대한내과학회지: 제 86 권 제 4 호 2014 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2014.86.4.399

비알코올 지방간 질환의 역학

서울대학교병원 강남센터 소화기내과

정고은 · 김동희

Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Goh Eun Chung and Donghee Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Healthcare Research Institute, Healthcare System Gangnam Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as the most common liver disease with an estimated prevalence of 20-30% in the Western world and 16-33% in Korea. NAFLD encompasses a broad spectrum of hepatic dysfunction ranging from nonalcoholic fatty liver (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The increasing prevalence of NAFLD is particularly worrying because patients appear to have higher non-liver-related and liver-related death, as compared to the general population. Given its well-known association with metabolic comorbidities, NAFLD is commonly associated with obesity, type II diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome. The natural history of NAFLD remains unclear due to its indolent clinical course and the lack of well-designed prospective studies. The prognosis of NAFLD depends on the histological subtype, while NASH may be associated with liver fibrosis and cirrhosis and may progress to hepatocellular carcinoma. The overall and liver-related mortality are increased in patients with NASH, as compared to NAFL and the general population. NAFLD is strongly associated with cardiovascular disease and type 2 diabetes, so it should also be considered a metabolic liver disease. Further long-term studies of the natural course of NAFLD are warranted. (Korean J Med 2014;86:399-404)

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; Steatohepatitis; Prevalence; Risk factor; Natural history

서 론

비알코올 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 의학적으로 의미 있는 음주력이 없는 사람에게서 알코올 간염과 유사한 조직소견을 보이는 질환이다. 이는 비알코올 지방간(nonalcoholic fatty liver, NAFL)부터 비알코올 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)을 포함하며 비알코올 지방간연관 간경변증이나 간세포암과 같은 만성 간 질환으로 진행되는 사실이 밝혀지면서 임상적 중요성이 커지고 있다[1]. 비알코올 지방간 질환은 매우 흔하게 접하게 되는 질환으로서 비만 및 당뇨 등 각종 대사증후군의 발생 증가와 함께 유병률이 급격하게 증가하고 있으며 우리나라에서의

Correspondence to Donghee Kim, M.D., Ph.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Healthcare Research Institute, Healthcare System Gangnam Center, Seoul National University Hospital, 39th FL., Gangnam Finance Center, 152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-984, Korea
Tel: +82-2-2112-5632, Fax: +82-2-2112-5635, E-mail: messmd@chol.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

유병률은 16-33% 정도로 추정되고 있다[2,3]. 비알코올 지방간 질환은 과거 대사증후군의 간 내 표현형으로 생각되었으나 최근 많은 연구 결과에 따르면 비알코올 지방간 질환이 심혈관계 질환, 제2형 당뇨, 대사증후군, 고혈압 및 신장 질환과 같은 만성 성인 질환 발생의 독립적인 위험인자로 밝혀지고 있다[3-5]. 지방간염을 보이는 환자는 약 10%에서 간경변이나 간암으로 진행할 수 있다[6,7]. 하지만 자연 경과는 아직 명확히 규명된 바 없어 연구에 따라 다양하게 나타난다. 본고에서는 최근까지 발표된 여러 연구 결과와 대한간학회 진료 가이드라인을 토대로 비알코올 지방간 질환의 정의와 발병률과 유병률, 위험인자 및 자연 경과에 관해 간략히 소개하고자 한다.

본 론

비알코올 지방간 질환의 정의

비알코올 지방간 질환은 유의한 알코올 섭취(최근 2년간 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g을 초과하는 경우) [8,9], 동반된 다른 원인에 의한 간 질환, 지방간을 초래하는 약물의 복용이 없으면서 조직 검사나 영상 검사에서 간 내 지방침착의 소견을 보이는 질환이다. 비알코올 지방간 질환은 비알코올 지방간에서 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간연관 간경변증을 포괄하는 진단명이다(Table 1). 비알코올 지방간은 조직검사에서 5% 이상의 간세포에 지방이 침착된 경우로 정의하며 주로 macrovesicular steatosis가 특징적인 병리 소견이다[10].

비알코올 지방간 질환의 발생률과 유병률

비알코올 지방간 질환의 발생률(Incidence)

비알코올 지방간 질환의 발생률에 대한 연구는 아직까지 한계가 있다[11-15]. 일반 인구에서의 발생률은 단면 연구에서의 유병률과 달리 정확한 발생률을 구하는 것이 상대적으로 어렵기 때문에 아직까지 근거가 될 만한 연구가 부족한 실정이다. 일본에서 시행한 후향적 건강검진 코호트 연구에서는 1,000명당 연간 86명의 발생을 보였으나[11] 영국에서 시행된 간클리닉의 외래 환자를 대상으로 한 연구에서는 100,000명당 연간 29명으로 훨씬 낮은 발생을 보고하였다[13]. 이스라엘의 국민건강영양조사를 이용한 코호트 연구에서는 7년 추적하였을 때 19.0%의 비알코올 지방간 질환이 새로 발생하였다[14]. 국내에서 건강검진 수진자를 대상으로 시행한 5년간의 후향적 코호트 연구에서는 1,000명당 연간 약 26명의 발생을 보였다[15]. 그러나 연구마다 발생률의 상당한 차이를 보이고 있어 앞으로 정확한 비알코올 지방간 질환의 발생률에 대한 전향적인 코호트 연구가 필요할 것을 시사한다.

비알코올 지방간 질환의 유병률(prevalence)

비알코올 지방간 질환의 유병률은 비알코올 지방간 질환의 진단 기준 및 정의와 연구대상에 따라 다양하게 나타난다. 따라서 본고에서는 진단 기준에 따른 유병률을 제시하고자 한다.

조직학적 진단 기준

비알코올 지방간 질환 특히 비알코올 지방간염의 진단의

Table 1. Definition of nonalcoholic fatty liver disease-related terms

Term	Definition
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a generic term encompassing a spectrum of several liver disorders, including nonalcoholic fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and NASH cirrhosis. Fat accumulation of more than 5% of the liver weight on biopsy is defined as fat infiltration.
Nonalcoholic fatty liver (NAFL)	This condition is characterized by fat infiltration of the liver without the findings of ballooning degeneration or fibrosis.
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	This condition is characterized by fat infiltration of the liver with findings of inflammation associated with ballooning degeneration. It is occasionally associated with fibrosis.
NASH cirrhosis	This condition is characterized by cirrhosis, associated with the histological findings of NAFL or NASH, or cirrhosis occurring in patients with NAFL and NASH proven by past histology.

KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease.

gold standard인 간조직 검사는 침습성의 문제가 있어 일반 인구를 대상으로 한 연구에서 현실적으로 사용되기 어렵기 때문에 많은 연구가 없는 실정이다. 미국의 생체 간 공여자를 대상으로 한 연구에서 조직학적으로 > 30% 이상의 지방 침착이 있는 공여자는 20%로 나타났다[16]. 반면 국내 생체 간 공여자 589명을 대상으로 시행한 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올 지방간 질환의 유병률은 51%로 보고하였다[17]. 미국의 중년 인구 324명을 대상으로 시행한 대규모 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올 지방간과 지방간염의 유병률은 각각 46% 및 12.2%였다[18]. 이처럼 다양한 유병률을 보인 이유는 연구 대상에 따른 차이로 생각된다.

영상의학적 진단 기준

미국의 Dallas Heart Study 코호트 2,287명의 magnetic resonance spectroscopy로 측정한 간 내 중성지방이 > 5.5% 이상을 지방간으로 정의하였을 때 유병률은 31%였으며 특히 비알코올 지방간 질환의 유병률은 Hispanic 45%, White 33%, Black 24%으로 인종 간 차이가 두드려졌다[19]. 미국 내 일반 인구를 대상으로 한 프래밍함 연구 코호트(Framingham Heart Study)에서는 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)을 진단 기준으로 사용하였는데 이에 따른 비알코올 지방간 질환의 유병률은 17%로 나타났다[20]. 최근 일반 인구 집단을 대상으로 시행한 미국 3차 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey III)를 이용한 연구에서는 초음파 검사를 진단 기준으로 사용하였고 이때의 비알코올 지방간 질환의 유병률은 34%, 진행성 섬유화는 3.2%였다[21]. 정리하면 비알코올 지방간 및 비알코올 지방간염의 유병률은 각각 6-35% (중앙값 20%)와 3-5% 정도로 추정된다. 국내에서는 일반 인구집단을 대상으로 시행한 연구가 제한적이다. 건강검진 수진자를 대상으로 시행한 여러 연구에서 초음파 검사를 이용하여 진단한 비알코올 지방간 질환의 유병률은 16-33%로 나타났다[2,3,22].

비알코올 지방간 질환의 위험인자

비알코올 지방간 질환은 나이에 따라 증가하는 양상을 보이며 성별에 따른 차이도 있는 것으로 생각된다[3]. 이는 나이 증가에 따른 인슐린 민감도의 감소와 호르몬 변화가 원인일 것으로 생각된다(Fig. 1) [3].

비알코올 지방간 질환은 대사증후군, 과체중 및 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 등과 밀접한 연관성을 보인다. 비알코올 지방간 질환 환자의 90%에서 대사증후군의 요소 중 한 가지 이상을 가지며 1/3에서 대사증후군을 동반한다[23]. 과체중 및 비만은 비알코올 지방간 질환의 위험인자이지만 특히 중심성 비만이 강력한 위험인자이다. 비만수술을 받은 환자를 대상으로 한 연구에서 비알코올 지방간 질환 및 지방간염의 유병률은 91%, 37%로 나타났다[24]. 제2형 당뇨병 환자에서도 비알코올 지방간 질환은 높은 유병률을 보여 69%의 유병률을 보고한 바 있다[25]. 비알코올 지방간 질환과 갑상선기능저하증과의 연관성에 관한 국내 연구에서 갑상선 기능이 정상인 경우 비알코올 지방간 질환의 유병률이 19.5%인데 반해 갑상선기능저하증이 있는 경우에는 30.2%로 갑상선기능저하증 환자에서 비알코올 지방간 질환의 유병률이 의미있게 높았다[26]. 특히 이 연구에서는 무증상(subclinical) 갑상선기능저하증도 비알코올 지방간 질환의 독립적인 위험인자로 나타났다[26]. 그 밖에 비알코올 지방간 질환의 위험인자로 다낭성 난소 증후군, 수면무호흡증, 뇌하수체기능저하증, 생식선기능저하증 등이 제시되고 있다[9,27,28].

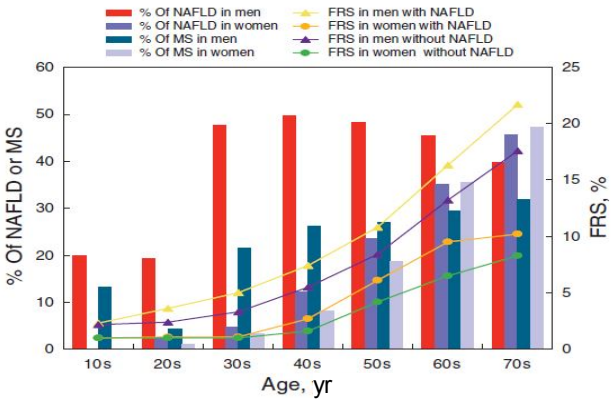

Figure 1. Age- and gender-specific prevalences of NAFLD, MS and Framingham risk score (FRS, %) among 17,350 Korean adults. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; MS, metabolic syndrome; FRS, Framingham risk score (The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. Am J Gastroenterol 2009;104:1953-1960.).

비알코올 지방간 질환의 자연경과

비알코올 지방간(NAFL) 환자와 비알코올 지방간염(NASH) 환자를 추적관찰한 코호트 연구에서 추적기간 10-15년 동안 10-20%의 사망률을 보였는데, 비알코올 지방간염 환자에서 비알코올 지방간 환자들보다 사망률이 높았다[29-34]. 사망

의 주원인은 심혈관계 질환(10%)이 가장 많았고 간 외 악성 종양(extra-hepatic malignancy) (5%), 간경변증 관련 사망(cirrhosis-related death) (2%)이었다[29]. 심혈관계 질환에 의한 사망률이 가장 높은 것으로 나타났으나 정상 대조군에 비해 2배의 비교위험도를 보인 반면, 간 관련 사망률로 인한 위험도는 정상 대조군에 비해 10배 높게 관찰된 점을 주목할 필요가 있다. 그러나 이러한 연구는 일반 인구에서의 자연 경과를 반영하지 못한다는 한계점이 있다. 미국 3차 국민건강영양조사를 이용하여 일반 인구집단을 대상으로 시행한 최근 연구에서는 14.5년간 추적 관찰하였을 때 초음파로 진단된 비알코올 지방간 질환의 경우 사망률을 유의하게 증가시키지 않았으나, 진행성 섬유화를 동반한 경우 사망의 위험도가 70% 증가하는 것으로 나타났으며 심혈관계 질환으로 인한 사망이 주를 이루었다[21].

조직 검사를 통해 진단한 비알코올 지방간염 환자 103명을 평균 3.2년간 추적 관찰하였을 때 간섬유화가 진행한 경우는 37%, 변화가 없었던 경우는 34%였고 29%에서는 호전되었다[30]. 71명의 비알코올 지방간염 환자를 13.7년 관찰한 코호트 연구에서 진행성 말기 간 질환은 10%에서 발생하였고 간 관련 사망률이 정상 인구에 비해 높았다(2.5% vs. 0.2%, $p = 0.04$). 이러한 간경변증으로 진행을 예측할 수 있는 지표는 체중 증가와 간문맥 섬유화의 존재 여부였으며 대상성 간경변증을 동반한 비알코올 지방간염 환자에서 10년 동안 간세포암이 발생할 확률은 7%로 나타났다[31]. 51명의 비알코올 지방간염 환자를 28년간 관찰한 다른 연구에서는 19%의 간 관련 사망률을 보였다[32]. 비알코올 지방간 연관 간경변증이 있는 경우 10년 이상에 걸쳐 비대상성 간경변으로 진행하는 경우는 45%, 간 관련 사망률은 14%로 나타났다[33,34].

비알코올 지방간 질환 연구에서 간경변증으로 진행하는 비율은 다양하게 보고하였다[35-40]. 미국 일반 인구 420명의 비알코올 지방간 질환 환자를 7.6년간 추적 관찰하였을 때 3%에서 간경변증이 발생하였고[6] 유럽에서 조직 검사를 시행한 109명의 비알코올 지방간 환자를 16.7년간 추적 관찰한 연구에서는 0.9%의 환자에서 간경변증이 발생하였다고 보고하였다[40].

비알코올 지방간연관 간경변증 환자에서 간세포암은 주로 간경변증이 있는 환자에서만 국한되어 발생되는 경우가 많다. 현재까지 간세포암 발생에 대한 자료는 희박한 실정이지만 누적 발생률은 매년 2.6%로 추정하고 있으나 아직까지 더 많은 연구가 필요하다[33,41].

요약하면 비알코올 지방간 질환 환자군은 정상인에 비해 전체 사망률이 높고 가장 흔한 사망 원인은 심혈관계 질환이며 비알코올 지방간염으로 진행한 경우에는 간경변증이나 간세포암 같은 말기 간 질환으로 발전할 수 있으며 심혈관계 질환의 위험성이 높아진다.

비알코올 지방간 질환의 연관 질환(comorbidities)

과거에 비알코올 지방간 질환은 대사증후군의 간 내 표현형으로 생각되었으나 최근 각종 대사 질환의 독립적인 위험요소임이 여러 연구에서 입증되고 있다. 특히 심혈관계 질환과 제2형 당뇨병과의 연관성이 밝혀지고 있다. 국내에서 시행한 연구에서 관상동맥 동맥경화를 반영하는 지표인 관상동맥석회화(coronary artery calcification)는 비알코올 지방간 질환과 유의한 연관성을 보여 비알코올 지방간 질환이 심혈관계 질환의 독립적인 위험 요소임을 입증한 바 있다[42]. 일반인을 대상으로 한 대규모 코호트 연구들에서도 정상인에 비해 비알코올 지방간 질환 환자에서 심혈관계 질환의 위험도가 높다는 결과들이 발표되었고[43-48], 비알코올 지방간 질환의 자연 경과에 대한 메타분석에서 심혈관계 질환의 위험도는 2.05 (95% CI 1.81-2.31)로 나타났다[49].

비알코올 지방간 질환과 당뇨병의 연관성이 이미 알려졌고 특히 이러한 연관성은 비알코올 지방간염 환자에서 더욱 현저하게 나타난다[50,51]. 그뿐만 아니라 최근 국내에서 시행된 코호트 연구에서 비알코올 지방간 질환은 남성에서 제2형 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자임이 확인되었다[52]. 따라서 비알코올 지방간 질환 환자에서 간 질환뿐만 아니라 심혈관계 질환과 제2형 당뇨병의 예방 및 치료에도 관심을 가져야 하겠다.

결 론

비알코올 지방간 질환은 비알코올 지방간, 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간연관 간경변증에 이르는 다양한 범주를 갖는 질환의 총칭으로서 전 세계적으로 발생이 급증하고 있으며 국내에서도 유병률이 20-30%에 이를 정도로 흔한 만성 간 질환이다. 비알코올 지방간 질환은 단순히 간 내에 국한된 질환뿐만 아니라 심혈관계 질환 및 인슐린 저항성을 근간으로 하는 만성 대사 질환과 유의한 연관성을 보인다.

따라서 비알코올 지방간 질환은 비교적 양성 경과를 지닌 간 질환의 하나로 간과할 것이 아니라 심혈관계 질환이나 제2형 당뇨병과 같은 질환의 발생을 예측하고 예후를 감시할 수 있는 질환으로 새롭게 조명되어야 할 것이다.

중심 단어: 비알코올 지방간 질환; 지방간염; 유병률; 위험인자; 자연 경과

REFERENCES

1. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol 2006;40(Suppl 1): S5-10.
2. Bae JC, Cho YK, Lee WY, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. Am J Gastroenterol 2010; 105:2389-2395.
3. Choi SY, Kim D, Kim HJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. Am J Gastroenterol 2009;104: 1953-1960.
4. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. Hepatology 2012;56:605-613.
5. Musso G, Cassader M, Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012;56:788-789.
6. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113-121.
7. 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.
8. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. Dig Liver Dis 2010;42:272-282.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005-2023.
10. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2011;54:344-353.
11. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med 2005;143:722-728.
12. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. Hepatology 2005;41:64-71.
13. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. Clin Med 2007;7:119-124.
14. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. J Hepatol 2012;56:1145-1151.
15. Lee JW, Cho YK, Ryan M, et al. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. Gut Liver 2010;4:378-383.
16. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. Transplantation 2000;69:2410-2415.
17. Lee JY, Kim KM, Lee SG, 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.
18. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011;140:124-131.
19. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004;40:1387-1395.
20. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. Hepatology 2010;51:1979-1987.
21. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology 2013;57:1357-1365.
22. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol 2006;21(1 Pt 1):138-143.
23. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003;37:917-923.
24. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic

histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2006;45:600-606.
25. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int 2009;29:113-119.
26. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. J Hepatol 2012;57:150-156.
27. Baranova A, Tran TP, Birerdinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:801-814.
28. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. J Hepatol 2007;47:412-417.
29. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2008;49:608-612.
30. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005;42:132-138.
31. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44:865-873.
32. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology 2010;51:595-602.
33. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006;43:682-689.
34. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. Hepatology 2003;38:420-427.
35. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis 2007;11:1-16, vii.
36. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:234-238.
37. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. Scand J Gastroenterol 2009; 44:1236-1243.
38. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995;22:1714-1719.
39. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:274-85.
40. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut 2004;53:750-755.
41. 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.
42. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. Hepatology 2012;56:605-613.
43. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 2006; 29:1325-1330.
44. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007;30:1212-1218.
45. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. Eur Heart J 2006;27:2170-2176.
46. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis 2007;191:391-396.
47. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:127-133.
48. 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.
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. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. Diabet Med 2008;25:476-481.
51. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:352-356.
52. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. Hepatology 2013;57:1378-1383.