수치가 대사증후군 등의 요인과는 독립적으로 비알코올 지방간질환과 관련이 있다는 결과도 있었다.^{26,27)} 비타민 D는 말초 조직과 간세포에서 유리지방산(free fatty acids) 유도 인슐린 저항성을 감소시켜 유리지방산의 대사를 조절한다.²⁸⁾ 비타민 D 결핍 상태에서 혈류의 증가된 유리지방산은 간으로의 지방 저장을 촉진하고 비알코올 지방간질환의 발병을 일으킬 수 있다.²⁶⁾ 이전에 이탈리아에서 진행된 연구는 당뇨병 및 대사질환 클리닉에 의뢰된 262명의 피험자를 대상으로 비알코올 지방간은 초음파로 진단하였고, 대사증후군은 Third Report of National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel modified criteria에 따라 분류되었으며 인슐린 저항성은 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)에 의해 평가되었다.²⁶⁾ 그 결과 낮은 25(OH) vitamin D 수치는 대사증후군, 당뇨병 및 인슐린 저항성과는 독립적으로 비알코올 지방간질환의 존재와 관련이 있었다.²⁶⁾ 또 한 연구는 한국에서 1,081명의 성인을 대상으로 진

행하였고 CT를 이용하여 liver attenuation index가 5 HU 미만일 때 비알코올 지방간으로 진단하였으며 HOMA-IR에 의해 인슐린 저항성을 측정하였다.²⁷⁾ 이 연구의 결과 역시 낮은 비타민 D 상태가 당뇨병이나 인슐린 저항성이 있는 피험자의 내장비만과 관계없이 비알코올 지방간질환과 밀접한 관련이 있었다.²⁷⁾ 그러나 본 연구에서의 검증 결과는 비알코올 지방간질환군과 정상군에서 비타민 D의 차이가 유의미하지 않았다. 하지만 대규모 연구로 확장하여 진행한다면 다른 결과가 나올 수 있을 것이다. 비타민 D와 비알코올 지방간질환의 연관성에 관한 연구는 아직 부족하여 향후 더 많은 데이터의 축적을 통해 확인해보아야 할 것이다.

이번 연구는 몇 가지 한계점이 있었는데 먼저, 3차 병원 단일센터에서 진행된 것이어서 모든 한국인의 자료를 대표하지 못한다. 하지만 본 연구에서는 많은 수진자의 데이터를 사용하여 이러한 한계를 보완하였다. 두 번째, 지방간의 진단이 생검을 통해 조직학적으로 확진된 것이 아니라 CT에 의해 결정되었다는 것이다. 그러나 CT는 간 생검보다 비침습적이고 효율적인 방법이고, 초음파보다 객관적이고 사용자에게 의존적이지 않는 장점이 있다.¹⁷⁾

향후 연구를 진행한다면 FLI 외에도 hepatic steatosis index 등 지방간질환에서 간단하고 실용적으로 사용할 수 있는 지표들에 대한 유효성을 검증해보고, 다른 유효한 지표의 개발에 관련된 연구를 추가하는 방향으로 진행할 것이다.

요 약

연구배경: 많은 연구에서 비알코올 지방간질환을 예측하는 지표로써 FLI를 검증해왔고 국외에서 통계적 유의성이 입증되었다. 그러나 국내에서는 비알코올 지방간질환을 예측하는 지표로써 FLI의 검증이 아직 부족하고 연구 결과가 상반되게 나왔다. 따라서 우리는 국내에서 FLI를 검증하기 위해 본 연구를 진행하였고 비알코올 지방간질환 진단에 더 정확성을 기하기 위해 초음파 대신 CT를 사용하였다.

방법: 건강검진에 참여한 785명을 대상으로 단면연구를 실행하였다. 참가자들은 복부 컴퓨터단층촬영에 의해 결정된 비알코올 지방간질환의 존재 여부에 따라 구분되었다. 모든 결과에 대해 빈도 분석을 실행하였고, 일반적인 특징과 혈액검사에서 비알코올성 지방간질환 유무의 차이를 비교하기 위해 카이-제곱 검정과 독립표본 T-검정을 사용하였다. 비알코올 지방간질환의 예측 지표로써 FLI의 효용성을 검증하기 위해 AUROC 곡선의 아래 영역을 이용하였다.

결과: FLI는 비알코올 지방간질환군에서 대조군보다 유의하게 높았고, FLI는 비알코올 지방간질환 예측에서 다른

어떤 변수들보다 더 좋은 결과를 보였다.

결론: 우리는 이번 연구에서 CT를 이용해 한국에서 비알코올 지방간질환을 예측하기 위한 FLI의 정확성을 검증하였고, FLI가 진료실에서 비알코올 지방간질환을 선별하는데 간단하고 비용 효율적인 도구로 사용될 수 있는 지표임을 확인하였다.

중심 단어: 비알코올 지방간질환, 비만, 지표

ORCID

Seong-Won Park <https://orcid.org/0000-0001-8432-9492>

A-Lum Han <https://orcid.org/0000-0002-6509-7953>

REFERENCES

1. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47(12):997-1006.
2. Lee YH, Cho Y, Lee BW, Park CY, Lee DH, Cha BS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J* 2019;43(1):31-45.
3. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(6):524-30.e1; quiz e60.
4. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, Arola J, Kärjä V, Leivonen M, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014; 60(4):839-46.
5. Chalasani 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. *Am J Gastroenterol* 2012;107(6):811-26.
6. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10.
7. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevestianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137(3):865-72.
8. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42(7):503-8.
9. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
10. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based

- study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1201-4.
11. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzner W, Völzke H. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1404-14.
 12. Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* 2014;34(6):e111-7.
 13. Yang BL, Wu WC, Fang KC, Wang YC, Huo TI, Huang YH, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10(3):e0120443.
 14. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, et al. Validation of the fatty liver index for nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1682.
 15. Jiang ZY, Xu CY, Chang XX, Li WW, Sun LY, Yang XB, et al. Fatty liver index correlates with non-alcoholic fatty liver disease, but not with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease in Chinese patients. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:110.
 16. Kim JH, Kwon SY, Lee SW, Lee CH. Validation of fatty liver index and lipid accumulation product for predicting fatty liver in Korean population. *Liver Int* 2011;31:1600-1.
 17. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28 Suppl 4:64-70.
 18. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol* 2012;22(5):1075-82.
 19. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2018;10(8):530-42.
 20. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(1):44-7.
 21. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3): 837-45.
 22. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012;57(6):1305-11.
 23. Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol* 2014;6(5):263-73.
 24. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40(6):1387-95.
 25. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009;49(3):791-801.
 26. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011;9:85.
 27. Seo JA, Eun CR, Cho H, Lee SK, Yoo HJ, Kim SG, et al. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One* 2013;8(10):e75197.
 28. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(6):459-64.