

건강검진 수진자에서 비알콜성 지방간질환의 유병률 및 연관 인자들

계명대학교 의과대학 내과학교실

서상혁·이현웅·박혜원·장병국

정우진·박경식·조광범·황재석·안성훈

=Abstract=

Prevalence and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in the health screen examinees

Sang Hyuck Seo, M.D., Hyun Woong Lee, M.D., Hye Won Park, M.D.,
Byoung Guk Jang, M.D., Woo Jin Chung, M.D., Kyung Sik Park, M.D.,
Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D. and Sung Hoon Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background : Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a kind of most common hepatic disease having wide pathologic spectrum and has been increasingly recognized as an important disorder because it may progress to end stage of liver disease. In spite of several foreign reports about clinical aspects of NAFLD, there are not enough reports analyzing large group for long times in Korea. We have examined the prevalence and associated factors for NAFLD in health screen examinees from January 1997 to June 2003.

Methods : The results of 29,781 health screen examinees were analyzed retrospectively. Prevalence of alcoholic and nonalcoholic fatty liver was computed and associating factors were analyzed statistically.

Results : Overall prevalence of NAFLD was 18.6% and higher in the groups of age over 50 years. NAFLD was more preponderant in male. Age, body mass index, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and abnormal serum low density lipoprotein, high density lipoprotein, ALT level were independently associated factors with presence of NAFLD in logistic regression analysis.

Conclusions : The prevalence of NAFLD and tendency of associated factors were similar to Western world. To prevent development of this common hepatic disorder which may results in end stage liver disease, prevention and control of obesity, diabetes, hyperlipidemia must be important. (Korean J Med 70:26-32, 2006)

Key Words : Fatty Liver, Non-alcoholic, Prevalence

·접 수 : 2005년 4월 25일

·통 과 : 2005년 6월 30일

·교신저자 : 박경식, 대구시 중구 동산동 194, 동산의료원 소화기 내과(700-712)

E-mail : seenae99@dsmc.or.kr

* 이 논문의 요지는 대한소화기학회 2003년도 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

서 론

비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 비음주자에서 조직학적으로 간내 지방 축적을 특징으로 하는 질환으로 염증이나 섬유화가 없는 단순 지방증에서 광범위한 염증 반응이나 섬유화를 동반하는 비알콜성 지방간염(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 심한 경우 간경변에 이르기까지 다양한 경과를 보인다¹⁻⁶⁾. 임상 증상은 대부분 없거나 비특이적이며 서구에서는 10~24%의 유병률로 가장 흔한 간 질환으로 보고되고 있다¹⁻⁷⁾. NAFLD는 약물을 포함한 다양한 원인으로 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으나 비교적 흔한 연관 인자들로 비만, 제2형 당뇨병, 고지혈증 등이 알려져 있다^{1-6, 8-10)}. 국내에서도 생활양식의 변화와 더불어 이러한 질환들이 증가하면서 NAFLD의 발생 빈도도 증가하고 있을 것으로 추정되나 유병률 및 이와 연관된 인자들에 관하여 장기간 대규모 집단을 대상으로 시행한 보고는 아직 없다. 이에 저자들은 6년 동안 시행된 다수의 건강검진 수진자들을 대상으로 후향적으로 비알콜성 지방간의 유병률과 그 연관 인자들을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2003년 6월까지 계명대학교 동산의료원에서 시행된 건강검진에서 복부 초음파검사를 받았던 29,781명의 수진자를 대상으로 하였다. 2회 이상 검진을 받은 경우 가장 나중의 결과만 포함 시켰다. 또한 NAFLD로 최종 진단된 2,740명을 대상군으로 하고, HBsAg 양성자, anti-HCV 양성자, 알콜성 지방간, 이차성 지방간, 초음파검사상에서 간질환이 의심되거나 원인이 불확실한 경우 등 6,019명을 제외한 후 정상 간으로 최종 확인된 21,022명을 대조군으로 하여 각종 인자들을 비교하였다.

2. 방법

1) 상복부 초음파 검사

초음파 검사는 전 예에서 진단영상의학과 전문의에 의해 이루어졌으며 본원 진단영상의학과와 지방간 진단 지침에 따라 간의 음영 정도를 신장 피질 및 비장의 음영 정도와 비교하여 진단하였다.

2) 혈청학적 검사

HBsAg, anti-HBs 및 anti-HBc 등은 AxSYM (Abbott laboratories, Abbott Park, IL, USA) 기기를 사용하여 미소입자 효소 면역 측정법(microparticle enzyme immunoassay)으로 측정하였고, anti-HCV는 Coda (Bio-rad, San Francisco, CA, USA)기기를 사용하여 3세대 효소 결합 면역 흡착 측정법(enzyme linked immunosorbent assay)으로 측정하였으며 각종 생화학 검사는 Hitachi-747 (Hitachi, Nakashi, Japan)기기를 이용하여 AST 13~36 IU/L, ALT 5~44 IU/L, γ -glutamyltransferase (γ -GTP) 11~50 IU/L, cholesterol 120~220 mg/dL, triglyceride 40~160 mg/dL, HDL-cholesterol 55 mg/dL 이상, LDL-cholesterol 130 mg/dL 이하, 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA_{1c}) 5~9%를 참고치로 하여 분석하였다.

3) 연관 질환의 평가

체질량 지수(body mass index, BMI)가 25 kg/m² 이상인 경우 비만으로 평가하였으며 고혈압의 병력이 있거나 항고혈압제를 투약 중인 경우 또는 수축기 혈압 140 mmHg이거나 확장기 혈압 90 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 평가하였다. 당뇨병의 병력이 있거나 치료 중인 경우 또는 공복혈당 126 mg/dL 이상인 경우 당뇨병이 있는 것으로 평가하였다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 경우 참고치의 상한을 넘은 경우에 진단하였으며 HDL-cholesterol은 참고치의 하한 미만인 경우, LDL-cholesterol은 참고치의 상한을 초과하는 경우 이상으로 판단하였다.

4) NAFLD 진단

HBsAg 또는 anti-HCV가 양성이었던 경우 및 초음파 검사에서 기타 기질적 간질환이 있었던 경우를 제외한 후 상복부 초음파 검사에서 지방간 소견을 보인 전예에서 음주력, 위장관 절제술 혹은 기타 간질환의 과거력, 부신피질 호르몬, 여성 호르몬, 칼슘 통로 차단제, Methotrexate, Tetracycline, Amiodarone 등 간내 지방 축적을 유발 할 수 있는 약제들의 투약력을 배제하기 위해 전화 면접을 시도하였으며 수진 당시 특별한 과거력이나 투약력 없이 일주일에 40 g 이하의 음주를 하였던 경우를 NAFLD로 진단하였다.

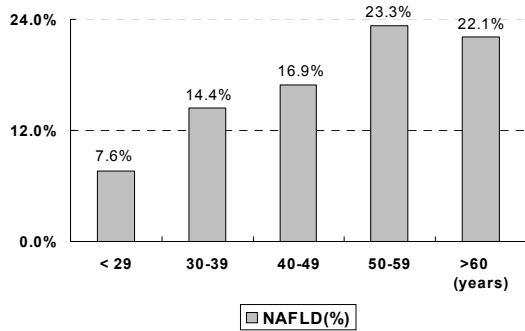


Figure 1. Prevalence of NAFLD according to age groups. Prevalence is higher in the groups of age over 50 years old. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease

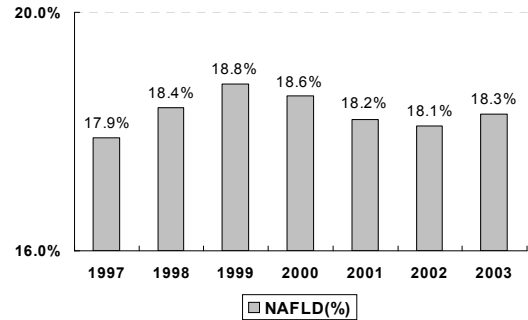


Figure 2. Prevalence of NAFLD according to examined year. The prevalence is not changing as times go on. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

3. 통계 처리

통계 처리는 Statistical Package for Social Science for Window TM release 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) 프로그램을 이용하였으며 연속 변수의 비교에는 Student *t*-test를 빈도 변수의 비교에는 Chi-square test를 이용하였고, NAFLD와 관련된 독립적 연관인자들의 분석에는 logistic regression analysis의 후진형 측차변수선택법(backward stepwise regression method)를 이용하였다. 모든 분석에서 *p* 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. NAFLD 유병률

전체 연구 대상자 29,781명 중 남자 16,301명(54.7%), 여자 13,480명(45.3%)이었으며 평균 연령은 46.8±11.5세였다. HBsAg이 1,682명(5.7%)에서 anti-HCV가 254명(0.9%)에서 양성이었으며 9명(0.03%)은 HBsAg 및 anti-HCV 모두 양성이었다. 21명(0.07%)은 상복부 초음파 검사에서 비정상 소견을 보여 제외되었다. 상기 질환 없이 초음파 검사에서 지방간이 진단된 경우가 6,793명(23.4%)이었다. 이 가운데 3,439명에서 전화 면접이 가능하였으며 2,740명(79.7%)에서 의미있는 음주력이 없어 NAFLD로 진단할 수 있었고, 699명(20.3%)에서 주당 40 g 이상의 음주력으로 알콜성 지방간질환(alcoholic fatty liver disease, AFLD)으로 진단할 수 있었다. 따라서 NAFLD 및 AFLD의 유병률을 각각 18.6% (23.4%×79.7%) 및 4.8% (23.4×20.3%)로 추정 할 수 있었다. 이

차성 및 약인성 지방간질환을 시사할만한 투약력이나 과거력이 있는 경우는 없었다.

같은 방법으로 추정한 연령별 NAFLD의 유병률은 20대 이하에서 7.6%, 30대 14.4%, 40대 16.9%, 50대 23.3%, 60대 이상에서 22.1%로 50대 이상에서 높았으며(그림 1) 연도별 유병률은 1997년 17.9%, 1998년 18.4%, 1999년 18.8%, 2000년 18.6%, 2001년 18.2%, 2002년 18.1%, 2003년 18.3%로 차이가 없었다(그림 2).

2. NAFLD군의 임상적 특성

NAFLD군(2,740명)의 평균 연령은 49.8±10.4세로 정상군의 46.2±11.7세보다 높았고($p<0.001$) 남자의 비율이 56.2%로 정상군(21,022명)의 50.6%보다 많았다($p<0.001$). NAFLD군에서 평균 체질량 지수가 25.7±2.6 kg/m²로 정상군의 22.8±2.7 kg/m²보다 높았고($p<0.001$) 비만(59.2% : 20.3%, $p<0.001$), 고혈압(31.8% : 17.8%, $p<0.001$), 당뇨(15.0% : 4.0%, $p<0.001$) 환자의 빈도도 높았다. NAFLD군에서 혈청 콜레스테롤(32.2% : 16.7%, $p<0.001$), 중성지방(50.3% : 22.4%, $p<0.001$), 고밀도 콜레스테롤(34.1% : 17.3%, $p<0.001$) 및 저밀도 콜레스테롤(38.8% : 24.5%, $p<0.001$) 대사 장애가 더 흔하였으며 AST (16.5% : 7.2%, $p<0.001$), ALT (23.0% : 6.6%, $p<0.001$) 등 간기능 이상도 더 흔히 관찰되었다(표 1).

3. NAFLD와 관련된 인자들

이분형 로지스틱 회귀분석을 이용한 다변량 분석 결과 고령(OR 1.015, $p<0.001$), 높은 체질량 지수(OR 1.378,

Table 1. Univariate comparison between NAFLD group and control group

	NAFLD group (n=2,740)	Control group (n=21,022)	p-value
Age (years)	49.8±10.4	46.2±11.7	< 0.001
Gender (Male)	1,539 (56.2%)	10,632 (50.6%)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	25.7±2.6	22.8±2.7	< 0.001
Obesity	1,617 (59.2%)	4,254 (20.3%)	< 0.001
Hypertension	871 (31.8%)	3,740 (17.8%)	< 0.001
DM	410 (15.0%)	842 (4.0%)	< 0.001
Hypercholesterolemia	881 (32.2%)	3,521 (16.7%)	< 0.001
Hypertriglyceridemia	1,379 (50.3%)	4,694 (22.4%)	< 0.001
Decreased HDL	2,222 (81.1%)	13,018 (61.9%)	< 0.001
Increased LDL	1,063 (38.8%)	5,149 (24.5%)	< 0.001
Increased AST	451 (16.5%)	1,513 (7.2%)	< 0.001
Increased ALT	629 (23.0%)	1,382 (6.6%)	< 0.001

Statistics were analyzed by *t*-test and chi-square test.

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 2. Independent factors associated with nonalcoholic fatty liver disease

	<i>B</i>	<i>p</i> -value	OR (95% CI)
Age (years)	0.015	< 0.001	1.015 (1.011 ~ 1.019)
BMI (kg/m ²)	0.320	< 0.001	1.378 (1.355 ~ 1.401)
DM	1.082	< 0.001	2.950 (2.552 ~ 3.409)
Hypercholesterolemia	0.190	= 0.007	1.209 (1.054 ~ 1.387)
Hypertriglyceridemia	0.596	< 0.001	1.815 (1.647 ~ 1.999)
Increased LDL	0.211	= 0.001	1.236 (1.089 ~ 1.401)
Decreased HDL	0.495	< 0.001	1.640 (1.465 ~ 1.836)
Increased ALT	0.951	< 0.001	2.588 (2.296 ~ 2.917)

Statistics were analyzed by backward stepwise method in logistic regression analysis.

B, regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; ALT, alanine aminotransferase

$p<0.001$), 당뇨(OR 2.950, $p<0.001$), 고중성지방혈증 (OR 1.815, $p<0.001$), 고콜레스테롤혈증(OR 1.209, $p=0.007$), 혈청 저밀도콜레스테롤 이상(OR 1.236, $p=0.001$), 혈청 고밀도콜레스테롤 이상(OR 1.640, $p<0.001$), ALT 이상(OR 2.588, $p<0.001$) 등이 NAFLD의 존재와 독립적으로 유관한 인자들로 나타났다(표 2).

고 찰

NAFLD은 알콜성 지방간질환(alcoholic fatty liver disease, AFLD)을 초래할 만한 음주 경력이 없는 환자에서 조직학적으로 알콜에 의한 간 손상의 조직 소견과 유사한 소견을 보이는 경우를 말하며, 가성 알콜성 간질

환유사 알콜성 간질환, 지방성 간염, 당뇨병 간염, 비알콜성 Laënnec씨 병, 지방괴사 질환 등 여러 용어로 혼용되어 왔다¹¹⁾.

AFLD과의 감별 기준이 되는 음주량의 기준에 대한 공통된 견해는 아직 없다. 하루 20 g의 알콜 섭취가 간내 지방증을 유발한다는 보고가 있으며^{12, 13)} 남자에서는 하루 40 g, 여자에서는 하루 20 g 정도의 알콜 섭취로도 간독성이 유발된다는 보고가 있다^{19, 20)}. NAFLD에 관한 여러 연구들에서도 기준으로 삼은 알콜 섭취량은 차이가 있는데 1주일을 기준으로 알콜 섭취가 전혀 없는 경우만을 대상군에 포함시킨 연구들이 있는 반면²¹⁻²³⁾ 1주일에 140 g 이하의 알콜 섭취는 대상군에 포함시킨 연구

들도 있다^{19, 24)}. 최근의 연구들은 위와 같은 점들을 고려하여 1주일에 40 g 미만의 알콜 섭취는 간에 특별한 영향이 없다고 보고 대상군에 포함하는 경향이므로^{4, 10, 22, 25)} 이번 연구에서도 이 기준을 적용하였다.

NAFLD는 단순 지방증으로부터 지방증에 간세포의 염증과 섬유화를 동반하는 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)까지 다양한 임상양상을 보이며 간경변이나 간암 등 말기 간질환으로 진행할 수 있는 것으로 알려져 있는데^{6, 19, 20, 26)} NASH의 경우는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 원인 미상 간경변(cryptogenic cirrhosis)의 가장 흔한 원인으로 추정된다²⁰⁾. 따라서 최근 이 질환에 대한 관심 및 연구가 증가하고 있는 실정이다.

아직까지 NAFLD의 발병률이나 유병률이 정확히 밝혀져 있지는 않으나 복부 초음파 검사 또는 컴퓨터 단층촬영을 통해 조사한 연구들에서 NAFLD의 유병률이 16 ~ 23% 정도로 보고되고 있으며 교통사고 환자들의 부검을 통해 이루어진 연구들에서 NAFLD 20%, NASH 3% 정도의 유병률이 보고된 바 있고^{5, 6, 27, 28)} 미국과 서구에서는 간질환의 가장 흔한 원인 가운데 하나이다^{5, 6, 27)}. 국내의 경우 원인을 고려하지 않은 지방간질환의 유병률에 관한 과거 보고는 있으나 많은 수를 대상으로 시행된 NAFLD 자체의 유병률에 관한 연구는 드물며 최근 종합검진 수진자를 대상으로 하여 9.1%의 유병률이 보고된 바 있다⁸⁾. 이번 연구에서는 유병률이 18.6%로 추정되어 기존 서구의 보고와 유사하였으나 국내 보고와는 상당한 차이가 있었다. 지역간의 차이를 고려할 수 있으며 전화 면접에서 많은 대상들이 누락된 제한점이 있으나 이런 요인들로 설명하기에는 너무 차이가 크므로 추후 여러 지역의 대단위 연구가 필요하다. 성별 분포는 여성에서 더 많다는 보고가 있으나³⁾ 남녀간 차이가 없는 것으로도 알려져 있고⁵⁾, 남자에서 더 높은 유병률을 가진다는 보고도 있다⁶⁾. 이번 연구에서는 남자에서의 유병률이 좀 더 높은 것으로 나타났다. 연령은 50대에 많은 것으로 알려져 있으며^{3, 5, 6)} 이번 연구 결과도 이와 일치하였다.

복부 초음파 검사가 전 예에서 진단영상의학과 전문의에 의해 이루어졌으며 비교적 객관적인 진단지침에 따르는 하였으나 동일인에 의해 시행된 경우와는 관점의 차이가 있을 수 있고 또한 간조직 검사 없이 복부 초음파 검사만으로 지방간질환을 진단한 점은 이번 연

구의 제한점이라 여겨진다.

NAFLD의 발생 기전이 완전히 정립된 것은 아니지만 인슐린 저항성이 가장 중요한 기전으로 알려져 있다²⁹⁾. 즉 인슐린에 저항성을 가지는 지방세포나 근육세포에 의해 식후 당흡수가 제대로 이루어지지 못하면 혈중 인슐린, 당 및 유리지방산 농도가 지속적으로 증가하게 되고 간세포 내로의 유리지방산 이동이 증가함과 동시에 높아진 인슐린에 의해 간세포 내 유리지방산의 합성마저 증가하게 되어 간세포 내 지방증이 발생하게 된다. 따라서 NAFLD는 당뇨와 밀접한 연관이 있으며 이번 연구에서도 가장 중요한 연관 인자로 나타났다.

최근에는 NAFLD를 대사성 증후군의 한 형태로 생각하는 경향이 있다^{30, 31)}. 이번 연구에서도 참고치를 기준으로 판단하였을 때 비만, 고혈압, 당뇨, 고중성지방혈증, 저고밀도콜레스테롤혈증 가운데 세 가지 조건 이상을 만족하여 대사성 증후군으로 진단할 수 있는 경우가 NAFLD 군에서 47.2% (1,288/2,731)로 대조군의 13.0% (2,721/20,971)보다 월등히 높았으므로 두 질환 간 높은 관련성을 시사하였다.

NAFLD의 증상으로 드물게 피로감이나 우상복부의 불편감이 보고되고 있지만 대부분 무증상이고, AST와 ALT의 증가는 제한적이며 78%까지 정상수치를 보이는 것으로 알려져 있다^{6, 29)}. 이번 연구에서도 NAFLD군에서 AST와 ALT가 각각 83.5%와 77.0%에서 정상치를 보여 기존 보고와 유사한 결과를 보였다.

NAFLD와 관련된 독립적 연관 인자들의 경우 연령, 비만, 고지혈증, 당뇨, ALT 이상 등으로 기존 보고들과 유사한 결과를 보였다. 최근 서구화된 식습관, 영양 섭취 과잉, 주거 및 근로 환경의 변화에 의한 운동량 부족과 인구의 고령화 등으로 인하여 국내에서도 이러한 연관 인자들의 증가와 함께 서구와 비슷한 NAFLD의 임상양상을 보이는 것으로 생각된다. 따라서 국내에서도 앞으로 NAFLD는 임상적으로 가장 흔히 접할 간질환이 될 가능성이 많으며 이 질환은 간경변증이나 간암 등 말기 간질환으로 진행할 수 있는 질환이므로 이런 치명적인 결과를 예방하기 위해 연관 인자들의 철저한 예방 및 조절이 필요하겠다.

요 약

목적 : 비알콜성 지방간질환(NAFLD)은 서구에서 가장 흔한 간질환으로 비만, 고지혈증, 당뇨 등이 중요한

연관 인자들로 알려져 있으나. 국내에서는 아직 정확한 유병률이나 그 연관 인자들에 관한 대규모 연구가 드물다.

방법 : 1997년 1월부터 2003년 6월까지 계명대학교 동산의료원에서 시행된 건강검진에서 복부 초음파검사를 받았던 29,781명을 대상으로 전화 면담을 통하여 음주력, 투약력, 과거력 등을 확인하고, 후향적으로 임상적 특징과 생화학적 검사의 통계적 분석을 통해서 유병률과 연관 인자들을 확인하였다.

결과 : NAFLD 유병률은 18.6%로 추정되었고, 남자에서 높았으며 50대 이후의 고령군에서 높았다. 독립적 연관 인자들로는 연령, 비만도, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 혈청 고밀도콜레스테롤 저하, 혈청 저밀도 콜레스테롤 상승, 혈청 ALT 상승 등이 있었다. 전체적으로 기존 서구의 보고와 유사한 NAFLD의 양상을 보였다.

결론 : 국내에서도 앞으로 NAFLD은 임상적으로 가장 흔한 간질환이 될 가능성이 많으며 이 질환은 간경변증이나 간암 등 말기 간질환으로 진행이 가능하므로 이런 치명적인 결과를 예방하기 위해 연관 인자들의 철저한 예방 및 조절이 필요하다.

색인 단어 : 비알코올성 지방간, 유병률

REFERENCES

- 1) Felderman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. p. 1393, Philadelphia, Saunders, 2002
- 2) Schiff ER, Orrell MF, Maddrey WC. *Schiff's diseases of the liver*. 9th ed. p. 1261, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003
- 3) McCullough AJ. *Update on nonalcoholic fatty liver disease*. *J Clin Gastroenterol* 34:255-262, 2002
- 4) Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. *N Engl J Med* 346:1221-1231, 2002
- 5) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology* 37:1202-1219, 2003
- 6) Adams LA, Angulo P, Lindor KD. *Nonalcoholic fatty liver disease*. *CMAJ* 172:899-905, 2005
- 7) Alba LM, Lindor K. *Nonalcoholic fatty liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 17:977-986, 2003
- 8) 박승하, 김병익, 유태우, 김정옥, 조용균, 성인경, 박창영, 손정일, 전우규, 이원영, 김선우. 건강검진 수진자에서 비알코올성 지방간 및 간기능 장애: 인슐린 저항성과의 관계. *대한소화기학회지* 41:366-373, 2003
- 9) 박중원, 유병철. 비알코올성 지방간의 진행: 지질 과산화, 미토콘드리아 장애 및 싸이토키인의 역할. *대한소화기학회지* 38:1-8, 2001
- 10) Park KS, Lee YS, Park HW, Seo SH, Jang BG, Hwang JY, Cho KB, Hwang JS, Ahn SH, Kang YN, Kim GC. *Factors associated or related with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. *Korean J Intern Med* 19:19-26, 2004
- 11) Sheth SG, Gordon FD, Choper S. *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Ann Intern Med* 126:137-145, 1997
- 12) McCullough AJ, O'Connor JF. *Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol* 93:2022-2036, 1998
- 13) Coates RA, Halliday ML, Rankin JG, Feinman SV, Fisher MM. *Risk of fatty liver infiltration of cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption: a case-control study*. *Clin Invest Med* 9:26-32, 1986
- 14) Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G. *Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study*. *Hepatology* 23:1025-1029, 1996
- 15) Bird GL, Williams R. *Factors determining cirrhosis in alcoholic liver disease*. *Mol Aspects Med* 10:97-105, 1988
- 16) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. *Mayo Clin Proc* 55:434-438, 1980
- 17) Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. *Alcohollike liver disease in nonalcoholics: a clinical histological comparison with alcohol induced liver injury*. *Gastroenterology* 95:1056-1062, 1988
- 18) Lee RG. *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients*. *Hum Pathol* 20:594-598, 1989
- 19) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. *Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity*. *Gastroenterology* 116:1413-1419, 1999
- 20) Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. *Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case control study*. *Hepatology* 32:689-692, 2000
- 21) Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. *In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in nonalcoholic fatty liver diseases*. *J Hepatol* 37:56-62, 2002
- 22) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology* 30:1356-

- 1362, 1999
- 23) Dixon JB, Bhathal PS, O'brien PE. *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology* 121:91-100, 2001
- 24) Bacon BR, Farahvash MJ, Janny CG, Neuschwander-Tetri BA. *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology* 107:1103-1109, 1994
- 25) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty two patients for up to 21 years. Hepatology* 11:74-80, 1990
- 26) Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. *NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology* 36:1349-1354, 2002
- 27) Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. *Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol* 94:3010-3014, 1999
- 28) Wanless IR, Lentz JS. *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology* 12:1106-1110, 1990
- 29) Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzeto M. *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. Hepatology* 35:367-372, 2002
- 30) 김태현, 유권. 비만과 지방간질환. *대한내과학회지* 68: 347-349, 2005
- 31) 이인규. 한국성인에서의 NCEP-ATP III 기준을 적용한 대사증후군 유병률과 임상적 특징. *대한내과학회지* 68:350-353, 2005