

초음파 기반 대사이상 지방간질환과 전신 죽상동맥경화증의 연관성: 경동맥 초음파 및 관상동맥 전산화단층촬영 소견을 통한 고찰

강성희¹, 배성아², 전해연², 조효정³, 김은주⁴, 나성균⁵, 장재영⁶, 백순구⁷, 임형준¹, 대한임상초음파학회 연구위원회

¹고려대학교 의과대학 내과학교실, ²연세대학교 의과대학 내과학교실, ³아주대학교 의과대학 내과학교실, ⁴중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁵인제대학교 의과대학 내과학교실, ⁶순천향대학교 의과대학 내과학교실, ⁷연세대학교 원주의과대학 내과학교실

Association between Ultrasound-Based Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Systemic Atherosclerosis: Insights from Carotid Ultrasound and Coronary Computed Tomography Findings

Seong Hee Kang¹, SungA Bae², Hye Yeon Chon², Hyo Jung Cho³, Eun Ju Kim⁴, Seong Kyun Na⁵, Jae Young Jang⁶, Soon Koo Baik⁷, Hyung Joon Yim¹, and on behalf of the Research Committee of KACU

¹Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁴Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan; ⁶Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Asan; ⁷Department of Internal Medicine, Yonsei Wonju University College of Medicine, Wonju, Korea

Background/Aims: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a significant risk factor for cardiovascular disease. This study aimed to evaluate differences in carotid atherosclerosis and coronary artery disease severity according to MASLD subtypes using general health screening data from multiple tertiary hospitals.

Methods: A total of 3,466 subjects who underwent health check-ups including abdominal ultrasound, carotid ultrasound, and cardiac computed tomography were analyzed. Participants were categorized into non-SLD, MASLD, metabolic dysfunction-associated alcohol-relat-

Address for Correspondence: Hyung Joon Yim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea
Tel: +82-31-412-6565, Fax: +82-31-412-5582
E-mail: gudwns21@korea.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-2754>

Received : 2025. 9. 21.

Revised : 2025. 11. 1.

Accepted : 2025. 11. 11.

Address for Co-Correspondence: Soon Koo Baik, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea
Tel: +82-33-741-1223, Fax: +82-33-741-1228
E-mail: baiksk@yonsei.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6245-2537>

ed liver disease (MetALD), and alcohol-related liver disease. Carotid plaque prevalence and coronary artery stenosis severity were compared across groups and stratified by fibrosis stage using the Fibrosis-4 index (FIB-4).

Results: Patients with MASLD and MetALD showed a significantly higher prevalence of carotid plaques compared with the non-SLD group. The severity of coronary artery stenosis was also greater in MASLD and MetALD, particularly among those with advanced fibrosis (FIB-4 ≥ 2.67).

Conclusions: MASLD and MetALD are associated with increased burden of systemic atherosclerosis and coronary artery disease, especially in patients with advanced fibrosis. These findings highlight the importance of cardiovascular risk assessment in individuals with MASLD and its subtypes.

Keywords: Steatosis, liver; Atherosclerosis; Ultrasonography, carotid arteries; Computed Tomography angiography; Coronary artery disease

서론

지방간 질환(steatotic liver disease, SLD)은 현재 전 세계적으로 가장 흔한 만성 간질환으로, 죽상동맥경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 및 간외 악성종양의 발생 위험과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[1]. 역학 연구와 영상 기반 연구들은 지방간 환자에서 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness)가 증가함을 일관되게 보고하였는데, 이는 임상적으로 동맥경화의 조기 지표이자 심혈관 사건의 독립적인 예측인자로 인정되고 있다. 또한 여러 연구에서 지방간 환자들이 일반 인구에 비해 경동맥 플라크 및 관상동맥질환(coronary artery disease, CAD)의 유병률이 높음을 보고한 바 있다[2-6].

2023년 기존의 비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver

disease, NAFLD)이라는 명칭이 대사기능 이상 연관 지방간질환(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)으로 개정되었다. NAFLD가 의미 있는 음주력 및 다른 간질환을 배제하여 정의되었던 것과 달리, MASLD는 간내 지방증이 존재하는 환자에서 대사기능 이상을 진단의 핵심 요소로 강조한다. 이러한 변화는 지방간질환의 발병 기전과 예후에 있어 대사위험인자의 중요성을 부각시키며, 대사이상 및 음주의 복합적 기여를 인정하는 대사기능 이상 연관 알코올 관련 간질환(metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease, MetALD)과 같은 새로운 아형 분류를 가능하게 하였다. 아직 추가적인 검증이 필요하지만, MASLD는 기존 NAFLD 정의보다 대사위험 인자와의 연관성이 더 강하기 때문에 ASCVD와의 관련성 역시 더 뚜렷할 수 있다는 가설이 제기되고 있다.

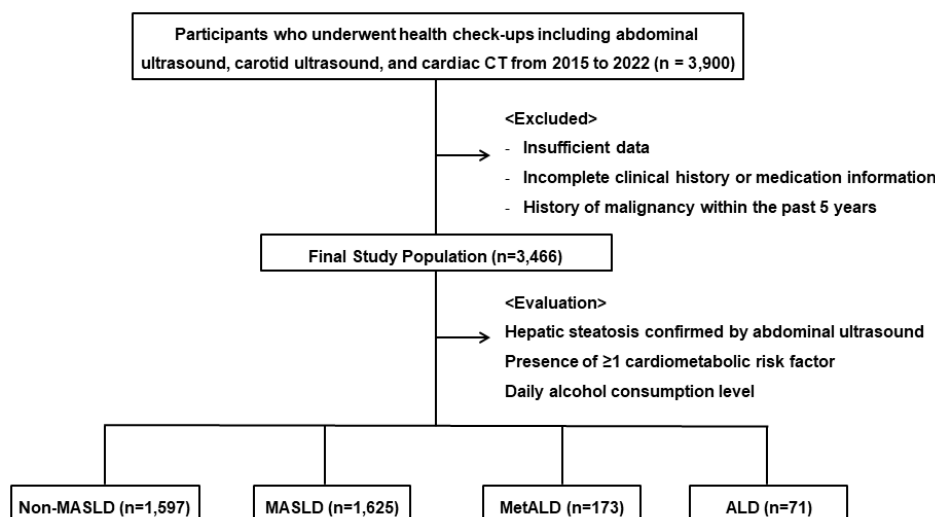


Figure 1. Study flow chart. CT, computed tomography; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MetALD, metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease; ALD, alcohol-related liver disease.

경동맥 초음파와 관상동맥 CT 혈관조영술(coronary computed tomography angiography, CCTA)은 임상적 및 명확한 동맥경화를 평가하는 데 널리 사용되는 비침습적 진단 도구이다. 경동맥 초음파는 조기 동맥경화 변화를 파악하는 데 유용하며, CCTA는 무증상 환자에서도 관상동맥 협착 정도를 정량적으로 평가할 수 있다[7,8]. 그러나 이러한 임상적으로 중요한 도구들을 활용하여 MASLD 및 그 아형에서 경동맥 및 관상동맥 동맥경화 정도를 체계적으로 비교한 연구는 부족하다.

이에 본 연구에서는 다기관 건강검진 코호트를 기반으로 MASLD 및 아형과 심혈관 위험도의 연관성을 경동맥 초음파 및 CCTA 소견을 통해 규명하고자 하였다. 이를 통해 새로운 정의에 따른 MASLD가 갖는 임상적 의의를 제시하고자 한다.

대상 및 방법

연구 코호트

본 연구는 2015년부터 2022년까지 국내 5개 3차 의료기관에서 건강검진을 시행한 성인 총 3,900명을 대상으로 수행되었다. 모든 대상자는 동일한 시점에 복부 초음파, 경동맥 초음파, 그리고 관상동맥 CT를 포함한 종합 건강검진을 받았다. 이들 중 경동맥 초음파 또는 관상동맥 CT에서 불충분한 데이터를 가진 경우, 고혈압, 당뇨, 고지혈증약 복용력 및 음주력이 평가되지 않은 경우, 그리고 5년 이내 악성 종양의 병력이 있는 경우는 제외하였다. 최종적으로 3,466명의 대상자가 분석에 포함되었다(Fig. 1).

연구 대상자는 복부 초음파 소견을 기준으로 지방간 여부를 판별하였으며, 지방간이 확인된 경우 간질환 상태와 음주력에 따라 네 개의 하위군으로 분류하였다. 지방간이 없는 경우를 비지방간군(non-SLD)으로 정의하였으며, 지방간이 있으면서 대사 이상이 동반된 경우를 MASLD군으로 분류하였다. 또한 MASLD에 더해 중등도 이상의 음주력(여성 20–50 g/day, 남성 30–60 g/day)이 있는 경우는 MetALD군으로, 고위험 음주력(여성 >50 g/day, 남성 >60 g/day)에 해당하는 경우는 ALD군으로 정의하였다.

건강 검진

모든 대상자는 자가 설문지를 작성하였으며, 이를 통해 흡연, 음주 습관, 당뇨병, 고혈압, 악성종양, 뇌졸중, 심혈관질환의 병력 및 약물 복용 여부를 확인하였다. 신체 계측으로는 신장과

체중을 측정하였으며, 혈액검사 항목에는 아스파테이트 아미노전달효소, 알라닌 아미노전달효소, 감마글루타밀전달효소를 포함한 간효소 수치와, C-반응단백과 페리틴 등의 염증 및 철 저장 지표를 평가하였다. 또한 당화혈색소, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 총콜레스테롤 수준을 포함한 지질 지표와 호모시스테인, 요산 농도도 함께 분석하였다.

MASLD 진단 및 FIB-4 점수

복부 초음파는 경험이 풍부한 영상의학과 전문의에 의해 시행되었으며, 간실질의 밝기, 간-신장 대비, 초음파 빔의 감쇠, 혈관 벽의 밝기 등 표준 기준에 따라 지방간 여부를 진단하였다. 간 섬유화 평가는 Fibrosis-4 index (FIB-4)를 이용하였으며, 계산식은 다음과 같다[9]: $(\text{age [years]} \times \text{AST [IU/L]}) / (\text{platelet count [10}^9/\text{L]} \times \text{ALT [IU/L]}^{1/2})$.

심혈관 질환 위험도 평가

심혈관질환 위험 평가는 두 가지 방법으로 이루어졌다. 첫째, 경동맥 초음파를 통해 총경동맥, 내경동맥, 외경동맥 및 bulb 부위에서 죽상경화 플라크의 존재 여부를 평가하였다. 모든 측정치는 Mannheim Consensus 기준에 따라 시행되었으며, 좌우 총경동맥, bulb, 내경동맥을 각각 30 mm 구간 동안 평가하였다. 플라크는 내중막 두께(intima-media thickness) 대비 50% 이상 또는 혈관 내강으로 0.5 mm 이상 돌출된 구조, 혹은 두께가 1.5 mm 이상인 경우로 정의하였다.

둘째, 관상동맥 CCTA를 시행하여 좌주간지(left main), 좌전하행지(left anterior descending artery, LAD), 좌회선지(left circumflex artery, LCX), 우관상동맥(right coronary artery, RCA)의 협착 정도를 정량적으로 평가하였다. CAD는 CCTA에서 1–3등급의 협착이 존재하는 경우로 정의하였다.

통계 분석

통계 분석은 각 군 간의 임상 특성 및 심혈관 지표를 비교하기 위해 수행되었다. 연속형 변수는 평균과 표준편차로 제시하고 Student t-검정 또는 일원분산분석(ANOVA)을 사용하였으며, 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하고 카이제곱 검정(χ^2 test)을 적용하였다. SLD 아형 및 간 섬유화 정도와 경동맥 플라크 및 협착 발생 위험의 연관성을 평가하기 위해 Cox 비례위험

Table 1. Baseline characteristics of participants

Variable	Non-SLD (n = 1,597)	MASLD (n = 1,625)	MetALD (n = 173)	ALD (n = 71)	p-value
Age (years)	57.0 ± 10.4	57.6 ± 9.34	55.1 ± 8.18	54.2 ± 7.72	<0.001
Sex, male	731 (45.8)	1,094 (67.3)	170 (98.3)	70 (98.6)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.26 ± 2.86	26.42 ± 3.21	26.80 ± 2.93	25.77 ± 2.76	<0.001
Alcohol					<0.001
Never	570 (36.0)	524 (32.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Mild	849 (53.6)	1077 (67.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Moderate	115 (7.3)	0 (0.0)	173 (100)	0 (0.0)	
Heavy	51 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	71 (100)	
Fatty liver grade					
1	32 (2.0)	956 (58.8)	110 (63.6)	44 (62.0)	
2	2 (0.13)	571 (35.1)	57 (32.9)	23 (32.4)	
3	0 (0.0)	97 (5.97)	6 (3.47)	4 (5.63)	
HTN	423 (26.5)	726 (44.7)	81 (46.8)	35 (49.3)	<0.001
DM	187 (11.7)	354 (21.8)	35 (20.2)	20 (28.2)	<0.001
Hyperlipidemia	455 (28.5)	693 (42.7)	76 (43.9)	32 (45.1)	<0.001
Hb (g/dL)	14.3 ± 1.42	15.0 ± 1.40	15.6 ± 1.31	15.7 ± 1.13	<0.001
WBC (10 ⁹ /L)	5.57 ± 1.65	6.19 ± 1.69	6.31 ± 1.81	6.26 ± 1.45	<0.001
PLT (10 ⁹ /L)	249 ± 59.8	256 ± 56.5	250 ± 53.4	238 ± 49.9	<0.001
CRP (mg/dL)	1.20 ± 4.03	1.23 ± 2.70	0.99 ± 2.34	1.44 ± 1.71	0.874
Ferritin (ng/mL)	170 ± 137	258 ± 223	312 ± 200	366 ± 251	<0.001
AST (U/L)	27.9 ± 13.4	32.6 ± 24.9	35.2 ± 19.1	33.9 ± 22.0	<0.001
ALT (U/L)	23.3 ± 12.7	36.1 ± 24.0	37.6 ± 19.9	34.7 ± 17.9	<0.001
GGT (U/L)	29.0 ± 32.7	43.4 ± 67.7	81.7 ± 105	89.3 ± 116	<0.001
ALP (U/L)	68.4 ± 20.0	73.1 ± 20.2	71.3 ± 21.6	67.3 ± 23.6	<0.001
T-bil (mg/dL)	0.79 ± 0.38	0.84 ± 0.37	0.93 ± 0.44	0.91 ± 0.46	<0.001
Albumin (g/dL)	4.69 ± 0.28	4.78 ± 0.28	4.81 ± 0.29	4.78 ± 0.33	<0.001
HbA1c (%)	5.65 ± 0.69	6.03 ± 0.91	6.04 ± 0.94	6.30 ± 1.04	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	193 ± 43.4	191 ± 46.4	193 ± 44.9	193 ± 41.7	0.894
HDL (mg/dL)	62.8 ± 16.6	51.0 ± 12.7	51.7 ± 12.3	51.6 ± 12.4	<0.001
LDL (mg/dL)	120 ± 39.9	123 ± 43.2	116 ± 40.7	114 ± 41.4	0.017
Homocysteine (μmol/L)	9.8 ± 3.48	10.6 ± 7.18	11.9 ± 3.99	12.4 ± 4.20	<0.001
Uric acid (μmol/L)	4.83 ± 1.25	5.49 ± 1.35	6.45 ± 3.95	5.80 ± 1.45	<0.001
FIB-4					<0.001
<1.3	770 (48.2)	950 (58.5)	104 (60.1)	41 (57.7)	
1.3–2.67	742 (46.5)	617 (38.0)	62 (35.8)	26 (36.6)	
>2.67	85 (5.3)	58 (3.6)	7 (4.0)	4 (5.6)	

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

SLD, steatotic liver disease; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MetALD, metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease; ALD, alcohol-related liver disease; BMI, body mass index; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; WBC, white blood cell; PLT, platelet; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; ALP, alkaline phosphatase; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; FIB-4, Fibrosis-4 index.

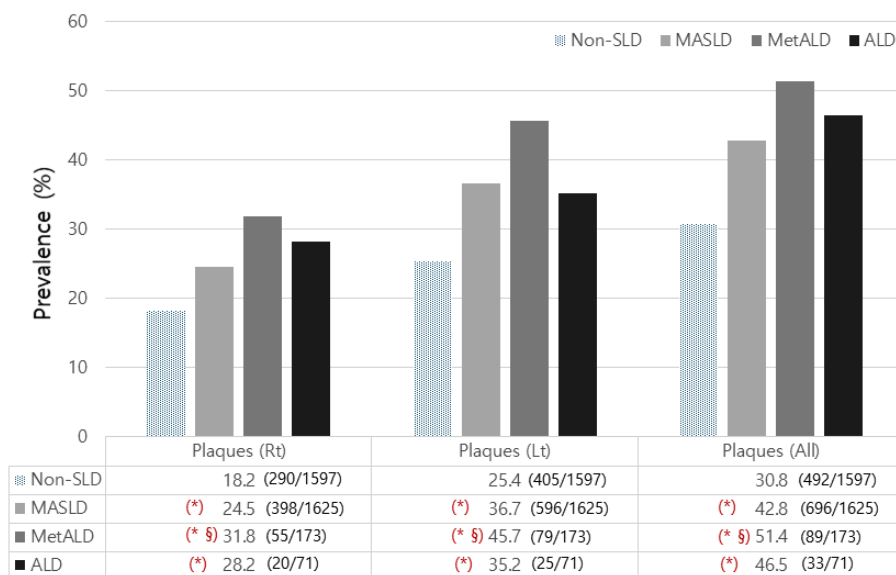


Figure 2. Carotid artery plaque prevalence across SLD subtypes (ultrasound-based assessment). SLD, steatotic liver disease; MASLD, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MetALD, metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease; ALD, alcohol-related liver disease. *Indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the non-SLD group. §Indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the MASLD group.

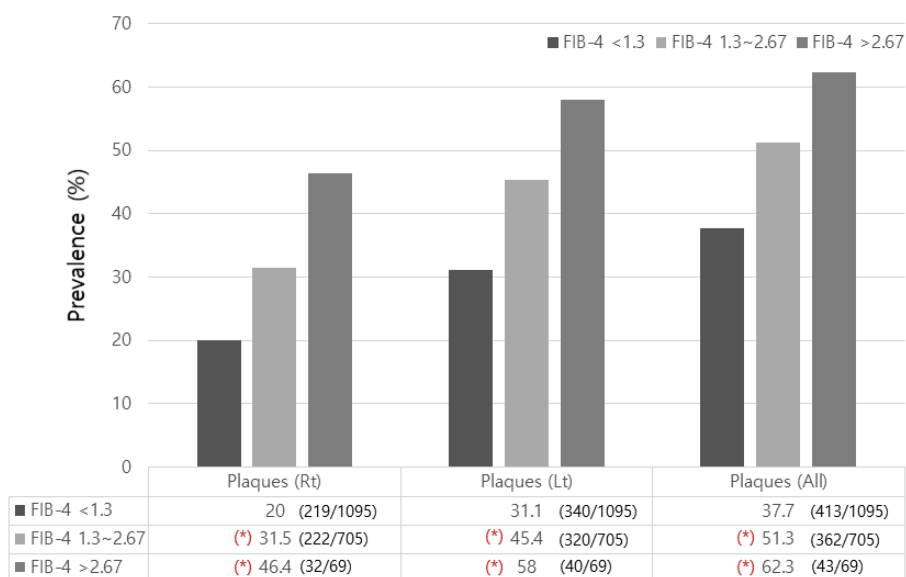


Figure 3. Carotid artery plaque prevalence across fibrosis (ultrasound-based assessment). FIB-4, Fibrosis-4 index. *Indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the FIB-4 <1.3 group.

회귀분석을 시행하였다. SLD가 없는 군을 기준으로 하여 각 SLD 아형의 비례위험도(odds ratio, OR)와 95% confidence interval을 산출하였으며, 연령, 성별 및 주요 심혈관 위험인자를 보정하였다. 간 섬유화는 FIB-4 점수에 따라 세 군(<1.30,

1.30~2.67, >2.67)으로 분류하여 동일한 모델로 분석하였다. 모든 통계적 검정에서 $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 차이로 간주하였다. 통계 분석은 SPSS Statistics for Windows, 버전 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)와 R 버전 2.14.2 (R

Table 2. Association of SLD subtypes with carotid plaques and coronary artery stenosis

	Group	Adjusted OR ^a (95% CI)	p-value
Plaques			
Overall	MASLD	1.51 (1.29–1.77)	<0.01
	MetALD	2.43 (1.72–3.44)	<0.01
	ALD	2.04 (1.22–3.41)	<0.01
Lt	MASLD	1.57 (1.33–1.85)	<0.01
	MetALD	2.64 (1.87–3.74)	<0.01
	ALD	1.71 (1.00–2.90)	0.05
Rt	MASLD	1.22 (1.01–1.48)	0.04
	MetALD	1.95 (1.33–2.85)	<0.01
	ALD	1.69 (0.95–3.01)	0.07
Coronary artery stenosis			
1VD	MASLD	1.33 (1.03–1.72)	0.03
	MetALD	1.13 (0.72–1.75)	0.60
	ALD	1.30 (0.70–2.43)	0.40
2VD	MASLD	2.04 (1.48–2.82)	<0.01
	MetALD	1.13 (0.62–2.07)	0.68
	ALD	1.43 (0.63–3.24)	0.39
3VD	MASLD	1.93 (1.43–2.62)	<0.01
	MetALD	1.36 (0.80–2.32)	0.25
	ALD	0.88 (0.36–2.15)	0.77

SLD, steatotic liver disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval; VD, vessel disease; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MetALD, metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease; ALD, alcohol-related liver disease.

^aAdjusted for age, sex, and conventional cardiovascular risk factors (e.g., diabetes, hypertension, and dyslipidemia).

Development Core Team)를 사용하여 수행하였다.

결 과

환자 기저 특성

최종 분석에 포함된 대상자는 총 3,466명이었으며, 이들은 non-SLD군(n = 1,597), MASLD군(n = 1,625), MetALD군(n = 173), 그리고 ALD군(n = 71)으로 분류되었다(Table 1).

평균 연령은 non-SLD군에서 57.0세, MASLD군에서 57.6세, MetALD군과 ALD군에서는 각각 55.1세와 54.2세로 음주 관련 군에서 상대적으로 더 젊은 경향을 보였다($p < 0.001$). 남성의

비율은 non-SLD군에서 45.8%였으나, MASLD군에서는 67.3%, MetALD군과 ALD군에서는 각각 98% 이상으로 매우 높은 비율을 차지하였다($p < 0.001$).

지방간 정도는 MASLD군, MetALD군, ALD군에서 대부분 1–2단계 지방간을 보였고, 3단계 지방간은 드물게 관찰되었다. 동반 질환의 분포를 보면, 고혈압은 MASLD군에서는 44.7%, MetALD군 46.8%, ALD군 49.3%, 당뇨병은 MASLD군 21.8%, MetALD군 20.2%, ALD군 28.2%로 증가하였다($p < 0.001$).

혈액검사 수치에서는 여러 항목에서 집단 간 차이가 확인되었다. 간효소 수치는 MASLD, MetALD, ALD군에서 non-SLD군에 비해 현저히 높았으며($p < 0.001$), ferritin 역시 non-SLD군의 170 ng/mL에 비해 MASLD군 258 ng/mL, MetALD군 312 ng/mL, ALD군 366 ng/mL로 점차 증가하는 양상을 보였다($p < 0.001$). 대사 및 염증 지표로는 HbA1c, homocysteine, 요산 수치가 MASLD, MetALD, ALD군에서 non-SLD군보다 높았으며($p < 0.001$), 반대로 총콜레스테롤 수치에는 집단 간 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서 FIB-4 지수는 군 간 유의한 차이를 보였으며($p < 0.001$), non-SLD군에서 고위험군(FIB-4 >2.67)의 비율이 5.3% 그리고 ALD군에서 5.6%로 가장 높았던 반면, MASLD, MetALD군에서는 각각 3.6%, 4.0%로 비교적 낮은 비율을 보였다.

SLD 아형 및 섬유화 단계별 경동맥 플라크 유병률 (초음파 기반 평가)

경동맥 초음파를 통한 플라크의 유병률은 SLD 아형에 따라 뚜렷한 차이를 보였다. 전체적으로 플라크의 존재는 non-SLD군에서 30.8% (492/1,597)였던 반면, MASLD군에서는 42.8% (696/1,625), MetALD군에서 51.4% (89/173), ALD군에서 46.5% (33/71)로 점차 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2). 특히 MetALD군에서 가장 높은 유병률이 관찰되었으며, 이는 non-SLD군 및 MASLD군과 비교해 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다($p < 0.05$). 이러한 결과는 지방간 및 음주력에 따른 아형에서 죽상경화성 변화가 더욱 뚜렷하게 나타날 수 있음을 시사한다.

경동맥 플라크의 유병률은 FIB-4 지표에 따라 유의한 차이를 보였다. FIB-4 <1.3군에서 전체 플라크의 유병률은 37.7% (412/1,095)였던 반면, FIB-4 1.3–2.67군에서는 51.3% (362/705), FIB-4 >2.67군에서는 62.3% (43/69)로 점차 증가하였다($p < 0.05$) (Fig. 3). 좌측 및 우측 경동맥을 각각 분석했을 때도 동일한 경향이 관찰되었으며, 특히 FIB-4 >2.67군에서 가장 높은 플

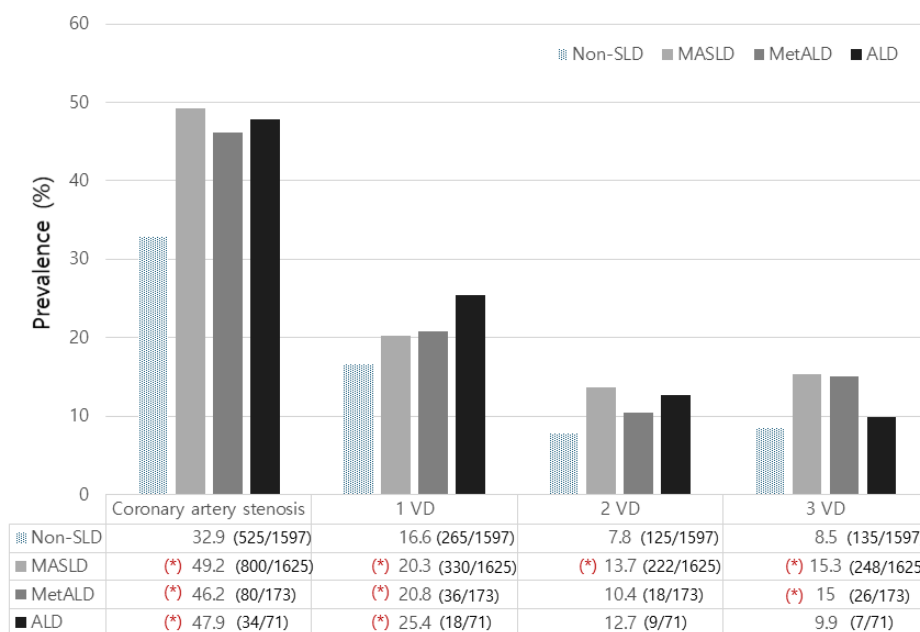


Figure 4. Carotid artery stenosis prevalence across SLD subtypes (cardiac computed tomography-based assessment). SLD, steatotic liver disease; MASLD, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MetALD, metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease; ALD, alcohol-related liver disease; VD, vessel disease. *Indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the non-SLD group.

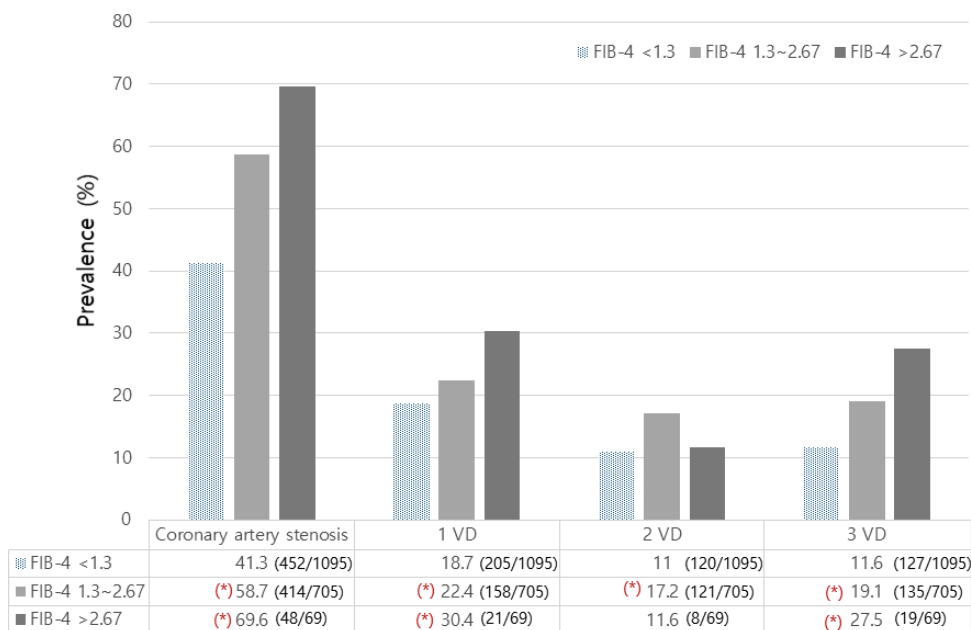


Figure 5. Carotid artery stenosis prevalence across fibrosis stages (cardiac computed tomography-based assessment). FIB-4, Fibrosis-4 index; VD, vessel disease. *Indicates a statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to the FIB-4 <1.3 group.

라크 유병률을 보였다(우측 46.4%, 좌측 58.0%). 이러한 결과는 간 섬유화 정도가 심할수록 죽상경화성 혈관 변화의 위험이 뚜렷하게 증가함을 시사한다.

다범주 로지스틱 회귀분석에서도 SLD 전반에서 경동맥 플라크의 교차비가 유의하게 증가하였으며, 특히 MetALD에서 가장 높게 나타났다(adjusted OR = 2.43; $p < 0.01$). 또한 FIB-4가 증

Table 3. Association of hepatic fibrosis with carotid plaques and coronary artery stenosis

	Group	Adjusted OR ^a (95% CI)	p-value
Plaques			
Overall	FIB-4 1.3–2.67	1.36 (1.15–1.61)	<0.01
	FIB-4 >2.67	2.03 (1.51–2.74)	<0.01
Lt	FIB-4 1.3–2.67	1.4 (1.16–1.68)	<0.01
	FIB-4 >2.67	2.12 (1.56–2.88)	<0.01
Rt	FIB-4 1.3–2.67	1.25 (1.03–1.52)	0.02
	FIB-4 >2.67	1.77 (1.28–2.45)	<0.01
Coronary artery stenosis			
1VD	FIB-4 1.3–2.67	1.29 (0.99–1.70)	0.06
	FIB-4 >2.67	1.45 (0.79–2.69)	0.23
2VD	FIB-4 1.3–2.67	1.07 (0.77–1.47)	0.69
	FIB-4 >2.67	0.66 (0.31–1.41)	0.28
3VD	FIB-4 1.3–2.67	1.12 (0.83–1.52)	0.46
	FIB-4 >2.67	1.43 (0.78–2.62)	0.24

OR, odds ratio; CI, confidence interval; FIB-4, Fibrosis-4 index; VD, vessel disease.

^aAdjusted for age, sex, and conventional cardiovascular risk factors (e.g., diabetes, hypertension, and dyslipidemia).

가할수록 플라크 발생 위험이 유의하게 증가하였다(Table 2).

SLD 아형 및 섬유화 단계별 경동맥 협착 유병률(심장 CT 기반 평가)

관상동맥 협착의 유병률을 관상동맥 CT로 평가한 결과, non-SLD군에서는 32.9%로 나타난 반면, MASLD군(49.2%), MetALD군(46.2%), ALD군(47.9%)에서 모두 유의하게 높은 유병률을 보였다. 또한, 혈관 협착의 범위를 평가한 결과, 단일 혈관질환(1 vessel disease, 1VD)의 유병률은 MASLD군 20.3%, MetALD군 20.8%, ALD군 25.4%로 non-SLD군(16.6%)보다 높게 나타났다(Fig. 4). 이와 유사하게, 이혈관질환(2VD)은 non-SLD군 7.8%에 비해 MASLD군 13.7%, MetALD군 10.4%, ALD군 12.7%에서 높게 관찰되었으며, 삼혈관질환(3VD) 역시 non-SLD군 8.5%에 비해 MASLD군 15.3%, MetALD군 15.0%에서 유의하게 높은 빈도를 보였다. 그리고 협착 합계 점수 기반 평가 결과, MASLD 및 MetALD 환자군은 non-SLD군에 비해 누적 관상동맥 죽상경화 부담이 더 높게 나타났다(Supplementary Fig. 1). 이러한 결과는 대사 이상 및 음주와 관련된 간질환 환

자군에서 관상동맥 협착의 발생 위험이 증가하는 경향성을 보여준다.

FIB-4 지표에 따른 관상동맥 협착 유병률을 보면 FIB-4가 1.3 미만인 군에서는 41.3%, FIB-4가 1.3–2.67인 군에서는 58.7%, 2.67 초과 군에서는 69.6%로 점진적으로 증가하였다(Fig. 5). 단 일혈관질환(1VD)의 유병률 또한 FIB-4에 따른 간섬유화가 동반된 경우 높게 관찰되었다. 이혈관질환(2VD) 역시 FIB-4 <1.3군의 11.0%에 비해 FIB-4 1.3–2.67군에서 17.2%로 증가하였으며, 삼혈관질환(3VD)은 각각 11.6%, 19.1%, 27.5%로 FIB-4 점수가 높을수록 뚜렷하게 상승하였다. 이러한 결과는 간섬유화 정도와 관상동맥 협착의 위험도 증가의 유의미한 상관성을 보여준다.

그러나 다범주 로지스틱 회귀분석에서는 경동맥 협착 위험은 MASLD에서만 유의한 증가가 확인되었으며 섬유화가 진행된 군(FIB-4 >2.67)에서 경동맥 협착이 더 빈번하게 나타나는 경향을 보였으나 통계적인 유의미한 결과를 보이지 않았다(Table 3).

음주력이 없는 Non-SLD군을 기준으로 한 추가 분석

Non-SLD군 내 다양한 음주 수준이 포함된 점을 고려하여, 음주력이 없는 non-SLD군을 참조군으로 한 추가 분석을 시행하였다. Supplementary Table 1은 음주력이 없는 non-SLD군(n = 582)의 기저 특성을 제시한 것으로, 이 집단은 대조군으로서 음주의 혼재 효과를 최소화한 인구집단을 의미한다. 대조군 대비 분석에서, MASLD 및 MetALD 환자들은 경동맥 플라크 및 관상동맥 협착의 유병률이 지속적으로 더 높은 수준을 보였다(Supplementary Fig. 2, 3). 이러한 결과는 음주와 독립적으로 대사 이상 자체가 죽상동맥경화 위험 증가에 기여함을 뚜렷하게 보여준다.

고 찰

본 연구는 대규모 다기관 건강검진 코호트를 대상으로 MASLD 및 그 아형에 따른 심혈관질환 위험을 경동맥 초음파와 관상동맥 CCTA를 통해 평가한 최초의 분석 중 하나이다. 그 결과, 지방간 환자군은 비지방간군에 비해 경동맥 플라크, 관상동맥 협착, 그리고 허혈성 심질환과 뇌혈관질환을 포함한 ASCVD의 유병률이 유의하게 높았다. 이러한 위험 증가는 MASLD뿐 아니라 MetALD, ALD 아형에서도 관찰되었으며, FIB-4 지표가 높을수록 심혈관질환 위험 지표와 유의한 연관성을 보였다.

지방간과 ASCVD의 연관성은 이미 다수의 역학 연구에서 보

고되어 왔으나[10-12], 본 연구는 최근 제안된 MASLD 개념을 적용하여 이를 재확인했다는 점에서 의의가 있으며 이는 대사 이상을 핵심 요건으로 포함하는 MASLD 정의가 ASCVD와의 연관성을 보다 명확히 반영할 수 있음을 시사한다. 이는 MASLD가 기존 NAFLD 정의보다 실제 임상에서 심혈관질환 위험 예측에 더 적합할 수 있다는 최근의 가설과 일치한다[13].

지방간과 관상동맥 죽상경화의 연관성은 다층적이고 복잡한 기전을 통해 설명될 수 있다. 지방간 및 심혈관질환 모두에서 염증과 산화스트레스가 중요한 병태생리적 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 지방조직은 대사적으로 활성화된 내분비 기관으로, TNF- α , IL-6, IL-8과 같은 다양한 염증성 사이토카인을 분비한다. 이러한 사이토카인의 불균형적 분비와 함께 산화스트레스 증가, 지방산에 의한 지질독성, 전신적 염증 반응은 간내 지방축적뿐 아니라 죽상동맥경화 진행에도 기여한다[14,15]. 실제로 고감도 C-반응단백(high-sensitivity CRP)과 같은 염증 표지자는 지방간의 존재 및 예측과 밀접히 연관되어 있으며, 고위험 죽상경화성 플라크 발생과도 관련이 있음이 보고되었다[16,17]. 이러한 대사 이상, 염증 매개체의 변화, 산화스트레스의 증가는 전통적인 심혈관 위험인자와는 독립적으로 지방간과 진행된 관상동맥 죽상경화를 연결하는 중요한 병태생리적 고리로 작용할 수 있다[18].

MetALD 및 ALD군에서도 MASLD군과 유사하거나 더 높은 수준의 경동맥 및 관상동맥 병변 유병률이 확인되었다. 특히 MetALD군에서 경동맥 플라크 유병률이 가장 높게 나타난 점은, 중등도 이상의 음주력이 대사위험인자와 결합할 경우 죽상경화 진행과 ASCVD 위험을 증폭시킬 수 있음을 보여준다. 일부 연구에서는 적당한 음주가 NAFLD 환자 및 일반 인구에서 심혈관질환 위험을 낮출 수 있다는 보고가 있었으나[19], 본 연구에서는 일반인 건강검진 집단에서 지방간이 동반된 경우 음주가 오히려 플라크 및 죽상경화 위험을 높인다는 결과가 도출되었다. 이는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)가 음주를 건강 증진 목적의 전략으로 권장하지 말아야 한다고 제시한 바와도 일치한다[20]. 더 나아가, MASLD 환자에서 정기적인 음주는 간세포암 발생 위험 증가와도 연관된다는 기존 보고를 고려할 때[21], 음주력 평가는 MASLD 환자의 심혈관질환 및 간질환 예후 관리 모두에서 핵심적 요소임을 시사한다. 그런데 본 연구에서 ALD군으로 갈수록 당뇨, 고혈압, 고지혈증의 유병률이 높으며 FIB-4, homocysteine, ferritin 등 염증·섬유화 연관 지표가 증가한 것에 비해 플라크 유병률이 낮게 관찰되었다. 이는 진행된 ALD에서 간 합성 기능 저하로 오히려 LDL 등

이 감소하여 죽상동맥경화 형성이 상대적으로 억제될 수 있다. 이는 최근 일본 건강 진진 데이터에서도 비슷한 결과를 보였다. 그러나 본 연구에서 ALD군의 표본 수가 적고 일부 교란요인(흡연, 지질저하제 사용 등) 정보가 부족하여 선택 편향·잔여 교란 및 경쟁위험이 결과에 영향을 주었을 가능성이 있어 추후 전향적 연구가 필요하겠다.

다음으로 FIB-4 지표를 통한 분석은 섬유화가 진행될수록 경동맥 플라크, 관상동맥 협착이 점진적으로 증가함을 보여주었다. 이는 advanced fibrosis가 있는 지방간 환자에서 심혈관 사건 및 사망 위험이 증가한다는 기존 보고와 일치한다[22]. 간섬유화는 단순히 간 관련 예후에 국한되지 않고 전신적 동맥경화성 질환 위험을 반영하는 강력한 지표로서, MASLD 환자에서 적극적인 CVD 위험 평가의 필요성을 뒷받침한다.

CCTA는 관상동맥 협착뿐 아니라 플라크의 성상을 평가할 수 있으며, 이러한 고위험 플라크는 급성관상동맥증후군 및 향후 심혈관 사건과 밀접히 연관된다. 경동맥 초음파와 CCTA는 무증상 환자에서 죽상경화를 탐지할 수 있는 유용한 도구로, 지방간 환자의 맞춤형 위험 분류화에 활용될 수 있다. 따라서 MASLD 및 그 아형 환자, 특히 고위험 FIB-4군에서는 심혈관질환에 대한 적극적 선별 및 조기 관리 전략이 필요하다. 아울러 대사위험인자 조절과 더불어 음주 조절이 MASLD 환자의 장기적 예후 개선에 기여할 수 있을 것이다.

다만, 본 연구는 단면적(cross-sectional) 설계로 인해 인과관계를 명확히 규명하기 어렵다는 제한이 있다. 또한 건강검진 수검자를 대상으로 하였기 때문에, 실제 임상에서의 고위험 환자군을 충분히 대표하지 못할 가능성이 있다. FIB-4 지표는 널리 사용되는 비침습적 섬유화 평가도구이지만 간접적 지표에 불과하며, 탄성초음파(FibroScan, ARFI)나 혈청 지표(ELF, M2BPGi 등)를 포함하지 못하였기 때문에, 섬유화 평가가 FIB-4 단독에 기반하였다는 점이 한계로 작용한다. 더불어, MetALD와 ALD의 구분은 음주량에 기반한 설문조사 자료를 이용하였기 때문에, 회상 편향이나 보고 편향에 따른 오분류(misclassification) 가능성을 배제하기 어렵다. 특히 ALD군의 표본 수가 상대적으로 적어 통계적 검정력에 한계가 있겠다. 또한, 흡연력 및 statin의 사용 여부, 종류, 기간 등에 대한 정보가 수집되지 않아, 죽상경화증 발생에 영향을 미칠 수 있는 이러한 요인들을 충분히 반영하지 못했다는 점도 본 연구의 한계이다. 마지막으로, 약물 복용, 유전적 요인, 생활습관 요인 등 심혈관질환 발생에 영향을 미칠 수 있는 교란변수에 대한 정보가 제한적이었다는 점을 고려해야 한다.

결론적으로 MASLD 및 그 아형은 정상군에 비해 심혈관질환 위험 지표가 유의하게 높으며, 간섬유화가 진행될수록 이러한 위험은 더욱 증가한다. 본 연구 결과는 MASLD 환자 관리에서 간질환뿐 아니라 심혈관질환 예방과 조기 진단 전략이 병행되어야 함을 시사하며, 이는 향후 환자 맞춤형 치료 및 관리 지침 수립에 중요한 근거를 제공할 수 있다.

요약

목적: 대사기능장애 연관 지방간질환(MASLD)은 심혈관질환의 중요한 위험 요인으로 알려져 있다. 본 연구는 여러 상급종합병원의 건강검진 데이터를 활용하여 MASLD 아형에 따른 경동맥 죽상동맥경화증 및 관상동맥 질환 중증도의 차이를 평가하고자 하였다.

방법: 복부 초음파, 경동맥 초음파, 심장 전산화단층촬영을 포함한 건강검진을 시행받은 3,466명을 분석하였다. 대상자는 비-SLD군, MASLD군, 음주 증가가 동반된 MASLD (MetALD)군, 알코올 관련 간질환군으로 분류하였다. 경동맥 플라크 유병률과 관상동맥 협착 중증도를 비교하였으며, 섬유화-4 지수(FIB-4)에 따라 섬유화 단계별로도 분석하였다.

결과: MASLD 및 MetALD 환자는 비-SLD군에 비해 경동맥 플라크 유병률이 유의하게 높았다. 또한 관상동맥 협착의 중증도 역시 MASLD 및 MetALD에서 더 높게 나타났으며, 특히 섬유화가 진행된 환자(FIB-4 ≥ 2.67)에서 그 차이가 두드러졌다.

결론: MASLD와 MetALD는 전신 죽상동맥경화증 및 관상동맥 질환의 부담 증가와 연관되며, 이러한 경향은 고도 섬유화를 가진 환자에서 더욱 뚜렷하게 나타난다. 본 연구 결과는 MASLD 및 그 아형에서 심혈관 위험도 평가의 중요성을 강조한다.

중심 단어: 간지방증; 죽상동맥경화증; 경동맥 초음파검사; 전산화단층촬영술; 관상동맥 질환

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

FUND

This work was supported by the Korean Association of Clinical Ultrasound and Korea University Ansan Hospital Grant

(O2412031).

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study conception and design: Seong Hee Kang, SungA Bae, Hye Yeon Chon, Hyo Jung Cho, Eun Ju Kim, Seong Kyun Na, Jae Young Jang, Soon Koo Baik and Hyung Joon Yim; Obtaining funds: Seong Hee Kang and Hyung Joon Yim; Data analysis and interpretation: Seong Hee Kang, SungA Bae, Hye Yeon Chon, Hyo Jung Cho, Eun Ju Kim, Seong Kyun Na, and Hyung Joon Yim; Review and final approval of the submission of the manuscript: Seong Hee Kang, Soon Koo Baik and Hyung Joon Yim.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary materials are available at Clinical Ultrasound website (<https://www.clinicalultrasound.org/>).

REFERENCES

1. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
2. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004;27:2498-2500.
3. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-1050.
4. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325-1330.
5. Aygun C, Kocaman O, Sahin T, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thick-

- ness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:1352-1357.
6. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204:521-525.
 7. Cicorella N, Zanolla L, Franceschini L, et al. Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:906-912.
 8. Kozakova M, Palombo C, Eng MP, et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology* 2012;55:1406-1415.
 9. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
 10. Chung GE, Yu SJ, Yoo JJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases cardiovascular disease risk in young adults. *Sci Rep* 2025;15:5777.
 11. Moon JH, Jeong S, Jang H, Koo BK, Kim W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine* 2023;65:102292.
 12. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e168-e185.
 13. Kang MK, Song JE, Loomba R, et al. Comparative associations of MASLD and MAFLD with the presence and severity of coronary artery calcification. *Sci Rep* 2024;14:22917.
 14. Wong VW, Hui AY, Tsang SW, et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1154-1161.
 15. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
 16. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
 17. 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;43:1399-1404.
 18. Bouki KP, Katsafados MG, Chatzopoulos DN, et al. Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2012;154:287-292.
 19. Sinn DH, Gwak GY, Cho J, et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2014;234:270-275.
 20. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012;107:976-978.
 21. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
 22. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, Osganian S, Masia R, Corey KE. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:728-736.