

비알코올 지방간 질환의 진단

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

김 문 영

The Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Moon Young Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is composed of nonalcoholic fatty liver (NAFL), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH related cirrhosis and these are defined by histological findings. These diseases have absolutely typical and different clinical findings and natural courses respectively. NAFL generally has benign process however; NASH and NASH related cirrhosis have an increased risk for liver-related morbidity and mortality. So, the accurate diagnosis and differentiation of steatohepatitis or advanced fibrosis are essential in the management of patient and the prediction of prognosis. The gold-standard of diagnosis of NAFLD is liver biopsy however; it has some limitations in clinical practice. So many studies have been done to find out noninvasive diagnostic methods. These methods can be divided into 2 groups: those that predict the presence of NASH and that predict the presence of advanced fibrosis. This paper provides an overview of various noninvasive methods for detecting NAFLD and their clinical meanings in clinical practice. (Korean J Med 2014;86:405-415)

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; hepatic fibrosis; Liver biopsy; Noninvasive diagnosis

서 론

비알코올 지방간 질환은 유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간 질환 등이 없으면서 영상의학 검사나 조직 검사에서 간 내 지방 침착의 소견을 보이는 질환이다. 비알코올 지방간 질환의 유병률에 대한 연구는 아직까지 제한적이며[1-6] 국내의 경우도 전향적 코호트 연구 자료가 부족하지만, 건강검진 수진자를 대상으로 초음파 검사를 이용하여 진단한 비알코올 지방간 질환의 유병률은 16-33%로 보고되고 있다[7-9].

비알코올 지방간 질환은 비알코올 지방간, 비알코올 지방간염과 비알코올 지방간 연관 간경변증을 포괄하는 진단명이며, 이는 병리학적인 소견을 기초로 한 분류로써 상기 각 질환은 임상적 특성과 의미 또한 매우 다르다. 비알코올 지방간염은 비알코올 지방간에 비해서 간경변증 발생률이 높고(3% vs. 21-28%), 간경변증에 따른 합병증, 간부전, 간암 등으로 진행 위험 또한 높다[10-12]. 특히, 최근 메타분석에 따르면 비알코올 지방간염은 비알코올 지방간에 비해서 간 관련 사망 발생의 위험도가 5.7배 높으며, F3 이상의 진행된 간섬유화가 동반되어 있는 경우 사망 발생 위험도는 10배

Correspondence to Moon Young Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 220-701, Korea
Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-745-1228, E-mail: drkimmy@yonsei.ac.kr

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.

정도 높은 것으로 알려져 있다[13]. 따라서 비알코올 지방간 질환 내에서 상기 질환들을 감별해 내는 것은 환자의 치료 계획 수립과 예후 예측에 있어서 매우 중요하다 할 수 있다.

상기 질환의 분류가 병리학적 소견을 기준으로 한 만큼 이들 질환의 진단 및 감별 또한 간 조직 검사가 가장 유용하다. 그러나 비알코올 지방간 질환이 빠르게 증가하고 있는 현실에서 간 조직 검사를 실제 임상에서 광범위하게 적용하기에는 한계가 있다. 특히, 간 조직 검사는 간 전체의 1/50,000의 조직만으로 진단하는 것이기에 이 작은 조직이 간 전체를 대변할 수 있는가 하는 문제가 있고, 침습적이어서 합병증 및 그로 인한 사망 발생(1/10,000)의 위험이 있다[14,15]. 더욱이 질환에 대한 치료가 진행됨에 따라 그 반응 평가를 위해서 현실적으로 조직 검사를 반복적으로 쉽게 진행할 수 없다는 제한점이 있다[15-17]. 따라서 임상 현장에서 간 조직 검사를 대신하여 비침습적이고 쉽게 이용할 수 있는 진단 방법이 필요하며 이들의 개발을 위해 많은 연구가 진행되어 왔다. 본문에서는 비알코올 지방간 질환의 선별과 비알코올 지방간염과 F3 이상의 진행된 간섬유화의 진단을 중심으로 현재까지 제시되어 온 검사법과 이들의 임상적 의미에 대해서 살펴보고자 한다.

본 론

비알코올 지방간 질환의 비침습적 진단 및 선별 검사

병력 청취 시에 비알코올 지방간 질환과 알코올 지방간 질환을 구별하는 유의한 알코올 섭취량의 상한선은 일일 10-40 g (순수 알코올량)으로 연구마다 다양하게 정의되어 사용되었기 때문에 명확한 기준을 제시하기 어렵다. 하지만 최근 미국, 이탈리아 및 우리나라 권고안에 따르면[18-20] 유의한 알코올 섭취량을 최근 2년간 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g을 초과하는 경우로 정의하고 있다.

비알코올 지방간 질환의 진단은 일반적으로 다른 원인의 간 질환을 배제하는 과정이라고 할 수 있다. 지방 침착과 더불어 임상적으로 만성 간 질환이 의심되는 경우나 간 기능 검사에서 이상 소견이 발견되는 경우, 우리나라에서는 만성 간 질환의 중요 원인인 만성 B형 및 C형 간염, 알코올 간 질환은 물론, 약물 유발 간 질환, 자가면역 간 질환, 윌슨병 등을 배제하기 위한 병력 청취 및 혈청학적 검사를 시행해야 하며 다른 원인에 의한 질환 발생 가능성을 배제해야 한다.

간 기능 검사에서 이상 소견이 발견된 경우가 아닌 경우, 어떤 환자들을 대상으로 비알코올 지방간 질환 유무에 대한 선별검사를 해야 할지에 대한 명확한 지침은 아직까지 없다. 이는 나라와 인종, 성별 및 연령에 따라 다양한 위험인자와 임상 양상을 보이기 때문에, 일반적으로 비알코올 지방간 질환 발생의 중요 위험인자로 잘 알려져 있는 인슐린 저항성과 그에 따른 대사증후군 환자들에 대한 접근에 있어서도 유럽과 미국이 서로 다른 입장을 보이고 있다. 2009년 유럽 간학회에서는 인슐린 저항성과 연관된 질환으로 내원하는 환자는 상대적으로 비알코올 지방간염의 동반 가능성이 높으므로 비알코올 지방간 질환에 대한 혈액 검사 및 복부 초음파 검사를 권고하였으나[21] 2012년 미국 간학회 진료 가이드라인에서는 아직 비알코올 지방간 질환의 진단과 치료 방법이 명확히 확립되어 있지 않고 선별 검사의 장기적 이익과 비용대비 효과가 밝혀지지 않았기 때문에 권고하지 않고 있다[19].

비알코올 지방간 질환에 대한 선별 검사로는 여러 가지 방법이 시도되고 있으나 현재까지는 확립된 선별 검사법은 없다. 일반적으로 AST, ALT와 같은 간 기능 검사와 복부 초음파검사가 많이 사용되고 있으나 간 기능 검사는 비알코올 지방간 혹은 지방간염 환자에서 정상일 수 있어 민감도가 떨어지며, 복부 초음파 검사는 간편하고, 지방의 침착을 보기 위해 가장 일반적으로 이용되고 있으나 간 내 지방이 간 전체의 최소 30% 이상의 침착을 보일 때만 감별해 낼 수 있는 한계가 있다. 또한 복부 초음파만으로는 지방간염이나 간 섬유화를 감별해 낼 수 없는 제한이 있다. 그 외 혈청 ferritin, 요산 검사 등이 선별 검사로 연구되고 있지만 그 효용성을 평가하기 위해서는 추가 연구가 필요하다[22,23].

한편, 다른 질환에 대한 검사 또는 건강검진으로 시행한 복부 영상검사에서 우연히 지방간 질환이 발견되는 경우, 어떤 접근을 해야 하는가에 대해서도 아직 명확한 기준이 없다. 간 기능 검사에서 이상 소견을 보이는 경우라면 간 질환의 정확한 진단을 위하여 음주력과 약물 복용력 등을 확인하고 다른 간 질환을 배제하기 위한 검사들을 시행해야 한다. 간 기능 검사가 정상인 경우 다른 동반 질환 유무를 파악하기 위한 선별 검사가 필요한지에 대해서도 명확하지 않다. 그러나 최근 비알코올 지방간 질환이 대사증후군, 제2형 당뇨병, 관상동맥 질환의 발생과 관련이 있다는 연구보고들이 많고, 이들 대사 질환들에서는 비알코올 지방간 질환과는 달리 질

병의 진행이나 합병증의 발생을 막는 효과적인 치료법이 존재한다는 점 등을 고려할 때 영상학적으로 우연히 간의 지방 변화가 발견된 경우 대사증후군, 제2형 당뇨병 및 관상동맥 질환 등에 대한 검사를 고려할 수 있다[20,24-26].

비알코올 지방간염 및 진행된 섬유화에 대한 비침습적 검사법

비알코올 지방간염의 비침습적 검사

Biomarkers of apoptosis

비알코올 지방간염의 발생에 있어서 간세포의 세포자살(apoptosis)은 중요한 기전이며[27], 이 과정에서 활성화된 caspase 3 등에 의한 세포 내 구조물의 분해 과정에서 만들어진 혈장 cytokeratin-18 (CK-18) 분절은 비알코올 지방간염을 나타내는 대표적인 표지자이다[13,28]. 정상 또는 비알코올 지방간 환자와 비교했을 때 혈장 CK-18 분절은 지방간염 환자에서 유의하게 증가되어 있으며[29,30], 메타분석에서도 유의한 결과(민감도 78%, 특이도 87%, Area Under ROC curve (AUROC) 0.82)를 보여[13] 비알코올 지방간염에 대한 선별 검사로서의 가능성을 보여주었다. 그러나 본 표지자는 아직까지 임상 현장에서 일반적으로 이용할 수 없고 진단에 대한 기준값도 보고된 개별 연구마다 달라 향후에 그 기준값에 의견 일치 및 그를 통한 검증 연구가 필요하다.

Markers of oxidative stress

산화스트레스 또한 간세포의 손상과 지방간염으로의 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 그 정확한 기전은 아직까지 알려져 있지 않다[31-33]. 여러 연구에서 산화스트레스에 의해 생성되는 산화 산물의 측정을 통해서 비알코올 지방간과 지방간염의 감별에 도움이 되는 표지자를 개발하고자 하는 노력이 있어 왔으나 아직까지 진단적으로 도움이 될 만한 표지자는 제시되지 못하고 있다[34].

Markers of inflammation

만성적인 염증의 동반은 비알코올 지방간에서 지방간염으로의 진행에 매우 중요하며, 이 과정에서 필연적으로 발생하는 tumor necrosis factor- α (TNF- α)나 interleukin (IL)-6와 같은 proinflammatory 사이토카인들은 비알코올 지방간에 비해서 지방간염에서 유의하게 높다. 그러나 이들 사이토카인들을 이용해서 비알코올 지방간염과 지방간을 감별하기에는 그 차이가 확연하지 않아 진단에 이용하기는 어렵다[35,36]. 그

밖에 다른 사이토카인들(IL-1B, macrophage inflammatory proteins)과 adipokines (resistin, visfatin, retinol-binding protein 4) 등도 비침습적 감별진단 방법으로 연구가 되어 왔으나 연구마다 일관된 결과를 보여주고 있지는 못하다.

또 다른 염증 관련 표지자로 혈청 ferritin은 소위 acute-phase reactant로서 만성적인 염증 상태에서 증가가 관찰되며 특히 비만과 관련된 당뇨병이나 대사증후군 등에서 증가되어 있는 것을 볼 수 있다. 최근 진행된 Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network (NASH CRN) 코호트 연구에서 정상 상한치의 1.5배 이상으로 증간된 ferritin치는 비알코올 지방간염과 진행된 간섬유화를 감별함에 있어서 유의함을 보여주었으며 향후 이와 관련된 추가적 연구가 기대된다[37].

Predictive models

이와 같은 다양한 biomarker들이 발견됨에 따라 이들과 AST, ALT를 포함한 혈액 검사 결과와 신체계측 지수(anthropometric data) 등의 조합에 의해 비알코올 지방간염의 진행을 하는 모델의 개발연구가 많이 이루어졌다. 그 대표적인 것으로 최근에 NASH CRN 그룹에서 개발한 예측 모델로 AST, ALT, AST/ALT 비, 나이, 인종, 성별, 민족과 고혈압, 제2형 당뇨병, 체중 질량 지수, 허리 둘레, 허리/엉덩이 비율, acanthosis nigricans 등의 동반 질환을 조합으로 비알코올 지방간염을 진단함에 AUROC of 0.79 (95% CI, 0.76-0.83)의 예측력을 보여주었고 지방간염의 대표적인 병리학적 소견인 ballooning degeneration을 예측함에도 유사한 AUROC 값을 보여 주었다. 그러나 본 예측 모델은 AUROC의 절대값이 상대적으로 낮고 많은 인자들을 복잡한 식에 넣고 구해야 하기에 실제 임상적 활용 가능성은 낮아 보인다[38].

이 외에도 10여 개에 가까운 예측 모델들이 보고되었고 이들의 상당수는 매우 높은 진단력(AUROC > 0.80-0.9)을 보여주었지만 대부분이 다른 연구자들에 의한 전향적인 검증 결과가 없어 아직까지 널리 이용되지는 못하고 있다(Table 1) [38-45].

비알코올 지방간 연관 간섬유화의 비침습적 검사

간섬유화의 동반 여부와 중증도는 간경변증 및 연관된 합병증의 발생을 예측함에 있어서 가장 중요한 요소이며 특히, 임상적으로 의미 있는 간섬유화(\geq F2) 또는 진행된 간섬유화(\geq F3)를 감별해내는 것이 중요하다[46]. 이를 위해 중요한 임상적 관련 인자들인 제2형 당뇨병, 비만, 45세 이상의 나이, 증가된 AST/ALT 비, 고혈압 및 고지혈증 등을 조합하여

Table 1. Models for predicting nonalcoholic steatohepatitis

Author, [Ref.]	Score's name	Population	Composition	Results
Palekar NA et al. [44]	Palekar's score	80 NAFLD patients	Score calculated by the sum of 6 risk factors: 1. Age \geq 50 yr 2. Female sex 3. Elevated AST (\geq 45 IU/L), 4. BMI \geq 30 kg/m ² 5. AST/ALT ratio \geq 0.8 6. Plasma levels of hyaluronic acid \geq 55 μ g/L	\geq 3 factors: AUROC of 0.763 Se 74%, Sp 66%, PPV 68%, NPV 71%
Poynard T et al. [40]	NASH Test	160-training group 97-validation group 383-controls	Undisclosed formula incorporating: α 2-MG, haptoglobin, apolipoprotein A1, total bilirubin, GGT, ALT, AST, triglycerides, cholesterol, age, gender, height, weight	AUROC 0.79 Se 33%, Sp 94%, PPV 66%, NPV 81%
Younossi ZM et al. [42]	NASH Diagnostic Panel	79 patients	Undisclosed formula incorporating: diabetes mellitus, sex, BMI, triglycerides, M30 and M53 antigens	AUROC 0.81 2 cut-offs, 0.221 and 0.6183-Se 91%, Sp 92%, PPV 83%, NPV 86%
Tamimi TI et al. [45]	Apoptosis Panel	95-training group 82-validation group (morbid obese)	Includes: CK18 fragments, soluble Fas and Fas ligand	AUROC 0.93 Cut-off-0.5509-Se 88%, Sp 89%, PPV 86%, NPV 91%
Anty R et al. [41]	Nice model	464 morbid obese patients	Model = $-5.654 + 3.780e-02 \times$ ALT (IU/L) + $2.215e-03 \times$ CK 18 fragments (IU/L) + $1.825 \times$ (metabolic syndrome: yes = 1, no = 0) Logarithmic transformation = $1/[1 + \text{Exp}(-\text{Nice Model})]$	AUROC 0.83-0.88 Cut-off 0.14-Se 84%, Sp 86%, PPV 44%, NPV 98%

NASH, non-alcoholic steatohepatitis; ALT, alanine aminotransferase; AUROC, area under receiver operating characteristic; Se, sensitivity; Sp, specificity; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; α 2-MG, alpha-2 macroglobin; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; CK18, cytokeratin 18.

진단 모델을 개발하고자 하는 노력[39,47,48]과 영상의학기술을 이용해서 간섬유화를 진단해 내하고자 하는 노력이 진행되어 왔다(Table 2).

생화학적 모델

혈청학적 검사에 의한 요소들과 신체 계측상(anthropometric)의 요소들의 조합에 의한 진단 모델은 매우 다양하게 개발, 제시되어 왔으나 대부분에서 진단능력이 충분히 검증되지 않아 비교적 여러 연구를 통해서 검증이 이루어진 대표적인 진단 모델들만을 소개한다.

AST/ALT ratio

AST, ALT 및 AST/ALT 비는 가장 흔히 이루어지는 검사로 일반적으로 비알코올 지방간 질환에서는 ALT가 AST에 비

해 높으나 AST/ALT 비가 1을 넘는 경우에는 진행된 간섬유화와 관련이 있고 높은 음성 예측률(negative predictive value)을 가지고 있어 진행된 간섬유화의 배제에 유용한 것으로 알려져 있다[49]. 그러나 AST/ALT 비의 높고 낮음으로 비알코올 지방간과 지방간염을 감별할 수는 없고 치료에 따른 효과도 반영하지 못하는 한계가 있다. 따라서 AST/ALT 비는 체질량 지수(body mass index, BMI) 등과 함께 BARD score나 NAFLD fibrosis score (NFS)와 같은 더 진전된 예측 모델의 한 요소로서 주로 이용되고 있다[50-52].

BARD score

827명의 비알코올 지방간 질환 환자를 대상으로 개발된 BARD score는 체질량 지수, AST/ALT 비, 당뇨병 동반 여부

Table 2. Models for predicting fibrosis in noalcoholic fatty liver disease

Author, [Ref.]	Model name	Population	Composition	Results
Guha IN et al. [59]	Simplified ELF	196 NAFLD patients	ELF = -7.412 - [Ln (hyaluronic acid) × 0.681] - [Ln(amino-terminal pro-peptide of type III collagen) × 0.755] - [Ln (TIMP-1) × 0.494]	AUROC 0.87 for advanced fibrosis, in NASH cut-off -2.3824-Se 91%, Sp 59%, PPV 42%, NPV 95%
Ratziu V et al. [56]	FibroTest	170-training group 97-validation group	Undisclosed formula incorporating: age, α2-macroglobulin, total bilirubin, GGT and apolipoprotein A1	AUROC 0.75-0.86 for significant fibrosis 2 cut-off: 0.3 and 0.7-Se 77%, Sp 98%, PPV 90%, NPV 73%
Angulo P et al. [61]	NAFLD Fibrosis Score	480-training group 253-validation group	-1.675 + 0.037 × age (yr) + 0.094 × BMI (kg/m ²) + 1.13 × IFG/diabetes mellitus (yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio - 0.013 × platelet (× 10 ⁹ /L) - 0.66 × albumin (g/dL)	AUROC 0.84 for advanced fibrosis 2 cut-off: -1.455 and 0.676-Se 82%, Sp 98%, PPV 90%, NPV 93%
Harrison SA et al. [53]	BARD	827 NAFLD patients	Includes 3 variables: 1. BMI ≥ 28 kg/m ² (1 point), 2. AST/ALT ratio ≥ 0.8 (2 points), 3. Diabetes mellitus (1 point)	AUROC 0.81 for advanced fibrosis Score 2-4-PPV 43%, NPV 96%
Cales P et al. [62]	Fibrometer	235 NAFLD patients	0.4184 glucose (mmol/L) + 0.0701 AST (IU/L) + 0.0008 ferritin (mg/L) - 0.0102 platelet (G/L) - 0.0260 ALT (IU/L) + 0.0459 body weight (kg) + 0.0842 age (yr) + 11.6226	AUROC 0.943 for significant fibrosis 2 cut-off: 0.611 and 0.715-Se 79%, Sp 96%, PPV 88%, NPV 92%
McPherson S et al. [49]	FIB-4	145 NAFLD patients	age (yr) × AST (IU/L)/platelet count (10 ⁹ /L) × ALT1/2 (IU/L)	AUROC 0.86 for advanced fibrosis cut-off: 1.3-Se 85%, Sp 65%, NPV 95%

NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; ALT, alanine aminotransferase; AUROC, area under receiver operating characteristic; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IFG, increased fasting glucose; AST, aspartate aminotransferase.

의 세 개의 요소로 구성되어 있으며 각 항목에 점수를 부과하여(BMI ≥ 28 = 1점; AST/ALT ratio ≥ 0.8 = 2점; 당뇨병 동반 1점), 총 점수가 2점이 넘는 경우에는 진행된 간섬유화의 예측에 있어서 odds ratio가 17 (95% CI, 9.2-31.9), AUROC 0.81로 비교적 우수한 결과를 보여 주었다[53]. 그러나 이후의 다른 연구에서 AUROC가 0.70 to 0.77로 비교적 낮게 보고되었고[49,54] 6개의 연구를 대상으로 분석한 최근의 메타분석에서도 진행된 간섬유화에 대해 AUROC가 0.78 (0.72-0.84)로 기대보다는 낮은 예측력을 보였다[13].

FIB4 index

FIB4 index는 원래 만성 C형간염에 의한 간섬유화를 평가하기 위해 개발된 것으로 나이, 혈소판 수치, ALT와 AST치로 구성되어 있다[55]. 비알코올 지방간 질환 환자에서는 기준

값을 1.3으로 하였을 때, 그 이하에서는 진행된 섬유화를 배제할 수 있는 음성 예측률이 90-95%로 비교적 높게 나타났다[49,54].

Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network model

NASH CRN 연구는 비알코올 지방간염에 대한 다기관 연구를 목적으로 결성된 것으로 간조직 검사 결과가 함께 확인이 가능한 1,101명의 환자를 대상으로 한 대규모의 연구이다. 이 연구에서 간섬유화 및 지방간염의 예측을 위해 개발한 NASH CRN 모델은 기본적으로 AST, ALT, AST/ALT 비에 나이, 인종, 성별, 민족의 요소와 동반 질환(고혈압, 제2형 당뇨병, 체질량 지수(BMI), 허리 둘레, 허리/엉덩이 비율, acanthosis nigricans, 그리고 기타 혈청학적 검사치(alkaline phosphatase, rGT, globulin, albumin, total and direct bilirubin, interna-

tional normalized ratio, hematocrit, white blood cells, platelet count, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, HbA1c, HOMA-IR, fasting serum glucose, fasting serum insulin, autoimmune markers [ANA, AMA, ASMA])를 함께 수식에 포함하여 만들어졌다[38]. 이 모델에 따르면 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측함에 AUROC가 0.85 (95% CI, 0.82-0.89), 간경변증(F4)에 대한 예측 능력은 AUROC가 0.96 (95% CI, 0.93-0.98)으로 여타의 예측 모델에 비해 좋은 결과를 보고하였고 이 코호트 데이터를 이용해서 다른 예측 모델을 검증했을 때 NASH CRN 모델이 가장 우수하였다. 그러나 본 모델은 지방간염의 예측에 있어서는 상대적으로 기대할 만한 결과를 보여주지 못했고 그 수식이 매우 복잡하고 많은 요소를 대입해야 하는 불편으로 인해서 실제 임상에서 활용되기에는 한계가 있다.

FibroTest

FibroTest는 haptoglobin, $\alpha 2$ -macroglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin과 rGT의 다섯 가지 요소로 구성되어 있다. 본 모델은 다양한 원인 질환에 따른 간섬유화를 진단하고 평가하는 연구들이 많이 진행되었는데, 비알코올 지방간 질환 중 진행된 간섬유화를 예측함에 있어서는 AUROC 0.88 (95% CI, 0.82-0.92)로 비교적 좋은 결과를 보고하였다[56]. 그러나 최근의 메타분석에서 두 개의 연구를 대상으로 분석했을 때, F2 이상의 유의한 간섬유화를 예측함에 있어서 AUROC가 0.78 (0.72-0.85)로 상대적으로 낮게 보고되었고 [13] 특히, 본 모델은 특허가 등록되어 있어 그 값을 구하는데 별도의 비용을 지불해야 하기에 실제 임상에서 이용하기에는 제약이 있다.

NAFLD fibrosis score

NFS는 생화학적 표지자 모델 중 가장 많은 연구와 검증이 이루어졌다. 임상적 또는 생화학적으로 쉽게 측정되는 6개의 요소(연령, 체질량 지수, 당뇨병/내당능 이상의 유무, 혈소판 수, 알부민, AST/ALT 비)로 구성되어 있고 웹사이트 (<http://nafldscore.com>)를 통해서 쉽게 무료로 계산할 수 있다. NFS는 간 섬유화의 평가에 있어 두 개의 기준치(cut-off value, < -1.455 (low probability)와 $> +0.676$ (high probability))를 갖는다. 13개 연구 3,064명의 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면[13], NFS는 F3 이상의 진행된 간 섬유화를 진단함에 있어서 AUROC 0.85 (95% CI, 0.81-0.90)의 높은 값을

보여주었고, < -1.455 를 기준으로 하였을 때 진행된 간 섬유화를 배제하는데 90%의 민감도와 60%의 특이도를 $> +0.676$ 을 기준으로 하였을 때 진행된 간 섬유화의 진단하는 데 67%의 민감도와 97%의 특이도를 나타냈다. 또한 NFS는 비교적 쉽고 저렴하며 여러 가지 임상 조건(인종, BMI 및 당뇨 여부 등)에서 검증이 이루어졌다는 장점이 있다. 특히, 서구의 환자에게 비해 체질량 지수가 상대적으로 낮은 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 외국의 결과와 유사한 진단능력을 나타냈다[57]. 그러나 약 20-58%의 환자에서는 두 기준치 사이 값을 보여 진행된 간 섬유화에 대한 high 또는 low probability 어느 쪽으로도 분류되지 못하는 경우가 발생하고 (indeterminate probability) 이러한 경우에는 간 조직 검사가 필요하다[13]. 최근에 처음 NFS를 제안한 Angulo 등이 조직 검사를 통해서 진단된 비알코올 지방간 질환 320명을 대상으로 중간값 104.8개월(3-317 months) 동안 추적한 결과에 따르면, NFS상 intermediate군과 high probability군으로 분류된 환자들은 low probability군으로 분류된 환자군에 비해서 간 질환 관련 합병증 발생 위험(hazard ratio [HR] 7.7 [1.4-42.7], 34.2 [6.5-180.1])과 사망 발생 위험(HR 4.2 [1.3-13.8], 9.8 [2.7-35.3])을 예측함에 있어서 AST/platelet ratio index, FIB-4 score, and BARD score보다 우수한 결과를 보여 주어[58], 이제까지 개발된 모델 중에서는 가장 임상적 유용성이 높아 보인다.

Enhanced liver fibrosis

Enhanced liver fibrosis (ELF) 모델은 최근에 유럽을 중심으로 간섬유화 평가 방법으로 연구가 진행되고 있는 것으로, 간 섬유화와 관련된 3개의 기질단백(hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, aminoterminal peptide of procollagen III)으로 구성되어 있다. 진행된 간 섬유화에 대해서 ELF모델은 AUROC 0.90 (95% CI, 0.84-0.96), 민감도 80%, 특이도 90%의 좋은 결과를 보였고, ELF 모델과 NFS 모델을 결합시켜 평가할 때, 진행된 간섬유화를 진단함에 있어 AUROC가 0.98로 진단의 정확도가 매우 높아짐을 보였다 [59]. ELF 모델은 비알코올 지방간 질환 외에도 여타의 다른 원인에 의한 간섬유화의 평가에도 활발히 적용, 연구되고 있으며 특히, 비알코올 지방간 질환 환자 44명을 포함한 만성 간 질환 환자의 예후 예측 연구에서 간 질환 관련 질병 발생 및 사망을 예측함에 있어서 우수한 결과를 보여[60] 향후에 후속 연구 결과가 기대되는 모델이다.

영상의학 검사

복부 초음파 검사는 간 기능 검사에서 이상을 보이는 무증상 환자들의 선별 검사에서 많이 이용되고 있으나, 검사가 주관적이며 간 내 지방이 30% 미만인 경우에는 진단의 민감도가 70% 미만으로 낮고 특히 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염을 감별할 수 없다는 한계가 있다[63,64]. 전산화 단층촬영(computed tomography)은 간 내 지방의 양을 평가함에 있어서 특이도는 높으나 민감도가 낮으며 magnetic resonance image (MRI)는 적은 양의 지방 침착을 평가함에 있어서 초음파보다 좋은 것으로 알려졌대[65-67]. 또한 magnetic resonance spectroscopy (MRS)의 경우에는 매우 정확하게 간 내 중성지방(triglyceride)의 양을 측정할 수 있다. 그러나 이러한 고가의 검사들 역시 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염 및 간섬유화의 감별에는 크게 도움이 되지 않으며 따라서 이러한 목적으로 임상현장에서 이용되고 있지는 않다[65,68].

Liver stiffness measurement

Transient elastography

초음파를 이용한 간의 탄성도 측정을 통해 간섬유화를 평가하는 간탄성도 검사(transient elastography, TE, Fibroscan®)의 경우 비알코올 지방간 질환 환자를 대상으로 한 연구가 비교적 많이 진행되었다[69-74]. 최근의 메타분석에 따르면 비알코올 지방간 질환의 F3 이상의 진행된 간섬유화의 예측에 있어서 AUROC 0.94 (0.86-0.99), 기준치를 8.7 kPa로 했을 때 각각 94%와 95%의 높은 민감도와 특이도를 보여주어 이 질환의 적절한 선별 검사로서의 가능성을 보여주고 있다. 그러나 간탄성도 검사는 비알코올 지방간 질환 환자에서 흔히 나타나는 비만(체질량 지수 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)이 동반된 경우에는 검사 정확성이 떨어지고 검사 자체를 할 수 없는 경우도 비교적 많은 한계가 있다(5-13%) [13]. 최근에 소개된 Controlled attenuation parameter (CAP)은 지방 침착의 정도를 비교적 정확히 평가할 수 있는 것으로 알려졌으며 향후 많은 임상 연구 결과가 보고될 것으로 기대된다[75-77].

Magnetic resonance elastography

최근에 개발되어 일부에서 시도되고 있는 magnetic resonance elastography (MRE)는 비알코올 지방간의 지방량의 평가뿐만 아니라 비알코올 지방간염 및 섬유화 감별에도 유용하며[78] 간탄성도 검사와 달리 간 전체에 대한 측정이 가능하고, 검사자 의존도가 없으며 비만 여부에 제한받지 않는다는 장점

이 있어[79] 미래에 가장 유용한 검사법이 될 가능성이 있다. 그러나 이 검사법은 고비용의 문제와 모든 의료기관에서 보편적으로 이용할 수 없다는 한계가 있다.

간 조직 검사

앞서 알아본 비침습적 검사들이 진행된 섬유화나 지방간염의 존재를 의심하는데 도움은 될 수 있다. 그러나 간 조직 검사는 여전히 비알코올 지방간 질환을 진단하는 데 가장 확실하고 기준이 되는 진단 검사이다. 조직 검사는 비알코올 지방간과 지방간염을 감별하는 것 외에도 간 섬유화의 정도를 평가할 수 있고 예후 예측에 도움이 되며 이를 통해 향후 환자의 치료 및 관리 계획을 세우는 데 있어 중요한 정보를 제공하고[80,81] 만성 간염을 유발하는 다른 질환의 감별에도 도움이 될 수 있다[82]. 누구를 대상으로 언제 간 조직 검사를 해야 하는가에 대해서는 연구 자료가 부족하고 일치된 결론이 아직까지 없어 임상가가 주관적으로 판단해야 하는 경우가 많다. 간 조직 검사를 통해서 질환의 진단, 치료 방향 및 예후 예측에 도움이 될 대상자만을 선정하여 시행할 필요가 있다. 기존의 보고에 따르면 연령, 체질량 지수, 당뇨병/내당능 이상의 유무, AST/ALT 비, 혈소판 수, 알부민, 인슐린 저항성 등이 지방간염이나 진행된 섬유화를 예견하는 인자라고 알려져 있어[21,39,47,61] 이러한 소견들을 보이면서 기존의 진단적 접근으로 정확한 평가가 어려운 경우에는 간 조직 검사를 고려해 볼 수 있겠다.

특히, 앞서 살펴본 여러 검사법 중에서 비교적 여러 연구를 통해서 그 유용성이 입증된 NFS, 간탄성도 검사 등을 이용한 체계적인 접근과 그에 따른 간 조직 검사 필요 여부 판단이 여러 전문가들에 의해 권고되고 있다(Fig. 1).

결 론

비알코올 지방간 질환은 아직까지 질환 자체의 발생 기전과 장기적 자연경과에 대한 자료가 매우 부족하며 치료 약물도 개발되지 못한 상태이다. 그러나 이미 서구의 만성 간 질환의 주요 원인으로 자리를 잡았고, 국내에서도 체계적인 연구는 아직 부족하나 매우 높은 유병률을 가질 것으로 판단되는 질환이다. 따라서 이에 대한 명확한 진단 기준과 진단법을 갖는 것이 매우 시급하다. 비알코올 지방간 질환의 진단에 있어서 현재로서는 간 조직 검사를 대체할 만큼 검

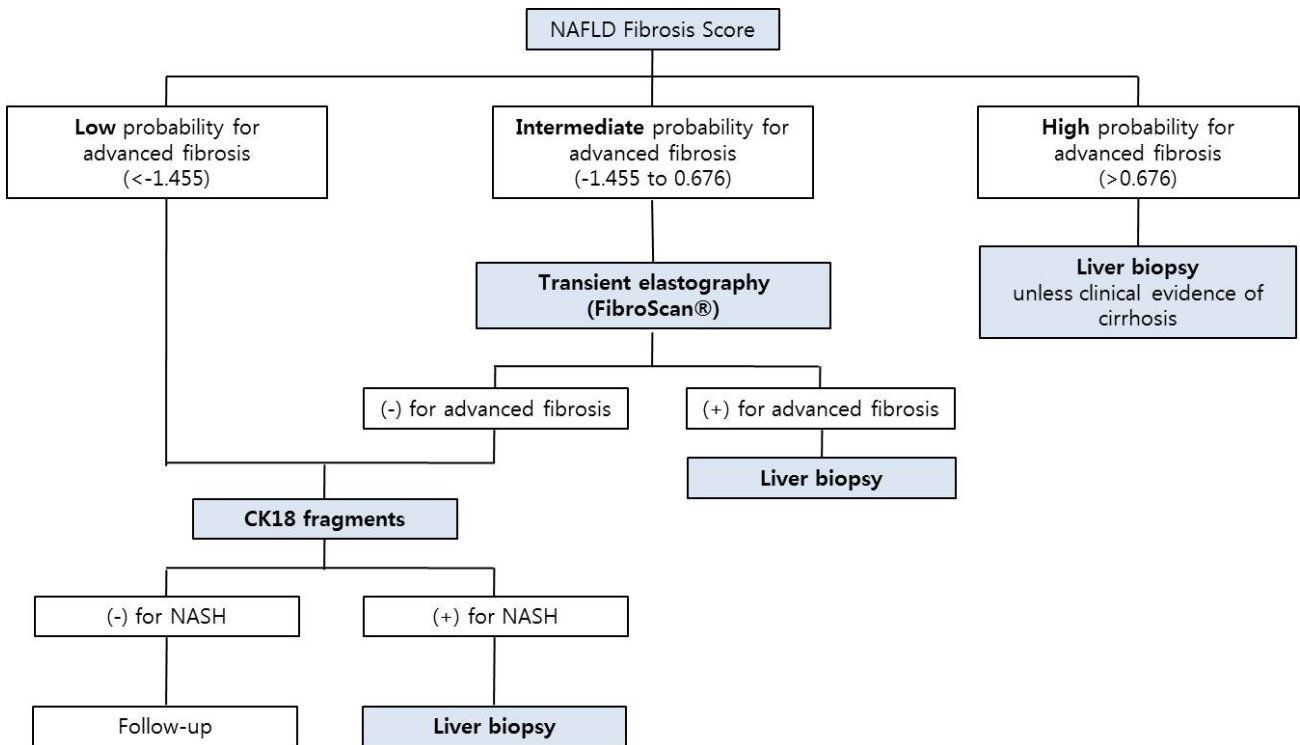


Figure 1. Algorithm for diagnostic process for decision of liver biopsy. To minimize the unnecessary liver biopsy, this algorithm use the most validated methods, NAFLD Fibrosis Score (NFS) and transient elastography (FibroScan®) for the evaluation of fibrosis and CK-18 fragments for the evaluation of NASH. The most significant prognostic factor is the fibrosis severity, hence is the first one to be screened. If NFS suggests advanced fibrosis, it is essential to exclude cirrhosis, which needs special management, and a liver biopsy is recommended. If the NFS suggests low probability for advanced fibrosis, this can be excluded for fibrosis. However, the exclusion of NASH is still important and if CK18 is available we can try it for the next steps. If it suggests NASH, it should be confirmed by liver biopsy, since it will be a false positive in 14% of the patients. In the patients unclassified for NFS, FibroScan® can be useful, with the need to confirm cirrhosis with liver biopsy if it suggests advanced fibrosis (modified with Reference 13).

사의 신뢰도가 입증되고 만족할 만한 결과를 보여주는 진단 방법은 없다. 이제까지 살펴 본 비침습적 검사법들의 일부는 좋은 결과들을 보여 주고는 있으나 대부분이 단면 연구를 통한 결과로 질환의 진행이나 치료에 따른 반응 평가에서의 유용성은 아직까지 연구가 부족하다. 가능한 대안이 있다면 NFS나 간탄성도 검사와 같이 간단한 검사를 먼저 적용해보고, 여기서 진행된 간염유화가 강력히 의심되거나 명확히 판단하기 어려운 경우에 간 조직 검사를 하는 것이 현실적일 것이다. 간염유화가 없더라도 지방간염의 존재는 별개의 것으로 향후에 간염유화로 진행될 가능성이 높기에 이에 대한 예측 모델의 적용도 고려해 봐야 한다.

그러나 무엇보다 중요한 것은 임상 현장에서 비알코올 지방간 질환을 과거와 같이 단순한 지방간으로 간과하지 않고 본 질환이 가지고 있는 의미를 다시금 생각하고 조금 더 진

지한 진단적 접근을 모색하는 것이 가장 중요한 것일 것이다.

중심 단어: 비알코올 지방간 질환; 비알코올 지방간염; 간염유화; 간 조직 검사; 비침습적 검사

REFERENCES

1. 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.
2. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 2005;41:64-71.
3. 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.

4. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of non-alcoholic 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
13. 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.
14. Ratziu V, Poynard T. NASH: a hidden and silent fibroser finally revealed? *J Hepatol* 2005;42:12-14.
15. 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.
16. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50:1344-1355.
17. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
18. 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.
19. 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.
20. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
21. 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.
22. Kim CW, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism* 2012;61:1182-1188.
23. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:175-180.
24. Ryoo JH, Choi JM, Moon SY, 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.
25. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res* 2013;44:115-120.
26. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605-613.
27. Alkhoury N, Carter-Kent C, Feldstein AE. Apoptosis in non-alcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:201-212.
28. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582-589.
29. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009;50:1072-1078.
30. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:27-33.
31. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin*

- Gastroenterol 2002;16:663-678.
32. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003;163:1301-1311.
 33. Gao D, Wei C, Chen L, Huang J, Yang S, Diehl AM. Oxidative DNA damage and DNA repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G1070-1077.
 34. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1497-1502.
 35. Abiru S, Migita K, Maeda Y, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006;26:39-45.
 36. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1372-1379.
 37. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-85.
 38. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913-924.
 39. 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.
 40. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
 41. Anty R, Iannelli A, Patouraux S, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1315-1322.
 42. Younossi ZM, Page S, Rafiq N, et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg* 2011;21:431-439.
 43. Alkhoury N, Berk M, Yerian L, et al. OxNASH score correlates with histologic features and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2014 Jan 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3031-8>.
 44. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006;26:151-156.
 45. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhoury N, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011;54:1224-1229.
 46. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51:373-375.
 47. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
 48. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
 49. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
 50. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:371.
 51. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
 52. Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, Angulo P, Lindor K. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006;26:1209-1216.
 53. 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.
 54. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104-1112.
 55. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection: comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
 56. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
 57. Yu SJ, Kim D, Lee JH, 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.
 58. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients

- with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145:782-789 e784.
59. Guha IN, Parkes J, Roderick P, 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.
 60. Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245-1251.
 61. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
 62. Calès P, Lainé F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50:165-173.
 63. 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.
 64. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W320-323.
 65. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
 66. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239:105-112.
 67. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619-625.
 68. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, 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.
 69. Kim KM, Choi WB, Park SH, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007;42:382-388.
 70. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-378.
 71. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442-448.
 72. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
 73. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008; 43:720-728.
 74. Chang PE, Lui HF, Chau YP, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:51-61.
 75. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-1835.
 76. De Lédighen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-918.
 77. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, 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.
 78. 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.
 79. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: non-invasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013; 268:411-419.
 80. Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11:25-35.
 81. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40: 820-826.
 82. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473-478.