

NONALCOHOLIC  
FATTY LIVER DISEASE  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

# 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 2021





목 차

1. 서론	5
1-1. 개정 취지	5
1-2. 대상 집단	6
1-3. 독자층	6
1-4. 개정위원 및 개정 경과, 기금에 관한 정보	6
1-5. 근거 수집을 위한 문헌 검색	8
1-6. 근거 수준과 권고 등급의 분류	8
1-7. 세부 주제 목록	9
1-8. 내외부 검토 및 승인과정	11
1-9. 가이드라인 공표 및 향후 재개정 계획	11
2. 정의	12
3. 역학	14
4. 진단	21
5. 치료	35
6. 소아청소년 비알코올 지방간질환	49
참고문헌	55
별첨	84
<부록> 체계적 문헌고찰	87



# 1.

# 서론

Korean Association for the Study of the Liver

## 1-1. 개정 취지

비알코올 지방간질환은 비만 및 당뇨병 인구의 증가와 함께 전 세계적으로 유병률이 급격하게 증가하고 있으며, 국내 유병률은 약 20-30% 정도로 추정된다. 서구화된 식생활과 생활습관, 운동 부족, 이로 인한 비만과 당뇨병의 증가를 고려한다면 비알코올 지방간질환의 유병률은 향후 더욱 증가하여 만성 간질환의 주요 원인이 될 것으로 예측된다. 비알코올 지방간질환은 간경변증이나 간세포암종과 같은 말기 간질환으로 진행할 수 있고, 심혈관질환 발생 위험이 높다.

비알코올 지방간질환 환자를 진료하는 의료진과 연구자에게 질환에 대한 이해를 높이고 진료와 관련된 실질적인 정보를 제공하고자 대한간학회에서 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인을 2013년에 제정하였으나 최근까지 축적된 연구 결과들을 바탕으로 개정의 필요성이 대두되었다. 이에 개정위원회는 국내외 연구 결과와 전문가 의견을 종합하여 개정 가이드라인을 발간하였다. 그러나 아직까지는 명확한 근거가 불충분하고 현재 진행되고 있는 연구가 많아 의학지식의 발전에 따라 추후 지속적인 보완과 개정이 필요하다.

\* 개정 가이드라인은 비알코올 지방간질환의 진료, 연구, 교육에 참고가 되도록 현재까지의 의학적 근거들을 전문가들이 검토한 후 근거 중심의 의견을 정리한 것이다. 그러나 권고사항이 반드시 따라야 할 절대적인 표준치료를 의미하는 것은 아니며 개별 환자의 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 가이드라인은 대한간학회에서 개정하였으며 학회의 허락 없이 수정, 변형, 전제될 수 없다.

## 1-2. 대상 집단

유익한 음주, 약인성, 바이러스 감염 등과 같은 이차적 원인에 의한 간질환이 없으면서 임상적 소견이나 혈청학적, 영상학적, 병리학적 검사에 의해 진단된 비알코올 지방간질환 환자가 가이드라인의 주된 대상이다. 아울러 성인과 구별되는 특징을 가진 소아청소년에서의 비알코올 지방간질환도 가이드라인의 대상으로 포함하였다.

## 1-3. 독자층

개정 가이드라인은 비알코올 지방간질환 환자를 진료하는 의료진과 연구자에게 유용한 임상 정보를 제공하고자 하였다. 또한 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

## 1-4. 개정위원 및 개정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 16인, 병리과 전문의 1인, 영상의학과 전문의 1인 및 소아청소년과 전문의 2인으로 구성되었으며 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다. 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 작성을 담당하였으며 개정 경과는 표 1과 같고, 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 1과 같다.

표 1. 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 개정 경과

2020년 6월 29일	대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 개정위원회 구성 및 1차 개정위원회 전체회의 - 가이드라인 개정 개발 계획 수립, 진료지침의 소주제 선정 - 개정위원회 위원장: 조용균 (성균관대 내과) - 개정위원회 간사: 김승업 (연세의대 내과) - 개정위원회 위원: 강성희 (연세원주대 내과)      고 흥 (연세의대 소아청소년과) 김문영 (연세원주대 내과)      김상균 (순천향의대 내과) 김 원 (서울의대 내과)      김혜령 (서울의대 병리과) 송도선 (가톨릭의대 내과)      안상봉 (울지의대 내과) 유정주 (순천향의대 내과)      이진우 (인하의대 내과) 이태희 (건양의대 내과)      이혜원 (연세의대 내과) 장병국 (계명의대 내과)      전대원 (한양의대 내과) 정수진 (차의과대 소아청소년과)      정승원 (순천향의대 내과) 조유리 (국립암센터 내과)      최준일 (가톨릭의대 영상학과)
2020년 10월 10일	2차 개정위원회 전체회의 - 근거의 검색, 본문 합의안 도출 (치료와 소아청소년 부분)
2020년 10월 17일	3차 개정위원회 전체회의 - 근거의 검색, 본문 합의안 도출 (정의, 역학과 진단 부분)
2020년 10월 31일	4차 개정위원회 전체회의 - 본문 합의안 도출, 권고안 작성
2020년 11월 25일	5차 개정위원회 전체회의 - 본문 합의안 도출, 권고안 작성 및 감수 (서론, 정의와 진단 부분)
2020년 11월 28일	6차 개정위원회 전체회의 - 본문 합의안 도출, 권고안 작성 및 감수 (역학, 치료와 소아청소년 부분)
2020년 12월 19일	7차 개정위원회 전체회의 - 본문 합의안 도출, 권고안 작성, 권고 등급 결정 (전체)
2021년 1월 13일	대한간학회 자문위원회 개최 - 자문위원회 위원: 이관식 (연세의대 내과)      김동준 (한림의대 내과) 손주현 (한양의대 내과)      이한주 (울산의대 내과) 고재성 (서울의대 소아청소년과)      김영석 (순천향의대 내과) 박상훈 (한림의대 내과)      배시현 (가톨릭의대 내과) 김윤준 (서울의대 내과)      김형준 (중앙의대 내과) 김지훈 (고려의대 내과)
2021년 1월 30일	8차 개정위원회 전체회의
2021년 2월 17일	대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 공청회
2021년 3월 12일	대한간학회 이사회 승인
2021년 4월 19일	대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 발행
2021년 5월 15일	대한간학회 춘계학술대회 진료 가이드라인 발표
2021년 7월	Clinical and Molecular Hepatology 게재 예정

## 1-5. 근거 수집을 위한 문헌 검색

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘nonalcoholic fatty liver disease’, ‘nonalcoholic fatty liver’, ‘nonalcoholic steatohepatitis’, ‘fatty liver’, ‘hepatic steatosis’, ‘steatohepatitis’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

## 1-6. 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 수정된 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 체계에 의하여 분류하였다(표 2). 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구

표 2. GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) 체계

Criteria		
Quality of Evidence		
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain.	C
Strength of Recommendation		
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.	1
Weak	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption.	2



는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다.

권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 근거 연구의 근거 수준 자체와 연구 결과의 임상적 파급 효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 1) 강한 권고(strong recommendation), 2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고란 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

## 1-7. 세부 주제 목록

개정위원회에서는 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 개정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 정의와 분류는?
2. 발생률과 유병률은?
3. 자연 경과는?
4. 사망 원인은?
5. 위험인자는?
6. 동반질환은?

7. 선별검사 대상과 방법은?
8. 지방증 진단을 위한 비침습적 검사는?
9. 지방간염 진단을 위한 비침습적 검사는?
10. 간섬유화 진단을 위한 비침습적 검사는?
11. 진행된 간섬유화를 감별하기 위한 검사는?
12. 간 조직검사의 적응증은?
13. 병리학적 진단기준은?
14. 간세포암종의 감시검사가 필요한가?
15. 간세포암종을 예방하는 방법은?
16. 관리 및 치료가 필요한 대상과 목표는?
17. 생활습관 교정 방법은?
18. 중등도 이하의 음주가 미치는 영향은?
19. 사용 가능한 약제의 종류, 적응증, 효과, 부작용은?
20. 비만대사 수술의 적응증은?
21. 간이식의 적응증과 치료 후 관리는?

### 소아청소년 비알코올 지방간질환

1. 유병률은?
2. 예후는?
3. 위험인자와 동반된 유전질환은?
4. 가족력 및 유전적 소인과의 연관성은?
5. 선별검사 대상과 방법은?
6. 진단 방법은?
7. 치료 대상과 방법은?

## 1-8. 내외부 검토 및 승인과정

각 위원이 작성한 원고안은 개정위원회의 회의를 통해 검토-승인되었다. 원고는 내용의 충실성분 아니라 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 11명으로 구성된 자문위원회 및 전문가, 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정보완을 하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

## 1-9. 가이드라인 공표 및 향후 재개정 계획

대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인은 2021년 5월 15일 대한간학회 춘계학술대회(The Liver Week 2021)에서 공표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<http://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 새로운 의학적인 근거가 축적되면 대한간학회는 가이드라인을 개정할 계획이다.

## 2.

## 정의

Korean Association for the Study of the Liver

### 2-1. 정의와 분류는?

비알코올 지방간질환은 유의한 음주, 약인성, 바이러스 간염 등과 같은 이차적 원인에 의한 간질환이 없으면서 임상적 소견이나 생화학적, 영상학적, 병리학적 검사에 합당한 소견이 있는 질환으로 정의된다. 비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간, 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간질환 연관 간경변증을 포괄하는 진단명이다(표 3). 유의한 음주의 상한선은 일일 10-40 g (순 알코올량)으로 연구마다 다양하게 정의되어 사용되었기 때문에 명확한 기준을 제시하기 어렵다. 유럽 진료 가이드라인 권고안은 유의한 음주를 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g 이상인 경우로 정의하였다.<sup>1</sup> 현재까지 간 손상을 일으키는 알코올의 상한 용량에 대해서는 인종 간 차이가 보고된 바 없고, 향후 연구 결과의 국제

표 3. 용어 정의

용어	설명
비알코올 지방간질환	비알코올 지방간, 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간질환 연관 간경변증까지 전체 질환을 포괄하는 질환군 간 내 지방침착(지방증)은 간 조직검사서 5% 이상의 간세포에 지방이 침착된 경우로 정의됨
비알코올 지방간(단순 지방간)	간 내 지방침착을 보이지만 간세포 손상(풍선변성) 및 섬유화가 없는 경우
비알코올 지방간염	간 내 지방침착을 보이면서 간세포 손상(풍선변성)을 동반한 염증소견이 있는 경우. 섬유화를 동반하기도 함
비알코올 지방간질환 연관 간경변증	비알코올 지방간이나 지방간염이 동반된 간경변증, 혹은 과거 조직학적으로 증명된 비알코올 지방간, 지방간염 환자에서 발생한 간경변증

적인 비교를 위해서 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인에서는 앞서 언급된 유의한 음주의 정의를 사용하기로 하였다.

비알코올 지방간질환이라는 용어는 1986년 처음 제안되었는데<sup>2</sup> 질병의 원인과 기전에 대한 새로운 지식과 정보가 축적되면서 이 용어가 질환의 이질적인 특성과 다양한 질병의 경과를 반영하지 못하며 실제로 음주를 완전히 배제하는 것이 어렵고, 음주가 비알코올 지방간질환 환자에게 미치는 영향에 대해서 다양한 연구 결과가 있어, 이에 따른 제한점을 보완하고자 대사(이상)관련 지방간질환 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)이라는 새로운 용어가 최근에 제안되었다.<sup>3</sup> 대사 관련 지방간질환은 지방증과 함께 과체중/비만, 당뇨병, 대사 이상이 있는 경우 진단할 수 있으며 이 용어의 타당성에 대해서는 추후 연구 결과가 더 필요하다.



# 3.

## 역학

Korean Association for the Study of the Liver

### 3-1. 발생률과 유병률은?

#### 3-1-1. 발생률

국내에서 2007년 5,237명의 남성에서 4년 이상 추적 시 비알코올 지방간질환의 발생률이 1,000명당 연간 74.1명임이 처음으로 보고되었다.<sup>4</sup> 건강검진 수진자에서 복부초음파 검사로 진단된 비알코올 지방간질환 발생률은 1,000명당 연간 약 48.2명(범위, 13.4-77.7명)이었다.<sup>5-11</sup> Hepatic steatosis index (HSI)로 진단한 경우 1,000명당 연간 21.1명의 발생률을 보였다.<sup>12</sup> 아시아 지역의 메타분석에 따르면 한국에서의 발생률은 1,000명당 연간 45.1명이었다.<sup>13,14</sup>

#### 3-1-2. 유병률

비알코올 지방간질환의 유병률은 연구 대상, 정의, 진단 방법에 따라 다양하다. 2002년 건강검진 수진자 1,074명을 복부초음파 검사로 진단한 유병률은 48.6%였다.<sup>15</sup> 서울과 경기 지역의 건강검진 수진자 141,610명에서 복부초음파 검사로 진단한 유병률은 25.2% (남자 34.4%, 여자 12.2%)였고,<sup>16</sup> 연구에 따라 21-44%의 다양한 유병률을 보였다.<sup>17-23</sup> 메타분석에서 복부초음파 검사로 진단한 국내 유병률은 32.9%였다.<sup>13</sup>

Fatty liver index (FLI)로 진단한 유병률은 12.6-16.1%였고,<sup>22,24</sup> 간섬유화스캔(transient elastography)으로 진단한 유병률은 42.9%였다.<sup>25</sup> 국내 생체 간 공여자 589명의 간 조직검사로 진단한 유병률은 51%였다.<sup>26</sup>

### 3-1-3. 정상체중/비비만체중 비알코올 지방간질환(lean/non-obese NAFLD)

정상체중(body mass index [BMI; kg/m<sup>2</sup>]: 동양인 23 kg/m<sup>2</sup> 미만, 서양인 25 kg/m<sup>2</sup> 미만)과 비비만체중(非肥滿, non-obese; BMI: 동양인 25 kg/m<sup>2</sup> 미만, 서양인 30 kg/m<sup>2</sup> 미만)에서도 비알코올 지방간질환이 동반될 수 있으나 국내의 발생률에 대한 자료는 제한적이다. 2004년 BMI가 18.5 kg/m<sup>2</sup> 이상, 25 kg/m<sup>2</sup> 미만인 국내 건강검진 수진자 460명 중에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 16.1%였다.<sup>27</sup> 여러 국내 연구에서 비비만 인구의 비알코올 지방간질환의 유병률은 평균 18.8% (12.4-27.1%)였다.<sup>28-34</sup>

#### 요약

1. 국내 비알코올 지방간질환의 발생률은 1,000명당 연간 약 45명이다.
2. 국내 비알코올 지방간질환의 유병률은 약 30%이다.
3. 국내 비비만 인구의 비알코올 지방간질환의 유병률은 약 19%이다.

## 3-2. 자연 경과와 사망 원인

### 3-2-1. 자연 경과는?

비알코올 지방간질환의 자연 경과는 반복적인 간 조직검사를 통해서만 확인이 가능하기 때문에 소규모 연구에서만 보고되었다. 비알코올 지방간염의 발생률은 3-6.6년의 추적 기간 동안 8.5-64%까지 다양하게 보고되었는데, 이러한 발생률의 차이는 작은 환자수와 다양한 추적 기간, 비알코올 지방간염 진단기준의 차이에서 비롯되는 것으로 보인다.<sup>35-37</sup>

비알코올 지방간과 비알코올 지방간염을 비교한 메타분석에서 간섬유화가 1단계 이상 진행된 환자는 각각 39.1%와 34.5%로 비슷하였으나, 1단계 이상 진행되는 데 걸리는 시간은 각각 14.3년, 7.1년으로 비알코올 지방간염에서 더 빠른 진행을 보였다.<sup>38</sup>

비알코올 지방간염 환자를 추적 관찰한 코호트 연구에서 간경변증으로 진행되는 비율은 인종 및 지역별로 다양하며, 평균적으로 8년간 약 21-26% 정도의 환자들이 간경변증으로 진행하였다.<sup>39,40</sup> 간이식 대기자를 대상으로 한 미국 연구에서 10년 전에 비해 비알코올 지방간질환에 의한 말기 간질환 환자가 3배 정도 증가하였으며 두 번째로 많은 원인을 차지하고 있다.<sup>41</sup>

비알코올 지방간질환에 의한 간세포암종은 최근 빠르게 증가하는 추세이며, 미국 연구에서는 전체 간세포암종의 원인 중 세 번째를 차지하고 있고, 연간 9%씩 더 증가할 것으로 예측된다.<sup>42,43</sup> 이는 비알코올 지방간질환의 위험인자인 비만 등의 유병률이 빠르게 증가하기 때문으로 해석된다. 비알코올 지방간질환은 진행된 섬유화나 간경변증이 동반되지 않은 상태에서 발생하는 간세포암종의 빈도가 다른 간질환에 비해 높다.<sup>44-46</sup>

### 3-2-2. 사망 원인은?

미국 인구동태통계국(National Vital Statistics System)의 자료에 따르면 비알코올 지방간질환 환자의 사망률이 최근 10년간 증가하였다.<sup>47</sup> 메타분석에서 비알코올 지방간질환을 가진 환자는 일반인에 비해 1.6배 사망률이 높았다.<sup>48</sup> 주요 사망 원인은 심혈관질환, 악성종양, 간질환이었으며 지방간염이 있을 경우 간질환 관련 사망이 증가하였다.<sup>48-50</sup> 여러 코호트 연구에서 비알코올 지방간질환 환자의 예후는 간섬유화 정도와 가장 밀접한 연관이 있었다.<sup>51,52</sup> 조직검사를 기반으로 한 대규모 코호트 연구에서 정상 대조군에 비해 비알코올 지방간은 1.7배, 간섬유화를 동반하지 않은 지방간염은 2.1배, 간섬유화를 동반한 경우 2.4배, 간경변증은 3.8배로, 간섬유화의 증가에 따라 사망률이 증가하였다.<sup>53</sup>



### 요약

1. 비알코올 지방간에 비해 비알코올 지방간염에서는 간섬유화가 빠르게 진행할 수 있다.
2. 비알코올 지방간질환 연관 간경변증과 간세포암종의 발생이 증가하고 있으며, 간세포 암종의 발생은 간경변증이 없는 상태에서도 발생할 수 있다.
3. 비알코올 지방간질환의 주된 사망 원인은 심혈관질환, 악성종양, 간질환 등이며, 지방간염, 간섬유화를 동반하면 간질환 관련 사망률이 증가한다.

### 3-3. 위험인자는?

비알코올 지방간질환은 비만, 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등과 밀접한 연관성을 보인다(그림 1). 비만은 비알코올 지방간질환의 잘 알려진 위험인자이며, 비알코올 지방간질환의 유병률은 BMI와 비례하여 증가한다.<sup>54</sup> 비만대사 수술을 받은 비만 환자에서 비알코올 지방간 및 지방간염, 유의한 간섬유화의 유병률은 각각 61-91%, 30-37%, 29.3%로 나타났다.<sup>55,56</sup> 복부비만, 공복혈당장애, 고중성지방혈증, 저고밀도콜레스테롤혈증, 고혈압으로 구성된 대사증후군은 비만과 마찬가지로 비알코올 지방간질환의 주요한 위험인자이며, 대사증후군이 동반된 경우, 비알코올 지방간질환의 유병률은 50%였다.<sup>57,58</sup> 당뇨병 환자에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 60-75%까지로 높았다.<sup>14</sup> 다른 위험인자인 이상지질혈증을 동반한 환자에서는 비알코올 지방간질환의 유병률이 50%였다.<sup>59,60</sup>

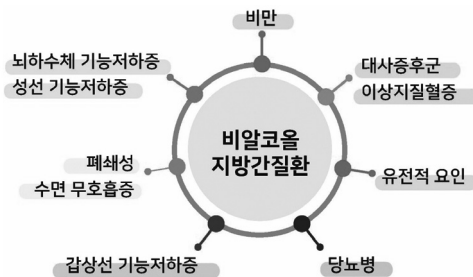


그림 1. 비알코올 지방간질환 발생의 위험인자

갑상선 기능저하증이 동반되어 있을 경우 비알코올 지방간질환의 유병률이 1.6배 증가하며,<sup>61</sup> 다낭성 난소 증후군이 있을 경우 발생률이 약 2.2배로 높아진다.<sup>62</sup> 이외에, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea),<sup>63</sup> 뇌하수체 기능저하증(hypopituitarism),<sup>64</sup> 성선 기능저하증(hypogonadism),<sup>65</sup> 췌십이지장 절제술(pancreatoduodenal resection),<sup>66</sup> 건선(psoriasis)<sup>67</sup> 등이 비알코올 지방간질환의 발생을 높인다.

신체활동의 감소 및 근감소증은 비알코올 지방간질환의 위험도를 증가시킨다.<sup>68,69</sup> 신체활동이 저하된 군에서는 비알코올 지방간의 유병률 및 발생률이 증가한다.<sup>70-72</sup> 근감소증이 있을 경우, 비만이나 대사증후군 유무와 상관없이 비알코올 지방간질환 위험도가 약 4배까지 증가한다.<sup>68,69</sup> 비알코올 지방간질환에서 근감소증이 동반되면, 진행된 간섬유화의 위험도가 1.8배 증가한다.<sup>69</sup>

유전적 요인은 비알코올 지방간질환 발생에 주요한 역할을 한다. 대표적으로 patatin-like phospholipase domain-containing 3 (*PNPLA3*)와 transmembrane 6 superfamily, member 2 (*TM6SF2*) 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)은 질환의 발생 및 진행에 영향을 미친다. 국내에서 *PNPLA3*와 sorting and assembly machinery component 50 (*SAMM50*)이 비알코올 지방간질환의 유병률 및 중증도와 연관이 있었다.<sup>73</sup>

#### 요약

1. 비알코올 지방간질환의 주요 위험인자로는 비만, 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등이 있다.

### 3-4. 동반질환은?

비알코올 지방간질환은 전신적인 대사질환과 밀접한 상호관계가 있으며,<sup>74</sup> 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군, 만성 콩팥병, 악성종양을 포함한 다양한 간 외 질환의 발생에 독립적인 위험인자이다.<sup>75-77</sup>

### 3-4-1. 심혈관질환

2000년대 덴마크에서 1,804명의 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서 심혈관질환으로 인한 사망률이 정상 대조군에 비해 높았으며,<sup>50</sup> 이후의 여러 코호트 연구에서도 비알코올 지방간질환이 독립적으로 심혈관질환 발생에 영향을 주었다.<sup>78,79</sup> 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자들을 평균 26.4년간 추적 관찰한 연구에서 정상 대조군에 비해 사망률이 1.3배, 심혈관질환의 위험이 1.6배 증가하였고, 이는 간섬유화의 정도와 연관이 있었으며,<sup>78</sup> 조직학적 혹은 영상학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 한 메타분석에서도 정상 대조군에 비해 심혈관질환의 발생 위험이 약 1.6배 증가하였다. NAFLD fibrosis score (NFS) 또는 간 조직검사에서 진행된 간섬유화가 동반된 경우 심혈관질환의 발생 위험이 증가하였다.<sup>80</sup> 국내 연구에 따르면 비알코올 지방간질환은 심혈관질환의 직접적인 원인이 되는 관상동맥의 석회화와 죽상경화증의 발생과도 독립적인 연관성이 있었다.<sup>18,81</sup>

### 3-4-2. 제2형 당뇨병

당뇨병과 비알코올 지방간질환은 발생에 서로 영향을 미친다.<sup>82</sup> 국내 연구에 따르면 간섬유화 정도에 따라 비알코올 지방간질환 환자들의 당뇨병 유병률과 발생률이 증가하였다.<sup>17</sup> 국내의 메타분석에서 비알코올 지방간질환 환자의 당뇨병 유병률은 14.2%로 대조군의 5.2%보다 높았다.<sup>83</sup> 국외의 메타분석에서도 당뇨병의 발생이 약 2.2배 증가하였다.<sup>84</sup>

### 3-4-3. 대사증후군

대사증후군은 비알코올 지방간질환 발생의 주요한 위험인자인 동시에 흔한 동반질환이다. 46,874명 남자를 대상으로 한 국내 전향적 코호트 연구에서 복부초음파로 진단된 경증 및 중등도 비알코올 지방간질환 환자에서 대사증후군의 발생 위험이 대조군에 비해 각각 1.5배, 2배 높았고,<sup>85</sup> 국내 메타분석에 따르면, 대사증후군의 발생률은 비알코올 지방간질환 환자에서 40.7%로 대조군 11.2%보다 높았다.<sup>83</sup>

### 3-4-4. 만성 콩팥병

만성 콩팥병과 비알코올 지방간질환은 당뇨병, 고혈압 등의 위험인자를 공유하고 있어서,<sup>86</sup> 비알코올 지방간질환 환자에서 만성 콩팥병 질환의 빈도가 증가한다.<sup>87-89</sup> 약 63,000명을 대상으로 한 메타분석에서도 대조군에 비해 만성 콩팥병의 유병률은 2.1배, 발생률은 1.7배가 증가하였으며, 비알코올 지방간보다 지방간염에서 만성 콩팥병의 유병률은 2.5배, 발생률은 2.1배 높았다.<sup>90</sup> 국내 코호트 연구에서도 비알코올 지방간질환 환자에서 대조군에 비해 만성 콩팥병의 발생 위험이 1.2배 높았고, 이는 간섬유화의 정도에 따라 증가하였다.<sup>91</sup>

### 3-4-5. 기타 질환

부정맥, 골다공증, 대장 선종, 대장암 및 유방암 등이 비알코올 지방간질환 환자에서 발생이 증가한다고 알려져 있으나<sup>92-94</sup> 명확한 연관성을 확인하기 위해서는 더 많은 후속 연구가 필요하다.

#### 요약

1. 비알코올 지방간질환은 심혈관질환, 당뇨병, 대사증후군, 만성 콩팥병, 악성종양을 포함한 다양한 간 외 질환이 흔히 동반된다.

# 4.

# 진 단

Korean Association for the Study of the Liver

## 4-1. 선별검사 대상과 방법은?

지속적인 간효소수치 이상을 보이는 경우 비알코올 지방간질환에 대한 선별검사를 고려해야 한다. 당뇨병 환자에서 선별검사가 비용 효과적임이 증명되어,<sup>95</sup> 간효소수치와 상관없이 당뇨병 환자에서 비알코올 지방간질환 선별검사를 시행한다. 또한, 인슐린 저항성과 밀접한 연관이 있는 대사증후군, 비만 및 그 외의 위험인자를 가지는 경우 선별검사를 시행할 수 있다.<sup>17,96</sup>

선별검사를 위해 복부초음파 검사가 일차적으로 사용되며, 복부초음파 검사를 통해 비알코올 지방간질환이 의심되는 경우 추가적인 검사(computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MRI], 혈청검사, 간섬유화 스캔 등)를 시행할 수 있다.

### 권 고 사 항

1. 지속적 간효소수치 상승이 있거나, 당뇨병이 있는 경우 비알코올 지방간질환 선별검사를 시행한다. (A1)
2. 대사증후군, 비만, 비알코올 지방간질환 발생 위험인자가 있는 경우 선별검사를 시행할 수 있다. (B1)
3. 선별검사를 위해 복부초음파 검사를 일차적으로 시행할 수 있다. (B1)

## 4-2. 비침습적 검사

비알코올 지방간질환은 조직소견에 따라 예후의 차이가 있기 때문에 지방증 및 섬유화를 진단하고 변화를 확인하는 것은 중요하다. 현재까지 간 실질의 염증, 지방증, 섬유화를 진단하는 표준검사는 간 조직검사이다. 그러나 고비용, 침습성, 합병증 발생의 위험, 주관적 판단에 의한 판독의 오차 가능성, 채취된 작은 조직으로 인한 표본오차 등의 문제점이 있어,<sup>97,98</sup> 임상에서는 복부초음파 검사를 비롯한 영상학적 검사와 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널 등 비침습적 검사가 흔하게 사용된다.

### 4-2-1. 지방증 진단을 위한 비침습적 검사는?

#### 1) 영상학적 검사

복부초음파 검사는 간효소수치의 이상을 보이는 무증상 환자들의 선별검사에서 이용된다. 하지만 해석이 주관적이며, 비만한 대상자에서 검사가 어렵고, 간 내 지방량이 30% 미만인 경우 민감도가 낮으며, 비알코올 지방간염을 구별해 내기는 어렵다.<sup>99-101</sup> MR spectroscopy (MRS)로 진단된 지방증을 기준으로 비조영 증강 CT, MRI와의 지방증 진단능 비교 연구에서 복부초음파 검사는 상대적으로 진단능이 낮았다.<sup>102</sup> 그러나 중등도 이상의 지방증 진단은 신뢰할 수 있으며, 지방증 외에 간담도계의 해부학적 이상을 평가할 수 있고, 접근성이 높아 선별검사로 적절하다.

Controlled attenuation parameter (CAP)는 섬유화를 측정하는 간섬유화 스캔에 함께 설치되어 있으며, 지방증에 의한 초음파의 감쇄를 정량화하는 방식으로 간 내 지방량을 비교적 정확히 진단한다.<sup>103,104</sup> 건강검진 수진자를 대상으로 한 국내 연구에 따르면, CAP의 정상 범주는 156-287 dB/m였고,<sup>105</sup> 생체 간 이식 공여자가 대상인 국내 연구에 따르면, 중등도 지방증에 대한 CAP의 진단능은 area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0.88 (민감도 83.3%, 특이도 81.6%)이었으며, cutoff는 276 dB/m였다.<sup>106</sup> 비알코올 지방간질환을 포함한 만성 간질환 환자가 대상인 국내 연구에서 경증, 중등도, 중증

지방증의 CAP의 진단능은 각각 AUC 0.885, 0.894, 0.800이었고 cutoff값은 각각 250 dB/m, 299 dB/m, 327 dB/m였다.<sup>107</sup> 메타분석에서는 경증, 중등도, 중증 지방증의 CAP 진단능은 각각 AUC 0.96, 0.82, 0.70이었다.<sup>108</sup> CAP은 지방증의 지속적인 모니터링에 이용될 수 있으며 간섬유화스캔과 동시에 시행되므로 지방증과 간섬유화를 동시에 진단할 수 있다.<sup>109-111</sup> 그 외 초음파 영상에서 간 실질의 에코를 영상 기반으로 분석하는 정량적 초음파와 초음파 에너지 감쇄를 측정하는 연구 등이 있다.<sup>112,113</sup>

CT에서 지방증은 저감쇄(low attenuation)로 나타나며 이를 이용해 정량화할 수 있다. 관류량에 영향을 받는 조영증강 CT보다 비조영증강 CT가 주로 이용되며, 비장과 간의 감쇄를 비교하는 방법이 이용된다. CT를 이용하는 경우 중등도 이상의 지방증 진단 특이도는 매우 높으나 민감도 및 양성예측도는 낮았으며, 경증의 지방증 진단능은 부족하다.<sup>101,114,115</sup> 간 실질의 CT 감쇄 값이 48 Hounsfield unit 이하일 경우 중등도 혹은 중증 지방증 진단 특이도는 100%, 민감도는 53.8%였다.<sup>115</sup> 그러나 CT는 방사선 위해의 문제가 있으며, 철이나 구리, 글리코겐, 아미오다론 등의 침착이 있는 경우 정확한 측정이 어렵다.<sup>116,117</sup> 이중에너지 CT (dual energy CT)는 두 가지 다른 관전압을 이용하여 영상을 획득하며 각 조직의 감쇄가 각각의 관전압에서 다른 점을 이용하여 조직의 구성 성분을 분리해내는 방법으로, 지방증의 정량화에 이용할 수 있다.<sup>102</sup>

MRI는 적은 양의 지방증 진단에 복부초음파 검사보다 우월하며, 비알코올 지방간질환을 진단하기 위한 영상기법 중 가장 정확한 방법이다. 디슨 기법(Dixon technique)을 이용한 정성적인 지방증 강조영상 외에 정량화를 위한 MRI 기법은 MRS와 MRI proton density fat fraction (MRI-PDFF)으로 나눌 수 있다.<sup>118</sup> MRS는 중성지방의 acryl group의 양성자 신호를 직접적으로 측정할 수 있으며 조직학적 소견과 매우 높은 상관관계를 보이며 민감도가 매우 높다.<sup>119,120</sup> MRI-PDFF는 자기장 내에서 물과 지방의 양성자의 세차운동(precession)의 차이를 이용하는 방법으로, MRI-PDFF를 이용하는 경우 전체 간의 지방침착 mapping이 가능하여 간 내에 원하는 부위의 지방증 추적 정도를 진단할 수 있다. MRI-PDFF는 다양한 장비에서 시행된 연구에서 조직소견과의 일치도가 매우 높으며,

67% 이상의 중증 지방증 진단의 경우 AUC가 0.95로 매우 정확하다.<sup>121,122</sup> 메타 분석에 의하면 경증 이상의 지방증 진단능은 AUC 0.98, 중등도 이상의 지방증 진단능은 AUC 0.91, 중증의 지방증 진단능은 AUC 0.90이었다.<sup>123</sup> CAP와 비교한 전향 연구에서도 MRI-PDFF의 지방증 진단능이 우월하였다.<sup>124</sup> MRS나 MRI-PDFF는 철 침착이나 섬유화 등의 영향을 배제할 수 있어 매우 정확한 지방증 진단이 가능하다.<sup>125</sup> 하지만 MRI를 이용한 지방증 진단이 폭넓게 이용되기 위해서는 고비용 등으로 인한 접근성의 문제점을 극복해야 한다.

## 2) 혈청학적 검사 패널

영상학적인 검사 이외에, 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 지방증을 진단하고 정도를 예측할 수 있다(표 4). 이러한 패널들은 나이나 성별 등의 임상적 정보와 혈청학적인 검사 결과를 이용하여 계산한다. 복부초음파 검사처럼 직접적으로 진단하는 것이 아니므로 지방증을 정확하게 진단할 수는 없지만, 지방증의 존재를 의심하여 진단을 위한 추가검사 진행 여부 결정에 도움을 줄 수 있다. 대규모의 연구는 고비용의 복부초음파 검사 대신 이러한 비침습적 지방증 예측 패널을 사용하기도 한다.

표 4. 지방증 예측 패널들

패널	계산법	Cutoff	지방증 진단 방법	국내 검증 여부
Fatty liver index (FLI) <sup>126</sup>	$= \left( \frac{e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745}} \right) \times 100$	$\geq 60$ , $< 30$	복부초음파	예
NAFLD liver fat score (NLFS) <sup>129</sup>	$= -2.89 + 1.18 \times \text{metabolic syndrome (yes=1/no=0)} + 0.45 \times \text{diabetes (yes=2/no=0)} + 0.15 \times \text{(fasting insulin, } \mu\text{U/L)} + 0.04 \times \text{AST} + 0.94 \times \text{AST/ALT ratio}$	$> -0.64$	MRS	예
Hepatic steatosis index (HSI) <sup>131</sup>	$= 8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI (+2, if diabetes; +2, if female)}$	$\geq 36$ , $< 30$	복부초음파	예

BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; MRS, magnetic resonance spectroscopy.



Fatty liver index (FLI)는 이탈리아의 Bedogni 등<sup>126</sup>이 216명의 간질환 의심 환자, 280명의 정상 간을 가진 대상자의 코호트에서 복부초음파 검사로 진단된 지방증을 진단하는 방식으로 고안이 되었다. FLI가 30 미만인 경우에는 지방증을 배제할 수 있으며(negative likelihood ratio 0.2), 60을 넘는 경우에는 지방증을 진단할 수 있었다(positive likelihood ratio 4.3). FLI가 60을 넘을 때의 지방증 진단의 양성예측도는 99%, 음성예측도는 15%였다. FLI의 AUC는 0.84였다. FLI는 한국인을 대상으로도 적합한 예측력을 보였다.<sup>127,128</sup>

NAFLD liver fat score (NLFS)는 핀란드의 Kotronen 등<sup>129</sup>이 470명 코호트를 이용하여 고안하였고 MRS를 이용하여 지방증을 진단하였다. NLFS의 cutoff는 -0.640이며, 민감도 86%, 특이도 71%였다. -0.640보다 작을 경우는 배제할 수 있고, 클 경우에는 지방증을 진단할 수 있었다. NLFS의 AUC는 0.86-0.87이었다. NLFS는 한국인을 대상으로도 적합한 예측력을 보였다.<sup>130</sup>

Hepatic steatosis index (HSI)는 한국의 Lee 등<sup>131</sup>이 10,724명의 대상자 중에서 5,462명의 복부초음파 검사로 진단된 비알코올 지방간질환 코호트를 기반으로 개발되었다. HSI는 30 미만인 경우에는 지방증을 배제할 수 있었고(negative likelihood ratio 0.186), 36이 넘는 경우에는 지방증을 높은 예측도로 진단할 수 있었다(positive likelihood ratio 6.069). HSI의 AUC는 0.812였으며, 30 미만인 경우에는 93.1%의 민감도로 배제할 수 있으며, 36 이상인 경우에는 92.4%의 특이도로 진단할 수 있었다. HSI도 한국인을 대상으로도 적합한 예측력을 보였다.<sup>132</sup>

이제까지 살펴본 비침습적 검사법들은 대부분 단면 연구에서 적합한 예측력을 보여주고 있으며, 일부 연구에서 지방량의 변화를 추적하기도 한다. 하지만 질환의 진행이나 치료에 따른 반응 평가에서의 유용성은 추가 연구가 필요하다.

### 권고사항

1. 복부초음파 검사, CAP, 비조영증강 CT, MRS, MRI-PDF를 이용하여 지방증을 진단한다. (A1)
2. 영상학적인 검사가 용이하지 않을 경우 지방증 예측 패널은 지방증 진단을 위해 사용할 수 있다. (B1)

#### 4-2-2. 지방간염 진단을 위한 비침습적 검사는?

지방간염은 간섬유화의 진행이나 간세포암종의 발생과 관련이 있다. 비침습적인 방법으로 지방간염을 진단하는 것은 한계가 있지만, 간섬유화스캔으로 측정된 간탄력도값(liver stiffness), 지방증값(CAP) 그리고 alanine aminotransferase (ALT)값을 이용한 예측 모델을 제안한 국내 연구가 있다.<sup>133</sup> Cytokeratin-18 fragments을 이용하여(민감도 66%, 특이도 82%) 비알코올 지방간과 지방간염을 구별할 수 있다는 연구도 있다.<sup>134,135</sup> CT나 MRI를 이용하여 비알코올 지방간과 지방간염을 구분할 수 있지만, 명확한 기준은 없다.<sup>101,136</sup> Shear wave dispersion imaging으로 측정한 간 실질의 점도(viscosity)와 간의 염증과의 상관관계가 있어, 이를 이용하여 지방간염을 진단할 수 있다고 보고되었다.<sup>137</sup> MR elastography (MRE, 자기공명탄성영상법) 단독 혹은 MRE와 MRI-PDFF를 동시에 이용하여 지방간염을 진단하려는 연구들이 있으며, AUC는 0.82-0.93이었다.<sup>138,139</sup>

최근에는 다양한 MRI 기법을 함께 적용하여 이를 종합 평가하는 multiparametric MR index 등이 시도되고 있는데, 국내 연구에 따르면, 탄성 MRI와 MRS, T1 mapping을 시행한 multiparametric MR index를 이용하여 비알코올 지방간과 지방간염을 구분하는 진단능이 민감도 80%, 특이도 85.2%, AUC 0.883이었다.<sup>140</sup> 기법과 상관 없이 MRI를 이용한 메타분석에서, MRI는 비알코올 지방간과 지방간염을 구별해 내는 진단능이 민감도 87.4%, 특이도 74.3%였다.<sup>110</sup>

#### 권고 사항

1. 비알코올 지방간염의 진단은 비침습적인 방법으로는 진단능에 한계가 있어 간 조직검사로 진단한다. (A1)

#### 4-2-3. 간섬유화 진단을 위한 비침습적 검사는?

비알코올 지방간질환에서 간섬유화의 진단은 매우 중요하다. 간섬유화가 간세포암종의 발생, 간과 관련된 사망 등 장기적인 예후를 결정짓는 가장 주요한 요소

이기 때문이다.<sup>78</sup> 진단뿐만 아니라 최근의 항섬유화 치료를 통한 간섬유화의 호전 및 진행을 비침습적으로 진단하는 것은 점차 중요해지고 있다.

### 1) 영상학적 검사

복부초음파 검사를 이용한 간섬유화의 측정은 shear wave elastography (SWE, 횡파탄성초음파)를 이용하여 간 실질의 탄성을 측정함으로써 간 실질의 경도를 진단하며, 영상정보를 얻지 않는 간섬유화스캔과 2D 영상정보를 동시에 얻는 영상 기반 탄성초음파(image-based sonoelastography)로 나눌 수 있으며 후자에 point SWE, 2D SWE 등이 포함된다. 간섬유화스캔은 진료 현장에 이미 많이 보급되어 있으며 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 연구가 많이 발표되었고 메타분석에서 비알코올 지방간질환 환자의 간섬유화 진단에 간섬유화스캔은 높은 민감도와 특이도를 보였다.<sup>49,135,141</sup> 그러나 간섬유화스캔은 비알코올 지방간질환 환자에서 흔히 동반되는 비만이 있는 경우 검사의 정확성이 떨어지고, 약 5-20%의 환자에서는 검사 자체를 할 수 없다.<sup>49,142</sup> XL 탐촉자를 사용하는 경우 일반적인 M 탐촉자를 사용할 때보다 측정 실패가 크게 감소하였다.<sup>119,143</sup> 영상 기반 탄성초음파는 2D 초음파 영상검사와 동시에 시행할 수 있는 장점이 있으며, 탄성영상을 얻고자 하는 영역을 선택할 수 있어 간섬유화스캔보다 실패율이 낮다. Point SWE를 이용한 비알코올 지방간질환 환자의 간섬유화 진단능은 AUC 0.8 이상이다.<sup>144,145</sup> 특히 point SWE는 진행된 간섬유화의 진단에 높은 진단능을 보이며, 민감도 100%, 특이도 91%였다.<sup>146</sup> 메타분석에 의하면 point SWE는 간섬유화스캔과 유사한 간섬유화 진단능을 보인다.<sup>147</sup> 2D SWE는 point SWE와 비교할 때 더 넓은 영역의 실시간 영상을 얻을 수 있는 장점이 있어 탄성영상을 얻을 때 실패율이 더욱 낮다.<sup>148,149</sup> 전향적 연구에서 2D SWE의 진행된 간섬유화 진단능은 AUC 0.920이었고, 이는 MRE (AUC 0.929), 간섬유화스캔 (AUC 0.915)과 비슷하였다.<sup>150</sup>

MRE는 간섬유화 진단에 높은 진단능을 보이며,<sup>138,151,152</sup> 간섬유화스캔과 달리 간 전체에 대한 측정이 가능하고 검사자 의존도가 없으며, 비만 여부에 제한을 받지 않는다.<sup>152</sup> MRE는 비침습적 간섬유화 검사 중 가장 정확하며 간섬유화 진단능

은 간섬유화스캔보다 우월하였다.<sup>124,141,153</sup> 메타분석에서 MRE의 각 단계별 간섬유화 진단능은 AUC 0.84-0.93으로 매우 높았으며, MRE 측정 실패는 5% 미만으로 간섬유화스캔보다 낮았다.<sup>154,155</sup> MRE는 다양한 제조사의 장비, 자기장 세기의 영향이 적으며,<sup>156</sup> 재현성도 높았다.<sup>157</sup> 그러나 MRE는 고비용 등의 접근성 문제로 모든 의료기관에서 보편적으로 이용하기 어렵다. 철 침착이 있는 경우 신호강도 측정이 어렵다.<sup>158</sup> 간섬유화 외에도 심한 지방간, 간울혈, 급성 염증 등 다른 침윤성 질환이 있는 경우 MRE 결과가 영향을 받는 단점도 있다.<sup>159</sup>

## 2) 혈청학적 검사 패널

영상학적 검사 이외에 다양한 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 진단하는 방법들이 있으며(표 5), 비교적 여러 연구를 통해서 검증이 충분히 이루어진 검사법을 소개한다.

NAFLD fibrosis score (NFS)는 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널 중 가장 많은 연구가 이루어졌다. 미국의 Angulo 등<sup>160</sup>은 간 조직검사로 진단된 733명의 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 NFS를 고안하였다. NFS의 간섬유화 진단능은 AUC는 0.82-0.88이었다. 두 개의 cutoff ( $<-1.455$  [low probability, 음성 예측도 88-93%],  $>0.676$  [high probability, 양성 예측도 82-90%])가 제시되었다. 13개 연구 3,064명의 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면,<sup>49,160-172</sup> NFS는 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.85였고,  $<-1.455$ 를 기준으로 하였을 때, 진행된 간섬유화를 배제하는 데 90%의 민감도와 60%의 특이도를,  $>0.676$ 를 기준으로 하였을 때, 진행된 간섬유화를 진단하는 데 67%의 민감도와 97%의 특이도를 나타냈다. 간 조직검사를 통해 진단된 비알코올 지방간질환 환자 412명을 대상으로 한 국내 연구에서, NFS  $<-1.455$ 는 86.6%의 높은 음성 예측도로 진행된 간섬유화를 배제할 수가 있었고, NFS  $>0.676$ 는 50%의 양성 예측도로 진행된 간섬유화를 예측하였다.<sup>173</sup> 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 315명을 대상으로 한 국내 다른 연구에서 NFS  $<-1.455$ 와  $>0.676$ 의 cutoff를 이용하였을 때에 진행된 간섬유화를 예측하는 AUC는 0.843이었다(음성 예측도 89.3-95.7%).<sup>174</sup> 그러나 진행된 간섬유화에 대한 high 또는 low probability 어느 쪽으로도 분류

되지 못하는 경우가 발생하며(indeterminate probability), 이러한 경우에는 간 조직검사가 필요하다.<sup>49</sup>

Fibrosis-4 (FIB-4) index는 Sterling 등<sup>175</sup>이 832명 HIV/hepatitis C virus 중복 감염 환자들의 코호트를 이용하여 계산법을 제안하였다. FIB-4의 진행된 간 섬유화 진단 AUC는 0.765였다. FIB-4 <1.30이면 진행된 간섬유화가 없을 가능성이 높으며(90% 정확도) >2.67이면 진행된 간섬유화가 있을 가능성이 높았다(80% 정확도). 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 연구에서 NFS와 FIB-4는 다른 비침습적 패널에 비해 진단능이 높았으며, 이는 MRE와 비슷한 진행된 간섬유화 진단능을 보였다.<sup>141</sup> 하지만 국내 연구에서는 FIB-4는 NFS보다 진단능이 떨어지는 것으로 보여 추가 연구가 필요하다.<sup>173</sup>

Enhanced liver fibrosis (ELF) 패널은 유럽을 중심으로 간섬유화 진단에 사용된다. 영국의 Guha 등<sup>163</sup>은 간 조직검사로 진단된 192명의 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 간섬유화와 관련된 3개의 기질단백(hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, aminoterminal peptide of procollagen III)을 이용한 ELF 패널을 제안하였다. 진행된 간섬유화를 진단과 관련해서

표 5. 간섬유화 예측 패널들

패널	계산법	Cutoff	섬유화 진단 방법	국내 검증 여부
NAFLD fibrosis score (NFS) <sup>160</sup>	$= -1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{impaired fasting glucose or diabetes (yes=1, no=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (} \times 10^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{serum albumin (g/dL)}$	>0.676, <-1.455	간 조직검사	예
Fibrosis-4 (FIB-4) index <sup>180</sup>	$= \text{Age (years)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{platelets (} 10^9/\text{L)} \times (\text{ALT [IU/L]})^{1/2}$	>2.67, <1.3	간 조직검사	예
Enhanced liver fibrosis (ELF) <sup>163,181</sup>	Hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, aminoterminal peptide of procollagen III as constituent variables	0.3576	간 조직검사	예

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

cutoff 0.3576, AUC 0.90, 민감도 80%, 특이도 90%, 양성예측도 71%, 음성예측도 94%였다.

이 외에도 mac-2-binding protein glycan isomer (M2BPGi), asialo-1-acid glycoprotein (AsAGP) 등이 간섬유화 혈청 표지자로 보고되었으나,<sup>176-179</sup> 국내 비알코올 지방간질환 환자 대상인 연구가 많지 않아 추가적인 연구가 필요하다. 이제까지 살펴본 비침습적 검사법들은 단면적인 간섬유화 진단에 좋은 예측력을 보여주고 있으며, 일부는 예후 예측까지 가능하다. 하지만 질환의 진행이나 치료에 따른 반응 평가에서의 유용성은 추가적인 연구가 필요하다.

### 권고사항

1. 간섬유화스캔, point SWE, 2D SWE, MRE 등의 영상학적 검사를 간섬유화 진단에 사용한다. (A1)
2. 영상학적 검사가 용이하지 않을 경우, 간섬유화 진단에 NFS, FIB-4 등의 혈청학적 패널을 사용할 수 있다. (B1)

### 4-3. 진행된 간섬유화를 감별하기 위한 검사는?

비알코올 지방간질환에서 간섬유화를 진단하기 위한 방법으로 혈청학적 검사, 영상검사, 간 조직검사 등이 있다. 모든 환자에게 간 조직검사를 시행하는 것은 불가능하므로 진행된 간섬유화를 동반한 고위험군을 감별하기 위하여 다음과 같은 알고리즘을 제시한다(그림 2). 비알코올 지방간질환 환자에서 간섬유화스캔, FIB-4, NFS 등의 검사를 이용하여 진행된 간섬유화를 우선적으로 감별할 수 있다.<sup>182</sup>

간섬유화스캔, FIB-4, NFS를 통해 중간 위험군(intermediate risk) 이상으로 분류되는 경우 M2BPGi, AsAGP, ELF, SWE, MRE 검사들이 추가될 수 있다. 알고리즘을 통해 진행된 간섬유화가 의심되면, 간섬유화 재평가를 위한 추가검사 또는 간 조직검사를 시행할 수 있다.

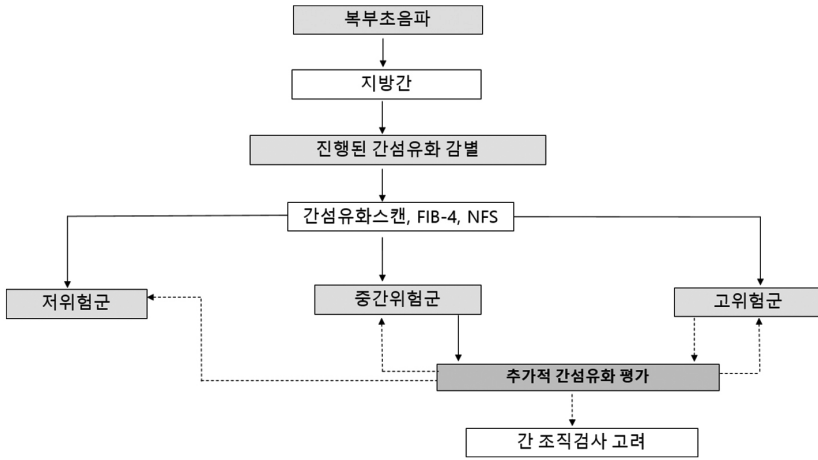


그림 2. 진행된 간섬유화 고위험군 감별을 위한 알고리즘

### 권고 사항

1. 진행된 간섬유화 감별을 위해 간섬유화스캔, FIB-4, NFS 등의 비침습적 방법을 우선적으로 사용한다. (A1)
2. 추가적인 간섬유화 평가를 위해 혈청학적 검사, 영상검사, 간 조직검사를 시행할 수 있다. (B1)

## 4-4. 간 조직검사

### 4-4-1. 간 조직검사의 적응증은?

간 조직검사를 대신할 비침습적 검사들이 발전해 왔고, 높은 정확성을 보여주고 있다.<sup>122,183,184</sup> 그러나 여전히 간 조직검사는 비알코올 지방간질환을 진단하는 표준 검사 방법이다.<sup>185</sup> 현실적으로 비알코올 지방간질환이 의심되는 모든 환자를 대상으로 간 조직검사를 시행하기는 어렵다.<sup>186,187</sup> 하지만 간 조직검사는 비알코올 지방간질환의 진단 및 향후 환자의 치료, 관리계획을 세우는 데 정보를 제공하므로, 다른 간질환(자가면역 간염, 약인성 간염, 윌슨병 등)과의 감별이 필요로 할 때, 지방간염 또는 진행된 간섬유화를 가진 고위험군으로 의심될 때 시행한다.<sup>188-190</sup>

간 조직검사는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 일부 간 조직만을 채취하므로 표본오차가 발생한다. 둘째, 판독자 내, 판독자 간 병리학적 진단 불일치(intra and inter-observer variability)가 발생한다.<sup>191-193</sup> 마지막으로, 출혈, 감염과 같은 합병증의 위험, 의료비용 증가 등의 제한점이 있다. 따라서, 간 조직검사는 모든 환자에게 시행하기에는 무리가 있으며, 반복검사가 어렵다.<sup>194</sup> 간 조직검사에 의한 불일치를 최소화하기 위하여 16-18 gauge needle을 이용하여 최소 2-3 cm 길이의 두 개 이상 간 조직을 확보하는 것을 권고하고 있다.<sup>97</sup>

#### 권고 사항

1. 비알코올 지방간염 또는 진행된 간섬유화 등 고위험군이 의심되는 경우에 간 조직검사를 시행할 수 있다. (B1)
2. 다른 간질환의 배제가 필요한 경우에 간 조직검사를 시행할 수 있다. (B1)

### 4-4-2. 병리학적 진단기준은?

비알코올 지방간질환에서 간 조직검사의 역할은 지방증과 지방간염을 감별하고, 지방간염의 섬유화 정도를 판단하며, 다른 간질환을 배제하는 데 있다. 비알코올 지방간은 간세포의 5% 이상에서 지방증이 관찰될 경우에 진단하며, 지방이 축적된 정도에 따라 5-33%인 경우에 1등급, 34-66%인 경우에 2등급, 67% 이



상인 경우에 3등급으로 구분한다.<sup>195</sup> 간세포의 풍선변성(ballooning)과 소엽염증(lobular inflammation)이 지방증에 동반되어 있으면 비알코올 지방간염을 진단할 수 있으며, 간세포 손상의 소견이 없이 지방증만 관찰되는 경우에는 비알코올 지방간으로 진단한다.<sup>195-197</sup> 현재 비알코올 지방간의 등급 및 병기 체계로는 지방 변화(0-3), 소엽염증(0-3)과 풍선변성(0-2)의 등급을 합산한 NAFLD activity score (NAS; 0-8)와 섬유화 병기(stage 0-4)가 흔히 사용되고 있는데, 이는 비알코올 지방간염의 진단을 위하여 사용되기보다는 주로 약물치료 후 병리소견의 변화를 측정하는 데 사용된다.<sup>197</sup>

## 4-5. 간세포암종 감시검사와 예방

### 4-5-1. 간세포암종의 감시검사가 필요한가?

비알코올 지방간질환 연관 간경변증과 간세포암종은 빠르게 증가하고 있으므로 간세포암종 발생 위험도를 평가하고, 감시검사 계획을 세워야 한다. 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 환자에서 간세포암종의 발생률은 연간 1.5% 이상이기 때문에,<sup>198,199</sup> 임상적으로 간경변증이 의심되면 간세포암종 감시검사를 권장한다.<sup>200-203</sup>

비알코올 지방간질환 환자들이 정상 대조군에 비하여 간세포암종 발생률이 10배 높긴 하지만,<sup>204</sup> 초기 간섬유화를 보이는 경우(F0-2)에는 간세포암종 발생률은 매우 낮기 때문에 감시검사는 개별화해야 한다.<sup>205,206</sup> 그러나 비만, 대사증후군, 당뇨병 등 간세포암종의 위험인자가 있는 경우는 감시검사를 시행할 수 있다.

복부초음파 검사는 간세포암종 일차적인 감시검사로 사용되고 있으나, 일부 환자에서는 과체중이나 비만 등으로 정확한 검사가 어려운 경우가 많다.<sup>207,208</sup> 이러한 경우 CT나 MRI 검사로 대체할 수 있다.

### 4-5-2. 간세포암종을 예방하는 방법은?

흡연은 간섬유화와 관련이 있으며, 간세포암종 발생의 위험인자로 알려져 있다. 메타분석과 코호트 연구에서 흡연으로 인한 간세포암종 발생 위험도는 각각

1.5배, 1.8배 증가한다. 따라서, 비알코올 지방간질환을 동반한 경우 금연을 권장한다.<sup>209,210</sup> 간세포암종 발생률을 높이는 음주량에 대해서는 연구마다 다르지만, 메타분석에서 음주가 간세포암종 발생을 1.2-2.1배 높였다. 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 환자에서 음주는 간세포암종 발생과 간질환으로 인한 사망률을 높이므로 금주를 권장한다.<sup>211,212</sup>

32년간 추적한 코호트 연구에서 당뇨병은 간세포암종 발생을 약 4.6배 증가시킨다.<sup>213</sup> 그 외의 메타분석에서도 당뇨병은 간세포암종 발생을 증가시켰다.<sup>213-217</sup> Metformin은 간세포암종 발생을 감소시키나, sulfonylurea와 인슐린 사용은 각각 1.6배, 2.6배 간세포암종 발생을 높인다.<sup>218</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR) agonist, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist은 비알코올 지방간염의 회복에는 효과가 있으나, 간세포암종 발생과의 연관성은 보이지 않았다.<sup>219-222</sup>

이상지질혈증은 비알코올 지방간염, 심혈관질환과 연관되어 있으나, 간질환 관련 사망률, 간세포암종과의 관련성은 아직 연구가 부족하다. 메타분석에서 statin이 간세포암종 발생 위험을 37% 감소시켰다.<sup>223</sup> 하지만 비알코올 지방간질환 환자만을 대상으로 한 연구 결과는 아직 부족하다.<sup>224,225</sup>

비만은 간염유화와 간세포암종 발생과 연관이 있다고 알려져 있으나,<sup>226</sup> 체중감량과 운동치료가 간세포암종 발생을 감소시킨다는 연구는 부족하다. 체중감량과 간세포암종 발생과의 연관성에 대해서는 추가 연구가 필요하지만, 비알코올 지방간질환의 호전을 위해서 체중감량은 권장된다.

### 권고사항

1. 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 환자는 간세포암종 감시검사가 필요하다. (A1)
2. 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종 발생을 낮추기 위하여 금연, 금주, 체중감량을 권장한다. (B1)

# 5.

# 치료

Korean Association for the Study of the Liver

## 5-1. 관리 및 치료가 필요한 대상과 목표는?

비알코올 지방간질환은 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성 등과 같은 대사질환들과 흔히 연관된다. 또한 비알코올 지방간질환은 심혈관질환 및 간 관련 합병증 등에 의해 사망률이 증가하므로,<sup>227,228</sup> 예후를 향상시키기 위한 관리 및 치료가 필요하다. 비알코올 지방간질환 치료는 간 내 염증 및 섬유화를 개선하는 것뿐만 아니라 동반된 대사질환을 치료할 수 있는 비약물 및 약물치료를 포함하고, 심혈관질환 및 간 관련 합병증의 발생 및 사망률을 감소시키는 것을 목표로 한다. 체중감량, 식이조절 및 운동과 같은 생활습관 교정과 당뇨병, 비만, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 동반질환의 치료는 비알코올 지방간질환 치료의 근간이며 간 내 섬유화 및 염증 정도와 관계없이 모든 환자에서 적용된다. 하지만 비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간, 지방간염, 간경변증 등을 모두 포함하며, 질환이 진행되는 데 오랜 시간이 걸리기 때문에 약물치료는 선택적으로 적용할 필요가 있다.

예후를 결정짓는 가장 주요한 조직학적 특징은 간섬유화의 진행 정도로,<sup>51,52,229</sup> 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )는 간 관련 합병증 발생 및 사망률 증가의 독립적인 예측인자였다.<sup>51,52,230</sup> 간섬유화의 진행에 가장 주요한 인자는 지방간염 존재 여부로, 지방간염 환자는 간섬유화의 진행이 빠르고,<sup>36,38</sup> 지방간염의 변화는 간섬유화의 변화와 직접적으로 연관이 있다.<sup>231,232</sup> 따라서 간섬유화 혹은 지방간염을 보이는 환자는 예후 개선을 위해 약물치료의 대상이 될 수 있다.

### 권고사항

1. 비알코올 지방간질환 환자는 생활습관 교정 및 동반질환의 관리 및 치료가 필요하다. (A1)
2. 비알코올 지방간염 혹은 간섬유화를 보이는 환자는 조직학적 개선을 위한 관리 및 치료가 필요하다. (A1)

## 5-2. 생활습관 교정

### 5-2-1. 생활습관 교정 방법은?

#### 1) 체중감량

과체중이나 비만(BMI >25.0 kg/m<sup>2</sup>)인 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 생활습관 교정에 의한 체중감량은 영상검사,<sup>233,234</sup> 간 조직검사<sup>235-237</sup>에서 간 내 지방량을 감소시켰다. 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간염 환자에서 5-7% 이상 체중을 감량한 경우 간 내 지방량 및 간염소견이 감소하였고,<sup>235,236</sup> 체중감량 정도가 클수록 조직학적 개선 효과가 컸다.<sup>236</sup> 10% 이상 체중이 감소된 경우 45%에서 간섬유화도 개선되었다.<sup>236</sup> 생활습관 교정, 약물치료, 수술적 치료 등에 의한 체중감량 여부와 관련된 메타분석에서도 체중감량이 간 내 지방량, NAS, 간효소 수치 감소와 연관이 있었다.<sup>238</sup> 비만하지 않은 비알코올 지방간질환에서도 3-5%의 체중감량으로 간 내 지방량이 호전되어<sup>239</sup> 체중감량은 비만 여부와 관계없이 중요하다.

비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 체중감량 속도가 지방간염에 영향을 미친다. 1주일에 최대 약 1 kg의 점진적 체중감량을 목표로 한 연구에서는 NAS가 감소되었지만,<sup>240</sup> 병적비만 환자에서 1주일에 1.6 kg 이상의 급격한 체중감량은 일부에서 오히려 간 내 염증 및 간섬유화가 악화되었고,<sup>241</sup> 비만대사 수술로 인한 급격한 체중감량으로 급성 간부전이 발생하였다.<sup>242</sup> 따라서 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서는 급격한 체중감량보다는 1주일에 1 kg 이하의 점진적 체중감량이 권고된다.

## 2) 식이요법

비알코올 지방간질환에서 식이조절은 매우 중요하며, 총 에너지 섭취량을 줄이는 것이 가장 중요하다. 비알코올 지방간질환 환자에서 총 에너지 섭취량을 줄인 전향적 무작위 대조 연구에서 에너지 섭취 감소는 체중감소, 간 내 지방량 감소, 간효소수치 감소 및 인슐린 저항성을 개선시켰다.<sup>234,243,244</sup> 남성에서 하루 1,500-1,800 kcal, 여성에서 하루 1,200-1,500 kcal를 섭취할 경우 하루 500 kcal 이상 총 에너지 섭취를 감소시킬 수 있다.<sup>245</sup> 하지만 적정 에너지 섭취량은 대상자의 성별, 나이, 체중 및 활동량에 따라 개별화해야 한다.

최근에는 총 에너지 섭취량 외에도 대량영양소(탄수화물, 지방, 단백질)의 구성 비율과 비만 및 비알코올 지방간질환 사이의 연관성에 대해 연구가 발표되었다. 탄수화물 섭취량은 비알코올 지방간질환에서 대사증후군의 동반 여부 및 간 내 염증 정도와 연관이 있었다.<sup>246,247</sup> 서구의 연구에서 저탄수화물 식이요법은 저지방 식이요법보다 간 내 지방량을 감소시키는 데 더 효과적이었다.<sup>244</sup> 국내 연구에서는 탄수화물 및 과당의 섭취량이 증가할수록 간효소수치 및 비알코올 지방간질환 유병률이 증가하였고,<sup>248</sup> 저탄수화물 식이 교육이 저지방 식이 교육보다 간 내 지방량과 간효소수치 감소에 효과적이었다.<sup>249</sup> 하지만 저탄수화물 식이요법과 저지방 식이요법 모두에서 간 내 지방량이 감소되었다.<sup>243</sup> 저탄수화물 식이와 고탄수화물 식이에 상관없이 7% 이상 체중을 감량한 환자에서 간 내 지방량이 감소하여 식이의 종류에 따른 차이는 없었다.<sup>234</sup> 저탄수화물 식이와 저지방 식이를 비교한 메타분석 연구에서도 간 내 지방량 감소에 차이가 없었다.<sup>250</sup> 따라서 대량영양소의 구성 비율보다는 총 에너지 섭취량이 비알코올 지방간질환 치료에 더 주요한 요소이다.

지중해식 식이는 채소, 과일, 통곡류, 콩 등의 섭취가 많고, 올리브 오일을 많이 사용하며, 적당량의 유제품, 생선 및 가금류를 통해 단백질을 섭취하고, 붉은 고기나 가공육은 가급적 적게 섭취하는 것을 특징으로 한다.<sup>251</sup> 지중해식 식이는 단일 불포화 지방산이 풍부한 식이로 저지방 식이와 비교하여 체중과 관계없이 간 내 지방량 감소 및 인슐린 저항성 개선 효과가 컸으며,<sup>252,253</sup> 저지방 식이에 비해 순응도가 높았다.<sup>253,254</sup>

식이조절은 체중감량과 함께 간 내 지방량 감소에 도움이 될 수 있지만, 특정 영양소 및 식이습관에 대한 연구들이 소규모 환자를 대상으로 진행되었으며, 간 내 염증 및 간섬유화 개선과 같은 조직학적 개선 효과를 보인 연구가 드물다. 장기적으로 적절한 식이습관에 대한 순응도를 유지하는 것이 어렵다. 따라서, 장기적으로 순응도를 유지할 수 있고, 조직학적 개선 효과를 보일 수 있는 적정 식이에 대한 연구가 필요하다. 그리고 *PNPLA3* 혹은 *TM6SF2* 변이와 같은 유전적 소인에 따라서도 식이요법의 효과가 다를 수 있어<sup>255</sup> 각 개인에 맞게 개별화할 필요가 있다.

### 3) 운동요법

비알코올 지방간질환은 적은 활동량과 연관이 있다. 국내 대규모 코호트 연구에서 비알코올 지방간질환 유병률은 하루 중 앉아있는 시간의 증가와 활동량의 감소에 따라 BMI와 관계없이 독립적으로 증가하였고,<sup>256</sup> 중등도 이상의 운동을 하는 경우 비알코올 지방간질환의 발생 예방 및 질환의 호전 효과를 보였다.<sup>257</sup> 서구에서 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자에서 격렬한 운동(6 metabolic equivalents of task 이상)을 하는 군은 지방간염 및 진행된 간섬유화의 비율이 낮았다.<sup>258</sup> 운동요법은 그 자체로 체중 변화와 관계없이 인슐린 저항성이 개선되고 간 내 지방량이 감소하였다.<sup>259-264</sup> 운동요법의 효과에 대한 메타분석에서 운동요법은 간 내 지방량 감소에 효과적이었다.<sup>265-267</sup> 유산소 운동의 강도는 중등도(최대 심박수의 50-70%) 이상을 주로 추천하였고, 운동시간은 30-60분씩 일주일에 3번 이상, 최소 6주 이상이 효과적이었다.<sup>260,264,268,269</sup> 근력 운동에서는 최대 근력의 50-70%, 운동시간은 30-60분씩 주 3회 이상이 효과적이었다.<sup>259,268,269</sup> 세계보건기구 및 미국 보건복지부에서 제시하는 중등도 강도의 활동은 빠른 걸음, 춤추기, 정원 가꾸기, 20 kg 미만의 물건 옮기기 등이 포함되며, 격렬한 강도의 활동은 뛰기, 빠르게 자전거 타기, 에어로빅, 빠른 수영, 20 kg 초과 물건의 옮기기 등을 포함한다(표 6).<sup>270,271</sup>

어떤 운동요법이 더 효과적인가에 대해서는 명확하지 않다. 유산소 운동과 근력 운동을 비교한 무작위 대조군 연구에서 유산소 운동이 더 효과적으로 간 내 지

표 6. 중등도 강도 및 격렬한 강도의 활동 예

중등도 강도 활동(3-6 METs)	격렬한 강도 활동(>6 METs)
빠르게 걷기	달리기
춤추기	빠르게 언덕 오르기
천천히 자전거 타기	빠르게 자전거 타기
정원 가꾸기	에어로빅
취미 수영	빠른 수영
아이와 같이 게임 및 운동	축구, 배구, 농구 등과 같은 경쟁적 운동
지붕 수리, 페인트칠과 같은 집수리	삽으로 땅파기
20 kg 미만의 물건 옮기기	20 kg 초과와 물건 옮기기
애완동물과 산책	

METs, metabolic equivalent of task.

방량을 감소시켰다는 연구가 있지만,<sup>272</sup> 두 운동요법이 비슷한 효과를 보이는 연구도 있다.<sup>268,269</sup> 최근에 발표된 체계적 문헌고찰에서도 유산소 운동과 근력 운동 모두 비슷하게 간 내 지방량을 감소시켰고,<sup>273,274</sup> 근력 운동은 오히려 더 적은 에너지를 소비하면서 간 내 지방량을 감소시킬 수 있어 심폐 기능이 떨어지거나 유산소 운동이 힘든 환자에 적용될 수 있다.<sup>273</sup> 하지만 운동에 의해 호전된 간 내 지방량은 운동을 중단한 뒤 다시 원래대로 돌아올 수 있기 때문에 운동을 지속하는 것이 필요하다.<sup>275</sup> 따라서 운동요법의 선택은 환자의 선호도, 심폐능력 등을 고려하여 지속적으로 유지할 수 있도록 개별화할 필요가 있다.

### 권 고 사항

1. 과체중 혹은 비만을 동반한 비알코올 지방간질환에서 5% 이상의 체중감량은 간 내 지방량을 감소시키며, 간 내 염증 및 간섬유화 개선을 위해 7-10% 이상의 체중감량이 필요하다. (A1)
2. 간 내 지방량 감소를 위해 하루 500 kcal 이상의 총 에너지 섭취량의 감소가 필요하다. (A1)
3. 간 내 지방량 감소를 위해 일주일에 3회 이상, 최소 30분 이상 중등도 이상 강도의 운동이 필요하다. (B1)

### 5-2-2. 중등도 이하의 음주가 미치는 영향은?

비알코올 지방간질환은 중등도 이하의 음주를 포함하기 때문에 이에 대한 영향을 고려해야 한다. 하지만 알코올의 영향은 장기간에 걸쳐 나타나고, 무작위 대조군 연구가 어렵기 때문에 관찰 연구에 의해서만 추정할 수 있다. 유의한 음주(남자  $\geq 210$  g/주, 여자  $\geq 140$  g/주)는 알코올 간질환을 유발할 수 있으므로 피해야 한다. 하지만 경도 혹은 중등도 음주의 영향에 대해서는 결과가 다양하다. 일부 연구에서는 경도 및 중등도 음주(남자  $< 210$  g/주, 여자  $< 140$  g/주)가 지방증 및 간섬유화의 예방 효과가 있었지만,<sup>276-281</sup> 다른 연구에서는 간질환의 악화와 관련이 있었다.<sup>197,282-284</sup> 국내 대규모 코호트 연구에서 10 g/일 미만의 경도 음주가 혈청 섬유화 표지자로 측정된 간섬유화 정도를 악화시켰으나,<sup>285,286</sup> 이에 대한 영향은 추가 연구가 필요하다.

#### 권고 사항

1. 비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주도 주의가 필요하다. (B1)

### 5-3. 사용 가능한 약제의 종류, 적응증, 효과, 부작용은?

#### 5-3-1. 인슐린 저항성 개선 약제

##### 1) Pioglitazone

Pioglitazone은 PPAR- $\gamma$  agonist로 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성을 개선시키고, 간세포의 미토콘드리아 기능을 개선시켜 간 내 지방량을 감소시키고 간세포의 손상을 호전시킨다.<sup>287-290</sup> 4개의 무작위 대조군 연구에서는 위약 대비 pioglitazone (30 혹은 45 mg/일)을 투약한 그룹에서 당뇨병 유무에 관계 없이 조직학적 지방간염의 소견이 호전되었다.<sup>219,291-293</sup> 그러나 간질환 진행을 예견하는 주요한 지표인 간섬유화의 개선은 관찰되지 않았다.<sup>291-295</sup> 당뇨병이 없는 247명의 지방간염 환자를 대상으로 시행한 PIVENS 연구에서, pioglitazone군 (30 mg/일), 비타민 E군(800 IU/일), 대조군으로 나누어 96주간 투약 관찰하였



다.<sup>293</sup> 1차 평가지표는 NAS가 2점 이상 감소(최소한 풍선변성의 1점 이상 호전과 지방증 혹은 소염염증의 1점 이상 감소로 정의)하는 경우로 하였는데, 대조군 19%, pioglitazone군 34% ( $P=0.04$ , vs. 대조군)로 pioglitazone군에서 대조군에 비해 효과가 있는 것으로 나타났지만 PIVENS 연구가 세 가지 군을 서로 비교하는 연구로, 두 개의 군 간 비교에서는  $P$ 값이 0.025 미만인 경우에만 통계적으로 유의하다고 정했기 때문에, pioglitazone군은 간 조직소견을 개선시키는 효과가 없다고 판정하였다. 그렇지만 연구 대상 선정 시점과 중앙 병리 판독의 결과 사이에 풍선변성의 존재 평가에서 상당한 차이가 있었고 이러한 병리소견 분류 오류 빈도가 pioglitazone 투약군에서 훨씬 많았다. 2차 평가지표인 지방간염의 소실률이 pioglitazone군은 47%로, 대조군 21%에 비해 높았다( $P=0.001$ ). 결론적으로 pioglitazone은 당뇨병 유무와 무관하게 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간염 환자의 치료 약제로 고려할 수 있다.

하지만 체중증가가<sup>296</sup> 흔하며 하지부종, 근육경련, 골절,<sup>297</sup> 방광암 위험의 증가,<sup>298</sup> 울혈성 심부전<sup>299</sup> 등의 합병증이 있어 당뇨병을 동반한 비알코올 지방간염에서 장기 사용 시 주의가 필요하다.

## 2) Metformin

당뇨병 치료에 흔히 사용되는 metformin은 간과 근육에서 인슐린 저항성을 개선하고, 간 내 adenosine monophosphate-activated protein kinase를 활성화시켜 간에서 지방의 축적과 포도당 배출 및 tumor necrosis factor- $\alpha$  신호를 억제하기 때문에 비알코올 지방간염의 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다.<sup>300,301</sup> 그러나 metformin의 간 조직소견의 개선 효과는 없거나 미약하였다.<sup>302,303</sup> Metformin은 체중감소 효과가 있기 때문에 pioglitazone과 병합 투여시 thiazolidinediones의 단점인 체중증가를 상쇄시킬 수 있어 두 가지 약제의 병합투여에 대한 연구도 진행되었다. 하지만 무작위 대조군 연구를 포함한 여러 연구에서 대조군에 비해 간 조직소견이나 간 내 인슐린 저항성, 간효소수치의 개선에 도움이 되지 않았다.<sup>302,304-309</sup> 다만 후향적 연구에서, 당뇨병과 조직학적으로 입증된 비알코올 지방간염 혹은 진행된 간섬유화를 동반한 환자에서 metformin

의 6년 이상 장기간 사용이 사망, 간이식, 간세포암종의 위험을 낮췄다.<sup>310</sup> 다른 후향적 연구에서는 299명의 Child-Pugh class A 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 환자에서 당뇨병은 사망과 간세포암종을 포함한 간질환 관련 합병증의 위험을 높였으나, metformin 사용은 장기 생존율을 높이고, 비대상성 간경변증, 간세포암종의 발생을 감소시켰다.<sup>311</sup>

### 3) GLP-1 agonist

Liraglutide는 합성 지속성 GLP-1 agonist로서 당뇨병과 비만 치료제로 승인된 약제이다. 소규모 2상 임상시험에서 52명의 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 위약 대비 48주 동안 liraglutide 1.8 mg/일 피하 주사는 체중감소와 비알코올 지방간염의 소실을 보였다.<sup>220</sup> 그러나 설사, 변비, 식욕 저하 등의 위장관 부작용이 빈번하게 발생하여 현재 비알코올 지방간염 치료제로의 개발은 중단되었다.

Semaglutide는 2상 임상시험에서 320명의 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 72주 동안 0.1, 0.2, 0.4 mg/일 피하 주사하였을 때, 간염유화 약화가 없는 지방간염의 소실률이 대조군(17%) 대비 각각 40%, 36%, 59% ( $P < 0.001$ , 0.4 mg/일 vs. 대조군)였다.<sup>312</sup> 그러나 간염유화의 개선은 유의하지 않았다. 체중감소율은 0.4 mg/일 투여군에서 13%, 대조군은 1%였고 semaglutide 치료군에서 오심, 구토, 변비가 더 빈번하게 발생하였다. 이러한 결과를 바탕으로 semaglutide는 향후 추가 3상 임상시험을 통해 비알코올 지방간염의 치료제로서 유용성을 검증할 예정이다.

#### 권고사항

1. Pioglitazone은 당뇨병 동반 여부와 무관하게 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간염에서 지방간염을 개선시키는 효과가 있지만, 장기 치료 시 안전성에 우려가 있어 이득-위험비를 고려해 사용해 볼 수 있다. (B1)
2. Metformin은 당뇨병이 있는 비알코올 지방간질환 환자에서 당뇨병의 1차 치료제로 우선 사용될 수 있다. (B1)

### 5-3-2. 항산화제

#### 1) 비타민 E (vitamin E, alpha-tocopherol)

항산화제인 비타민 E는 비알코올 지방간염을 악화시키는 산화 스트레스를 감소시켜 간 내 염증을 호전시킨다.<sup>313,314</sup> 대규모 무작위 3상 PIVENS 연구에서 96주 동안 고용량의 비타민 E (800 IU/일) 투여는 대조군에 비해 높은 간 조직소견 개선 효과를 보였으나(43% vs. 19%,  $P=0.001$ )<sup>293</sup> 간섬유화의 개선은 보이지 않았다. 2차 평가지표인 비알코올 지방간염의 소실률은 비타민 E 투여군에서 36%로 대조군의 21%에 비해 높았다. 결론적으로 비타민 E는 당뇨병이 없고 조직검사로 진단된 비알코올 지방간염의 치료제로 고려할 수 있다.

그러나 비타민 E를 장기간 투여한 경우 전립선암과 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높아지므로 장기 사용 시 주의가 필요하다.<sup>315</sup> 논란이 있지만 고용량의 비타민 E (400 IU/일 초과) 투여가 사망률 증가와 관련되어 안전성에 대한 주의가 필요하다.<sup>316-318</sup> 다만 후향적 연구에 따르면, 조직학적으로 입증된 비알코올 지방간염에 의한 진행된 간섬유화 혹은 간경변증을 동반한 236명의 환자들에서 당뇨병 동반 여부와 무관하게 비타민 E (800 IU/일)의 2년 이상 사용이 사망, 간이식, 비대상성 간경변증의 위험을 낮췄으나 간세포암종, 혈관질환, 간 외 암 발생 등의 차이는 관찰되지 않았다.<sup>319</sup>

#### 권고사항

1. 고용량의 비타민 E (800 IU/일)는 간 조직검사로 진단된, 당뇨병이 없는 비알코올 지방간염을 호전시킬 수 있으나, 장기 투여 시 안전성에 대한 고려가 필요하다. (B1)

### 5-3-3. 지질강하 약제

심혈관질환은 비알코올 지방간질환의 가장 흔한 사망 원인이므로 심혈관질환 위험인자의 교정은 중요하다.<sup>78,320-322</sup> 혈장 지질단백질의 증가는 경동맥 내막-중막 두께(intima-media thickness)와 동맥경화반(atherosclerotic plaques)을 증가시켜 심혈관질환의 원인이 되므로 이상지질혈증의 예방과 치료가 필요

하다.<sup>323</sup> 이상지질혈증이 동반된 비알코올 지방간질환에서 이에 대한 치료로 statin (hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors)<sup>324</sup>과 같은 지질강하제를 사용할 수 있다.<sup>325,326</sup> 심혈관질환에 대한 연구인 The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) 연구에서 정상의 3배 미만의 간효소수치 상승을 가진 비알코올 지방간질환에서 statin 투여는 간효소수치 및 심혈관질환의 발생을 감소시켰다. 간독성으로 statin 치료를 중단하였던 환자는 1% 미만에 불과하여 statin이 간효소수치 상승을 동반한 비알코올 지방간질환에서 안전하게 간효소수치를 낮추면서 심혈관질환 발생을 호전시켰다.<sup>327</sup> 국민건강정보 데이터베이스(National Health Information Database)의 자료를 이용한 국내 연구에서 statin의 투여가 당뇨병 여부에 관계 없이 비알코올 지방간질환의 발생을 낮추며, 비알코올 지방간질환 발생 후 섬유화의 진행도 낮추었다.<sup>328</sup> Statin 투여 후 저밀도콜레스테롤이 엄격히 조절되지 않는 경우 심혈관질환의 발생이 증가하므로 이에 대한 철저한 조절이 필요하다.<sup>329</sup> Statin의 흔한 부작용은 무증상의 간효소수치 상승으로 대부분 치료 시작 후 1년 이내에 나타나며 대부분의 경우 저절로 회복된다.<sup>330</sup> 이러한 간효소수치의 상승은 statin의 용량과 비례하여 나타나지만,<sup>331</sup> 지속적이고 의미 있는 상승이나<sup>330</sup> 간 및 담도질환 부작용 발생은 대조군과 차이가 없어,<sup>332</sup> 비알코올 지방간질환을 포함한 만성 간질환에서 statin의 투여가 가능하다.<sup>333,334</sup> 그러나 비대상성 간경변증과 급성 간부전에서의 statin 투여는 피해야 한다.<sup>335-339</sup> Statin은 비알코올 지방간질환 및 비알코올 지방간염에서 사용할 수 있고, 동맥경화성 심혈관질환을 예방하기 위해 저밀도콜레스테롤을 낮추기 위한 일차 치료제로서 고려한다. Statin에 대한 반응이 불충분한 경우 ezetimibe를 추가할 수 있고,<sup>340</sup> omega-3 지방산은 비알코올 지방간염에 대해서 효과를 보이기도 하였으나<sup>341</sup> 그렇지 않은 결과들도 있어서<sup>342,343</sup> 아직 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 비알코올 지방간질환에서 동반된 고중성지방혈증에서 사용할 수 있다.<sup>342,344,345</sup>

### 권고 사항

1. 비알코올 지방간질환에서의 심혈관질환의 발생률과 사망률이 높으므로 심혈관질환의 위험인자에 대한 적극적인 조절이 필요하다. (A1)
2. 이상지질혈증이 동반된 경우, statin은 심혈관계 질환 발생 예방을 위해 사용할 수 있다. (B1)
3. Omega-3 지방산은 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 고중성지방혈증이 동반된 경우 사용할 수 있다. (B1)

#### 5-3-4. 개발 중인 비알코올 지방간염 신약 현황

비알코올 지방간염의 기저 병태생리는 복잡하고 다른 대사질환과의 상호작용에 대해서도 완벽하게 규명되지 않았다. 그 결과 현재 개발 중인 비알코올 지방간염 치료제들은 광범위한 표적을 대상으로 하고 있다. 예컨대, 장내 미생물과 장 투과도의 변화, 산화 스트레스, 인슐린 저항성, 세포자멸사, 지질독성, 염증, 담즙산 대사, 간섬유화 등이 주요 치료 표적들이다. 현재까지 6개의 신약들이 3상 임상시험을 진행 중이거나 그 중간 결과가 발표되었다(표 7). 그중 진행된 간섬유화를 보이는 비알코올 지방간염 대상의 apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) 억제제(selonsertib) 임상시험(STELLAR-3, 4)이나<sup>346</sup> 간섬유화 1-3단계의 비알코올 지방간염 대상의 PPAR- $\alpha/\delta$  agonist (elafibranor) 임상시험 (RESOLVE-IT)의 중간 결과에서 치료 효능을 입증하는 데 실패하여 두 약제 모두 개발이 중단되었다. 간섬유화 1-3단계의 비알코올 지방간염 대상의 Farnesoid X receptor agonist (obeticholic acid; ocaliva<sup>®</sup>) 임상시험(REGENERATE)에서는 치료 18개월째 중간 결과에서 대조군 대비 10 mg, 25 mg의 치료군에서 용량 의존적으로 일차 치료 유효성 지표인 간섬유화 1단계 이상의 호전율이 증가하였다(12% vs. 18% vs. 23%).<sup>347</sup> 그러나 미국 식약처(Food and Drug Administration)는 심한 소양감과 저밀도콜레스테롤 증가로 인한 심혈관질환 위험의 증가가 치료 이득을 상회하는 위협으로 판단하고 비알코올 지방간염의 치료제로서 조건부 승인을 거부하였으나, 최종 결과를 얻기 위한 임상시험이 진행 중이다. 현재까지 어떠한 시험 약물도 50% 이상의 환자에서 일차 치료 유효성을 충

표 7. 3상 임상시험에 진입한 비알코올 지방간염 치료제

약제	임상시험	화학물질 유형	치료 표적
Obeticholic acid	REGENERATE REVERSE	Synthetic bile acid 유도체	Farnesoid X receptor
Selonsertib	STELLAR-3, 4 (개발 중단)	항섬유화제	Apoptosis signal-regulating kinase 1
Elafibranor	RESOLVE-IT (개발 중단)	PPAR agonist	PPAR- $\alpha/\delta$
Genicriviroc	AURORA	Chemokine receptor antagonist	CCR2, 5
Resmetirom	MAESTRO-NASH	Hepatic thyroid hormone receptor agonist	THR $\beta$
Aramchol	ARMOR	Synthetic fatty acid/bile acid conjugate	Seatroyl coenzyme A desaturate 1

PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; CCR, chemokine receptor; THR, thyroid hormone receptor.

족하지 못하였다. 따라서 비알코올 지방간염의 다양한 병인 기전과 단일 약제 임상시험에서 관찰된 다양한 치료 반응을 고려할 때 향후 병합치료나 개인별 맞춤 치료가 이상적인 치료제가 될 가능성이 높다.

## 5-4. 비만대사 수술 및 간이식

### 5-4-1. 비만대사 수술의 적응증은?

내과적인 치료에 반응하지 않는 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 체중 감량을 목적으로 비만대사 수술이 시행되고 있다. 서구에서는 BMI가 35 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 고혈압이나 당뇨병을 동반한 경우, 또는 BMI가 40 kg/m<sup>2</sup> 이상인 경우를 비만대사 수술의 적응증으로 권고하고 있으며,<sup>286,320,348</sup> 여러 연구에서 유의한 체중감소와 비알코올 지방간질환의 개선을 보였다.<sup>349-353</sup> 국내에서도 2019년부터 BMI가 35 kg/m<sup>2</sup> 이상, 또는 BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 고혈압, 당뇨병, 비알코올 지방간질환 등을 동반한 경우, 기존 내과적인 치료 및 생활습관 개선으로도 호전되지 않는 경우에 비만대사 수술의 요양급여를 인정하고 있다.

비만대사 수술을 받은 비알코올 지방간염 환자를 5년간 추적 관찰한 연구에서

BMI, 간 내 지방량 및 NAS의 감소를 확인하였고, 간 조직검사에서 유의한 간섬유화 단계의 호전도 확인되었다.<sup>354</sup> 메타분석에서, 비만대사 수술은 비알코올 지방간염의 간 내 지방량, 염증 및 섬유화의 감소에 효과적이었다.<sup>355,356</sup> 하지만 일부 환자에서는 수술 후 조직학적 소견이 악화되므로 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 필요하다고 명시하고 있다.<sup>350</sup> 비만대사 수술의 제한점은 급격한 체중감소에 의해서 간 기능이 악화될 수 있다는 점이며, 간경변증을 동반한 환자에서의 안전성은 아직 이견이 있다.<sup>357-360</sup> 따라서 수술 후 합병증과 장기간에 걸친 영양부족 문제 등을 고려하여 치료를 결정하여야 한다.<sup>361-363</sup>

### 권고 사항

1. 내과적인 치료 및 생활습관 개선으로도 호전되지 않는 비만이 동반된 비알코올 지방간염 치료를 위해 비만대사 수술을 시행할 수 있다. (B1)
2. 간경변증에서 비만대사 수술의 효과나 안전성은 확립되지 않았다. (B1)

#### 5-4-2. 간이식의 적응증과 치료 후 관리는?

비알코올 지방간질환 연관 간경변증으로 인해 말기 간질환에 이른 경우, 간부전이나 간세포암종이 발생한 경우 간이식을 고려하게 된다. 비알코올 지방간염의 경우 수술 후 높은 심혈관계 사망률을 보이기 때문에 간이식 전 심혈관계 질환에 대한 평가를 진행해야 한다.<sup>80,364,365</sup> 간이식 후 비알코올 지방간질환 환자와 다른 원인의 간질환 환자의 3년, 5년 생존율을 비교하였을 때에 차이가 없었으며, 오히려 이식 실패율은 낮았다.<sup>366</sup> 전체 생존율은 BMI와 당뇨병 유무와 연관이 있었으며, BMI가  $35 \text{ kg/m}^2$  이상인 경우가  $35 \text{ kg/m}^2$  미만인 경우에 비교하여 이식 실패율이 높고 간이식 후 1년 생존율이 감소하는 것으로 나타났다.<sup>367</sup>

간이식 후 관리에 있어서는 비알코올 지방간염 환자와 비슷한 치료를 추천한다. 정상 체중을 유지하고, 이식 후 체중이 늘지 않도록 해야 한다.<sup>365,368</sup> 비알코올 지방간염으로 간이식을 받은 후 지방증,<sup>369</sup> 대사증후군이 다시 발생할 수 있으므로,<sup>370</sup> 간이식 후 관리가 중요하다.

### 권고 사항

1. 비알코올 지방간염으로 인해 말기 간질환, 간세포암종이 발생한 경우 간이식 가이드라인에 따라 간이식을 시행한다. (A1)



# 6.

## 소아청소년 비알코올 지방간질환

Korean Association for the Study of the Liver

### 6-1. 역학

#### 6-1-1. 유병률은?

2015년부터 2017년 사이에 시행된 국민건강 영양조사를 바탕으로 ALT 26 IU/L (남아), 22 IU/L (여아) 이상인 경우를 비알코올 지방간질환으로 정의하여 유병률을 추정하였을 때 11.2% (남아 14.7%, 여아 7.4%)였다.<sup>371</sup> 2001-2005년 7.8% (남아 10.6%, 여아 4.6%)와 비교하여 유병률이 증가하고 있고 비만 청소년의 40-45% 정도가 비알코올 지방간질환을 보인다.<sup>371,372</sup> 국내 소아청소년 7-18세의 비만율이 2008년 8.4%에서 2016년 14.3%로 증가 추세를 보이므로 향후 비알코올 지방간질환의 유병률은 빠르게 증가할 것으로 예측된다.<sup>373,374</sup>

#### 요약

1. 국내 소아청소년의 비만율 증가에 따라 비알코올 지방간질환 유병률이 증가하고 있다.

#### 6-1-2. 예후는?

소아청소년 비알코올 지방간질환의 자연 경과와 예후는 잘 알려져 있지 않다. 비알코올 지방간과 달리, 비알코올 지방간염은 소아청소년에서도 간경변증으로 진행할 수 있다.<sup>375</sup> 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자 66명을 20년간 추적한 국외 연구에서 간질환의 악화, 사망의 위험성이 대조군 대비 14배 증가하였다.<sup>376</sup> 비알코올 지방간질환을 진단받은 7세 소아에서 간세포암종이 발생한 경우도 있

다.<sup>377</sup> 최근 소아청소년과 젊은 성인에서 비알코올 지방간질환 연관 말기 간질환으로 간이식이 증가하고 있다.<sup>378,379</sup>

#### 요약

1. 소아청소년의 비알코올 지방간염은 젊은 성인에서 간경변증을 포함한 말기 간질환으로 진행할 수 있다.

### 6-1-3. 위험인자와 동반된 유전질환은?

소아청소년 비알코올 지방간질환의 위험인자는 비만, 사춘기 연령, 남아 등이다.<sup>380,381</sup> 사춘기 연령에서 호발하는 이유는 성호르몬 증가에 의한 인슐린 저항성 및 신체구성 변화에 따른 영향이며, 남아에서 더 흔한 이유는 성별에 따른 성호르몬의 차이일 수 있다. 복부비만과 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 경우, acanthosis nigricans가 있는 경우에 비알코올 지방간질환의 동반 가능성이 높다.<sup>378,379</sup>

소아청소년에서는 성인과 달리 지방증이 유전질환의 표현형으로 나타나는 경우가 있어 병력과 진찰, 검사 등을 통하여 월슨병, Bardet-Biedl 증후군, 다낭성 난소 증후군, 프래더-윌리 증후군, 터너 증후군, Cohen 증후군, 알파1-항트립신 결핍, 글리코겐 축적병, 유전 티로신혈증 1형, 호모시스틴뇨증, 레프슈병, 시트룰린혈증, lysosomal acid lipase 결핍 등을 감별해야 한다.<sup>375</sup>

#### 요약

1. 비만, 사춘기 연령, 남아 등이 소아청소년 비알코올 지방간질환의 위험인자이다.
2. 소아청소년에서 지방증이 있는 경우 동반된 유전질환을 감별해야 한다.

## 6-2. 유전적 요인

### 6-2-1. 가족력 및 유전적 소인과의 연관성은?

소아청소년에서 가족력이 있는 경우 비알코올 지방간질환의 발생 위험이 높다. 비알코올 지방간질환이 진단된 소아청소년 환자에서 형제는 59%, 부모는 78%에서 비알코올 지방간질환이 있었고, 반면에 비알코올 지방간질환은 없지만 비만한 소아청소년 환자의 경우 형제의 17%, 부모의 37%에서 비알코올 지방간질환이 발견되었다.<sup>382</sup> 비알코올 지방간질환은 다양한 원인으로 발생하지만 약 50% 이상에서 유전적 소인과 연관 가능성이 있음이 가족 내 발병, 쌍둥이 연구, 각 인종 간 유병률의 차이 등을 통해 확인된다.<sup>383</sup>

유전체 연관 분석(Genome-wide association study)에서 간 내 지방량의 증가와 *PNPLA3*, *TM6SF2*, *LYPLAL1*, *GCKR* 유전자 변이가 연관이 있었다.<sup>384</sup> 소아청소년에서 보고된 유전적 다형성(genetic polymorphism)은 *MBOAT7*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR* 등이 있고,<sup>385-392</sup> monoallelic *ABHD5* mutations과 연관성을 보인 연구가 있다.<sup>393</sup>

#### 요약

1. 소아청소년 비알코올 지방간질환은 가족력이 있는 경우 발생 위험이 증가한다.
2. 소아청소년 비알코올 지방간질환은 유전자 변이, 유전적 다형성과 연관될 수 있다.

## 6-3. 선별검사와 진단

### 6-3-1. 선별검사 대상과 방법은?

과체중(BMI 85백분위 이상, 95백분위 미만) 및 비만(BMI 95백분위 이상) 소아청소년에서 비알코올 지방간질환이 흔하게 동반되어, 선별검사가 필요하다. 국내 초등학교 4학년과 6학년, 중학교 1학년, 고등학교 1학년 학교 건강검진에서 과체중 및 비만 여부를 확인하고, 과체중 이상의 경우에는 간효소수치를 이용하여 선

별검사를 하고 있다.<sup>394</sup>

과체중 및 비만 소아청소년 환자에서 ALT가 비알코올 지방간질환의 선별검사 방법으로 사용되고 2007년 미국 전문가 위원회에서도 AST와 ALT를 선별검사로 추천하였다.<sup>395-397</sup> 하지만 연령별, 성별에 따른 ALT의 정상 범위가 명확하지 않아, 유럽에서는 ALT와 함께 복부초음파 검사를 선별검사로 권고한다.<sup>398</sup> 2019년 국내 소아청소년 비만 가이드라인에서는 과체중 및 비만이면서, ALT 26 IU/L (남아), 22 IU/L (여아) 이상인 경우 비알코올 지방간질환으로 정의하였고, 필요 시 복부 초음파 검사를 권고하였다.<sup>399</sup> 2017년 북미소아소화기영양학회에서는 9-11세 이상의 비만 및 과체중 소아청소년 중 인슐린 저항성, 당뇨병 전 단계 및 당뇨병, 이상지질혈증을 동반한 경우 ALT를 선별검사로 권고하였다.<sup>400</sup> 과체중 및 비만 소아청소년에서 선별검사의 비용 효과에 관한 연구 결과가 제한적임을 근거로, 미국간학회는 비만 소아청소년에서 ALT를 이용한 비알코올 지방간질환 선별검사를 권고하지 않는다.<sup>401</sup> 하지만 2019년 국내 소아청소년 비만 가이드라인에서는 과체중 및 비만이 있는 소아청소년에서 비알코올 지방간질환을 비롯한 동반질환에 대한 선별검사를 권고하고 있다.

### 권 고 사 항

1. 과체중 및 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환 선별검사를 시행할 수 있다. (B1)
2. 소아청소년 비알코올 지방간질환에서 선별검사는 ALT이며 추가적으로 복부초음파 검사를 시행할 수 있다. (B1)

### 6-3-2. 진단 방법은?

비알코올 지방간질환 진단의 표준검사는 간 조직검사이지만 침습적이기 때문에 소아청소년 환자에게 적용은 제한적이다. 소아청소년의 비알코올 지방간질환의 병리소견은 성인에서 보이는 소견과 다를 수 있다. 대표적인 차이로는 지방증이 더 광범위하게 관찰되고, 간세포의 풍선변성 및 간 소엽염증이 더 경미하며, 문맥역의 염증 및 섬유화가 흔히 동반된다는 점 등이다. 성인에서 흔히 관찰되는 제3구역의 동양혈관 주변 섬유화는 소아청소년 비알코올 지방간질환에서는 비교

적 드물다.

비알코올 지방간질환 진단의 비침습적인 방법으로 간세포 사멸 시에 생성되는 cytokeratin-18을 이용한 방법이 사용되고 있고,<sup>402</sup> 그 외에도 다양한 비침습적 패널들이 연구 중에 있으나 아직까지 임상에서 권고되지는 않는다. 그 외에 복부 초음파 검사, 간섬유화스캔, MRI-PDFF 등을 추가로 검사할 수 있다.

### 권고사항

1. 간 조직검사 이외에 복부초음파 검사, 간섬유화스캔, MRI-PDFF 등의 비침습적 검사를 시행할 수 있다. (B1)

## 6-4. 치료

### 6-4-1. 치료 대상과 방법은?

과체중 및 비만이 동반된 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자는 치료 대상이며 생활습관의 교정을 우선적으로 권고한다. 소아청소년 비알코올 지방간질환의 장기 예후에 대한 연구가 부족하고 전향적 무작위 대조군 연구가 많지 않지만 추후 장기적으로 다양한 합병증 발생 가능성이 높다.

대부분 비만을 동반하고 있어 비만을 개선하기 위한 생활습관 교정이 중요하다. 생활습관 교정에 대한 다양한 연구가 이루어졌으나 무작위 대조군 연구들을 근거로 하여 2017년 북미소아소화기영양학회에서는 단순당이 첨가된 음료수를 제한하고, 중등도 이상의 신체활동을 증가시키고 스크린타임(TV를 포함한 컴퓨터, 스마트폰 등 각종 전자기기의 화면에 노출되는 시간)을 하루 2시간 미만으로 줄일 것을 권고한다.<sup>403-405</sup>

8-17세 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자에게 비타민 E와 metformin, 위약을 비교한 대규모의 다기관 무작위 대조군 연구인 TONIC trial에 따르면 ALT의 지속적 감소에 있어서는 세 군의 차이가 없었으나 비타민 E 투여군에서 조직학적 호전이 관찰되었다. 하지만 고용량 비타민 E 장기 복용에 따른 부작용과 관련된 우려가 있어 권고되지 않는다.<sup>406-409</sup> 그 외에 ursodeoxycholic acid,

docosahexaenoic acid (DHA)와 fish oil 등을 이용한 소규모 무작위 대조군 연구가 있었지만 유의한 효과는 없었다.<sup>410,411</sup> 결론적으로 아직까지 소아청소년 비알코올 지방간질환에서 권고되는 약물치료는 없다.

비알코올 지방간질환의 수술적 치료에 대한 지침은 없지만, 성인에서의 연구 결과를 바탕으로 고도비만(BMI 97백분위 이상)에서 시행할 수 있다.<sup>412</sup> 국내 소아청소년 비만 가이드라인에서는 BMI가 40 kg/m<sup>2</sup> 이상 또는 35 kg/m<sup>2</sup> 이상이면 서 비만과 관련된 주요 합병증이 동반된 경우 생활습관 개선이나 약물치료 효과가 없으면 비만대사 수술을 권고한다.<sup>399</sup> 소아청소년은 성장하는 과정에 있기 때문에 수술 시기를 결정할 때 이를 고려하여야 하는데, 일반적으로 골격의 성장이 거의 완성되어 성인 신장에 도달하는 시기, 즉 여아는 13-14세, 남아는 15-16세 이후에 고려하고 Tanner 단계(사춘기의 발달 단계에 따른 남녀 성기의 발달 정도에 따른 구분 단계) 4 이상일 때 진행하는 것을 권장한다.<sup>413,414</sup>

### 권고사항

1. 과체중 및 비만을 동반한 소아청소년 비알코올 지방간질환에서 식이습관 개선, 신체활동 증가, 스크린타임 제한 등의 생활습관 교정이 우선적으로 필요하다. (A1)

## 참고문헌

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts* 2016;9:65-90.
2. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:419.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
4. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-692.
5. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1133-1140.
6. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Kim GA, Park SW, Choe J, et al. Age-related decrease in skeletal muscle mass is an independent risk factor for incident nonalcoholic fatty liver disease: a 10-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2019;13:67-76.
7. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:132-138.e4.
8. Jung HS, Chang Y, Kwon MJ, Sung E, Yun KE, Cho YK, et al. Smoking and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:453-463.
9. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Kim YJ, Yoon JH. Effect of longitudinal changes of body fat on the incidence and regression of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2018;50:389-395.
10. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, Son HJ, Kim JJ, Chang Y, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2017;52:1201-1210.
11. Sinn DH, Cho SJ, Gu S, Seong D, Kang D, Kim H, et al. Persistent nonalcoholic fatty liver disease increases risk for carotid atherosclerosis. *Gastroenterology* 2016;151:481-488.e1.
12. Kim G, Lee SE, Lee YB, Jun JE, Ahn J, Bae JC, et al. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a 7-year longitudinal study. *Hepatology* 2018;68:1755-1768.
13. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-398.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global

- epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
15. Kim HJ, Kim DJ, Kim SK, Kim SH, Rhee YM, Ahn CW, et al. Metabolic abnormalities according to severity of non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Endocrinol Metab* 2002;17:514-525.
  16. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:266-272.
  17. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861-1868.
  18. Lee SB, Park GM, Lee JY, Lee BU, Park JH, Kim BG, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: an observational cohort study. *J Hepatol* 2018;68:1018-1024.
  19. Jang HR, Kang D, Sinn DH, Gu S, Cho SJ, Lee JE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Sci Rep* 2018;8:4718.
  20. Chang Y, Cho YK, Cho J, Jung HS, Yun KE, Ahn J, et al. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease and liver-related mortality: a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:620-629.
  21. Jang EH, Chang Y, Ryu S, Kim S, Kim YH, Sung KC, et al. Cardiovascular health metrics in the development and regression of nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Clin Med* 2019;8:610.
  22. Kim JH, Jung DH, Kwon YJ, Lee JI, Shim JY. The impact of the sleep duration on NAFLD score in Korean middle-aged adults: a community-based cohort study. *Sleep Med* 2019;57:144-150.
  23. Sung KC, Lee MY, Lee JY, Lee SH, Kim SH, Kim SH. Utility of ALT concentration in men and women with nonalcoholic fatty liver disease: cohort study. *J Clin Med* 2019;8:445.
  24. Huh JH, Kim JY, Choi E, Kim JS, Chang Y, Sung KC. The fatty liver index as a predictor of incident chronic kidney disease in a 10-year prospective cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0180951.
  25. Lee HW, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and predictors of significant fibrosis among subjects with transient elastography-defined nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:2150-2158.
  26. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.
  27. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004;164:2169-2175.
  28. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203:581-586.



29. Chon CW, Kim BS, Cho YK, Sung KC, Bae JC, Kim TW, et al. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on the development of type 2 diabetes in nonobese, nondiabetic Korean men. *Gut Liver* 2012;6:368-373.
30. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, Kim JE, Min YW, Kim KM, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:561-567.
31. Kim NH, Kim JH, Kim YJ, Yoo HJ, Kim HY, Seo JA, et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects. *Liver Int* 2014;34:604-611.
32. Cho HC. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Korean population. *Gut Liver* 2016;10:117-125.
33. Yang MH, Sung J, Gwak GY. The associations between apolipoprotein B, A1, and the B/A1 ratio and nonalcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population. *J Clin Lipidol* 2016;10:289-298.
34. Kim SS, Cho HJ, Kim HJ, Kang DR, Berry JR, Kim JH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a sentinel marker for the development of diabetes mellitus in non-obese subjects. *Dig Liver Dis* 2018;50:370-377.
35. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
36. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550-556.
37. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-1155.
38. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654.e1-9; quiz e39-40.
39. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
40. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2062-2070.
41. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
42. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int* 2016;10:632-639.
43. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et

- al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-1730.
44. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131.e1.
  45. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-859.
  46. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428-433; quiz e50.
  47. Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun* 2019;3:1459-1471.
  48. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:644-652.
  49. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
  50. Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2101-2104.
  51. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya 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;149:389-397.e10.
  52. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-1273.
  53. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2020 Oct 9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322786.
  54. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:531-544.
  55. Udelsman BV, Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al. Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:843-849.
  56. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69:2672-2682.
  57. 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;47:997-1006.
58. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490-3497.
  59. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-1934.
  60. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016;10:420-425.e1.
  61. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018;50:1153-1162.
  62. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med* 2018;15:e1002542.
  63. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:830-841.
  64. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004;39:909-914.
  65. Mintziori G, Poulakos P, Tsamets C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2017;42:145-150.
  66. Fujii Y, Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, Yano K, Hamada T. Risk factors for development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. *Ann Gastroenterol Surg* 2017;1:226-231.
  67. Ramos AN, de Oliveira Rocha B, de Almeida Rêgo VR, Follador I, de Oliveira M. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:132-136.
  68. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014;59:1772-1778.
  69. Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015;63:486-493.
  70. Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y. Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men. *Circulation* 1998;97:661-665.
  71. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683-688.
  72. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, McRitchie SL, O'Brien M. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *JAMA* 2008;300:295-305.
  73. Chung GE, Lee Y, Yim JY, Choe EK, Kwak MS, Yang JI, et al. Genetic polymorphisms of PNPLA3 and SAMM50 are associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Korean population. *Gut Liver* 2018;12:316-323.

74. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-209.
75. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *J Hepatol* 2018;68:335-352.
76. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2020;14:168-178.
77. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936-944.
78. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
79. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1965-1966.
80. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589-600.
81. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 2017;66:323-329.
82. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-344.
83. Park J, Lee EY, Li J, Jun MJ, Yoon E, Ahn SB, et al. NASH/liver fibrosis prevalence and incidence of non-liver comorbidities among people with NAFLD and incidence of NAFLD by metabolic comorbidities: Lessons from South Korea. *Dig Dis*. 2021 Feb 3. doi: 10.1159/000514953.
84. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2018;41:372-382.
85. Ryoo JH, Choi JM, Moon SY, Suh YJ, Shin JY, Shin HC, et al. The clinical availability of non alcoholic fatty liver disease as an early predictor of the metabolic syndrome in Korean men: 5-year's prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2013;227:398-403.
86. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638-652.
87. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166-2171.
88. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J* 2010;40:437-442.
89. Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo HY, Oh E, Cha K, et al. Nonalcoholic fatty liver

- disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008;57:569-576.
90. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
  91. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *J Hepatol* 2017;67:1274-1280.
  92. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:1246-1267.
  93. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest* 2015;38:817-825.
  94. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018;68:140-146.
  95. Noureddin M, Jones C, Alkhoury N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology* 2020;159:1985-1987.e4.
  96. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Wang HH, Lee WJ, Huang KC. Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects. *Obes Surg* 2007;17:1457-1463.
  97. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
  98. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50:1344-1355.
  99. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
  100. Wu J, You J, Yerian L, Shiba A, Schauer PR, Sessler DI. Prevalence of liver steatosis and fibrosis and the diagnostic accuracy of ultrasound in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2012;22:240-247.
  101. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
  102. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliever MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:92-100.
  103. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-910.

104. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1470-1476.
105. Chon YE, Jung KS, Kim KJ, Joo DJ, Kim BK, Park JY, et al. Normal controlled attenuation parameter values: a prospective study of healthy subjects undergoing health checkups and liver donors in Korea. *Dig Dis Sci* 2015;60:234-242.
106. Hong YM, Yoon KT, Cho M, Chu CW, Rhu JH, Yang KH, et al. Clinical usefulness of controlled attenuation parameter to screen hepatic steatosis for potential donor of living donor liver transplant. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:805-810.
107. Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014;34:102-109.
108. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019;19:51.
109. Wong GL. Transient elastography: kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013;5:264-274.
110. Kim TH, Jeong CW, Jun HY, Lee C, Noh S, Kim JE, et al. Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:15002.
111. Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Kim M, Chang M, Nam E. Optimal cutoff value for assessing changes in intrahepatic fat amount by using the controlled attenuation parameter in a longitudinal setting. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13636.
112. Ozturk A, Grajo JR, Gee MS, Benjamin A, Zubajlo RE, Thomenius KE, et al. Quantitative hepatic fat quantification in non-alcoholic fatty liver disease using ultrasound-based techniques: a review of literature and their diagnostic performance. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2461-2475.
113. Bae JS, Lee DH, Lee JY, Kim H, Yu SJ, Lee JH, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol* 2019;29:6499-6507.
114. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239:105-112.
115. 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;22:1075-1082.
116. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Wiltgen M, Brader P, Berghold A, et al. Density histogram analysis of unenhanced hepatic computed tomography in patients with diffuse liver diseases. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:201-205.
117. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttill RW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004;230:276-280.

118. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619-625.
119. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862-1871.
120. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-E468.
121. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013;267:767-775.
122. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, Bashir MR, Fowler KJ, Sandrasegaran K, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017;153:753-761.
123. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3564-3573.
124. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:598-607.e2.
125. Boudinaud C, Abergel A, Joubert-Zakeyh J, Fontarensky M, Pereira B, Chauveau B, et al. Quantification of steatosis in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of four MR techniques versus biopsy. *Eur J Radiol* 2019;118:169-174.
126. 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.
127. 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;31:1600-1601.
128. Kim JH, Moon JS, Byun SJ, Lee JH, Kang DR, Sung KC, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:51.
129. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865-872.
130. Jung JY, Shim JJ, Park SK, Ryoo JH, Choi JM, Oh IH, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population. *Hepatol Int* 2019;13:222-233.
131. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index:

- a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503-508.
132. Chang JW, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Hepatic steatosis index in the detection of fatty liver in patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy. *Gut Liver* 2021;15:117-127.
  133. Lee HW, Park SY, Kim SU, Jang JY, Park H, Kim JK, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016;11:e0157358.
  134. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167-174.
  135. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254-269.
  136. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54:122-127.
  137. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, et al. Clinical utilization of shear wave dispersion imaging in diffuse liver disease. *Ultrasonography* 2020;39:3-10.
  138. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
  139. Allen AM, Shah VH, Therneau TM, Venkatesh SK, Mounajjed T, Larson JJ, et al. The role of three-dimensional magnetic resonance elastography in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery. *Hepatology* 2020;71:510-521.
  140. Kim JW, Lee YS, Park YS, Kim BH, Lee SY, Yeon JE, et al. Multiparametric MR index for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2020;10:2671.
  141. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.e7.
  142. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-835.
  143. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-144.
  144. Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtiginghagen R, Garnov N, et al. Evaluation of transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese



- patients. *PLoS One* 2015;10:e0141649.
145. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127782.
  146. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640-647.
  147. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138-1147.
  148. Joo I, Kim SY, Park HS, Lee ES, Kang HJ, Lee JM. Validation of a new point shear-wave elastography method for noninvasive assessment of liver fibrosis: a prospective multicenter study. *Korean J Radiol* 2019;20:1527-1535.
  149. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013;58:928-935.
  150. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec 17. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.016.
  151. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014;60:1920-1928.
  152. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.
  153. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:630-637.e8.
  154. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:440-451.e6.
  155. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1431-1440.
  156. Trout AT, Serai S, Mahley AD, Wang H, Zhang Y, Zhang B, et al. Liver stiffness measurements with MR elastography: agreement and repeatability across imaging systems, field strengths, and pulse sequences. *Radiology* 2016;281:793-804.
  157. Shire NJ, Yin M, Chen J, Railkar RA, Fox-Bosetti S, Johnson SM, et al. Test-retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:947-955.

158. Wang J, Glaser KJ, Zhang T, Shan Q, He B, Chen J, et al. Assessment of advanced hepatic MR elastography methods for susceptibility artifact suppression in clinical patients. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:976-987.
159. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics* 2016;36:1987-2006.
160. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
161. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18:264-270.
162. Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682-1688.
163. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
164. Guturu P, Steffer K, Petersen JR, Snyder N. A new risk index for the estimation of fibrosis in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): comparison with the Mayo Score and the AST platelet ratio index (APRI). *Hepatology* 2008;48:522A.
165. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
166. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-173.
167. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Dominguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:160-163.
168. Parker R, Collins P, McCune A. Can clinical scoring systems replace liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease? *J Hepatol* 2009;51:189.
169. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
170. Fuji HEM, Fukushima W, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Application of non-invasive laboratory tests for the assessment of fibrosis staging in Japanese patients with NAFLD. *J Hepatol* 2009;51:134.
171. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:257-268.
172. Pimentel SK, Strobel R, Gonçalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JC. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2010;47:170-173.

173. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1094-1099.
174. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:331-341.
175. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
176. Tamaki N, Higuchi M, Kurosaki M, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2 binding protein as an age-independent fibrosis marker in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019;9:10109.
177. Jekarl DW, Choi H, Lee S, Kwon JH, Lee SW, Yu H, et al. Diagnosis of liver fibrosis with Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA-M2BP) among chronic hepatitis B patients. *Ann Lab Med* 2018;38:348-354.
178. Heo JY, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Use of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein in assessing risk of hepatocellular carcinoma due to hepatitis B virus. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3328.
179. Kim SU, Jeon MY, Lim TS. Diagnostic performance of serum asialo- $\alpha$ 1-acid glycoprotein for advanced liver fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B or nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:341-348.
180. Gordon SC, Kachru N, Parker E, Korrer S, Ozbay AB, Wong RJ. Health care use and costs among patients with nonalcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis using the fibrosis-4 score. *Hepatol Commun* 2020;4:998-1011.
181. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:252-262.
182. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
183. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-1940.
184. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018;68:763-772.
185. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
186. 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 Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.

187. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
188. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-578.
189. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, Afdhal NH, Lai M. Cost-effective evaluation of nonalcoholic fatty liver disease with NAFLD fibrosis score and vibration controlled transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1298-1304.
190. Gunn NT, Shiffman ML. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clin Liver Dis* 2018;22:109-119.
191. Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, Spaulding L, Blaszyk H. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg* 2005;15:497-501.
192. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:874-880.
193. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998;11:560-565.
194. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
195. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
196. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751-1759.
197. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
198. 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.
199. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:248-254.
200. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-1830.
201. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in

- patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-1281.e4.
202. Tapper EB, Lok ASF. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377:2296-2297.
  203. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:274-282.
  204. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation* 2019;103:39-44.
  205. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-1359.e2.
  206. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837.e2.
  207. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegnù L, et al. Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1927-1933.e2.
  208. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169-177.
  209. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009;38:1497-1511.
  210. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: the liver cancer pooling project. *Br J Cancer* 2018;118:1005-1012.
  211. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014;25:1526-1535.
  212. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580-593.
  213. Simon TG, King LY, Chong DQ, Nguyen LH, Ma Y, VoPham T, et al. Diabetes, metabolic comorbidities, and risk of hepatocellular carcinoma: results from two prospective cohort studies. *Hepatology* 2018;67:1797-1806.
  214. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-380.
  215. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:1639-1648.
  216. Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, et al. The role of pre-existing diabetes

- mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2011;6:e27326.
217. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:313-324.
  218. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:881-891; quiz 892.
  219. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315.
  220. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
  221. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2018;68:361-371.
  222. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015;62:1417-1432.
  223. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-332.
  224. Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Fryzek JP, Dalton SO, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;114:643-647.
  225. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136:1601-1608.
  226. Wong CR, Nguyen MH, Lim JK. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:8294-8303.
  227. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
  228. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
  229. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
  230. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic

- fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611-1625.e12.
231. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of histologic disease activity with progression of nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1912565.
  232. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in histologic features and diagnosis associated with improvement in fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network treatment trials. *Hepatology* 2019;70:522-531.
  233. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
  234. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552-1560.
  235. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
  236. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.e5; quiz e14-e15.
  237. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, Lee SG, Ha TY, Song GW, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1341-1347.
  238. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, et al. Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1262-1271.
  239. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;69:1349-1356.
  240. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-1081.
  241. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
  242. Tsai JH, Ferrell LD, Tan V, Yeh MM, Sarkar M, Gill RM. Aggressive non-alcoholic steatohepatitis following rapid weight loss and/or malnutrition. *Mod Pathol* 2017;30:834-842.
  243. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in

- overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504-1514.
244. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048-1052.
  245. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity guideline for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr* 2019;28:40-45.
  246. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2247-2253.
  247. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007;23:46-52.
  248. Jun DW. Influence of dietary intake on non-alcoholic fatty liver disease in Korean. Cheongju: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, 2012.
  249. Jang EC, Jun DW, Lee SM, Cho YK, Ahn SB. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. *Hepatol Res* 2018;48:E22-E29.
  250. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: review and meta-analyses. *Clin Nutr* 2019;38:2023-2030.
  251. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients* 2014;6:231-248.
  252. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol* 2019;71:379-388.
  253. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2018;68:1741-1754.
  254. Hydes TJ, Ravi S, Loomba R, Gray ME. Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:383-400.
  255. Scorletti E, West AL, Bhatia L, Hoile SP, McCormick KG, Burdge GC, et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: results from the WELCOME trial. *J Hepatol* 2015;63:1476-1483.
  256. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63:1229-1237.
  257. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016;65:791-797.
  258. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:460-468; quiz 469.



259. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278-1283.
260. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:1738-1745.
261. Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016;59:56-66.
262. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-1112.
263. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015;63:174-182.
264. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:96-102.e3.
265. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157-166.
266. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-266.
267. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000139.
268. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2015;15:e31434.
269. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). *Hepatology* 2013;58:1287-1295.
270. World Health Organization (WHO). What is moderate-intensity and vigorous-intensity physical activity? WHO web site, <<https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/intensity/en/>>. Accessed 17 Nov 2020.
271. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* 2018;320:2020-2028.
272. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E1033-E1039.
273. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic

- vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *J Hepatol* 2017;66:142-152.
274. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism* 2017;68:119-132.
275. Pugh CJ, Sprung VS, Jones H, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1927-1930.
276. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384-391.
277. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947-1954.
278. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015;62:921-927.
279. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129-135.
280. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
281. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Ching H, et al. Type and pattern of alcohol consumption is associated with liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1484-1493.
282. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
283. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:366-374.
284. Lau K, Baumeister SE, Lieb W, Meffert PJ, Lerch MM, Mayerle J, et al. The combined effects of alcohol consumption and body mass index on hepatic steatosis in a general population sample of European men and women. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:467-476.
285. Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS, et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology* 2019;69:64-75.
286. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991;115:956-961.
287. Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and

- proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119:466-478.
288. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002;122:1924-1940.
  289. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:558-566.e2.
  290. Kalavalapalli S, Bril F, Koelmel JP, Abdo K, Guingab J, Andrews P, et al. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;315:E163-E173.
  291. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
  292. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
  293. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
  294. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled fatty liver improvement with rosiglitazone therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology* 2008;135:100-110.
  295. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445-453.
  296. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011;55:1383-1390.
  297. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-851.
  298. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.
  299. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
  300. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
  301. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.

302. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
303. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
304. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-860.
305. Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Thumburu KT, Bhadada S, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol* 2007;6:222-226.
306. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:200-208.
307. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009;46:113-118.
308. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:18-23.
309. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
310. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:317-328.
311. Kaplan DE, Serper M, John BV, Tessitore KM, Lerer R, Mehta R, et al. Effects of metformin exposure on survival in a large national cohort of patients with diabetes and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug 13. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.026.
312. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124.
313. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-1672.
314. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.

315. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
316. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
317. Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:563-573.
318. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2018;108:1069-1091.
319. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology* 2020;71:495-509.
320. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
321. Tabenkin H, Eaton CB, Roberts MB, Parker DR, McMurray JH, Borkan J. Differences in cardiovascular disease risk factor management in primary care by sex of physician and patient. *Ann Fam Med* 2010;8:25-32.
322. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl): S47-S64.
323. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72-78.
324. National cholesterol education program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1445.
325. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015;47:4-11.
326. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-e232.
327. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study: a post-hoc

- analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
328. Lee JI, Lee HW, Lee KS, Lee HS, Park JY. Effects of statin use on the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:116-124.
  329. Khoo S, Wong VW, Goh GB, Fan J, Chan WK, Seto WK, et al. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:320-325.
  330. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690-695.
  331. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120:706-712.
  332. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
  333. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
  334. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
  335. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S47-S57.
  336. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C-81C.
  337. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014;59:1958-1965.
  338. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
  339. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015;50:364-377.
  340. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018;270:245-252.
  341. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944-951.

342. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M: EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:377-384.e1.
343. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190-197.
344. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143.
345. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\* study. *Hepatology* 2014;60:1211-1221.
346. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 2020;73:26-39.
347. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-2196.
348. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL, et al. The international liver transplantation society living donor liver transplant recipient guideline. *Transplantation* 2017;101:938-944.
349. Pillai AA, Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: is bariatric surgery the answer? *Clin Liver Dis* 2009;13:689-710.
350. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1040-1060.e11.
351. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-540.
352. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396-1402.
353. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340.
354. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020;159:1290-1301.e5.
355. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:502-511.

356. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280-2289.
357. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. *Arch Surg* 1998;133:84-88.
358. Dallal RM, Mattar SG, Lord JL, Watson AR, Cottam DR, Eid GM, et al. Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis. *Obes Surg* 2004;14:47-53.
359. Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, Schauer PR, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:1-6.
360. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg* 2015;25:1518-1526.
361. Car Peterko A, Kirac I, Gaurina A, Diklić D, Bekavac-Bešlin M. Diagnosis and management of acute and early complications of/after bariatric surgery. *Dig Dis* 2012;30:178-181.
362. Hammer HF. Medical complications of bariatric surgery: focus on malabsorption and dumping syndrome. *Dig Dis* 2012;30:182-186.
363. Decker GA, Swain JM, Crowell MD, Scolapio JS. Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2571-2580; quiz 2581.
364. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249-1253.
365. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation* 2019;103:45-56.
366. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394-402.e1.
367. Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, Banysch M, Saner FH, Mathé Z, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107-113.
368. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998;4:285-296.
369. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1147-1153.
370. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17:15-22.
371. Park SH, Park YE, Lee J, Choi JH, Heo NY, Park J, et al. The change in prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease in Korean adolescents from 2001 to 2017. *Paediatr Int Child Health* 2020;40:166-170.



372. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Estimated prevalence of adolescents with nonalcoholic fatty liver disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;33:e109.
373. Moon JS, Lee SY, Nam CM, Choi JM, Choe BK, Seo JW, et al. 2007 Korean national growth charts: review of developmental process and an outlook. *Korean J Pediatr* 2008;51:1-25.
374. Korea Centers fo Disease Control and Prevention (KCDC). Korea national health and nutrition examination survey: analytic guidelines. KCDC web site, <[https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub03/sub03\\_06\\_02.do](https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub03/sub03_06_02.do)>. Accessed 15 Jun 2019.
375. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol* 2007;46:1133-1142.
376. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-1544.
377. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes* 2014;9:e99-e102.
378. Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhouri N. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:339-346.
379. Alkhouri N, Hanouneh IA, Zein NN, Lopez R, Kelly D, Eghtesad B, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transpl Int* 2016;29:418-424.
380. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-1293.
381. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-415.
382. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-1592.
383. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol* 2018;68:268-279.
384. Caussy C, Soni M, Cui J, Bettencourt R, Schork N, Chen CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:2697-2704.
385. Goyal NP, Schwimmer JB. The genetics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2018;22:59-71.
386. Di Sessa A, Umamo GR, Cirillo G, Del Prete A, Iacomino R, Marzuillo P, et al. The Membrane-bound O-acyltransferase7 rs641738 variant in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:69-74.
387. Hudert CA, Selinski S, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, Thielhorn R, et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019;39:540-556.
388. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined

- effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017;58:247-255.
389. Lin YC, Chang PF, Hu FC, Yang WS, Chang MH, Ni YH. A common variant in the PNPLA3 gene is a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in obese Taiwanese children. *J Pediatr* 2011;158:740-744.
390. Jain V, Kumar A, Ahmad N, Jana M, Kalaivani M, Kumar B, et al. Genetic polymorphisms associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in Asian Indian adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:749-758.
391. Lombardi R, Fargion S, Fracanzani AL. Combined use of genetic polymorphisms and elastographic techniques in NAFLD: fact or fiction? *Curr Pharm Des* 2020;26:1010-1018.
392. Stanislawski MA, Shaw J, Litkowski E, Lange EM, Perng W, Dabelea D, et al. Genetic risk for hepatic fat among an ethnically diverse cohort of youth: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr* 2020;220:146-153.e2.
393. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, Pajouhanfar S, Sotoudeh S, Mansouri P, et al. Inherited non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia due to monoallelic ABHD5 mutations. *J Hepatol* 2019;71:366-370.
394. Lee EY, Choi HY, Cho H, Kim BH, Ki M. Health behavior associated with liver enzymes among obese Korean adolescents, 2009-2014. *PLoS One* 2018;13:e0190535.
395. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-S192.
396. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009;58:368-372.
397. Yoo J, Lee S, Kim K, Yoo S, Sung E, Yim J. Relationship between insulin resistance and serum alanine aminotransferase as a surrogate of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) in obese Korean children. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:321-326.
398. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-713.
399. Yi DY, Kim SC, Lee JH, Lee EH, Kim JY, Kim YJ, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pediatric obesity: recommendations from the Committee on Pediatric Obesity of the Korean Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *Korean J Pediatr* 2019;62:3-21.
400. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-334.
401. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018;11:81.

402. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2121-2130.e1-e2.
403. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407-1416.
404. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-1406.
405. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD001871.
406. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:40-44.
407. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD007176.
408. Gerss J, Köpcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality--inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009;55 Suppl:OL1111-OL1120.
409. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
410. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
411. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011;96:350-353.
412. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101:368-373.
413. O'Brien PE, Sawyer SM, Laurie C, Brown WA, Skinner S, Veit F, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:519-526.
414. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.

별첨

비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 위원회  
위원들의 최근 2년간 이해관계상충 정보

- 강성희: 유한양행 (연구)  
고 흥: 없음  
김문영: 삼진제약 (강의), 유한양행 (연구), Gilead (강의)  
김상균: GE healthcare (연구), 삼성초음파 (연구), 한국 BMS (연구), Celgene (연구), 에브비 (강의), 동아ST (강의), 부광약품 (강의)  
김승엽: 유한양행 (강의), 종근당 (강의), 일동제약 (강의), 한국 Abbvie (강의), 에크미메디컬 (강의, 연구), 한국 BMS (강의, 연구), 한국 Gilead (강의, 자문), 동아ST (강의), 삼일 (강의, 연구), 파마킹 (강의), 한미 (강의), 한국 MSD (강의), 에자이 (강의, 자문), 바이엘 (강의, 자문), 삼진 (강의), 오츠카 (강의), 노보노디스크 (자문), 부광 (강의), 대웅 (강의, 연구, 자문), 셀트리온 (강의)  
김 원: 길리어드 (강의, 연구), Boehringer-Ingelheim (강의/자문), 삼일 (강의), 일동 (강의, 연구), LG 화학 (강의), HK이노엔 (자문), 녹십자 (자문, 연구), 부광 (강의, 연구), Standigm (자문), 파마킹 (자문), KOBIO LABS (자문, 주식), Eisai (자문), 로슈 (연구), Galmed (연구), 노바티스 (연구), Pfizer (연구), Springbank (연구), Altimmune (연구), MSD (연구), BMS (연구), Zydus (자문), Novonordisk (연구/자문), 히타치알로카 (연구), 중외메디칼 (연구), Dicerna (연구), Enyo (연구), Lepidyne (주식)  
김혜령: 없음  
송도선: 없음  
안상봉: 삼진제약 (강의), 한화제약 (강의), 종근당 (연구), 한국 에브비 (강의)  
유정주: 대웅 (강의), 일동 (강의), 파마킹 (강의), 동아 (강의), BMS (강의), 삼일 (강의), 부광 (강의)

- 이진우: MSD (강의), Abbvie (강의), 동아ST (강의)
- 이태희: Abbvie (강의), Gilead (강의), 삼일제약 (강의), 유한양행 (강의), Eisai (연구), 셀트리온 (연구), 파마킹 (연구), 녹십자웰빙 (연구)
- 이혜원: 없음
- 장병국: 길리어드 (강의)
- 전대원: 길리어드 (연구, 강의), BMS (강의), 유한양행 (연구), 종근당 (연구), 한화 제약 (연구), 삼일제약 (연구), 시스팩스코리아 (연구, 강의), 에이스바이 오메드 (연구), 노보노디스크 (자문), 원바이오 (자문), 퓨쳐메디슨 (자문)
- 정수진: 없음
- 정승원: 대웅 (강의), 삼일 (강의), 파마킹 (강의), 동아ST (연구), 일동 (연구), 종근당 (연구)
- 조용균: 삼일 (강의), 부광 (강의), 대웅 (강의, 연구), 동아 (연구), 셀트리온 (연구), 일동 (연구)
- 조유리: 없음
- 최준일: 바이엘 (강의, 연구), Guerbet Korea (강의, 연구), Bracco Korea (강의, 연구)



비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 >>

# 부 록

비알코올 지방간질환  
체계적 문헌고찰 기반 가이드라인



## 목 차

1. 권고문 요약	89
2. 서론	90
3. 핵심질문 1: 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은?	93
4. 핵심질문 2: 비알코올 지방간질환에서 fibrosis-4 (FIB-4) 및 NAFLD fibrosis score (NFS)의 임상적 유용성은?	104
5. 핵심질문 3: 비알코올 지방간질환에서 간섬유화스캔과 magnetic resonance elastography 결과가 간섬유화 정도를 잘 반영하는가?	114
6. 핵심질문 4: 비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주가 어떤 영향을 미치는가?	125
7. 핵심질문 5: 비알코올 지방간질환에서 운동치료는 간 내 지방량, 간효소수치를 호전시킬 수 있는가?	132
8. 핵심질문 6: 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 간 내 지방량, 염증 및 섬유화 호전을 유도할 수 있는가?	140

### 개발자

개발 책임자: 비알코올 지방간질환 진료가이드라인 위원장 (조용균, 성균관의대)

### 실무위원회

전대원, 한양의대, 실무위원회책임  
최미영, 한국보건의료 연구원, 방법론  
이혜원, 연세의대, 유병률  
유정주, 순천향의대, 진단  
강성희, 연세원주의대, 진단  
안상봉, 을지의대, 음주  
송도선, 가톨릭의대, 운동치료  
조유리, 국립암센터, 비만대사 수술



# 1. 권고문 요약

KQ1	핵심질문	소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은?	-
	권 고 안	소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 11.3%이다.	
KQ2	핵심질문	비알코올 지방간질환에서 fibrosis-4 (FIB-4) 및 NAFLD fibrosis score (NFS)의 임상적 유용성은?	B1
	권 고 안	비알코올 지방간질환에서 간섬유화 정도를 예측하기 위해, FIB-4나 NFS 검사를 사용할 수 있다.	
KQ3	핵심질문	비알코올 지방간질환에서 간섬유화스캔과 magnetic resonance elastography (MRE) 결과가 간섬유화 정도를 잘 반영하는가?	A1
	권 고 안	비알코올 지방간질환에서 간섬유화를 평가하기 위하여 간섬유화스캔 또는 MRE를 사용할 수 있다.	
KQ4	핵심질문	비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주가 어떤 영향을 미치는가?	B1
	권 고 안	비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주는 간섬유화를 악화시키고, 지방종을 악화시킨다.	
KQ5	핵심질문	비알코올 지방간질환에서 운동치료는 간 내 지방량, 간효소수치를 호전시킬 수 있는가?	B1
	권 고 안	비알코올 지방간질환에서 운동치료는 간 내 지방량과 간효소수치를 감소시킨다.	
KQ6	핵심질문	비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 간 내 지방량, 염증 및 섬유화 호전을 유도할 수 있는가?	B1
	권 고 안	비만대사 수술은 비만이 동반된 비알코올 지방간질환의 간 내 지방량, 소염염증 및 간섬유화의 호전을 유도하는 효능을 보이므로 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 치료를 위해 고려할 수 있다.	

## 2. 서론

### 2-1. 배경

대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인은 2013년 처음으로 제정되어 2021년 개정을 진행하였다. 최근 비알코올 지방간질환과 관련되어 많은 문헌과 자료가 축적이 되어, 2021년 가이드라인은 체계적 문헌고찰을 통하여 근거중심 진료 가이드라인에 한걸음 더 나아가고자 임상연구 방법론 전문가와 함께 체계적 문헌고찰을 기반으로 하였다. 비알코올 지방간 진료 가이드라인에서 포함되는 핵심질문 중 체계적 문헌고찰과 메타분석이 가능한 핵심질문을 선정하여 체계적 문헌고찰과 권고사항을 도출하였다.

### 2-2. 목표

근거기반 진료 가이드라인 개발을 목표로 하였다.

### 2-3. 진료지침 개발팀

진료지침 개발을 위하여 방법론 전문가 1인(최미영, 한국보건의료연구원, NECA)과 임상 전문가 7인(전대원, 이해원, 유정주, 강성희, 안상봉, 송도선, 조유리)으로 실무위원회를 구성하였다.

### 2-4. 핵심질문의 선정

핵심질문의 선정은 대한간학회뿐 아니라 대한영상의학회, 대한병리학회, 대한소아청소년학회에서 추천을 받은 전문가들에서 제안된 28개의 핵심질문(성인 21

개, 소아청소년 7개)을 기반으로 체계적 문헌고찰 실무위원회에서 환자단체 및 방법론 전문가의 의견을 수렴하여 최종적으로 6개로 선정하였다.

## 2-5. 개발과정

선정된 핵심질문에 대하여 각각 2명의 임상 전문가가 주담당과 부담당으로 나누어 검색된 문헌을 평가하였다. 문헌 검색은 방법론 전문가에 의하여 검색되었다. 문헌 선정과정에서 2명의 임상 전문가에 의하여 일치되지 않는 문헌에 대하여서는 협의 하에 결정을 하였으며 결정이 어려운 경우에는 실무위원회 회의를 통하여 결정하였다.

## 2-6. 외부평가

작성된 초안은 개발에 직접적으로 참여하지 않은 간질환 전문가에 동료평가를 시행하였으며(2020년 12월 30일), 별도의 자문위원회를 소집하여 수정안을 보고 하였다(2021년 1월 4일). 최종적으로 진료 가이드라인에 포함되지 않는 외부 전문가집단을 대상으로 자문위원회를 개최하였으며(2021년 1월 13일), 공청회를 통하여 다른 이익단체(제약사 및 환자단체)와 이해상충 부분에 대하여 제시된 문제와 의견에 대하여 수렴하여 수정 보완하였다.

## 2-7. 근거 검색, 선별, 평가

체계적인 방법을 사용하여, 검색의 요소들(검색 데이터베이스, 검색 기간, 검색어 등)을 모두 서술하고, 재검색이 가능할 정도로 검색 전략을 제시하였다. 문헌 검색은 1987년 1월부터 2020년 5월까지 출간된 논문을 대상으로 하였다.

- 문헌 검색 전략은 최대한 검색의 민감도를 높이는 방향으로 검색어 및 검색 원을 선정함.
- 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색하고 수기검색으로 보완함.

- 최종 검색 전략과 검색 일자, 검색자 등의 정보를 기록하여 재현 가능성을 높임.
- 국외 데이터베이스: Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Library
- 국내 데이터베이스: KMBASE, KISS

1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하였고, 2차 선별은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제 사유를 기입하였다. 각 핵심질문에 따라 최종 선별된 문헌의 질 평가는 연구설계별 타당한 도구를 선별하여 시행하였다: 무작위 배정 임상 연구(Cochrane Risk of Bias), 비무작위 연구(Risk of Bias for Nonrandomized studies, RoBANS 2.0), 진단검사 연구(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2, QUADAS-2). 문헌 선별과 문헌의 질 평가는 문헌당 2인이 독립적으로 수행 후 합의하였다.

## 2-8. 핵심질문별 권고 및 근거 정리, 권고문 초안 작성

체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 산출된 근거를 핵심질문별로 정리하고, 권고문 초안을 작성하고 핵심질문별 권고 내용과 등급을 정리하였다. 권고는 국내 상황과 비교하여 종합적으로 권고사항이 받아들여질 수 있는지를 고려하였으며 선정된 문헌의 결과 판단에 고려할 사항을 별도로 기술하였다. 각 권고문의 권고등급은 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 본문의 기준을 이용하였다. 문헌고찰에서 제시된 결과는 진료 가이드라인의 본문에서 개별 연구를 인용한 수치와 다소 차이가 있을 수 있다.

### 3. 핵심질문 1:

소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은?

#### [핵심질문(PICO)]

환 자 (Population)	소아청소년
진단 방법 (Index test)	혈액검사, 영상검사, 또는 간 조직검사
비교 대상 (Comparison)	해당 없음
치료 결과 (Outcome)	비알코올 지방간질환의 유병률

#### 3-1. 요약

##### 요약

소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 11.4%이다.

#### 3-2. 근거 요약

- 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 11.4%이다.
- 소아청소년에서 성별에 따른 유병률은 남아 10.1%, 여아 7.7%로 남아에서 높다.
- 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 45.6%이다.
- 비만 소아청소년에서 성별에 따른 유병률은 남아 49.4%, 여아 31.2%로 남아에서 높다.

### 3-3. 근거 합성 결과

#### 3-3-1. 전체 메타분석 결과 요약

- 총 43개의 연구로 소아청소년을 대상으로 한 연구와 비만한 소아청소년을 대상으로 한 연구로 크게 분류되었다.

#### 3-3-2. 소아청소년에서 비알코올 지방간질환 유병률

- 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률에 관한 20개의 연구를 분석하였다.
- 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 11.4%이다.
- 소아청소년에서 성별에 따른 유병률은 남아 10.1%, 여아 7.7%이다.
- 소아청소년에서 체중에 따른 비알코올 지방간질환의 유병률은 정상체중에서 11.5%, 과체중에서 26.4%, 비만에서 57.8%이다.

표 1. 소아청소년에서 비알코올 지방간질환 유병률 추정

Author (year)	General population					
	Total		Male		Female	
	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)
Alavian (2008)	966	0.07 (0.06, 0.09)	433	0.08 (0.05, 0.11)	533	0.07 (0.05, 0.09)
Ayonrinde (2017)	1,167	0.15 (0.13, 0.17)	-	-	-	-
Castera (2010)	642	0.12 (0.1, 0.15)	-	-	-	-
Cuzmar (2020)	513	0.1 (0.07, 0.13)	302	0.1 (0.07, 0.14)	211	0.1 (0.06, 0.15)
Das (2017)	961	0.22 (0.2, 0.25)	528	0.22 (0.19, 0.26)	433	0.26 (0.22, 0.3)
Dhaliwai (2018)	503	0.15 (0.12, 0.19)	257	0.12 (0.09, 0.17)	246	0.18 (0.14, 0.24)

표 1. 계속

Author (year)	General population					
	Total		Male		Female	
	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)
Erendira (2019)	194	0.19 (0.13, 0.25)	102	0.25 (0.17, 0.34)	92	0.12 (0.06, 0.2)
Imhof (2007)	376	0.02 (0.01, 0.04)	182	0.04 (0.02, 0.08)	194	0.01 (0, 0.03)
Jose (2013)	144	0.35 (0.27, 0.43)	84	0.29 (0.19, 0.39)	60	0.27 (0.16, 0.4)
Kaing (2018)	519	0.09 (0.07, 0.12)	338	0.1 (0.07, 0.14)	181	0.07 (0.03, 0.11)
Lawlor (2014)	1,874	0.03 (0.02, 0.03)	815	0.02 (0.01, 0.03)	1,059	0.03 (0.02, 0.04)
Nascimento (2013)	50	0.5 (0.36, 0.64)	-	-	-	-
Park (2005)	1543	0.03 (0.02, 0.04)	811	0.04 (0.03, 0.05)	732	0.03 (0.02, 0.04)
Rajindrajith (2017)	499	0.08 (0.06, 0.11)	-	-	-	-
Rocha (2009)	175	0.02 (0.01, 0.06)	-	-	-	-
Schwimmer (2006)	742	0.13 (0.11, 0.16)	532	0.11 (0.09, 0.14)	210	0.08 (0.05, 0.13)
Tominaga (2009)	846	0.04 (0.03, 0.06)	438	0.07 (0.04, 0.09)	408	0.02 (0.01, 0.04)
Tsuruta (2010)	537	0.04 (0.03, 0.07)	-	-	-	-
Yang (2014)	396	0.37 (0.32, 0.42)	-	-	-	-
Zhang (2015)	7,229	0.05 (0.05, 0.06)	3,689	0.08 (0.07, 0.08)	3,540	0.03 (0.02, 0.03)
Overall		0.11 (0.08, 0.15)		0.1 (0.07, 0.14)		0.08 (0.05, 0.12)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		98.1% (97.7%, 98.4%)		95.2% (93.3%, 96.6%)		96.6% (95.4%, 97.5%)
P-value		<0.001		<0.001		<0.001

CI, confidence interval.

### 3-3-3. 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환 유병률

- 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률에 관한 26개 연구를 분석하였다.
- 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 유병률은 45.6%이다.
- 비만 소아청소년에서 성별에 따른 유병률은 남아 49.4%, 여아 31.2%이다.

표 2. 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간질환 유병률 추정

Author (year)	Clinically obese population					
	Total		Male		Female	
	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)
Alquhatani (2017)	296	0.76 (0.71, 0.81)	-	-	-	-
Boyraz (2013)	451	0.48 (0.43, 0.53)	-	-	-	-
Castro (2018)	92	0.29 (0.2, 0.4)	-	-	-	-
Clemente (2016)	247	0.6 (0.54, 0.66)	-	-	-	-
D'Adamo (2008)	100	0.52 (0.42, 0.62)	-	-	-	-
Denzer (2009)	532	0.28 (0.24, 0.32)	241	0.41 (0.35, 0.48)	291	0.17 (0.13, 0.22)
Erendira (2019)	112	0.29 (0.21, 0.39)	67	0.33 (0.22, 0.45)	45	0.24 (0.13, 0.4)
Fonvig (2015)	287	0.31 (0.25, 0.36)	-	-	-	-
Gupta (2011)	700	0.14 (0.12, 0.17)	299	0.22 (0.17, 0.27)	356	0.1 (0.07, 0.13)
Imhof (2007)	51	0.16 (0.07, 0.29)	22	0.36 (0.17, 0.59)	29	0 (0, 0.12)
Jain (2018)	218	0.6 (0.53, 0.66)	-	-	-	-
Jimenez-Rivera (2017)	97	0.85 (0.76, 0.91)	42	0.88 (0.74, 0.96)	55	0.82 (0.69, 0.91)



표 2. 계속

Author (year)	Clinically obese population					
	Total		Male		Female	
	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)
Kim (2017)	356	0.54 (0.49, 0.59)	233	0.61 (0.55, 0.68)	123	0.4 (0.31, 0.49)
Kirel (2012)	161	0.4 (0.32, 0.48)	56	0.54 (0.4, 0.67)	105	0.32 (0.24, 0.42)
Lin (2010a)	520	0.2 (0.16, 0.23)	-	-	-	-
Lin (2010b)	69	0.55 (0.43, 0.67)	-	-	-	-
Namakin (2017)	200	0.54 (0.47, 0.61)	86	0.7 (0.59, 0.79)	114	0.42 (0.33, 0.52)
Oh (2016)	159	0.52 (0.44, 0.6)	-	-	-	-
Pawar (2016)	100	0.62 (0.52, 0.72)	-	-	-	-
Ruiz-Extremerat (2011)	127	0.45 (0.36, 0.54)	66	0.47 (0.35, 0.6)	61	0.43 (0.3, 0.56)
Sagi (2006)	58	0.6 (0.47, 0.73)	-	-	-	-
Tsuruta (2010)	98	0.18 (0.11, 0.27)	-	-	-	-
Xanthakos (2015)	148	0.59 (0.5, 0.67)	-	-	-	-
Yang (2014)	208	0.66 (0.59, 0.73)	-	-	-	-
Yu (2018)	797	0.26 (0.23, 0.29)	398	0.3 (0.25, 0.34)	399	0.23 (0.19, 0.27)
Zaki (2013)	366	0.58 (0.52, 0.63)	164	0.62 (0.54, 0.7)	202	0.54 (0.47, 0.61)
Overall		0.46 (0.38, 0.54)		0.49 (0.38, 0.61)		0.31 (0.2, 0.44)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		97.7% (97.2%, 98.1%)		95.5% (93.5%, 96.8%)		96.5% (95.1%, 97.5%)
P-value		<0.001		<0.001		<0.001

CI, confidence interval.

### 3-3-4. 소아청소년과 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간염 유병률

- 비알코올 지방간염의 유병률은 소아청소년에서 13.1%, 비만한 소아청소년에서 67.9%이다.

표 3. 소아청소년과 비만 소아청소년에서 비알코올 지방간염 유병률 추정

Author (year)	NASH			
	General		Clinical obese	
	N	Prevalence (95% CI)	N	Prevalence (95% CI)
Alquhatani (2017)	-	-	296	0.76 (0.71, 0.81)
Schwimmer (2006)	742	0.13 (0.11, 0.16)	-	-
Xanthakos (2015)	-	-	148	0.59 (0.5, 0.67)
Overall		0.13 (0.11, 0.16)		0.68 (0.5, 0.83)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>				92.6% (75.1%, 97.8%)
P-value				<0.001

NASH, nonalcoholic steatohepatitis; CI, confidence interval.

### 3-4. 고려사항

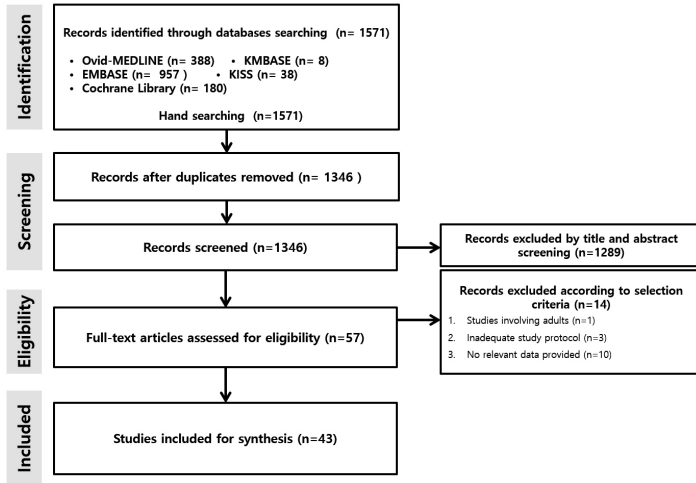
- 연구에 포함된 소아청소년의 나이, 인종 및 생활습관 등의 차이가 존재할 수 있다.
- 소아청소년의 비알코올 지방간질환을 진단하는 데 혈액검사, 영상검사 또는 간 조직검사 등 다른 진단법이 사용되었다.
- 하위분석에 포함된 연구의 수가 제한적이므로 해석에 주의를 요하며 추후 연구가 필요하다.

## 3-5. 부록

## 3-5-1. 검색식

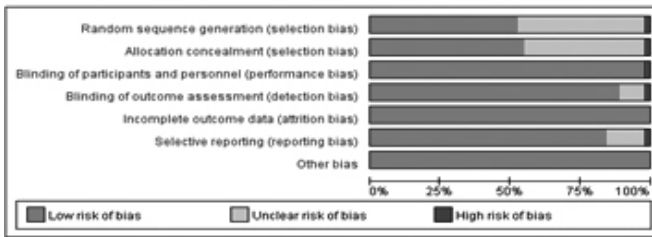
구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
P (추가)	5	[mh Child] OR [mh Adolescent]
	6	(Child* OR Adolescent* OR teenager*)
	7	#6 OR #7
I	8	[mh Prevalence] OR [mh Incidence]
	9	(incidence OR prevalence OR epidemiolog*)
	10	#12 OR #13
	11	4 AND78 AND 14
SIGN Filter (RCT)	12	(Clinical Trial/ OR Randomized Controlled Trial/ OR controlled clinical trial/ OR multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/ OR exp RANDOMIZATION/ OR Single Blind Procedure/ OR Double Blind Procedure/ OR Crossover Procedure/ OR PLACEBO/ OR randomi?ed controlled trial\$.tw. OR rct.tw. OR (random\$ adj2 allocat\$.tw. OR single blind\$.tw. OR double blind\$.tw. OR ((treble or triple) adj blind\$.tw. OR placebo\$.tw. OR Prospective Study/) not (Case Study/ OR case report.tw. OR abstract report/ or letter/ OR Conference proceeding.pt. OR Conference abstract.pt. OR Editorial.pt. OR Letter.pt. OR Note.pt.)
SIGN Filter (Observational Studies)	13	Clinical study/ OR Case control study OR Family study/ OR Longitudinal study/ OR Retrospective study OR (Prospective study/ not Randomized controlled trials/ OR Cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies)).mp. OR (Case control adj (study or studies)).tw. OR (follow up adj (study or studies)).tw. OR (observational adj (study or studies)).tw. OR (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. OR (cross sectional adj (study or studies)).tw.
	14	or/23-24
	15	11 AND 14

### 3-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 3-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 Cochrane Risk of Bias 도구를 이용하였다. 최종 선정된 43개의 연구 중, 비풀림 위험도가 낮은 연구는 22개, 중등도 위험도 연구 20개, 고위험도 연구 1개였다.



Author (Year)	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alonso 2006	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2008	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2009	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2012	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2021	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2022	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2023	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2025	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2026	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2027	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2028	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2029	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2030	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2031	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2032	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2033	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2034	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2035	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2036	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2037	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2038	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2039	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2040	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2041	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2042	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2043	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2044	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2045	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2046	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2047	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2048	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2049	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2050	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2051	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2052	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2053	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2054	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2055	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2056	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2057	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2058	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2059	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2060	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2061	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2062	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2063	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2064	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2065	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2066	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2067	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2068	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2069	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2070	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2071	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2072	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2073	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2074	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2075	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2076	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2077	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2078	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2079	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2080	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2081	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2082	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2083	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2084	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2085	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2086	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2087	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2088	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2089	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2090	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2091	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2092	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2093	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2094	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2095	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2096	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2097	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2098	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2099	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Alonso 2100	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

## 참고문헌

1. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2009;29:159-163.
2. Alqahtani A, Elahmedi M, Alswat K, Arafah M, Fagih M, Lee J. Features of nonalcoholic steatohepatitis in severely obese children and adolescents undergoing sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1599-1609.
3. Ayonrinde OT, Oddy WH, Adams LA, Mori TA, Beilin LJ, de Zeeuw D, et al. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Hepatol* 2017;67:568-576.
4. Cuzmar V, Alberti G, Uauy R, Pereira A, García C, De Barbieri F, et al. Early obesity: risk factor for fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:93-98.
5. Boyraz M, Hatipoğlu N, Sari E, Akçay A, Taşkın N, Uluçan K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e356-e363.
6. Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebri C, Fiorillo MT, Surace P, et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *Am J Epidemiol* 2010;171:1195-1202.
7. Clemente AP, Netto BD, de Carvalho-Ferreira JP, da Silveira Campos RM, de Piano Ganen A, Tock L, et al. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2016;34:47-55.
8. D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Masuccio FG, Chiarelli F, et al. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:677-683.
9. Das MK, Bhatia V, Sibal A, Gupta A, Gopalan S, Sardana R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in normal-weight and overweight preadolescent children in Haryana, India. *Indian Pediatr* 2017;54:1012-1016.
10. Denzer C, Thiery D, Muche R, Koenig W, Mayer H, Kratzer W, et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3872-3881.
11. Dhaliwal J, Chavhan GB, Lurz E, Shalabi A, Yuen N, Williams B, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent across the paediatric age spectrum, including in pre-school age children. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:556-563.
12. do Nascimento JH, Epifanio M, Soder RB, Baldisserotto M. MRI-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease is correlated to insulin resistance in adolescents. *Acad Radiol* 2013;20:1436-1442.
13. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *J Pediatr* 2019;207:64-70.
14. Fonvig CE, Chabanova E, Andersson EA, Ohrt JD, Pedersen O, Hansen T, et al.

- 1H-MRS measured ectopic fat in liver and muscle in Danish lean and obese children and adolescents. *PLoS One* 2015;10:e0135018.
15. Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:325-338.
  16. Gupta R, Bhangoo A, Matthews NA, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:907-911.
  17. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, Meitinger K, Trischler G, Steinbach G, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol* 2007;22:889-897.
  18. Jain V, Jana M, Upadhyay B, Ahmad N, Jain O, Upadhyay AD, et al. Prevalence, clinical & biochemical correlates of non-alcoholic fatty liver disease in overweight adolescents. *Indian J Med Res* 2018;148:291-301.
  19. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr* 2017;17:113.
  20. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Normal serum alanine aminotransferase and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents: a cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2015. *BMC Pediatr* 2018;18:215.
  21. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity. *J Korean Med Sci* 2018;33:e122.
  22. Lawlor DA, Callaway M, Macdonald-Wallis C, Anderson E, Fraser A, Howe LD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E410-E417.
  23. Kirel B, Simsek E, Tokar RT, Çolak E. Nonalcoholic fatty liver diseases in obese children and adolescents. *Turk Arch Ped* 2012;47:172-178.
  24. Lin YC, Chang PF, Hu FC, Yang WS, Chang MH, Ni YH. A common variant in the PNPLA3 gene is a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in obese Taiwanese children. *J Pediatr* 2011;158:740-744.
  25. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol* 2010;51:149-154.
  26. Lum JHM, Cheah MCC, Leow WQ, Wan WK, Lim TKH, Chow WC, et al. Clinical profile of non-alcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:257-261.
  27. Navarro-Jarabo JM, Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, Ortiz-Cuevas C, Pérez-Aísa MA, Rivas-Ruiz F, et al. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1532-1538.
  28. Namakin K, Hosseini M, Zardast M, Mohammadifard M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its clinical characteristics in overweight and obese children in the south east of Iran, 2017. *Hepat Mon* 2018;18:e83525.
  29. Oh MS, Kim S, Jang JH, Park JY, Kang HS, Lee MS, et al. Associations among the degree of nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, degree of obesity in

- children, and parental obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19:199-206.
30. Pawar SV, Zanwar VG, Choksey AS, Mohite AR, Jain SS, Surude RG, et al. Most overweight and obese Indian children have nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2016;15:853-861.
  31. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida Ade M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World J Gastroenterol* 2009;15:473-477.
  32. Ruiz-Extremuera Á, Carazo Á, Salmerón Á, León J, Casado J, Goicoechea A, et al. Factors associated with hepatic steatosis in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:196-201.
  33. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr* 2007;96:1209-1213.
  34. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-1393.
  35. Conjeevaram Selvakumar PK, Kabbany MN, Lopez R, Rayas MS, Lynch JL, Alkhoury N. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in lean adolescents in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:75-79.
  36. Sharma V, Coleman S, Nixon J, Sharples L, Hamilton-Shield J, Rutter H, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obes Rev* 2019; 20:1341-1349.
  37. Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, Hayashi M, Ichikawa M, Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med* 2009;14:142-149.
  38. Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M, Komatsu M, Horiuchi A, Hamamoto K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* 2010;45:666-672.
  39. Villanueva-Ortega E, Garcés-Hernández MJ, Herrera-Rosas A, López-Alvarenga JC, Laresgoiti-Servitje E, Escobedo G, et al. Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. *Ann Hepatol* 2019;18:693-700.
  40. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents undergoing bariatric surgery. *Gastroenterology* 2015;149:623-634.e8.
  41. Yang HR, Yi DY, Choi HS. Comparison between a pediatric health promotion center and a pediatric obesity clinic in detecting metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *J Korean Med Sci* 2014;29:1672-1677.
  42. Zhang X, Wan Y, Zhang S, Lu L, Chen Z, Liu H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in urban school-aged children and adolescents from the Yangtze River delta region: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:281-288.
  43. Zaki ME, Ezzat W, Elhosary YA, Saleh OM. Factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *Maced J Med Sci* 2013;6:273-277.

## 4. 핵심질문 2:

비알코올 지방간질환에서 fibrosis-4 (FIB-4) 및 NAFLD fibrosis score (NFS)의 임상적 유용성은?

### [핵심질문(PICO)]

환자 (Population)	조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환
진단 방법 (Index test)	FIB-4 또는 NFS
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사로 확인된 간섬유화 정도
치료 결과 (Outcome)	진단 정확도

### 4-1. 권고문

#### 권고문

비알코올 지방간질환에서 간섬유화 정도를 예측하기 위해, FIB-4나 NFS 검사를 사용할 수 있다. (B1)

### 4-2. 근거 요약

- 조직학적 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 FIB-4 점수의 낮은 기준치 (lower cutoff) 민감도는 71%, 특이도 68%, 양성예측도 37%, 음성예측도는 90%이다. 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 NFS 점수의 낮은 기준치 민감도는 74%, 특이도 66%, 양성예측도 37%, 음성예측도는 90%이다.
- 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )를 예측하는 FIB-4 점수의 area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0.72이다. 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )를 예측하는 NFS 점수의 AUC는 0.61이다.



## 4-3. 근거 합성 결과

## 4-3-1. 전체 메타분석 결과 요약

Variable	Cutoff	No. of samples (No. of patients)	Summary statistics (95% CI)					AUC
			Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	
Advanced fibrosis								
FIB-4	All	38 (16,410)	0.45 (0.36, 0.55)	0.93 (0.9, 0.95)	0.61 (0.51, 0.7)	0.88 (0.84, 0.91)	10.54 (7.74, 14.36)	0.77 (0.74, 0.81)
	1.02 to 1.45	24 (11,464)	0.71 (0.63, 0.79)	0.68 (0.58, 0.76)	0.37 (0.28, 0.48)	0.9 (0.85, 0.93)	4.51 (3.25, 6.25)	0.74 (0.67, 0.8)
	1.515 to 2.09	6 (2,996)	0.74 (0.61, 0.84)	0.78 (0.7, 0.85)	0.57 (0.48, 0.65)	0.89 (0.81, 0.94)	8.37 (6.3, 11.11)	0.83 (0.78, 0.87)
	2.67	21 (9,130)	0.32 (0.25, 0.4)	0.95 (0.92, 0.96)	0.61 (0.45, 0.75)	0.84 (0.79, 0.88)	8.34 (6.07, 11.44)	0.73 (0.7, 0.76)
	3.25	12 (4,532)	0.41 (0.24, 0.6)	0.95 (0.92, 0.97)	0.59 (0.38, 0.77)	0.9 (0.84, 0.94)	13.66 (5.46, 34.17)	0.83 (0.77, 0.88)
NFS	All	40 (16,200)	0.45 (0.34, 0.56)	0.94 (0.9, 0.96)	0.6 (0.51, 0.69)	0.89 (0.85, 0.91)	10.25 (7.45, 14.09)	0.76 (0.74, 0.79)
	-1.98 to -1.036	28 (11,906)	0.74 (0.63, 0.82)	0.66 (0.56, 0.74)	0.37 (0.28, 0.46)	0.9 (0.85, 0.93)	4.95 (3.85, 6.37)	0.73 (0.66, 0.79)
	-0.126 to 0.19	2 (1,962)	0.6 (0.28, 0.85)	0.9 (0.88, 0.91)	0.62 (0.57, 0.67)	0.87 (0.69, 0.95)	9.46 (3.19, 28.03)	0.86 (0.83, 0.88)
	4.39 to 4.8	37 (13,746)	0.35 (0.26, 0.45)	0.95 (0.93, 0.97)	0.62 (0.52, 0.71)	0.87 (0.83, 0.9)	10.35 (7.14, 14.99)	0.77 (0.74, 0.81)
Significant fibrosis								
FIB-4	All	6 (547)	0.44 (0.17, 0.75)	0.92 (0.58, 0.99)	0.58 (0.26, 0.84)	0.82 (0.71, 0.9)	4.84 (2.81, 8.36)	0.72 (0.67, 0.76)
	0.66 to 0.89	4 (434)	0.67 (0.55, 0.77)	0.62 (0.45, 0.76)	0.34 (0.17, 0.55)	0.88 (0.79, 0.94)	3.78 (2.19, 6.55)	0.71 (0.65, 0.77)
	1.4 to 1.9	2 (136)	0.65 (0.53, 0.75)	0.66 (0.51, 0.79)	0.69 (0.4, 0.88)	0.65 (0.53, 0.75)	3.97 (1.29, 12.22)	0.7 (0.54, 0.85)
	2.67 to 3.25	2 (151)	0.06 (0.02, 0.22)	0.98 (0.94, 1)	0.8 (0.73, 0.86)	-	4.25 (0.57, 31.68)	0.67 (0.61, 0.73)
NFS	All	5 (539)	0.23 (0.02, 0.77)	0.76 (0.37, 0.95)	0.17 (0.12, 0.23)	0.82 (0.74, 0.89)	1.66 (0.85, 3.23)	0.61 (0.52, 0.69)

Variable	Cutoff	No. of samples (No. of patients)	Summary statistics (95% CI)					
			Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR	AUC
	-3.168 to -1.455	2 (335)	0.57 (0.28, 0.81)	0.68 (0.37, 0.88)	0.28 (0.14, 0.49)	0.86 (0.75, 0.93)	2.91 (1.6, 5.29)	0.66 (0.6, 0.72)
	0.676	3 (279)	0.05 (0.01, 0.25)	0.92 (0.78, 0.98)	0.17 (0.07, 0.38)	0.76 (0.71, 0.81)	0.86 (0.28, 2.58)	0.57 (0.42, 0.73)
	1.292	2 (154)	0.8 (0.62, 0.91)	0.27 (0.16, 0.44)	0.21 (0.13, 0.32)	0.86 (0.72, 0.94)	1.93 (0.72, 5.15)	0.66 (0.57, 0.75)

CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; DOR, diagnostic odds ratio; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; FIB-4, fibrosis-4; NFS, NAFLD fibrosis score.

- 총 42개의 연구는 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 연구와 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )를 예측하는 연구로 크게 분류되었다. 연구별 사용된 FIB-4 및 NFS의 cutoff에 따라 하위분석을 시행하였다.
- 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 FIB-4의 낮은 기준치는 1.02-1.45가 가장 많이 사용되었고(24개 연구), 높은 기준치로는 2.67이 가장 많이 사용되었다(21개 연구).
- 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 NFS의 낮은 기준치는 -1.98~-1.036이 가장 많이 사용되었고(28개 연구), 높은 기준치로는 4.39-4.8이 가장 많이 사용되었다(37개 연구).

#### 4-3-2. F3에 대한 FIB-4의 진단능 메타분석 결과

- 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 FIB-4의 유용성에 관한 연구는 총 38개였으며, 각 연구의 민감도/특이도/양성예측도/음성예측도/진단 오즈비/AUC값을 정리하였다.
- 전체 메타분석 결과, F3에서 FIB-4의 민감도는 45%, 특이도 93%, 양성예측도 61%, 음성예측도 88%, 진단 오즈비 10.54, AUC는 0.77이다.

### 4-3-3. F3에 대한 NFS의 진단 진단능 메타분석 결과

- 3단계 이상의 섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 NFS의 유용성에 관한 연구는 총 40개였으며, 각 연구의 민감도/특이도/양성예측도/음성예측도/진단 오즈비/AUC값을 정리하였다.
- 전체 메타분석 결과, F3에서 NFS의 민감도는 45%, 특이도 94%, 양성예측도 60%, 음성예측도 89%, 진단 오즈비 10.25, AUC는 0.76이다.

## 4-4. 권고 고려사항

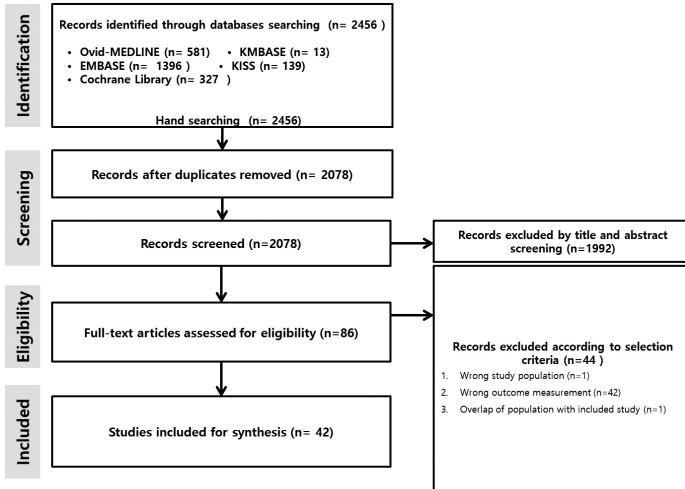
- 간섬유화의 평가에 많이 사용되는 FIB-4 및 NFS 점수 체계는 일반적으로 3단계 이상의 간섬유화를 예측하기 위해서 주로 이용된다. 보통 간섬유화의 평가에 있어 두 개의 기준치(lower probability value, higher probability value)를 가지며, 임상에서는 lower probability를 예측하는 cutoff가 좀 더 많이 사용되고 있다. 또한 연령에 따라서도 다른 cutoff가 적용되는 경우가 많다.
- FIB-4의 경우 가장 흔하게 사용되는 3단계 이상의 간섬유화 예측의 low cutoff는 1.3, high cutoff는 2.67이며, 연구에 따라 cutoff는 다소 차이가 있다. NFS의 경우 가장 흔하게 사용되는 3단계 이상의 간섬유화 예측의 low cutoff는 -1.455, high cutoff는 0.676이며, 연구에 따라 cutoff는 다소 차이가 있다.
- 2단계의 간섬유화는 3단계의 간섬유화와 달리, FIB-4 및 NFS에서 공통적으로 사용되는 cutoff는 확립되지 않았으며, 관련 연구도 부족하고, 연구별로 cutoff 차이가 크다.

## 4-5. 부록

### 4-5-1. 검색식

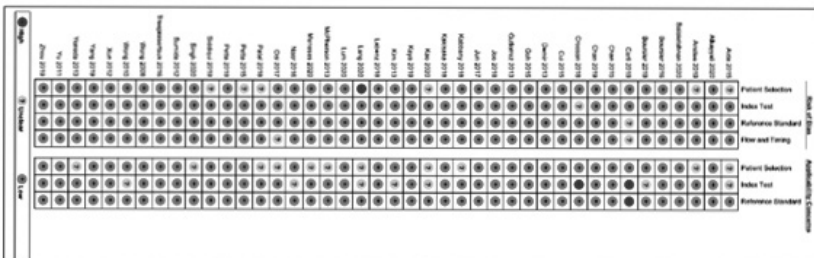
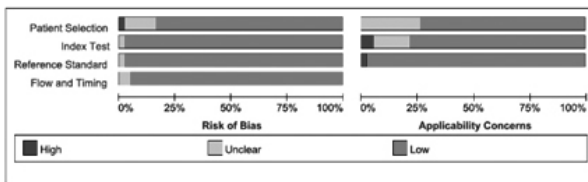
구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
I	5	(FIB-4 OR fibrosis-4 index OR NAFLD fibrosis score or NFS Fibroscan OR transient elastography).tw.
	6	4 AND 5
SIGN Filter (RCT)	7	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo*.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random*).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)
SIGN Filter (Observational Studies)	8	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/
	9	or/7-8
	10	6 AND 9

### 4-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 4-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 QUADAS-2 도구를 이용하였다. 최종 선정된 42개의 연구 중, 비돌림 위험도가 낮은 연구는 32개, 중등도 위험도 9개, 고위험도 연구 1개였다.



## 참고문헌

1. Aida Y, Abe H, Tomita Y, Nagano T, Seki N, Sugita T, et al. Serum immunoreactive collagen IV detected by monoclonal antibodies as a marker of severe fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:61-68.
2. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2020;57:613-618.
3. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521-1530.
4. Balakrishnan M, Seth A, Cortes-Santiago N, Jain S, Sood GK, El-Serag HB, et al. External validation of four point-of-care noninvasive scores for predicting advanced hepatic fibrosis in a predominantly hispanic NAFLD population. *Dig Dis Sci.* 2020 Aug 5. doi: 10.1007/s10620-020-06501-1.
5. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 2019;71:389-396.
6. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-578.
7. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int* 2015;9:594-602.
8. Chan WK, Treeprasertsuk S, Goh GB, Fan JG, Song MJ, Charatcharoenwitthaya P, et al. Optimizing use of nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score, fibrosis-4 score, and liver stiffness measurement to identify patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2570-2580.e37.
9. Crossan C, Majumdar A, Srivastava A, Thorburn D, Rosenberg W, Pinzani M, et al. Referral pathways for patients with NAFLD based on non-invasive fibrosis tests: diagnostic accuracy and cost analysis. *Liver Int* 2019;39:2052-2060.
10. Cui J, Ang B, Haufe W, Hernandez C, Verna EC, Sirlin CB, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1271-1280.
11. de Carli MA, de Carli LA, Correa MB, Junqueira G Jr, Tovo CV, Coral GP. Performance of noninvasive scores for the diagnosis of advanced liver fibrosis in morbidly obese with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:420-425.
12. Demir M, Lang S, Schlattjan M, Drebber U, Wedemeyer I, Nierhoff D, et al. NIKEL:

- a new inexpensive and non-invasive scoring system to exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. *PLoS One* 2013;8:e58360.
13. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin* 2015;3:141-145.
  14. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:331-341.
  15. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1094-1099.
  16. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Guirguis J, Rivas J, Akras Z, Lopez R, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores in predicting the presence of fibrosis in patients after liver transplantation. *Exp Clin Transplant* 2018;16:562-567.
  17. Kakisaka K, Suzuki Y, Fujiwara Y, Abe T, Yonezawa M, Kuroda H, et al. Evaluation of ballooned hepatocytes as a risk factor for future progression of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2018;53:1285-1291.
  18. Kao WY, Chang IW, Chen CL, Su CW, Fang SU, Tang JH, et al. Fibroscan-based score to predict significant liver fibrosis in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2020;30:1249-1257.
  19. Kaya E, Bakir A, Kani HT, Demirtas CO, Keklikkiran C, Yilmaz Y. Simple noninvasive scores are clinically useful to exclude, not predict, advanced fibrosis: a study in Turkish patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2020;14:486-491.
  20. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.
  21. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1109-1116.
  22. Lang S, Farowski F, Martin A, Wisplinghoff H, Vehreschild MJGT, Krawczyk M, et al. Prediction of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using gut microbiota-based approaches compared with simple non-invasive tools. *Sci Rep* 2020;10:9385.
  23. Lum JHM, Cheah MCC, Leow WQ, Wan WK, Lim TKH, Chow WC, et al. Clinical profile of non-alcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:257-261.
  24. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:652-658.
  25. Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Del Carmen Méndez M, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Performance of noninvasive liver fibrosis scores in the morbid obese patient, same scores but different thresholds. *Obes Surg* 2020;30:2538-2546.
  26. Nasr P, Hilliges A, Thorelius L, Kechagias S, Ekstedt M. Contrast-enhanced

- ultrasonography could be a non-invasive method for differentiating none or mild from severe fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1126-1132.
27. Ooi GJ, Burton PR, Doyle L, Wentworth JM, Bhathal PS, Sikaris K, et al. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese. *Obes Surg* 2017;27:115-125.
  28. Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, Turner MJ, Han B, Moylan CA, et al. Identifying nonalcoholic fatty liver disease advanced fibrosis in the veterans health administration. *Dig Dis Sci* 2018;63:2259-2266.
  29. Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese MA, Benítez C, Brizuela-Alcántara DC, et al. Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol* 2013;12:416-424.
  30. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566-1573.
  31. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al. Impact of obesity and alanine aminotransferase levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2019;114:916-928.
  32. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1877-1885.e5.
  33. Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, Gupta M, Lopez R, Lawitz E, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores to detect advanced fibrosis in patients with type-2 diabetes with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:891-897.
  34. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12:2.
  35. Treeprasertsuk S, Piyachaturawat P, Soontornmanokul T, Wisedopas-Klaikaew N, Komolmit P, Tangkijavanich P. Accuracy of noninvasive scoring systems to assess advanced liver fibrosis in Thai patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Asian Biomed* 2016;10(s1):s49-s55.
  36. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
  37. Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682-1688.
  38. Xun YH, Fan JG, Zang GQ, Liu H, Jiang YM, Xiang J, et al. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis* 2012;13:588-595.



39. Yang M, Jiang L, Wang Y, Li X, Zou Z, Han T, et al. Step layered combination of noninvasive fibrosis models improves diagnostic accuracy of advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28:289-296.
40. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol* 2013;48:1051-1060.
41. Yu SJ, Kim DH, Lee JH, Chung GE, Yim JY, Park MJ, et al. Validation of P2/MS and other noninvasive fibrosis scoring systems in the Korean population with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:19-27.
42. Zhou YJ, Ye FZ, Li YY, Pan XY, Chen YX, Wu XX, et al. Individualized risk prediction of significant fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using a novel nomogram. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1124-1134.

## 5. 핵심질문 3:

비알코올 지방간질환에서 간섬유화스캔과 magnetic resonance elastography 결과가 간섬유화 정도를 잘 반영하는가?

### [핵심질문(PICO)]

환자 (Population)	비알코올 지방간질환
진단 방법 (Index test)	간섬유화스캔 또는 magnetic resonance elastography (MRE)
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사
치료 결과 (Outcome)	진단 정확도

### 5-1. 권고문

#### 권고문

비알코올 지방간질환에서 간섬유화를 평가하기 위하여 간섬유화스캔 또는 MRE를 사용할 수 있다. (A1)

### 5-2. 근거 요약

- 비알코올 지방간질환에서 3단계의 섬유화(F3)를 진단하는 데 있어서 간섬유화스캔은 민감도 0.85, 특이도 0.75, 양성예측도 0.55, 음성예측도 0.94를 보였으며, 간경변(F4)을 진단하는 데 민감도 0.9, 특이도 0.88, 양성예측도 0.39, 음성예측도 0.99를 보였다.
- 비알코올 지방간질환에서 3단계의 간섬유화(F3)를 진단하는 데 있어서 MRE 검사는 민감도 0.88, 특이도 0.89, 양성예측도 0.72, 음성예측도 0.96을 보였으며, 간경변(F4)을 진단하는 데 민감도 0.88, 특이도 0.94, 양성예측도 0.49, 음성예측도 0.99를 보였다.

### 5-3. 근거 합성 결과

#### 5-3-1. 간섬유화스캔의 진단능

- 간 조직검사를 비교 대상으로 한 17개의 논문을 분석한 결과, 3단계의 간섬유화를 진단하는 데 있어서 간섬유화스캔은 민감도 0.85, 특이도 0.75, 양성예측도 0.55, 음성예측도 0.94, AUC 0.83을 보였다.
- 간경변(F4)을 진단하는 데 있어서 간섬유화스캔은 민감도 0.9, 특이도 0.88, 양성예측도 0.39, 음성예측도 0.99과 AUC 0.95를 보였다.

표 1. 간섬유화스캔 메타분석 결과표

Author (year)	N	Fibroscan advanced fibrosis					AUC
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic odds ratio	
Anstee (2019)	3202	0.83 (0.81, 0.85)	0.61 (0.58, 0.64)	0.84 (0.82, 0.85)	0.6 (0.57, 0.63)	7.61 (6.42, 9.03)	-
Boursier (2016)	452	0.88 (0.83, 0.93)	0.63 (0.57, 0.69)	0.59 (0.53, 0.65)	0.9 (0.85, 0.94)	12.86 (7.6, 21.75)	0.83 (0.81, 0.85)
Chan (2015)	101	0.95 (0.74, 1)	0.66 (0.55, 0.76)	0.39 (0.25, 0.55)	0.98 (0.9, 1)	34.71 (4.4, 273.66)	-
Furlan (2020)	62	0.92 (0.73, 0.99)	0.6 (0.42, 0.76)	0.61 (0.43, 0.77)	0.91 (0.72, 0.99)	16.5 (3.34, 81.54)	0.86 (0.76, 0.96)
Gaia (2011)	72	0.65 (0.38, 0.86)	0.8 (0.67, 0.9)	0.5 (0.28, 0.72)	0.88 (0.76, 0.95)	7.33 (2.22, 24.21)	0.76 (0.71, 0.8)
Garg (2018)	76	0.64 (0.31, 0.89)	0.88 (0.77, 0.95)	0.47 (0.21, 0.73)	0.93 (0.84, 0.98)	12.47 (2.97, 52.32)	0.83 (0.8, 0.86)
Kumar (2013)	120	0.96 (0.81, 1)	0.78 (0.69, 0.86)	0.57 (0.41, 0.71)	0.99 (0.93, 1)	94.9 (12.12, 742.83)	0.94 (0.91, 0.97)
Lee (2017)	94	0.81 (0.62, 0.94)	0.85 (0.74, 0.93)	0.69 (0.5, 0.84)	0.92 (0.82, 0.97)	25.08 (7.7, 81.69)	0.87 (0.8, 0.94)
Lupsor (2010)	72	1 (0.48, 1)	0.97 (0.9, 1)	0.71 (0.29, 0.96)	1 (0.94, 1)	288.2 (12.24, 6,783.37)	0.98 (0.74, 1.22)
Mahadeva (2013)	131	0.69 (0.49, 0.85)	0.65 (0.55, 0.74)	0.36 (0.23, 0.5)	0.88 (0.78, 0.94)	4.07 (1.68, 9.87)	0.77 (0.76, 0.78)

표 1. 계속

Author (year)	N	Fibroscan advanced fibrosis					
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic odds ratio	AUC
Naveau (2014)	100	1 (0.66, 1)	0.74 (0.63, 0.82)	0.27 (0.13, 0.46)	1 (0.95, 1)	52.35 (2.94, 933.59)	0.85 (0.66, 1.04)
Oeda (2020)	96	0.76 (0.56, 0.9)	0.79 (0.67, 0.88)	0.61 (0.43, 0.77)	0.88 (0.77, 0.95)	11.9 (4.23, 33.48)	0.84 (0.79, 0.88)
Park (2017)	104	0.78 (0.52, 0.94)	0.78 (0.67, 0.86)	0.45 (0.27, 0.64)	0.94 (0.85, 0.98)	12.15 (3.53, 41.78)	0.8 (0.64, 0.96)
Petta (2011)	146	0.76 (0.58, 0.89)	0.78 (0.69, 0.85)	0.5 (0.36, 0.64)	0.92 (0.84, 0.96)	11 (4.42, 27.37)	0.65 (0.62, 0.67)
Petta (2019)	968	0.88 (0.84, 0.92)	0.66 (0.63, 0.7)	0.51 (0.47, 0.56)	0.94 (0.91, 0.96)	15.12 (10.13, 22.57)	0.86 (0.77, 0.96)
Rosso (2016)	105	0.84 (0.69, 0.94)	0.64 (0.52, 0.76)	0.57 (0.43, 0.7)	0.88 (0.75, 0.95)	9.56 (3.5, 26.1)	0.8 (0.64, 0.96)
Wong (2010)	246	0.91 (0.8, 0.97)	0.75 (0.69, 0.81)	0.52 (0.42, 0.62)	0.97 (0.92, 0.99)	31.03 (11.7, 82.34)	0.93 (0.89, 0.97)
Overall		0.85 (0.81, 0.88)	0.75 (0.69, 0.8)	0.55 (0.47, 0.62)	0.94 (0.89, 0.96)	12.98 (9.32, 18.09)	0.83 (0.78, 0.88)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		54.5% (NA%, NA%)	89.8% (NA%, NA%)	89.3% (NA%, NA%)	90.6% (NA%, NA%)	57.9% (27.9%, 75.4%)	96% (94.6%, 97%)
P-value		0.019	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001
Fibroscan cirrhosis							
Chan (2015)	101	1 (0.29, 1)	0.94 (0.87, 0.98)	0.33 (0.07, 0.7)	1 (0.96, 1)	99.62 (4.63, 2,141.75)	-
Gaia (2011)	72	0.78 (0.4, 0.97)	0.95 (0.87, 0.99)	0.7 (0.35, 0.93)	0.97 (0.89, 1)	70 (9.93, 493.46)	0.94 (0.84, 1.05)
Kumar (2013)	120	1 (0.69, 1)	0.82 (0.73, 0.89)	0.33 (0.17, 0.53)	1 (0.96, 1)	92.71 (5.22, 1,646.99)	0.96 (0.92, 1)
Mahadeva (2013)	131	0.88 (0.47, 1)	0.88 (0.81, 0.93)	0.32 (0.14, 0.55)	0.99 (0.95, 1)	52.27 (6.01, 454.79)	0.95 (0.85, 1.05)

표 1. 계속

Fibroscan cirrhosis							
Oeda (2020)	96	1 (0.48, 1)	0.9 (0.82, 0.95)	0.36 (0.13, 0.65)	1 (0.96, 1)	95.53 (4.89, 1,865.56)	0.97 (0.83, 1.11)
Park (2017)	104	0.75 (0.35, 0.97)	0.81 (0.72, 0.89)	0.27 (0.11, 0.5)	0.97 (0.9, 1)	13.12 (2.42, 71.13)	0.87 (0.66, 1.08)
Wong (2010)	246	0.92 (0.74, 0.99)	0.88 (0.83, 0.92)	0.46 (0.32, 0.61)	0.99 (0.96, 1)	82.63 (18.44, 370.3)	0.95 (0.94, 0.96)
Overall		0.9 (0.8, 0.95)	0.88 (0.85, 0.91)	0.39 (0.32, 0.47)	0.99 (0.98, 1)	52.34 (23.8, 115.09)	0.95 (0.94, 0.96)
Hetero- geneity - $I^2$		0% (NA%, NA%)	52.2% (NA%, NA%)	0% (NA%, NA%)	0% (NA%, NA%)	0% (0%, 49.9%)	0% (0%, 0%)
<i>P</i> -value		0.927	0.039	0.335	0.896	0.745	0.967

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; NA, not available.

### 5-3-2. MRE의 진단능

- 10개의 논문을 메타분석한 결과, 3단계의 간섬유화를 진단하는 데 있어서 MRE는 민감도 0.88, 특이도 0.9, 양성예측도 0.72, 음성예측도 0.97과 AUC 0.93을 보였다.
- 간경변(F4)을 진단하는 데 있어서 6개의 논문을 메타분석한 결과, MRE는 민감도 0.88, 특이도 0.94, 양성예측도 0.49, 음성예측도 0.99과 AUC 0.91을 보였다.

표 2. MRE 메타분석 결과표

Author (year)	N	MRE advanced fibrosis					AUC
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic odds ratio	
Costa-Silva (2018)	49	0.91 (0.59, 1)	0.97 (0.86, 1)	0.91 (0.59, 1)	0.97 (0.86, 1)	370 (21.22, 6,450.93)	0.93 (0.9, 0.96)
Cui (2015)	102	0.95 (0.74, 1)	0.9 (0.82, 0.96)	0.69 (0.48, 0.86)	0.99 (0.93, 1)	168.75 (19.82, 1,436.52)	0.96 (0.95, 0.97)
Cui (2016)	125	0.9 (0.7, 0.99)	0.93 (0.87, 0.97)	0.73 (0.52, 0.88)	0.98 (0.93, 1)	131.64 (25.37, 683.14)	0.93 (0.77, 1.1)
Furlan (2020)	62	0.92 (0.73, 0.99)	0.89 (0.73, 0.97)	0.85 (0.65, 0.96)	0.94 (0.8, 0.99)	85.25 (14.33, 507.12)	0.95 (0.88, 1.02)
Imajo (2016)	142	0.76 (0.6, 0.87)	0.87 (0.78, 0.93)	0.72 (0.57, 0.84)	0.88 (0.8, 0.94)	19.97 (8.15, 48.94)	0.89 (0.84, 0.94)
Kim (2013)	142	0.85 (0.71, 0.94)	0.93 (0.86, 0.97)	0.85 (0.71, 0.94)	0.93 (0.86, 0.97)	70.84 (23.27, 215.63)	0.95 (0.92, 0.99)
Lee (2020)	130	0.96 (0.82, 1)	0.74 (0.64, 0.82)	0.5 (0.36, 0.64)	0.99 (0.93, 1)	75 (9.71, 579.01)	0.89 (0.77, 1.01)
Loomba (2014)	117	0.86 (0.65, 0.97)	0.91 (0.83, 0.96)	0.68 (0.48, 0.84)	0.97 (0.9, 0.99)	60.52 (14.95, 244.9)	0.92 (0.81, 1.04)
Loomba (2016)	100	1 (0.78, 1)	0.94 (0.87, 0.98)	0.75 (0.51, 0.91)	1 (0.95, 1)	453.73 (23.85, 8,631.36)	0.98 (0.8, 1.16)
Park (2017)	104	0.78 (0.52, 0.94)	0.8 (0.7, 0.89)	0.48 (0.29, 0.67)	0.94 (0.85, 0.98)	14.23 (4.09, 49.51)	0.87 (0.84, 0.9)
Overall		0.88 (0.82, 0.93)	0.9 (0.85, 0.93)	0.72 (0.62, 0.79)	0.97 (0.94, 0.98)	60.07 (31.08, 116.12)	0.93 (0.9, 0.95)
Heterogeneity - $I^2$		29.8% (NA%)	68.3% (NA%)	60.6% (NA%)	57.1% (NA%)	41.7% (0%, 72.1%)	72.2% (47.4%, 85.3%)
P-value		0.019	0.441	<0.001	0.004	0.108	0.079

표 2. 계속

MRE cirrhosis							
Cui (2016)	102	0.89 (0.52, 1)	0.91 (0.85, 0.96)	0.44 (0.22, 0.69)	0.99 (0.95, 1)	84.8 (9.61, 748.38)	0.88 (0.88, 0.88)
Imajo (2016)	142	0.91 (0.59, 1)	0.95 (0.89, 0.98)	0.59 (0.33, 0.82)	0.99 (0.96, 1)	177.14 (19.78, 1,586.16)	0.97 (0.87, 1.07)
Lee (2020)	130	1 (0.59, 1)	0.91 (0.85, 0.95)	0.39 (0.17, 0.64)	1 (0.97, 1)	146.74 (7.86, 2,737.96)	0.95 (0.71, 1.19)
Loomba (2014)	117	0.8 (0.44, 0.97)	0.94 (0.88, 0.98)	0.57 (0.29, 0.82)	0.98 (0.93, 1)	67.33 (11.65, 389.33)	0.89 (0.84, 0.95)
Loomba (2016)	100	1 (0.48, 1)	1 (0.96, 1)	1 (0.48, 1)	1 (0.96, 1)	2101 (37.98, 116,216.58)	0.99 (0.89, 1.1)
Park (2017)	104	0.75 (0.35, 0.97)	0.81 (0.72, 0.89)	0.27 (0.11, 0.5)	0.97 (0.9, 1)	13.12 (2.42, 71.13)	0.87 (0.66, 1.08)
Overall		0.88 (0.76, 0.95)	0.94 (0.88, 0.97)	0.49 (0.35, 0.63)	0.99 (0.98, 1)	77.73 (25.24, 239.41)	0.91 (0.87, 0.94)
Hetero- geneity - $I^2$		0% (NA%)	81.5% (NA%)	37.9% (NA%)	0% (NA%)	33.2% (0%, 73.1%)	36.5% (0%, 74.7%)
<i>P</i> -value		0.954	0.03	0.415	0.917	0.187	0.163

MRE, magnetic resonance elastography; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; NA, not available.

#### 5-4. 권고 고려사항

- 간섬유화스캔은 3단계 섬유화와 간경변 진단에서 AUC 0.83과 0.95로 높은 진단능을 보였다.
- MRE는 3단계 섬유화와 간경변 진단에서 AUC 0.93과 0.91로 모두 높은 진단능을 보였다.

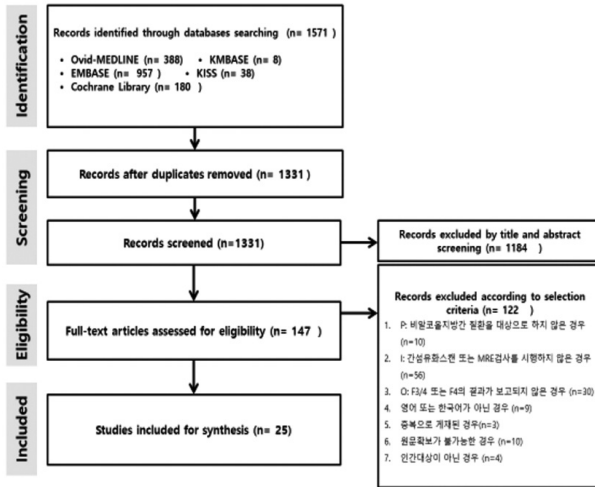
## 5-5. 부록

### 5-1-1. 검색식

구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
I	5	exp Liver cirrhosis/ OR (Liver cirrhosis or liver fibrosis or hepatic fibrosis or cirrhosis or cirrheses).tw.
	6	Elasticity Imaging Techniques/ OR (Elasticity Imaging Technique* or elastography or elastogra* or elastometr* or elastogra* or vibro?acoustogra* or fibro?scan or magnetic resonance elastography or MRE).tw
	7	5 AND 6
	8	4 AND 7
SIGN Filter (RCT)	9	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo*.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random*).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)
SIGN Filter (Observational Studies)	10	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/
	11	or/9-10
	12	8 AND 11



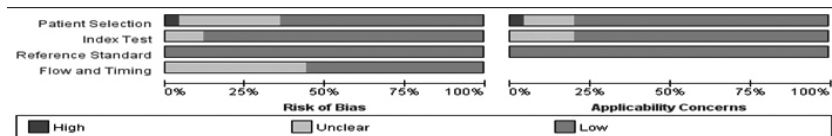
### 5-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 5-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 QUADAS-2 도구를 이용하였다. 최종 선정된 25개의 연구 중, 비풀림 위험도가 낮은 연구는 7개, 중등도 위험도 연구 17개, 고위험도 연구 1개였다.

Study	Risk of Bias				Applicability Concerns			
	Partial Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Partial Selection	Index Test	Reference Standard	Other
Ansteev 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bourcier 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Chan 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Costa-Silva 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cui 2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cui 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Furman 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galati 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Georg 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Imajo 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kim 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kumar 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Loomba 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Loomba 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lupstor 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mannava 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Narayan 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Oeda 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Park 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Park 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rosa 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wong 2010	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low



## 참고문헌

1. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:53-60.
2. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
3. Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-1360.
4. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64-71.
5. Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Tyagi P, Sharma P, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci* 2013;58:265-274.
6. Mahadeva S, Mahfudz AS, Vijayanathan A, Goh KL, Kulenthiran A, Cheah PL. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis* 2013;14:604-610.
7. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.
8. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014;60:1920-1928.
9. Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014;24:1693-1701.
10. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int* 2015;9:594-602.
11. Loomba R, Cui J, Wolfson T, Haufe W, Hooker J, Szeverenyi N, et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:986-994.

12. Cui J, Ang B, Haufe W, Hernandez C, Verna EC, Sirlin CB, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1271-1280.
13. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2016;63:453-461.
14. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.e7.
15. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65: 570-578.
16. Rosso C, Caviglia GP, Abate ML, Vanni E, Mezzabotta L, Touscoz GA, et al. Cytokeratin 18-Aspartate396 apoptotic fragment for fibrosis detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *Dig Liver Dis* 2016;48:55-61.
17. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
18. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:598-607.e2.
19. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibrosan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14: 81-91.
20. Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, Vidigal PVT, Ferrari TCA. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol* 2018;98:82-89.
21. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521-1530.
22. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al. Impact of obesity and alanine aminotransferase levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2019;114:916-928.
23. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic

- fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2020;55:428-440.
24. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:W20-W26.
  25. Lee YS, Yoo YJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, Yim HJ, et al. Multiparametric MR is a valuable modality for evaluating disease severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00157.

## 6. 핵심질문 4:

비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주가 어떤 영향을 미치는가?

### [핵심질문(PICO)]

환 자 (Population)	비알코올 지방간질환
치 료 법 (Intervention)	중등도 이하의 음주
비교 대상 (Comparison)	비음주자
치료 결과 (Outcome)	비알코올 지방간염의 변화, 간섬유화 변화

### 6-1. 권고문 요약

#### 권고문

비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주는 간섬유화를 악화시키고, 지방증을 악화시킨다. (B1)

### 6-2. 근거 요약

- 중등도 이하의 음주는 지방간염을 감소시키는 경향을 보이거나(odd ratio [OR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.38-1.69), 유의한 차이를 보이지 않는다.
- 중등도 이하의 음주는 간섬유화를 악화시킨다(OR, 1.13; 95% CI, 1.04-1.23).
- 중등도 이하의 음주는 간 내 지방량(OR, 1.66; 95% CI, 1.50-1.83)을 증가시킨다.

### 6-3. 근거 합성 결과

#### 6-3-1. 중등도 이하의 음주가 지방간염에 미치는 영향

(<40 g/day, <140 g/week)

- 음주량이 <40 g/day, <140 g/week 이하인 경우의 환자들을 대상으로 알코올과 지방간염과의 관계를 본 연구는 5개의 연구가 있었으며, 알코올 섭취가 지방간염을 다소 호전시키는 경향을 보이고 있으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(OR, 0.80; 95% CI, 0.38-1.69).

#### 6-3-2. 중등도 이하의 음주가 간섬유화에 미치는 영향

- 알코올 섭취가 간섬유화에 미치는 영향에 대한 분석에서는 7개의 연구가 포함되었으며, 중등도 이하의 알코올 섭취를 하는 경우 유의하게 간섬유화가 악화되었다(OR, 1.13; 95% CI, 1.04-1.23).

#### 6-3-3. 중등도 이하의 음주가 간 내 지방량에 미치는 영향

- 간 조직검사를 통하여 알코올 섭취에 따른 간 내 지방량을 측정된 연구는 3개가 있었으며, 중등도 이하의 알코올을 섭취한 환자에서 간 내 지방량이 증가하였다(OR, 1.66; 95% CI, 1.50-1.28).

#### 6-3-4. 중등도 이하의 음주가 소염염증에 미치는 영향

- 간 조직검사를 통하여 알코올 섭취에 따른 소염염증을 측정된 연구는 3개가 있었으며, 중등도 이하의 알코올 섭취와 비알코올 섭취 환자와의 유의한 차이는 없었다(OR, 1.17; 95% CI, 0.92-1.50).

#### 6-3-5. 중등도 이하의 음주가 풍선변성에 미치는 영향

- 간 조직검사를 통하여 알코올 섭취에 따른 풍선변성을 측정된 연구는 3개가 있었으며, 중등도 이하의 알코올을 섭취한 환자에서 간 내 풍선변성이 증가하였다(OR, 1.67; 95% CI, 1.52-1.83).

## 6-4. 권고 고려사항

- 알코올의 비알코올 지방간질환에 미치는 영향에 대한 기존 연구는 복부초음파, 혈액검사를 기반으로 하였으며, 간 조직검사를 통한 연구는 부족하였다. 이번 메타분석에서는 간 조직검사를 이용한 총 9개의 연구만을 대상으로 분석하였다.
- 이번 연구에서 중등도 이하의 음주는 지방간염을 감소시키는 경향을 보이나 (OR, 0.80; 95% CI, 0.38-1.69), 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 중등도 이하의 음주는 간섬유화를 악화시키고(OR, 1.13; 95% CI, 1.04-1.23), 간 내 지방량(OR, 1.66; 95% CI, 1.50-1.83)을 증가시켰다. 따라서, 비알코올 지방간질환에서 중등도 이하의 음주라도 주의가 필요하다.
- 최근에 간 조직검사를 이용한 연구들이 보고되고 있지만, 아직 연구수가 적고 연구들이 대부분 단면 연구라는 점에서 결과 해석에 주의가 필요하다. 연구마다 알코올 섭취량도 각기 다른 설문조사로 이뤄졌으며, 알코올 섭취의 빈도, 알코올 섭취 기간, 알코올의 종류, 지역이나 인종이 다양하기 때문이다. 또한, 식이, 운동, 체중 변화 등 비알코올 지방간질환에 영향을 줄 수 있는 인자들을 고려하여야 하며, 추가 연구가 필요하다.

표 1. 근거표 전체

Author (year)	Study design	Subjects	Outcome	Criteria for NAFLD	Definition of moderate alcohol use/ method of assessing alcohol use	Conclusion
Ajmera (2018)	Cohort study	117 non-drinker vs. 168 modest drinker	NASH, Fibrosis	Liver biopsy	Nondrinker vs. modest drinker (1 or 2 drinks on a typical drinking day)	Fibrosis: OR 0.02 (0.22 to 0.27), NAS: OR 0.27 (0.13 to 0.67)
Cotrim (2009)	Cross-sectional	132 patients with NAFLD, 75 moderate drinker	NASH	Liver biopsy	<40 g/day vs. non drinker. Physician interview. (G1: 20-40 g/day, G2: <20 g/day, G3: no alcohol)	No different

표 1. 계속

Author (year)	Study design	Subjects	Outcome	Criteria for NAFLD	Definition of moderate alcohol use/ method of assessing alcohol use	Conclusion
Dunn (2012)	Cross-sectional	451 non-drinker vs. 331 moderate drinker	NASH	Liver biopsy	<20 g/day in a typical drinking, not a binge drinker and not a former user currently abstaining	NASH: OR 0.52 (0.36-0.76), fibrosis: OR 0.56 (0.41-0.78)
Mitchell (2018)	Cross-sectional	187 NAFLD patients (24% with advanced fibrosis)	Fibrosis	Liver biopsy	Modest alcohol (1-70 g/week)	Modest consumption was associated with a decreased risk of advanced fibrosis: OR 0.33 (0.14-0.78)
Hagstrom (2017)	Cross-sectional	120 subjects with biopsy-proven NAFLD	Fibrosis	Liver biopsy	1 unit alcohol: 12 g. Peth: phosphatidyl ethanol. Moderate alcohol >154 g/week	Alcohol intake up to 13 U/week was associated with reduced risk of fibrosis (OR 0.86 per U/week, 95% CI 0.76-0.97).
Dixon JB (2001)	Cross-sectional	108 patients with NAFLD	NASH	Liver biopsy	<100 g/week: non-drinker vs. alcohol consumer	NASH: OR, 0.35 (0.12-1.00)
Ekstedt M (2009)	Prospective cohort	71 patients with NAFLD, 65 with moderate drinker	Fibrosis	Liver biopsy	<140 g/week	Fibrosis progression: OR 7.11 (1.99-25.50) (P=0.003)
Kwon HK (2014)	Cross-sectional	77 patients with NAFLD, 52 with moderate drinker	Advanced fibrosis, stage 3-4	Liver biopsy	24 g/year	Advanced fibrosis: OR 0.26 (0.07-0.97) (P=0.046)
Yamada (2018)	Cross-sectional	101 non-drinker vs. 77 light alcohol	NASH, Fibrosis	Liver biopsy	<20 g/day: light alcohol consumption	No different

NASH, nonalcoholic steatohepatitis; OR, odds ratio; NAS, NAFLD activity score.

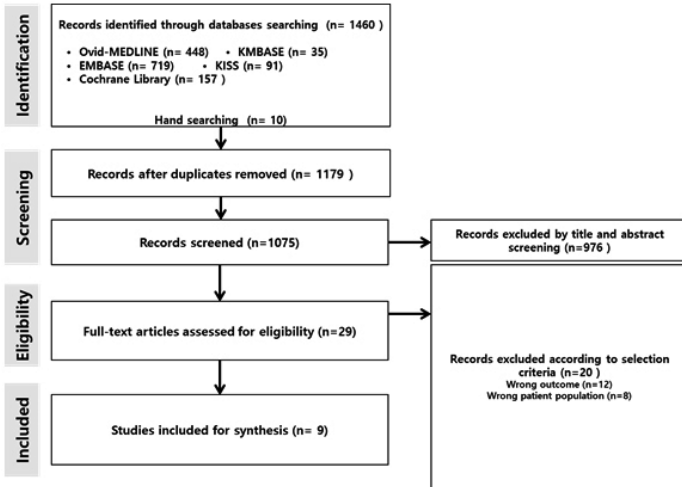


## 6-5. 부록

## 6-5-1. 검색식

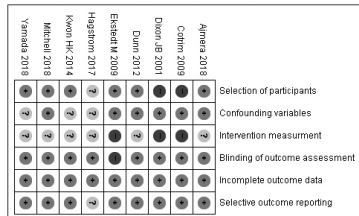
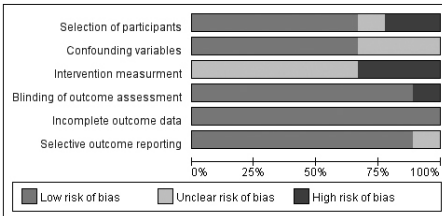
구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
I-5	5	exp Alcohol Drinking/
	6	(alcohol adj2 (consump* or intake or drink* or amount)).tw.
	7	5 OR 6
	8	Alanine Transaminase/ OR (hepatic fat* OR Liver fat* OR Alanine Transaminase OR ALT OR triglyceride OR steatosis OR hepatic inflammation OR fibrosis).tw.
	9	7 AND 8
I-6	10	exp Exercise Therapy/ OR exp Resistance Training/ OR exp Physical Fitness/
	11	(aerobic OR edurance OR muscle OR physical OR resistance OR weight) adj2 (training OR exercise OR lifting).tw.
	12	(jogging or treadmill or running).tw.
	13	OR/10-12
	14	4 AND 9
SIGN Filter (RCT)	16	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo*.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random*).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)
SIGN Filter (Observational Studies)	17	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/
	18	or/16-17
	19	14 AND 18

### 6-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 6-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 RoBANS 2.0 도구를 이용하였다. 최종 선정된 9개의 연구 중, 비풀림 위험도가 낮은 연구는 6개, 고위험도 연구 3개였다.



## 참고문헌

1. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, Gill RM, Loomba R, Kleiner DE, et al. Among patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1511-1520.e5.
2. Cotrim HP, Freitas LA, Alves E, Almeida A, May DS, Caldwell S. Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:969-972.
3. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384-391.
4. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Ching H, et al. Type and pattern of alcohol consumption is associated with liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1484-1493.
5. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, Önnérhag K, Nilsson E, et al. Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:159-165.
6. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
7. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:366-374.
8. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129-135.
9. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, Horii R, Kitahara M, Sunagozaka H, et al. Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2018;13:e0191026.

## 7. 핵심질문 5:

비알코올 지방간질환에서 운동치료는 간 내 지방량, 간효소수치를 호전시킬 수 있는가?

### [핵심질문(PICO)]

환 자 (Population)	비알코올 지방간질환
치 료 법 (Intervention)	운동
비교 대상 (Comparison)	운동을 하지 않는 환자
치료 결과 (Outcome)	간 내 지방량, 간효소수치, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), body mass index (BMI)

### 7-1. 권고문

#### 권고문

비알코올 지방간질환에서 운동치료는 간 내 지방량과 간효소수치를 감소시킨다. (B1).

### 7-2. 근거 요약

- 운동치료를 하지 않은 군에 비해 운동치료를 한 군에서 간 내 지방량과 alanine aminotransferase (ALT)가 유의하게 낮았다(간 내 지방량,  $P=0.0007$ ; ALT,  $P=0.0008$ ).
- 운동치료를 하지 않은 군과 비교하여 운동치료를 한 군에서 인슐린 저항성과 BMI는 유의한 차이가 없었다(HOMA-IR,  $P=0.82$ ; BMI,  $P=0.30$ ).
- 운동치료를 하지 않은 군에 비해 유산소 운동을 한 군에서 간 내 지방량이 유의하게 낮았지만( $P=0.002$ ), 근력 운동을 한 군에서는 간 내 지방량이 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.08$ ).

- 3개월 이하의 기간 운동한 군은 간 내 지방량이 운동을 하지 않은 군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았지만( $P=0.09$ ), 3개월 이상 운동한 군은 간 내 지방량이 유의한 차이를 보였다( $P=0.0009$ ).

### 7-3. 근거 합성 결과

- 간 조직검사 또는 영상검사로 진단된 비알코올 지방간질환에서 무작위 대조 연구를 통해 운동치료의 간 내 지방량 감소 효과를 분석한 9개의 연구가 포함되었다.
- 분석에 포함된 연구들은 유산소 운동 연구 6개, 근력 운동 연구 2개, 유산소 운동과 근력 운동 병합 연구 1개가 포함되었다.

#### 7-3-1. 운동이 간 내 지방량에 미치는 영향

- 비알코올 지방간질환을 대상으로 유산소 운동 혹은 근력 운동의 간 내 지방량 감소 효과를 MR spectroscopy (MRS)를 통해 비교한 무작위 대조군 연구들을 대상으로 한 메타분석으로 9개의 연구가 포함되었다.
- Cheng 등의 연구에서 식이요법과 운동을 병합한 군은 식이요법만 한 군을 대조군으로 하여 운동만의 효과를 비교하였다. 운동을 한 군의 간 내 지방량이 운동을 하지 않은 군에 비해 유의하게 낮았다(mean difference, -2.27%; 95% confidence interval [CI], -3.58 to -0.96%;  $P=0.007$ ).

표 1. 근거표 전체

Author (year)	Subjects	Intervention	Control	Duration (min)	Frequency (/week)	Intensity	Period	Outcome
Abdelbasset (2020)	Obese, T2DM -NAFLD (n=47)	Aerobic exercise (n=31)	Control (n=16)	40-50	3	*High: 80-85% $VO_2max$ *Moderate: 60-70% MHR	8 weeks	IHF, ALT HOMA-IR BMI

표 1. 계속

Author (year)	Subjects	Intervention	Control	Duration (min)	Frequency (/week)	Intensity	Period	Outcome
Cheng (2017)	NAFLD with IFG or IGT (n=85)	Aerobic exercise (n=22) Aerobic exercise+diet (n=23)	Control (n=18) Diet (n=22)	30-60	2-3	*Moderate to Vigorous: 60-75% VO <sub>2</sub> max	8.6 months	IHF, ALT Weight
Cuthbertson (2016)	Sedentary NAFLD (n=69)	Aerobic exercise (n=30)	Control (n=20)	30-45	3-5	*Moderate: 30-60% MHR	16 weeks	IHF, ALT BMI, weight
Halls-worth (2011)	Sedentary NAFLD (n=19)	Resistance exercise (n=11)	Control (n=8)	45-60	3	*Vigorous: 70% RM	8 weeks	IHF, ALT HOMA-IR BMI, weight
Halls-worth (2015)	Sedentary NAFLD (n=23)	Resistance exercise (n=11)	Control (n=12)	30-40	3	*Vigorous: 75-80% RM	12 weeks	IHF, ALT HOMA-IR BMI, weight
Houghton (2017)	Biopsy proven NASH (n=24)	Aerobic+resistance exercise (n=12)	Control (n=12)	45-60	3	*Vigorous - aerobic: 90% MHR - resistance: 60-70% RM	12 weeks	IHF, ALT HOMA-IR BMI Weight
Pugh (2013)	NAFLD (n=11)	Aerobic exercise (n=6)	Control (n=5)	30-45	3-5	*Moderate: 30-60% MHR	16 weeks	IHF, ALT BMI Weight
Sullivan (2012)	NAFLD (n=18)	Aerobic exercise (n=12)	Control (n=6)	30-60	5	*Moderate: 45-55% VO <sub>2</sub> peak	16 weeks	IHF, ALT BMI
Zhang (2016)	Obese NAFLD (n=220)	Aerobic exercise (n=146)	Control (n=74)	30	5	*Vigorous: 8-10METs (65-80% MHR) *Moderate: 3-6 METs (45-55% MHR)	12 months	IHF, ALT Weight

T2DM, type 2 diabetes mellitus; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; IHF, intrahepatic fat; ALT, alanine aminotransferase; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; BMI, body mass index; IGT, impaired glucose tolerance; MHR, maximal heart rate; RM, repetition maximum; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; MET, metabolic equivalent of task.

### 7-3-2. 운동 기간이 간 내 지방량에 미치는 영향

- 운동 기간을 3개월 이하와 3개월 초과로 나누어 메타분석을 시행하였다. 3개월 초과 동안 운동을 지속한 연구의 메타분석에서는 운동을 한 군이 운동을 하지 않은 군에 비해 유의하게 간 내 지방량이 적었다(mean difference, -3.66%; 95% CI, -5.82 to -1.51%;  $P=0.0009$ ). 하지만 3개월 이하로 운동한 연구들의 메타분석에서는 운동 후 간 내 지방량이 감소하였으나 운동치료군의 간 내 지방량이 운동을 하지 않은 군과 유의한 차이를 보이지 않았다(mean difference, -1.45%; 95% CI, -3.10 to -0.20%;  $P=0.09$ ).

### 7-3-3. 운동이 간효소수치(ALT)에 미치는 영향

- 운동 전후로 ALT를 측정된 8개 연구를 대상으로 운동이 간효소수치 감소에 미치는 영향에 대한 메타분석을 시행하였다. 운동 후 ALT값이 운동을 하지 않은 군보다 유의하게 낮았다(mean difference, -4.18 U/L; 95% CI, -6.61 to -1.75 U/L;  $P=0.0008$ ).

### 7-3-4. 운동이 간 내 인슐린 저항성에 미치는 영향(HOMA-IR)

- 운동 전후 HOMA-IR을 측정된 4개 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였다. 운동 후 HOMA-IR은 운동을 하지 않은 군의 HOMA-IR값과 유의한 차이를 보이지 않았다(mean difference, -0.05; 95% CI, -0.45 to 0.35;  $P=0.82$ ).

### 7-3-5. 운동이 체중에 미치는 영향

- 운동 전후의 체중을 바탕으로 BMI를 측정된 7개 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였다. 1년 이내에 신장의 변화는 거의 없기 때문에 BMI의 변화는 체중의 변화를 대변한다. 운동치료를 한 군에서 운동 후 BMI는 운동을 하지 않은 군의 BMI와 유의한 차이를 보이지 않았다(mean difference, -0.65 kg/m<sup>2</sup>; 95% CI, -1.89 to 0.58 kg/m<sup>2</sup>;  $P=0.30$ ).

### 7-3-6. 운동의 종류에 따른 간 내 지방량 감소 차이

- 운동을 근력 운동과 유산소 운동으로 나누어 메타분석을 시행하였다. 유산소 운동에 관한 연구는 6개이며, 유산소 운동을 한 군은 운동 후 간 내 지방량이 운동을 하지 않은 군에 비해 유의하게 낮아 유산소 운동이 간 내 지방량 감소에 효과적이었다(mean difference, -2.63%; 95% CI, -4.26 to -1.00%;  $P=0.002$ ). 근력 운동에 관한 연구는 2개이며 모두 같은 저자에 의해 다른 시기에 이뤄진 연구이다. 근력 운동에 관한 연구의 메타분석에서는 운동을 한 군에서 운동 후 간 내 지방량이 운동을 하지 않은 군에 비해 낮기는 하지만 유의한 차이를 보이지 않았다(mean difference, -2.18%; 95% CI, -4.63 to 0.27%;  $P=0.08$ ).

### 7-4. 권고 고려사항

- 연구에 따라 운동의 종류, 강도, 횟수 및 운동 지속 기간에 차이가 존재한다.
- 근력 운동은 간 내 지방량을 유의하게 감소시키지 못했지만 2개의 연구만이 메타분석에 포함이 되었고 모두 3개월 이하의 짧은 운동 기간 때문에 해석에 주의가 필요하다.
- 주당 2-3회를 시행한 1개의 연구를 제외하고 모두 주 3회 이상 운동을 시행한 연구들이 포함되어 간 내 지방량이 감소함을 보였기 때문에 운동 횟수는 주 3회 이상이 권고된다.
- 3개월 초과 운동 기간이 간 내 지방량을 유의하게 감소시킨 반면, 3개월 이하 운동은 간 내 지방량 감소가 유의하지 않았다. 하지만 3개월 이상의 운동 연구는 모두 유산소 운동이 포함되어 있는 반면, 3개월 이하 운동 연구의 메타분석에 포함된 4개의 연구 중 2개는 근력 운동만 시행한 연구이므로 해석에 주의가 필요하다.
- 운동치료에 의한 인슐린 저항성 변화에 대한 메타분석에 포함된 연구는 3개월 이하의 기간 동안 운동치료를 한 연구만 포함되어 보다 장기적인 운동에 의한 인슐린 저항성 변화 분석 연구가 필요하다.

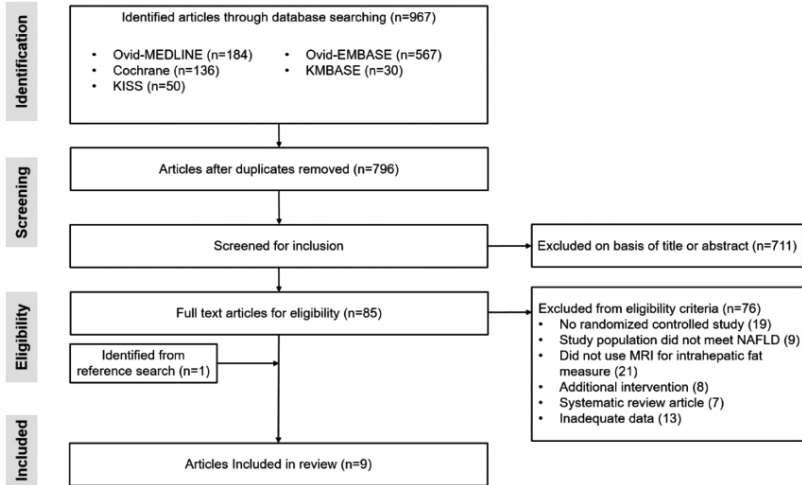


## 7-5. 부록

## 7-5-1. 검색식

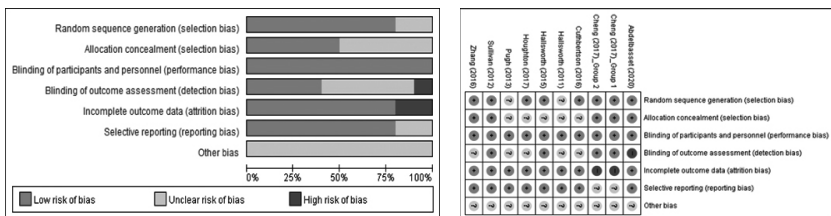
구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
I	5	exp Exercise Therapy/ OR exp Resistance Training/ OR exp Physical Fitness/
	6	(aerobic OR edurance OR muscle OR physical OR resistance OR weight) adj2 (training OR exercise OR lifting).tw.
	7	(jogging or treadmill or running).tw.
	8	OR/5-7
	9	4 AND 8
SIGN Filter (RCT)	10	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo*.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random*).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)
SIGN Filter (Observational Studies)	11	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/
	12	or/10-11
	13	9 AND 12

### 7-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 7-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 Cochrane Risk of Bias 도구를 사용하여 평가하였으며, 비플립 위험도가 낮은 연구는 2개, 중등도 위험도 연구 5개, 고위험도 연구 2개였다.



## 참고문헌

1. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Elnegamy TE, Soliman GS, et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19471.
2. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y, Ke D, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2017;7:15952.
3. Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:93-104.
4. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278-1283.
5. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2015;129:1097-1105.
6. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:96-102.e3.
7. Pugh CJ, Cuthbertson DJ, Sprung VS, Kemp GJ, Richardson P, Umpleby AM, et al. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E50-E58.
8. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:1738-1745.
9. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1074-1082.

## 8. 핵심질문 6:

비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 간 내 지방량, 염증 및 섬유화 호전을 유도할 수 있는가?

### [핵심질문(PICO)]

환 자 (Population)	비알코올 지방간질환
치 료 법 (Intervention)	비만대사 수술
비교 대상 (Comparison)	수술 전후 비교
치료 결과 (Outcome)	간 조직검사(NAFLD activity score [NAS], 지방량 변화, 소엽염증, 풍선변성, 2단계 이상의 섬유화[≥F2]) 또는 MRI-proton density fat fraction (PDFF)

### 8-1. 권고문 요약

#### 권고문

비만대사 수술은 비만이 동반된 비알코올 지방간질환의 간 내 지방량, 소엽염증 및 간섬유화의 호전을 유도하는 효능을 보이므로 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 치료를 위해 고려할 수 있다. (B1)

### 8-2. 근거 요약

- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 시행한 MRI-PDFF 및 간 조직검사에서 간 내 지방량을 감소시킨다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 NAS를 감소시킨다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 간 조직검사에서 1등급 이상의 소엽염증 비율을 감소시킨다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 간 조직검

- 사에서 1등급 이상의 풍선변성 비율을 감소시킨다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 간 조직검사에서 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ ) 비율을 감소시킨다.

### 8-3. 근거 합성 결과

- 총 21개의 연구는 비만대사 수술 전후 NAS를 발표하였고, 이들의 평균값의 비율을 확인하였다. NAS는 수술 3-6개월 후 0.4 (95% confidence interval [CI], 0.3-0.54), 12-24개월 후 0.7 (95% CI, 0.66-0.73), 36-60개월 후 0.69 (95% CI, 0.65-0.74)의 비율로 각각 수술 전과 비교하여 60%, 30%, 31%가 감소하는 것으로 확인되었다.

표 1. 수술 전후 MRI-PDFF의 ratio of means

Author (year)	No. of samples	Ratio of mean (95% confidence interval)
		MRI-PDFF
6 months		
Folini (2014)	18	0.46 (0.24, 0.86)
Hedderich (2017)	19	0.31 (0.22, 0.44)
Luo (2018)	124	0.26 (0.23, 0.3)
Mamidipalli (2020)	54	0.32 (0.26, 0.39)
Pooler (2019)	50	0.27 (0.22, 0.33)
Overall		0.29 (0.26, 0.33)
Heterogeneity - $I^2$		20.2% (0%, 64.8%)
<i>P</i> -value		0.282

- 총 5개의 연구는 MRI-PDFF를 비만대사 수술 전과 수술 6개월 후 시행하여 간 내 지방량의 감소를 확인하였다. 수술 전 MRI-PDFF의 평균과 수술 후 MRI-PDFF의 평균의 비율이 0.29 (95% CI, 0.26-0.33)로 수술 전에 비하여 간 내 지방량이 71%가 감소하였다.

표 2. 수술 전후 간 조직검사 결과

Author (year)	No. of samples	Proportion (95% confidence interval)			
		Steatosis (≥grade 1)	Lobular inflammation (≥grade 1)	Ballooning degeneration (≥grade 1)	Fibrosis (≥F2)
3 to 6 months					
Aldoheyan (2017)	27	-0.63 (-0.78, -0.48)	-0.33 (-0.5, -0.16)	-0.11 (-0.25, 0.03)	-
von Schonfels (2018)	-	-	-	0 (-0.13, 0.13)	-
Overall		-0.63 (-0.78, -0.48)	-0.33 (-0.5, -0.16)	-0.05 (-0.16, 0.06)	-
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		-	-	21.5% (NA%, NA%)	-
P-value				0.259	
12 to 24 months					
Cabre (2019)	120	-0.75 (-0.81, -0.69)	-0.61 (-0.68, -0.54)	-0.41 (-0.49, -0.33)	-0.37 (-0.44, -0.29)
Caiazzo (2014a)	662	-0.21 (-0.24, -0.18)	-	-	-
Caiazzo (2014b)	539	-0.14 (-0.17, -0.11)	-	-	-
Esquivel (2018)	63	-0.35 (-0.46, -0.24)	-	-	-
Furuya (2007)	18	-0.33 (-0.54, -0.12)	-0.17 (-0.33, 0)	-0.5 (-0.7, -0.3)	-0.11 (-0.26, 0.04)
Lassailly (2015)	109	-0.85 (-0.91, -0.79)	-0.45 (-0.54, -0.36)	-0.84 (-0.9, -0.78)	-0.16 (-0.24, -0.07)
Liu (2007)	39	-0.87 (-0.95, -0.79)	-0.26 (-0.4, -0.11)	-0.59 (-0.74, -0.44)	-0.08 (-0.23, 0.08)
Mattar (2005)	70	-0.63 (-0.73, -0.53)	-0.33 (-0.43, -0.23)	-	-0.23 (-0.33, -0.13)
Moretto (2011)	78	-0.15 (-0.23, -0.08)	-	-0.33 (-0.43, -0.24)	-0.05 (-0.12, 0.01)
Mottin (2005)	186	-0.66 (-0.71, -0.6)	-	-	-
Parker (2017)	106	-0.71 (-0.78, -0.64)	-0.07 (-0.12, -0.01)	-0.08 (-0.14, -0.03)	-0.05 (-0.09, 0)

표 2. 계속

Author (year)	No. of samples	Proportion (95% confidence interval)			
		Steatosis (≥grade 1)	Lobular inflammation (≥grade 1)	Ballooning degeneration (≥grade 1)	Fibrosis (≥F2)
Schneck (2016)	9	-0.56 (-0.87, -0.24)	-1 (-1.02, -0.98)	-0.89 (-1.09, -0.69)	-0.56 (-0.87, -0.24)
Schwenger (2018)	42	-0.67 (-0.78, -0.55)	-0.4 (-0.54, -0.27)	-0.19 (-0.3, -0.08)	-0.24 (-0.37, -0.1)
Overall		-0.53 (-0.7, -0.36)	-0.41 (-0.75, -0.07)	-0.48 (-0.72, -0.23)	-0.18 (-0.27, -0.09)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		99% (98.7%, 99.2%)	99.5% (99.4%, 99.6%)	98.3% (97.6%, 98.7%)	88.6% (80.5%, 93.3%)
P-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
36 to 60 months					
Jaskiewicz (2006)	48	-1 (-1.02, -0.98)	-	-	-
Kral (2004)	17	-0.35 (-0.57, -0.13)	-0.18 (-0.38, 0.03)	-	-0.35 (-0.57, -0.13)
Lassailly (2020)	180	-0.32 (-0.38, -0.26)	-0.81 (-0.85, -0.76)	-0.93 (-0.96, -0.9)	-0.43 (-0.5, -0.37)
Meinhardt (2006)	41	-0.32 (-0.45, -0.18)	-	-	0 (-0.08, 0.08)
Taitano (2015)	160	-0.34 (-0.42, -0.27)	-0.03 (-0.1, 0.05)	-	-0.03 (-0.1, 0.04)
Overall		-0.47 (-0.87, -0.06)	-0.34 (-0.94, 0.26)	-0.93 (-0.96, -0.9)	-0.2 (-0.44, 0.05)
Heterogeneity - I <sup>2</sup>		99.5% (99.3%, 99.6%)	99.4% (99.1%, 99.6%)	-	97% (94.8%, 98.3%)
P-value		<0.001	<0.001	-	<0.001

NA, not available.

- 총 24개의 연구는 비만대사 수술 전후 간 조직검사를 통하여 1등급 이상의 지방증을 동반한 환자의 비율, 1등급 이상의 소엽염증이 있는 환자의 비율, 1등급 이상의 풍선변성이 있는 환자의 비율, 2단계 이상의 섬유화(≥F2)를 동반한 환자의 비율을 보고하였다. 비알코올 지방간질환의 간 조직검사 결과는 Brunt's criteria와 Kleiner's criteria를 따랐다. 본 분석에서는 각 항목

이 비만대사 수술 전후 얼마나 감소하였는지를 확인하였다.

- 1등급 이상의 지방증을 동반한 환자의 비율은 수술 전에 비교하여 수술 3-6개월 후 63%, 12-24개월 후 53%, 36-60개월 후 47%가 감소하는 것으로 확인되었다.
- 1등급 이상의 소염염증이 동반된 환자의 비율은 수술 전에 비교하여 수술 3-6개월 후 33%, 12-24개월 후 41%, 36-60개월 후 34%가 감소하는 것으로 확인되었다.
- 1등급 이상의 풍선변성이 동반된 환자의 비율은 수술 전에 비교하여 수술 3-6개월 후 5%, 12-24개월 후 48%, 36-60개월 후 93%가 감소하는 것으로 확인되었다.
- 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )가 동반된 환자의 비율은 수술 전에 비교하여 수술 12-24개월 후 18%, 36-60개월 후 20%가 감소하는 것으로 확인되었다.

#### 8-4. 권고 고려사항

- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 MRI-PDF에서 71%의 간 내 지방량을 감소시켰다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 NAS를 수술 3-6개월, 12-24개월 및 36-60개월 후 각각 60%, 30%, 31% 감소시켰다.
- 비만이 동반된 비알코올 지방간질환에서 비만대사 수술은 수술 후 조직검사에서 2단계 이상의 섬유화( $\geq F2$ )가 동반된 환자의 비율을 수술 12-24개월 및 36-60개월 후 각각 18%, 20% 감소시켰다.
- 대부분의 결과에서 분석한 논문들 사이에 이질성이 있고 대부분의 연구가 코호트 연구로 해석에 유의해야 한다.
- 간경변증을 동반한 환자에서의 비만대사 수술의 안전성은 근거가 부족하며 효과나 안전성이 확립되지 않았다.

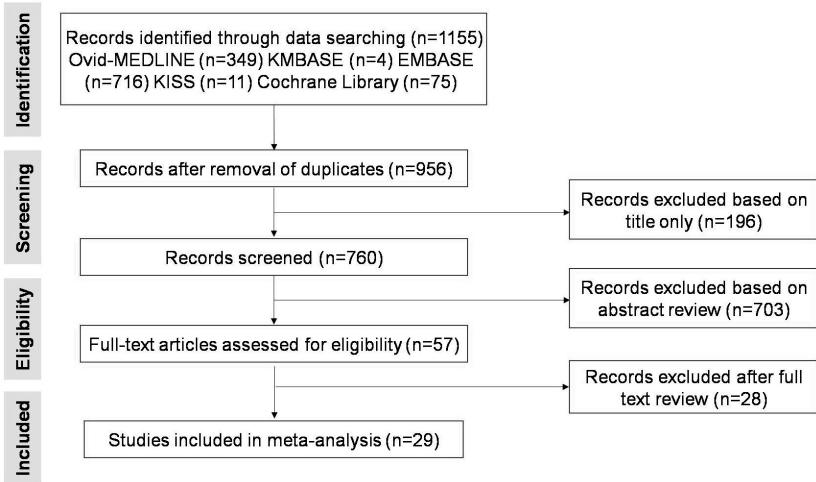


## 8-5. 부록

## 8-5-1. 검색식

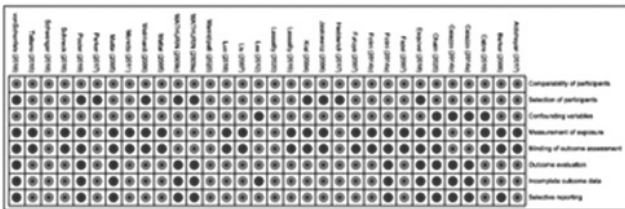
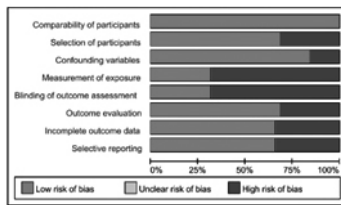
구분	연번	검색어
P (공통)	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/
	2	Non?alcohol* Fatty Liver.tw
	3	(non?alcohol* steatohepatitis OR NAFLD OR steatosis).tw
	4	OR/1-3
P1-비만	5	exp Obesity/ OR (obesity OR overweight OR obese).tw
I-1	6	exp Bariatric Surgery/ OR exp Anastomosis, Roux-en-Y/
	7	(Bariatric surgery OR (surgery adj2 obesity) OR gastroplasty OR gastric bypass OR Roux-en-Y).tw
	8	6 OR 7
	9	4 AND 5 AND 8
SIGN Filter (RCT)	10	(Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or exp Clinical Trials as topic/ or (clinical adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3)).tw. or PLACEBOS/ or placebo*.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random*).tw.) not (case report.tw. or letter/ or historical article/)
SIGN Filter (Observational Studies)	11	Epidemiologic Studies/ or exp Case Control Studies/ or exp Cohort Studies/ or Case-control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw.or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/
	12	or/10-11
	13	9 AND 12

### 8-5-2. 문헌 선정 흐름도



### 8-5-3. Risk of bias

- 문헌의 질 평가에는 RoBANS 2.0 도구를 이용하였다. 최종 선정된 29개의 연구 중, 비풀립 위험도가 낮은 연구는 19개, 중등도 위험도 4개, 고위험도 연구 6개였다.



## 참고문헌

1. Aldoheyan T, Hassanain M, Al-Mulhim A, Al-Sabhan A, Al-Amro S, Bamehriz F, et al. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc* 2017;31:1142-1147.
2. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006;101:368-373.
3. Folini L, Veronelli A, Benetti A, Pozzato C, Cappelletti M, Masci E, et al. Liver steatosis (LS) evaluated through chemical-shift magnetic resonance imaging liver enzymes in morbid obesity; effect of weight loss obtained with intragastric balloon gastric banding. *Acta Diabetol* 2014;51:361-368.
4. Cabré N, Luciano-Mateo F, Fernández-Arroyo S, Baiges-Gayà G, Hernández-Aguilera A, Fibla M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy reverses non-alcoholic fatty liver disease modulating oxidative stress and inflammation. *Metabolism* 2019;99:81-89.
5. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893-898; discussion 898-899.
6. Chaim FDM, Pascoal LB, Chaim FHM, Palma BB, Damázio TA, da Costa LBE, et al. Histological grading evaluation of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a retrospective and longitudinal observational cohort study. *Sci Rep* 2020;10:8496.
7. Esquivel CM, Garcia M, Armando L, Ortiz G, Lascano FM, Foscarini JM. Laparoscopic sleeve gastrectomy resolves NAFLD: another formal indication for bariatric surgery? *Obes Surg* 2018;28:4022-4033.
8. Fazel I, Pourshams A, Merat S, Hemayati R, Sotoudeh M, Malekzadeh R. Modified jejunoileal bypass surgery with biliary diversion for morbid obesity and changes in liver histology during follow-up. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1033-1038.
9. Furuya CK Jr, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:510-514.
10. Hedderich DM, Hasenberg T, Haneder S, Schoenberg SO, Kucükoglu Ö, Canbay A, et al. Effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: magnetic resonance imaging is an effective, non-invasive method to evaluate changes in the liver fat fraction. *Obes Surg* 2017;27:1755-1762.
11. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledziński Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006;51:21-26.
12. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.
13. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients.

- Gastroenterology 2015;149:379-388; quiz e15-e16.
14. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020;159:1290-1301.e5.
  15. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007;17:486-492.
  16. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc* 2018;32:1675-1682.
  17. Mamidipalli A, Fowler KJ, Hamilton G, Wolfson T, Covarrubias Y, Tran C, et al. Prospective comparison of longitudinal change in hepatic proton density fat fraction (PDFF) estimated by magnitude-based MRI (MRI-M) and complex-based MRI (MRI-C). *Eur Radiol* 2020;30:5120-5129.
  18. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-540.
  19. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-617; discussion 618-620.
  20. Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunioileal bypass: is there a publication bias? *Obes Surg* 2006;16:1171-1178.
  21. Lee YM, Low HC, Lim LG, Dan YY, Aung MO, Cheng CL, et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:756-760.
  22. Moretto M, Kupski C, da Silva VD, Padoin AV, Mottin CC. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg* 2012;22:1044-1049.
  23. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:788-793.
  24. Parker BM, Wu J, You J, Barnes DS, Yerian L, Kirwan JP, et al. Reversal of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *BMC Obes* 2017;4:32.
  25. Pooler BD, Wiens CN, McMillan A, Artz NS, Schlein A, Covarrubias Y, et al. Monitoring fatty liver disease with MRI following bariatric surgery: a prospective, dual-center study. *Radiology* 2019;290:682-690.
  26. Schneck AS, Anty R, Patouraux S, Bonnafous S, Rousseau D, Lebeau-pin C, et al. Roux-En Y gastric bypass results in long-term remission of hepatocyte apoptosis and hepatic histological features of non-alcoholic steatohepatitis. *Front Physiol* 2016;7:344.
  27. Schwenger KJP, Fischer SE, Jackson T, Okrainec A, Allard JP. In nonalcoholic fatty liver disease, Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology while persistent disease is associated with lower improvements in waist circumference and glycemic

- control. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1233-1239.
28. Taitano AA, Markow M, Finan JE, Wheeler DE, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:429-436; discussion 436-437.
  29. von Schönfels W, Beckmann JH, Ahrens M, Hendricks A, Röcken C, Szymczak S, et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1607-1616.



## 2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인

---

발행인	이 한 주
편집인	조 용 균
인쇄일	2021년 4월 15일
발행일	2021년 4월 19일
발행처	대한간학회 서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호 Tel: (02) 703-0051 Fax: (02) 703-0071 E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <a href="http://www.kasl.org">http://www.kasl.org</a>
인쇄처	도서출판 진기희 서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층 Tel: (02) 2266-7078 (代) Fax: (02) 2277-5194 E-mail : jin@ijpnc.com Homepage : <a href="http://www.ijpnc.co.kr">www.ijpnc.co.kr</a>

