

소아 비알코올 지방간질환의 최신지견

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

서 정 완

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children

Jeong Wan Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Obesity is significantly increasing in Korean adolescents and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is soon expected to be the most common chronic liver disease in children. The symptoms of NAFLD run a broad spectrum and NAFLD in children can lead to the development of nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis and end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma (HCC), and can increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Definitive diagnosis can be achieved with liver biopsy. However, recent advances have shown alternative methods of screening and following patients with noninvasive biomarkers and radiologic imaging studies. The histopathology differs between children and adults, and the mechanism is expected to differ as well. Several factors, such as genes and environmental stressors work intricately to produce NAFLD. Promising medications have been reported for the management of NAFLD. However, their therapeutic effectiveness has yet to be determined. Dietary and exercise interventions remain the mainstay of treatment. By maintaining an interest in obesity and NAFLD in children, NAFLD should be diagnosed early and appropriate lifestyle changes should be counseled and encouraged. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 14: 209~221)

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease, Nonalcoholic steatohepatitis, Children

비만은 전세계적으로 심각한 건강문제로, 마치 유행성 질환처럼 빠른 속도로 증가하고 있으며, 비만과 동반되는 비알코올 지방간질환(Nonalcoholic fatty liver diseases, NAFLD, 지방간)은 선진국에서 가장 흔한 소아 청소년 간질환이다^{1~6)}. 우리나라도 서구적인 식습관으로의 변화, 방과 후 학습과 컴퓨터 사용 등 좌식생활의

증가, 운동량 감소로 소아청소년 비만이 급속히 증가하고 있다. 특히 1988년 서울 올림픽 이후 소아비만의 유병률이 현저하게 증가하여 최근 25년간 4~10배 이상 증가하였다⁷⁾. 2007 한국 소아청소년 성장도표와 1998년 신체 계측치를 비교하면 과체중은 13.0%에서 19%, 비만은 5.8%에서 9.7%로 1.5배 이상 증가하였다⁸⁾. 우리나라에서도 소아청소년 비만이 증가하였으므로 지방간이 증가하였을 것으로 추정된다. 지방간에 대한 성인 연구는 많이 보고되고 있으나 소아 연구는 많지 않다. 본 글에서는 소아 지방간에 대하여 최근 논문을 중심으로

접수 : 2011년 9월 8일, 승인 : 2011년 9월 15일
책임저자 : 서정완, 158-710, 서울시 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실
Tel: 02-2650-5573, Fax: 02-2653-3718
E-mail: jwseo@ewha.ac.kr

로 정리하였다.

정 의

비알코올 지방간질환은 알코올 섭취력이 없는 상태에서 간실질에 중성지방이 축적되는 간의 지방증(macrovacular hepatic steatosis)이며, 염증이 없는 단순 지방간에서 급성 염증이 있는 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)까지 광범위하다^{1~6,9)}.

간 생검이 확진 방법이지만 침습적 방법이므로, 선별 검사로는 적당하지 않으며, 알려진 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)가 선별검사로 흔히 사용하는 대리검사법이다. 그러나 소아에서 지방간을 선별하기 위한 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), ALT의 정상치는 30~45 U/L로 다양하게 쓰이고 있으며, 확립된 기준이 없다^{10~12)}. ALT가 정상인 소아에서도 지방간과 간염유증이 보고되었다¹²⁾. 최근 Schwimmer 등¹⁰⁾은 미국 소아병원에서는 53 U/L 이상을 절단치(median cutoff)로 하지만, 소아 지방간 유병률을 분석하기에 수치가 높으므로, 미국 국민건강영양조사(NHANES 1999~2004)에서 보고한 정상 소아청소년 ALT 95 백분위수인 남아 25.8 U/L, 여아 22.1 U/L를 정상치로 제안하였다^{10,11)}.

유 병 률

소아 지방간의 유병률을 정확히 알기는 어렵다. 지방간은 간생검으로 확진하므로 특히 소아청소년에서 연구에 제한점이 많다. 미국 국민건강영양조사에서 12~19세 5,596명에서 ALT 30 U/L 이상은 8%였으며 비만아에서는 12~52%였다¹¹⁾. 전반적으로 미국소아청소년에서 지방간은 3~10%, 과체중비만아에서는 20~53%이다¹³⁾. 유럽에서는 11% 정도이다^{1~6,13)}. 성인비만에서는 약 2/3, 소아청소년비만의 1/2이 지방간으로 추정된다^{1~4)}. 소아지방간에 대한 국내연구는 후향적 연구가 대부분이다. 과체중비만학생에서 ALT 40 U/L 이상은 9.7~17.7%로 연령, 집단에 따라 다양하다^{14,15)}. 우리나라 1998년 국민건강영양조사에서 10~19세 남아에서 3.6%, 여아에서 2.8%였다¹⁶⁾.

소아 지방간은 2세에도 증례보고가 있으나, 11~13

세에 흔하며 연령에 따라 증가한다⁴⁾. 미국 San Diego 지역에서 2~19세 742명 부검연구(SCALE 연구)에서 간생검으로 확진한 소아 지방간은 전체적으로는 9.6%, 2~4세 0.7%, 5~9세 3.3%, 10~14세 11.3%, 15~19세 17.3%로 연령에 따라 증가하였다¹⁷⁾.

지방간염은 부검연구에서 23%였으며¹⁷⁾, 간생검으로 확진한 지방간질환에서 지방간염의 유병률은 84~86%로 높게 보고되기도 하였다^{3,4)}. 미국 NASH Clinical Research Network (NASH CRN)연구에서는 지역에 따라 다르지만, 경계성 지방간염 38%, 분명한 지방간염 39%로 보고하였다¹⁸⁾.

유병률은 연령, 인종, 성별에 따른 차이가 있다. 남아에서 더 많았고, 인종은 스페인계(11.8%), 아시아인(10.2%), 백인(8.6%)순이었다¹⁹⁾. 아프리카계 소아에서 1.5%로 가장 낮았다. 다른 연구에서도 남성, 아시아인과 멕시코인에서 위험도가 높았다^{1~6,13,17~23)}. 우리나라에서도 지방간 확진소아 80명에서 모두 과체중이나 비만이었으며 84%가 남아였다²³⁾. 남녀비가 2.2 : 1로 남아에서 지방간이 더 많지만, 남성과 여성이 지방간에서 지방간염으로 진행되는 위험도는 동일할 것으로 추정된다^{1~4,17)}.

자연경과

소아 지방간의 자연경과는 확립되어 있지 않으나, 이 환율과 사망률이 일반 인구에 비하여 높다^{1~6,13,24)}. 지방간이 있는 66명의 소아에서 20년간 후향 관찰한 결과 80%에서 대사증후군의 대사위험인자가 한 가지 이상 있었으며, 4명이 2형 당뇨병, 4명에서 간경변증으로 진행하였다. 이 연구는 간생검 확진은 아니었지만, 환자가 간경변증, 사망으로 진행할 수 있다는 것을 보고하였다²⁴⁾. 성인에서는 초기 지방간염이 있는 환자의 1/3에서 5~10년 뒤 간경변으로 진행한다²⁵⁾. 성인에서 지방간염은 5년 내 25%에서 중증의 간 섬유화, 15%에서 간경변이 발생할 위험성이 있다²⁶⁾.

지방간염 소아에서 지방간염이 없는 지방간 소아보다 체질량지수(body mass index, BMI)가 더 높았다. 소아 지방간에서 비만이 있으면 간염유증이 3배 높았다^{4,27)}.

소아 지방간 확진환자에서 간경변은 2~10%로 관찰되며^{1~7,13)}, 간세포암의 위험인자이다^{1~6,28)}. 또한 비만

이 고인슐린혈증과 마찬가지로 간세포암이나 다른 암의 독립적인 위험인자임이 밝혀졌다^{1~6,29}. 성인 지방간염에 동반한 간경변에서 10년 이후에 간세포암이 7%에서 발생하였다³⁰. 간세포암 4,406예에서 고위험인자는 지방간염(53%), 당뇨(36%)순이었다²⁸. 성인 지방간염에서 사망원인은 간경변보다 심혈관 질환과 간 이외의 암이 더 많았다³⁰.

소아 지방간은 허리둘레증가, 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성 등의 심혈관 질환위험인자를 모두 포함하고 있으며, 상관성이 있다. 소아 지방간에서 경동맥 내 중막 두께(carotid intima media thickness)가 두꺼워져 있다^{1~6,31}. 간생검으로 확진한 소아 지방간 150명과 정상 체중 150명을 비교한 환자-대조군연구에서, 대사증후군 소아에서 지방간이 5배나 높았다³². 허리둘레도 소아 지방간의 중증도와 상관성이 있었다. 지방간 확진 소아에서 진단 시 2형 당뇨가 2~8%에서 보고되었다²⁷.

지방간은 성호르몬이 분비되고 인슐린 민감성이 저하되는 사춘기에 유병률이 높다. 이러한 자연경과를 고려하면 5~9세가 조기진단과 중재에 적절하다^{1~6}. 소아 지방간염의 고위험인자는 과체중과 비만, 복부비만(허리둘레증가), ALT 40 U/L 이상, 2형 당뇨, 고콜레스테롤, 고중성지방, 인슐린 저항성 등으로, 고위험군을 선별하여 조기진단과 중재를 시작하여야 한다^{1~6}. 그러나 이러한 위험인자와 기준은 성별과 인종에 따라 다르므로 우리나라에서도 대규모연구가 시행되어야 한다.

기 전

비알코올 지방간 질환은 다양한 요인에 의하여 다단계로 발생하게 된다. 소아와 성인은 조직병리가 다르며, 기전도 다를 것으로 추정된다. 소아와 성인에서 환경, 유전요인, 인슐린 저항성이 공통적으로 발견되며, 산화 스트레스가 중요한 기전으로 생각된다.

소아 단순 지방증의 일부환자에서만 지방간염으로 진행되는 것은 환경과 유전요인이 관여할 것으로 추정하지만^{1~6,13}. 그 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 간의 지방증은 바람직하지 않은 음식섭취 습관과 좌식 생활로 시작하여, 인슐린 저항성, 대사증후군과 밀접한 연관이 있으며, 간에서 포도당생성이 증가하고, 지방합성과정

이 변화하여 발생한다. 산화스트레스, 지방독성(lipotoxicity), 아디포사이토카인, 미토콘드리아 이상기능, 소포체(endoplasmic reticulum)스트레스 등이 연구되고 있다^{1~6,13}.

1. 인슐린 저항성

고인슐린혈증은 소아비만에서 지방간을 형성하는 주된 역할을 하며, 혈중 인슐린 상승으로 지방증의 정도, 염증, 섬유화를 예측할 수 있다^{1~6,13}. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)를 이용하여 단순한 지방증과 지방간염을 감별할 수 있다는 보고도 있다²⁷.

저출생체중아의 급속한 따라잡기 성장은 인슐린 저항성, 2형 당뇨, 이상지질혈증, 지방간과 연관이 있다^{1~6,13}. 사춘기 성장과정에서 민감도가 감소하고 성호르몬이 분비되어 신체 지방분포가 변화한다. 사춘기에 비만이거나 유전소인이 있으면 이러한 사춘기의 정상적인 성장에서도 지방간이 올 수 있다^{1~6,13}.

지방간 소아에서 인슐린 저항성을 선별검사하여야 한다^{1~6,13}.

2. 대사증후군

지방간은 간에서 발현하는 대사증후군의 일종으로, 대사증후군에 선행 또는 속발하는 현상으로 생각할 수 있다. 과체중과 비만 소아를 대상으로 한 대규모 환자-대조군연구에서 대사증후군이 있으면, 대사증후군이 없을 때보다 지방간이 더 많았다. 현재 지방간은 심혈관질환의 독립적인 고위험인자로 인식되고 있다^{1~6,13,32}.

3. 지방합성의 변화

건강한 상태에서는 간에서 지질농도가 높으면 VLDL(very-low density lipoprotein)생성과 분비가 증가한다. 하지만 지방간에서는 VLDL에 의한 지방방출이 장애가 있거나 부족하다.

인슐린 저항성 상태에서 혈중 인슐린 상승은 간에서 지질 신규생합성(De novo lipogenesis, DNL)을 증가시킨다. 간에 축적된 중성지방의 조성을 보면 지질 신규생합성이 정상인에서 5%이다. 반면 지방간환자에서는 지방조직으로부터 유입된 지방산은 60%, 25%는 간세포에서 신규 생합성되는 유리지방산, 나머지 15%가 음식으로 섭취하는 지방산이다^{1~6,13,33,34}.

Donnelly 등³⁴⁾에 따르면 동위원소연구(multiple-stable-isotope labeling approach)에서 지방간환자에서 공복이나 식후에, 혈청 자유지방산이 결국 간의 중성지방이 되었다. 청소년에서 인슐린 저항성은 섭취한 탄수화물이 근육에서 글리코겐합성에 사용되는 것을 억제하고, 간에서 지질 신구생합성에 이용되어 죽종형성 이상지질혈증(atherogenic dyslipidemia)을 촉진하였다. 이것은 혈장 중성지방을 높이고 HDL 농도를 낮추어, 혈청 ALT 상승과 지방간을 초래한다^{1~6,13)}.

소아비만에서 지방간에 대한 취약성은 체지방분포와 연관이 있으며, 내장지방은 인슐린 저항성과 직접적으로 관련이 있다. ApoB/apoAI 비율 상승이 인슐린 저항성과 연관성이 있어, 청소년 지방간의 위험을 예측하는데 사용할 수 있다는 보고도 있다³⁵⁾.

지방조직은 일종의 내분비기관으로 대사에 관여한다. 지방조직에서 지방세포가 비대해지고 염증반응이 증가하는 것이 간의 염증, 섬유화와 밀접한 관계가 있다^{1~6,13)}.

4. 미토콘드리아의 기능이상

미토콘드리아의 기능 이상이 지방간염의 기전에서 중요한 역할을 한다. 간세포에서 reactive oxygen species와 지질 과산화물은 미토콘드리아 유전체에 산화손상을 주고, respiratory chain에 손상을 주어 다시 reactive oxygen species가 증가하는 악순환을 거듭하게 한다. Respiratory chain deficiency는 간세포의 자멸사와 괴사를 유도하고 초기 원인, 인슐린 저항성에 상관없이 지방간염의 주된 기전이다. 미토콘드리아의 이상기능은 취약한 환자에서 지방의 축적과 reactive oxygen species의 생성을 촉진하여 괴사와 섬유화를 일으킨다^{1~6,13)}.

5. 'Two-hit' 모델

단순 지방증은 가역적인 과정이지만, 간세포의 풍선화 퇴화(ballooning degeneration)와 염증은 비가역적인 손상과 섬유화로 가는 결정적인 과정이다. 이러한 기전을 two-hit 모델로 설명하면, 간에 인슐린 저항성으로 중성지방이 축적되어 일차 타격을 주고, 2차 타격에 의해 간의 염증이 발생한다. 이러한 2차 타격은 약해진 간에 산화 스트레스, 지질의 과산화 반응, 아디포사이토카인의 불균형(주로 TNF-alpha), 호르몬의 장애, 장

의 내독소 등이다^{1~6,13,36)}.

6. 사이토카인, 아디포카인, 호르몬

내장지방에서 발현되는 아디포카인(adipose tissue cytokines)은 문맥을 통해 간에 직접 작용한다. TNF-alpha와 Interleukin-8의 혈청 농도는 지방간환자에서 비만군이나 대조군보다 훨씬 증가하였다. 혈청 TNF-alpha는 지방간염에서 섬유화의 독립적 예측인자일 수 있다^{1~6,13)}. 이와 반대로 아디포넥틴은 간, 골격근, 지방조직에서 인슐린 민감성을 높이는 효과가 있다. 아디포넥틴을 투여하면 TNF-alpha를 저해하여 간괴사를 완화시킨다. 혈청 아디포넥틴은 재태연령에 비해 작은 신생아(small for gestational age), 급성장기인 영아기와 사춘기에 감소한다. 아디포넥틴이 감소하는 것은, 친염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 상승하는 것보다, 지방간염발생에서 더 중요한 역할을 한다. 향후 아디포넥틴을 생체지표로서 선별검사와 치료에 이용할 수 있다^{1~6,13)}.

지방간이 남성에서 많아 성호르몬이 역할을 할 것으로 추정된다. 유방암환자에서 에스트로젠 수용체조절제인 타모시펜을 투여하면 43%에서 지방간이 발생한다³⁷⁾. 여성에서 에스트로젠은 지방간에 대한 보호작용이 있다. 그러나 플라스틱에서 나오는 환경호르몬 bisphenol A는 프로에스트로제닉 화합물이지만 비만과 간효소 상승을 유발한다³⁸⁾. 환경호르몬에 대한 다양한 연구가 필요하다.

7. 영양과 좌식생활

대부분의 환자는 부적절한 영양이나 과잉영양(고탄수화물-고지방식)으로 만성적으로 혈액내 포도당, 인슐린, 자유 지방산이 높은 상태이다. 이러한 상황은 인슐린이 작용하는 지방조직과 골격근에서 포도당흡수, 지방조직에서 중성지방의 가수분해 억제작용에 저항성을 야기한다^{1~6,13)}. 그 외 식품의 성분, 장내 세균총, 성호르몬 등의 역할도 있다^{1~6,13)}. 미국에서 최근 30년 동안 과당 소비량은 2~19세에서 총열량 소비 중 4.8%에서 10.3%로 증가하였으며 비만, 당뇨병발생과 밀접한 관련성이 보고되었다^{1~6,13,39)}. 음료수의 과당은 성인지방간의 독립적인 위험인자이다^{1~6,13,36,39)}. 동물실험에서도 고지방, 고과당, 고탄수화물식을 준 쥐에서 고지방식만

먹은 쥐에 비하여 같은 체중에서도 간섬유화가 더 많았다⁴⁰⁾.

8. 유전소인

가족에서 같이 발생하는 경우가 많다. 지방간이 있는 소아의 형제(59%)와 부모(78%)에서 지방간이 더 흔하다^{1~6,13,41)}. 최근 유전자 연구에서 adiponutrin/patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3)의 rs-738409 allele이 간의 지방증, 염증, 섬유화와 연관성이 높았다^{1~6,13,42)}.

9. 폐쇄성 무호흡

폐쇄성 무호흡으로 인한 간헐적인 저산소증이 염증성 사이토카인의 분비를 증가시키고, 포도당 대사를 변화시켜서 지방간염이 발생할 수 있다^{1~6,13,43)}.

10. 그 외

비만인에서 정상인과 장내세균총이 다르며, 대사가 변하고 염증을 일으킬 수 있으며, 특히 비만인에서 리포폴리사카라이드와 같은 세균생성물이 간에서 Toll-like receptors를 자극하여 염증을 촉진하고 간손상과 섬유화를 일으킨다^{1~6,13)}.

독성물질이나 약(acetylsalicylic acid, amiodarone, didanosine, stavudine, amphetamines, tetracyclines, valproic acid) 등이 지방간을 일으킬 수 있다^{1~6,13)}.

임 상 증 상

소아 지방간은 대부분 과체중이나 비만과 동반되지 만 정상체중인 당뇨에서도 있을 수 있다. SCALE 연구에서 소아 지방간은 비만 38%, 과체중 16%, 정상체중 5%였다¹⁷⁾.

대부분 무증상이지만 증상으로는 문맥섬유증과 연관하여 우상복부 통증(18%)이 가장 흔하며, 그 외 보챔, 피로감, 두통, 집중력 감소 등이 있을 수 있다. 17%에서는 심한 피로감을 호소하였으며^{3,18)}, 소아 지방간에 서 삶의 질이 낮게 보고되고 있다^{3,18)}.

흑색가시세포증(acanthosis nigricans)은 고인슐린혈증이 지속될 때 나타나는 피부반응으로, 인슐린 저항성을 시사하며, 생검으로 확진한 소아 지방간 1/3~1/2에

서 관찰된다. 목과 액와, 피부주름에 색소침착이 심하고 피부가 두꺼워져 있다. 점수화하기도 하는데, 0점은 거의 없을 때, 1점은 자세히 봐야 있을 때, 2점은 목 뒤에 국한, 3점은 목빗근(sternocleidomastoid muscle)까지 중등도로 변화가 있을 때, 4점은 목 전체에 변화가 있어서 앞에서 봐도 보일 때이다⁴⁴⁾.

간비대가 생검으로 확진한 소아 지방간 약 1/2에서 관찰된다^{1~6,13)}.

혈압은 아이의 신체조건에 맞는 커프를 사용하여 정확한 위치에서 측정한다.

고혈압은 비교적 흔하며, 아이의 신장백분위수에 따른 정상치와 비교한다. 레닌-안지오텐신계가 간섬유증 발생에 영향을 미친다^{1~6,13)}.

진 단

혈액검사에서는 아미노전이효소의 상승이 있으면, 우선 만성간염의 다른 원인인 바이러스 간염, 윌슨병, alpha1-antitrypsin결핍증, 자가면역 간염, 염증성 장질환 등을 감별하고, 과체중과 비만에서는 체중감량을 먼저 시도한다. 확진법인 간생검은 이환율 0.06~0.35%, 사망률 0.01~0.1%인 침습적인 방법이므로, 6개월간 체중을 중등도로 감량하였는데도 간효소치가 정상화되지 않는다면 확진과 예후를 위하여 간생검을 고려한다^{1~6,13)}.

다음 단계는 인슐린 저항성, 혈청지질, 심폐기능평가이다. 간의 섬유화정도를 알기위하여 염증 생체지표(adipocytokines, TNFa, high-sensitive CRP, cytokine-18, hyaluronic acid), transient elastography 등을 검사한다. Widhalm과 Ghaods⁴⁾는 진단흐름도를 제시하였다(Fig. 1).

1. 간생검과 조직병리

지방간은 간세포의 5% 이상에서 macrovesicular steatosis가 있다. 지방증의 정도는 성인과 비슷하게 경증은 간세포의 1/3 미만, 중등증은 2/3 까지, 중증은 2/3 이상 일 때이다^{1~7,13)}.

성인 지방간염의 조직병리는 lobular inflammation, 주로 zone 3에 간세포의 풍선화 퇴화가 특징적이며, megamitochondria, perisinusoidal fibrosis가 동반되기도 한

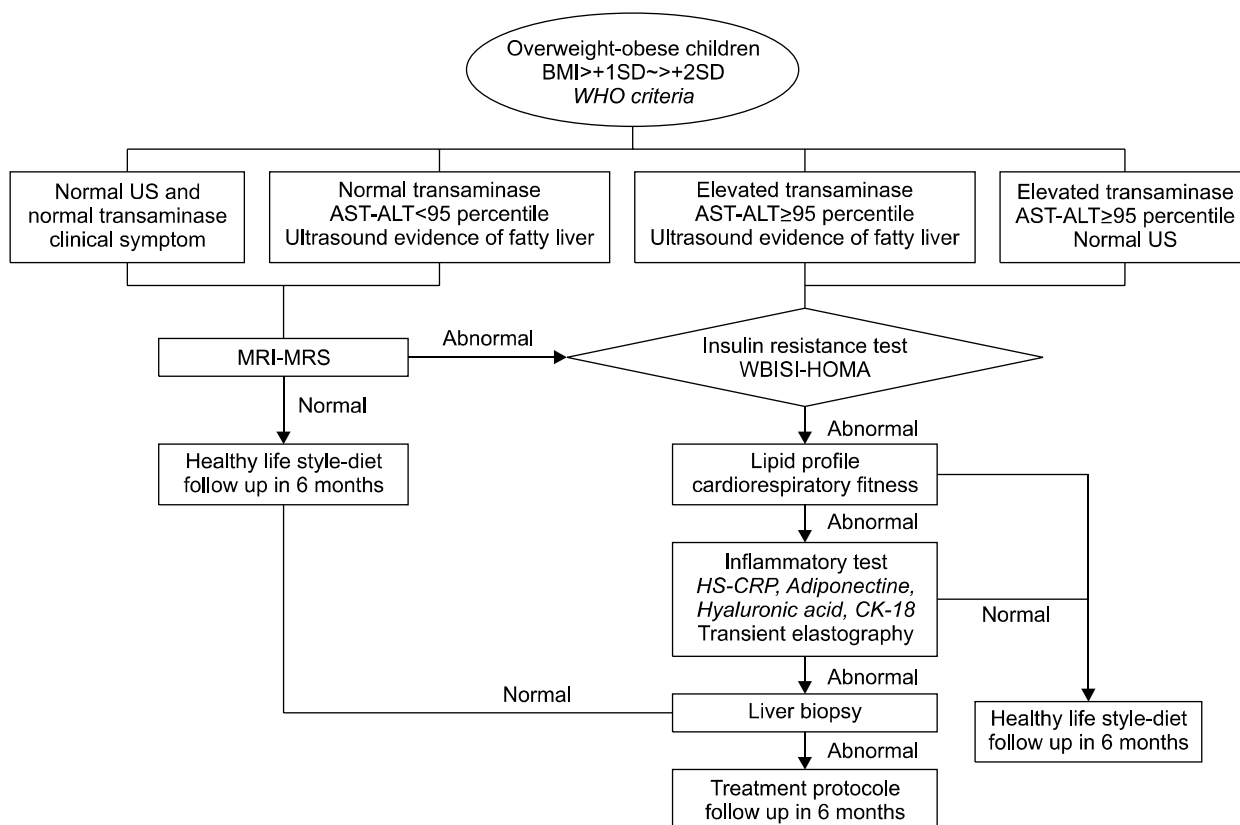


Fig. 1. Schematic for 'Diagnosis of nonalcoholic fatty liver' by Widhalm K and Ghods E, Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians, Int J Obes (Lond) 2010;34:1451-67.

다. Mallory hyaline bodies (Mallory-Denk bodies), 섬유화 등이 특징적이다. 그러나 판독자 사이에 이견이 있을 수 있으며 특히 풍선화퇴화의 정도평가에서 일치율이 낮다^{1~7,13)}.

소아는 어릴 때의 유전자 침투도(early penetrance), 성장과 사춘기 변화, 알코올섭취가 거의 없는 점 등이 성인과 다르므로 원인기전이나 조직병리도 다를 것으로 추정 된다^{1~7,13,45)}. 소아지방간염은 1형, 2형, 1, 2형이 같이 관찰되는 중간형(overlap or indeterminate) 세 가지 형태로 분류할 수 있다. 1형은 성인에서 관찰되며, 지방증, 풍선화 퇴화, perisinusoidal fibrosis가 특징적이며 문맥병변은 없다. 2형은 지방증, 문맥부위 염증과 섬유화가 있으며, 주로 림프구가 침윤하고, 간의 중심정맥(central vein)이 보존되고, 1형에서 보이는 변화는 없다. 16%에서는 중간형으로 지방증, 1형이나 2형에 일치하지 않는다^{1~7,13)}. 소아에서는 2형이 흔하며, 1형, 중간형 순이다. 2형 소아 지방간염은 어린 연령, 심한 비

만, 남아, 아시아인, 미국 인디언, 스페인인종에서 더 흔하다^{1~7,13)}. 최근 유럽과 미국연구에서 소아 32~82%에서 중간형 지방간염이었다^{3,4)}. 소아 지방간 12%에서 조직 검사가 성인과 비슷하다^{1~5)}. 소아에서는 간의 손상에 대한 반응이 성인과 다르며, 회복도 더 활발할 것으로 추정된다. 소아에서 지방 퇴화가 더 심하며, 지방간 활성도 점수(NAFLD activity score, NAS)도 초기에 진행한다^{1~7,13,46)}.

지방간 활성도 점수는 NASH CRN 병리위원회에서 제안하였으며 병리진단보다는 치료반응으로서 간조직의 변화를 측정하는데 의의가 있으며, 최근 이를 이용한 논문이 발표되고 있다⁴⁶⁾.

1999년 Lee 등⁴⁷⁾은 우리나라 소아비만에서 간생검 결과 지방간염은 7%, 섬유화는 53%, 간경변이나 괴사는 없다고 보고하였다. 2009년 한국 소아 지방간 80명에서 과체중과 비만, 연령이 지방간염과 연관이 있었으며, 96%에서 인슐린 저항성이 있었으며, 2형 지방간염

이 44%로 가장 많았고, 1형 지방간염 34%, 단순 지방증 22%순이었으며 9%에서 3기 이상의 진행된 섬유화가 관찰되었다²³⁾.

2. 혈청 검사와 생체지표

지방간에서 간효소치인 ALT, AST, gamma transglutaminase (GGT), 혈청 인슐린, 중성지방, 지질, 갑상선 자극호르몬, 랩틴, C-reactive protein (CRP) 등이 상승하며, 아디포넥틴이 감소한다. 이와 반대로 비만아에서 간효소치가 정상이어도 영상의학검사에서는 지방간이 진단되기도 한다. 혈청 검사, 또는 다른 검사와의 조합으로 간의 단순 지방증이나 염증을 비침습적으로 예측하기 위한 연구가 보고되고 있다^{1~6,13)}.

지방간염에서 간섬유증이 존재할 때 산화력이 증가하며, 이러한 산화스트레스에서 나오는 다양한 산물을 측정하는 생체지표는 다음과 같이 세 종류로 나눌 수 있다^{4,48)}.

1. Reactive oxygen species: cytochrome P-450, myeloperoxidase, nitric oxide synthase, lipid peroxidation products (oxidized LDL, thiobarbituric acid-reacting substances)
2. Inflammatory: TNF- alpha, adiponectin, CRP, visfatin, resistin, interleukin-6, retinol bindingprotein-4
3. Apoptosis: cytokine-18, fibrosis: hyaluronic acid, high-sensitivity CRP, circulating TNF-alpha, interleukin-6,

1) 지방증의 생체지표: 지방간이 있는 스페인 비만 남아에서 인슐린 저항성(Quantitative insulin-sensitivity check index, QUICKI), 연령, 인종을 조합하면 단순 지방증의 정도를 예측할 수 있었다. 이탈리아에서 연령, 성별, BMI로 조절하였을 때 혈청랩틴 농도가 상관성이 있었다. 현재 중단연구가 진행 중이다^{1~6,27)}.

2) 지방간염의 생체지표: 문맥부위 염증이 ALT와 공복 인슐린과 연관성이 있었다^{1~6,13)}. 간생검으로 확인한 소아 지방간 176명의 연구(NASH CRN)에서 지방간염의 중증도는 AST 상승, GGT 상승과, 간섬유화의 중증도는 AST 상승과 백혈구상승, 헤마토크리트감소와 연관이 있었다⁴⁹⁾.

RBP4 (Retinol binding protein 4)는 인슐린 저항성기에 관여하는 아디포사이토카인으로 소아 지방간염

과의 역상관이 보고되었으며 앞으로 대규모 연구가 더 시행되어야 한다⁵⁰⁾.

혈청 cytokeratin-18 (CK18)은 세포자연사중 caspase-3에 의하여 갈라지는 단백질(intermediate filament protein)로서, 정상인이나 단순 지방증보다 지방간염에서 유의하게 증가한다. Feldstein 등⁵¹⁾은 CK18 증가가 지방간염의 유무와 중증도와 연관이 좋다고 보고하였으나, CK18이 세포자연사 중에 나오기 때문에 다른 간질환에서도 나올 수 있으므로, 지방간염의 유무보다는 확진한 환자에서 중증도를 평가하는데 유용하다^{1~6,13)}.

3) 간섬유증의 생체지표: 최근 지방간의 간섬유화와 간세포 자연사를 측정할 수 있는 새로운 비침습성 생체지표가 보고되었다. ELF (enhanced liver fibrosis test) 검사는 혈청검사조합으로 Hyaluronic acid (HA), Procollagen III amino terminal peptide (PIIINP), Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)의 세 가지를 면역검사(Immunoassay)로 측정하여 점수화하여 비교한다. Nobili 등⁵²⁾은 112명의 소아환자에서 간섬유화를 예측할 수 있다고 보고하였으나, 대부분 중등증, 중증 섬유화 환자였다. ELF검사와 지방간 섬유화 지표(연령, 허리둘레, 중성지방)를 이용한 전향적 연구에서 소아에서 섬유화의 유무를 예측할 수 있었다⁵³⁾. 성인에서는 FIB-4 (AST, ALT, 혈소판, 연령)를 이용하여 예측할 수 있다는 보고도 있다⁵⁴⁾. 다기관연구에서 4~18세 소아 지방간 130명의 생검을 후향 연구한 결과도 비슷하였다⁵⁵⁾. 소아 지방간 활성도와 섬유화 점수는 중성지방/HDL비율, Cholesterol/HDL, LDL/HDL 비율과 상관성이 있었다⁵⁶⁾. 소아 254명 연구에서 대사증후군이 복부비만, 고인슐린혈증과 함께 간 조직 손상과 심한 섬유화를 예측할 수 있었다⁵⁷⁾. 성인 비알코올 지방간(698명)에서 여성, 당뇨, AST, ALT, GGT, HOMA-IR 등이 심한 섬유화와 연관성이 있다²⁹⁾.

혈청생체지표를 이용한 검사가 연구되고 있으나 섬유화를 예측하고, 생검을 대체할 수 있는 검사는 아직 없다^{1~6,13)}. 그러나 혈청생체지표를 단독 또는 조합으로 검사하여, 약 반수에서 불필요한 간생검을 피할 수 있었다⁴⁾.

3. 영상검사

지방간의 영상 검사는 간초음파, CT, MRI, MRS

(magnetic resonance spectroscopy) 등이다. 초음파는 가장 흔히 이용하는 방법으로 간의 30% 이상이 단순 지방증일 때 초음파음영이 신장에 비해 더 밝게 보이고, 혈관이 희미하게 보이며(vascular blurring), 뒤쪽으로 그림자 음영(posterior shadowing)이 보인다⁵⁸⁾. 초음파는 안전하지만 30% 이하의 지방침윤에서 민감도가 낮고, 검사자에 따라 다르며, 지방간염을 예측할 수 없다. 초음파에서 음성이라도 지방간을 배제할 수 없다. 초음파 도플러를 이용하여 간정맥과 문맥의 혈류속도를 측정하여 단순 지방증이나 섬유화와 연관성을 보기도 한다^{1~6,13)}. CT는 조영제를 투여하지 않고 간과 비장을 비교하여 attenuation ratio를 구한다. 30% 이상 단순 지방증이 있을 때 감지한다. 연속검사를 하게 되면 피폭이 우려된다^{1~6,13)}. CT와 MRI는 판독하는 사람에 따른 차이가 없다.

MRI는 지방간진단에 매우 유용한데 가돌리늄 조영제 투여 후 초기 사진에 증강(early patchy enhancement)이 있으면 최근 간세포손상을 반영하며, 후기 선형 증강(late linear enhancement)이 있으면 섬유화와 상관성이 좋다^{1~6,13,59)}. MRS (Magnetic resonance spectroscopy)는 간의 지방양을 알 수 있는 가장 정확한 방법이지만 촬영에 시간이 많이 걸리며, 진정제를 투여해야 하고, 수가가 비싸다는 단점이 있다^{1~6,13,59)}. ¹H-MRS, ¹³C nuclear-MRS, 간의 섬유화를 정량하기 위하여 MRE (magnetic resonance elastography)도 보고되었다^{1~6,13)}. 간의 단순 지방증과 섬유증을 평가할 수 있는 다양한 MR기술이 개발 중이다^{3,59)}. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI는 지방간염을 반영하는데 Kupffer 세포가 있는 비섬유화부위에서 신호가 감소한다⁶⁰⁾.

섬유화의 중증도를 예측하기 위한 다른 방법으로 transient elastography (US elastography, Fibroscan)가 있는데, 이는 초음파의 작은 프로브를 이용하여 진동으로 간의 경도(liver stiffness)를 보는 것이다. 비만, 늑간 간격(narrow intercostal space), 복수 등이 검사에 영향을 미친다. 소아 52명에서 섬유화의 존재 유무와 중증도를 구별할 수 있었다^{61,62)}. 성인에서는 음성 예측도가 높았으며, 양성 예측도는 양호한 정도이었다^{61,62)}.

단순 지방증을 간생검과 초음파와 CT, MRI, ¹H-MRS를 비교하여 메타분석한 결과 민감도는 초음파 73.3~90.5%, CT 46.1~72.0%, MRI 82.0~97.4%, ¹H-MRS 72.7~88.5%, 특이도는 초음파 69.6~85.2%, CT

88.1~94.6%, MRI 76.1~95.3%, ¹H-MRS 92.0~95.7%이었다⁶³⁾. 이러한 검사와 혈청 생체지표, 간효소치를 조합하여 진단능을 높이려는 시도가 있다^{1~6,13)}.

최근 Shannon 등⁶⁴⁾은 대규모 코호트연구에서 지방간으로 확진한 소아에서 간생검의 단순 지방증 정도와 초음파로 단순 지방증을 점수화하여 관찰하였을 때 상관성이 높아, 초음파가 선별검사와 치료효과 판정에 유용하다고 보고하였다.

치 료

치료는 당뇨나 고지질혈증과 같은 대사이상의 치료, 인슐린 저항성을 개선하기 위하여 체중감량과 메트포르민과 같은 투약치료, 산화스트레스, 염증, 세포자멸사, 간섬유화와 같은 이차적인 과정을 조절하는 항산화제와 같은 간보호제의 투여이다. 청소년에서 비만수술이 서구에서는 증가하고 있으나 지방간에 미치는 영향에 대한 보고는 거의 없다^{1~6,13)}.

1. 생활습관 중재와 행동치료

지방간이 비만과 대사증후군과 연관성이 높으므로, 소아나 성인 모두 식사조절과 운동, 행동치료가 중요하다. 성인에서 점진적인 체중감량으로 지방간이 호전되었다. 그러나 감량의 목표를 정하기 어렵고 결과를 판별하기도 어렵다^{1~6,13,65,66)}. 지방간염 환자에서 초저열량식요법으로 급격하게 체중을 감량하면 간의 염증이 더 나빠진다^{1~6,13)}.

생검으로 확진한 지방간 소아 84명에서 1년간 생활습관을 조절하여, 57명이 초음파 음영과 간효소치가 호전되었다⁶⁷⁾. 그러나 이러한 음식이나 운동치료는 표준화하거나, 정량화하기 어려운 것이 문제점이다^{1~6,13)}.

운동이 glucose transporter-4 translocation factors를 유도하므로, 근육수축은 근육세포에서 지방산과 중성지방을 감소시키고 인슐린 민감도를 증가시킨다. 인슐린 민감도의 호전은 운동의 기간, 정도와 연관성이 있다⁶⁸⁾.

2. 약물치료

치료약은 인슐린 저항성 치료제(메트포르민)와 항산화제(비타민 E), 그 외의 약으로 분류할 수 있다. 최근 1~2년 내 발표되었거나 무작위대조 연구를 소개

하였다.

1) **비타민 E와 메트포르민:** TONIC연구⁶⁹⁾는 NASH CRN에서 시행한 파일럿연구결과를 바탕으로 제3상 연구로 시행하였으며, 소아청소년에서 시행한 최초의 무작위 이중맹검 위약대조 임상시험이다. 소아청소년(8~17세)에서 간생검으로 확진한 지방간 173명에서 2005~2010년까지 5년간 다기관연구로 시행하였다. 비타민 E 800 IU (58명), 메트포르민 1,000 mg (57명), 위약(58명)을 96주간 투여하였다.

성인에서 치료의 일차목표는 조직학적인 호전이지만, 소아는 기전이나 자연경과가 다를 것으로 추정되므로, TONIC연구에서는 일차 목표가 ALT치의 감소이었다⁶⁹⁾. 소아에서는 ALT가 개별적인 진단이나 간세포의 염증이나 섬유화를 예측하기에는 부적절하지만, 지방간 활성화도 점수, 섬유화 정도와는 유의하게 연관성이 있었다⁴⁹⁾. 1차 목표는 ALT가 48주에서 96주까지 매 12주마다 지속하여 기초검사의 50%로 감소하거나 40 U/L로 감소하였을 때, 2차 목표는 지방간이나 지방간염이 조직검사에서 호전되는 것이다. ALT 감소는 위약군 17%, 비타민 E군 26% ($p=0.26$), 메트포르민군 16% ($p=0.83$)로 비슷하였다. 소아청소년 지방간에서 비타민 E나 메트포르민군 모두 위약군보다 ALT 감소를 유지하지 못하였다. 치료 24주와 48주에는 비타민 E군에서 위약군보다 유의하게 ALT가 감소하였으나, 48주 후에는 유의하지 않았다. 이는 성인지방간염에서 비타민 E를 같은 방법으로 투여하여 24주에 ALT가 감소한 PIVENS 연구⁷⁰⁾와 같은 결과이다. TONIC연구⁶⁹⁾에서 48주 이후에 위약군에서 ALT가 감소하는 것은, 연구에 참여하면서 동기유발이 잘 되거나, 식사와 운동을 더 주의하였거나, 사춘기가 진행하였기 때문으로 추정할 수 있다.

반면 비타민 E군에서 조직학적으로 유의하게 호전되었는데, 간세포의 풍선화 퇴화 점수는 위약군 0.1, 비타민 E군 -0.5 ($p=0.006$), 메트포르민 -0.3 ($p=0.04$)로 치료군에서 유의하게 호전되었다. 지방간 활성화도 점수는 위약군 -0.7, 비타민 E군 -1.8 ($p=0.02$), 메트포르민군 -1.1 ($p=0.25$)로 비타민 E군에서 유의하게 호전되었다. 96주에 지방간염의 호전율은 위약군 28%, 비타민 E군 58% ($p=0.006$), 메트포르민군 41% ($p=0.23$)로 비타민 E군에서 유의하게 호전되었다. 간세포의 풍선

화 퇴화점수가 감소한 것은 임상적으로 중요하며, 성인의 PIVENS 연구⁷⁰⁾와 같은 결과이다. 다른 점은 비타민 E군에서 간 소엽의 염증, 단순 지방증의 호전이 없는 것이며, 이는 연구대상 기준과 수가 다르고, 소아와 성인의 조직학적 차이, 백인 성인과 스페인계 소아의 원인 기전의 차이 등으로 해석할 수 있다. 메트포르민은 유의한 효과가 없었는데, 큰 알약을 삼키기 어려운 점, 용량의존성 구역, 구토, 설사 등의 부작용도 생각해 볼 수 있다. 비타민 E의 부작용은 출혈성 경향이다. 모두 부작용이 보고되지 않았다. 위약군에서 5명이 당뇨가 발현하였으나 유의하지는 않았다. 또한 위약군 소아일 부에서도 지방간염이 호전되었는데, 이는 이 연구에 참여하게 되어 좋은 생활습관으로 바꿀 수 있었을 것으로 해석하였다. 이 연구의 제한점은 연구대상이 적고, ALT 상승을 기준으로 하였기 때문에 ALT가 거의 정상인 지방간염이 제외될 가능성, 두 약 동시투여군이 없었던 점, 간경변과 당뇨를 제외하고 지방간염만 포함시킨 점 등이다.

성인에서 PPAR gamma-agonists로 작용하는 thiazolidinediones는 인슐린 민감성을 높이고 단순 지방증을 감소한 보고가 있으나 소아에서 안정성이 확립되지 않았다^{1~6,13)}.

최근 성인 247명을 대상으로 시행한 PIVENS 연구⁷⁰⁾에서 96주간 pioglitazone과 비타민 E를 투여하였을 때 모두 ALT, 염증, 풍선화퇴화, 지방증이 감소하였으나, 섬유화는 변화가 없었다. 지방간 활성화도점수가 비타민 E 치료군에서 위약과 비교하여 2점 이상 감소하였다.

2) **간보호제:** 간보호작용이 있는 담즙산이나 담즙산 유사약물을 간보호제로 투여하는 것으로, 담즙성분인 타우린, 장에서 생성되는 2차 담즙산인 Ursodeoxycholic Acid (UDCA)가 있다^{1~3)}.

지방간염에서 UDCA투여는 비대조군 연구에서는 효과가 있다고 하였지만, 대규모 대조군연구에서 저용량 UDCA (13~15 mg/kg/day)는 유의한 효과가 없다고 보고되었다⁷¹⁾. 최근 지방간염 성인에서 고용량 UDCA 무작위 이중맹검 위약대조 임상시험이 보고되었다⁷²⁾. UDCA (23~28 mg/kg/day)를 18개월간 투약하고, 조직학적으로 개정 Brunt 점수와 지방간 활성화도점수를 사용하여 비교하였으나, 위약과 비교하여 조직점수, 섬유화가 전반적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 투약군에

서 소엽의 염증과 GGT는 호전되었다. 조직학적인 연구의 문제점은 지방간염이 부분적으로 존재할 수 있어, 간생검이 간의 일부조직을 채취하므로 간전체를 반영하지 못할 수 있다는 것과 병리판독자사이의 일치율이 다⁷¹⁾. 성인에서 UDCA (30 mg/kg/day)를 12개월간 투여하였을 때, 조직학적인 보고는 없지만, ALT, AST, GGT가 호전되었다는 보고도 있다⁷³⁾.

새로운 간보호제인 Farnesoid X (bile acid activation of nuclear hormone receptor), 지방흡수저해제인 orlistat가 성인에서 연구되고 있다^{1~6,13)}. 그 외에 HMG CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA) reductase inhibitor가 성인에서 연구되고 있으며, 이 약은 최근 미국 소아과학회에서 8세 이상 소아에서 고지혈증 1차 치료제로 승인한 약이다. Nobili 등⁷⁴⁾은 최근 무작위 대조군 연구로 지방간 확진소아에게 docosahexaenoic acid를 6개월간 투여하고 초음파로 평가하였을 때 단순 지방증이 호전되었다고 발표하였다. 그 외 프리바이오틱스, 프로바이오틱스, Toll-like receptors 조절제 등이 치료약으로 가능성이 있다.

결 론

소아청소년에서도 비만과 함께 지방간이 증가하고 있으며 최근 20년간 많은 연구가 보고되었다. 우리나라에서도 조만간 지방간은 소아에서 가장 흔한 만성 간질환이 될 것이다. 지방간의 증상도 더 다양하게 밝혀지고 있으며, 소아에서도 단순 지방증에서 간섬유화, 간경변, 간부전, 간세포암으로 발전할 수 있으며, 2형 당뇨병이나 심혈관질환의 고위험군이다. 확진은 간생검이지만 최근 생체지표로서 혈청검사와 영상검사가 개발되고 있다. 소아는 성인과 조직학적으로 차이가 있으며 기전도 다를 것으로 추정되고 있다. 기전은 유전과 환경 등 여러 인자가 복합적으로 작용하고 있다. 치료약에 대한 연구가 발표되고 있으나 아직 치료효과가 정립되지 않았다. 치료는 우선 생활습관을 개선하고, 체중을 감량하는 것이 중요하다. 비만과 더불어 소아에서도 지방간에 대한 관심을 가지고 조기에 발견하고 생활습관을 바꾸도록 상담하고 지도하여야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14: 151-7.
- 2) Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:397-402.
- 3) Lindbäck SM, Gabbert C, Johnson BL, Smorodinsky E, Sirlin CB, Garcia N, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *Adv Pediatr* 2010;57:85-140.
- 4) Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:1451-67.
- 5) Ko JS. Nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:6-14.
- 6) Lee KH. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 12(Suppl 1):S62-S71.
- 7) Seo JW. Obesity in children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2009;52:1311-20.
- 8) Oh KW, Jang MJ, Lee NY, Moon JS, Lee CG, Yoo MH, et al. Prevalence and trends in obesity among Korean children and adolescents in 1997 and 2005. *Korean J Pediatr* 2008;51:950-5.
- 9) Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, et al. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011;458:511-23.
- 10) Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:1357-64.
- 11) Fraser A, Longnecker mP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007;133:1814-20.
- 12) Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:381-7.
- 13) Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-93.
- 14) Hwang SW, Kim DH, Kim HS. Prevalence of the

- nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Korean J Pediatr* 2005;48:13-20.
- 15) Nho HN, Kim CR, Uhm JH, Kim JT, Jin SM, Seo JY, et al. The prevalence of obesity and metabolic abnormalities in Korean pediatric population. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;12:207-14.
 - 16) Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1046-51.
 - 17) Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
 - 18) Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:396-406.
 - 19) Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:e561-5.
 - 20) Barshop NJ, Francis CS, Schwimmer JB, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Pediatr Health* 2009;3:271-81.
 - 21) Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Dalla Man C, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18273-7.
 - 22) Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:426-9.
 - 23) Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim H, Kang GH, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009;54: 2225-30.
 - 24) Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
 - 25) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371-9.
 - 26) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
 - 27) Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-5.
 - 28) Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-32.
 - 29) Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913-24.
 - 30) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-9.
 - 31) Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebre 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;171:1195-202.
 - 32) Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-83.
 - 33) Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:285-300.
 - 34) Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.
 - 35) Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis* 2009;204: 538-43.
 - 36) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
 - 37) Cole LK, Jacobs RL, Vance DE. Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis. *Hepatology* 2010;52: 1258-65.
 - 38) Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Environmental estrogens and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304:84-9.
 - 39) Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiol Behav* 2010;100:47-54.
 - 40) Kohli R, Kirby M, Xanthakos SA, Softic S, Feldstein AE, Saxena V, et al. High-fructose, medium chain trans fat

- diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;52:934-44.
- 41) Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-92.
 - 42) Tilg H, Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:391-6.
 - 43) Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 133:92-9.
 - 44) Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999;22: 1655-9.
 - 45) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42:641-9.
 - 46) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
 - 47) Lee SH, Kim HJ, Oh JC, Han HJ, Kim HS, Tchach H, et al. Diagnosis of fatty liver complicated by simple obesity in children: serum ALT and its correlation with abdominal CT and liver biopsy. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;2:153-63.
 - 48) Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21.
 - 49) Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1961-71.
 - 50) Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Ottino S, Lopez R, Manco M, et al. Retinol-binding protein 4: a promising circulating marker of liver damage in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 575-9.
 - 51) 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;50:1072-8.
 - 52) Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:160-7.
 - 53) Alkhouri N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150-5.
 - 54) Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104-12.
 - 55) Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009;50:1113-20.
 - 56) Nobili V, Alkhouri N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2010;67:665-70.
 - 57) Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2093-102.
 - 58) Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *Am J Roentgenol* 1986;146:1011-5.
 - 59) Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, Hanna RF, Bydder M, Middleton MS, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics* 2009;29:231-60.
 - 60) Tomita K, Tanimoto A, Irie R, Kikuchi M, Yokoyama H, Teratani T, et al. Evaluating the severity of nonalcoholic steatohepatitis with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1444-50.
 - 61) Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48:442-8.
 - 62) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.

- 63) Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87-97. Epub 2010 Jul 31.
- 64) Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190-5.
- 65) Reinehr T, Schmidt C, Toschke AM, Andler W. Lifestyle intervention in obese children with nonalcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child* 2009;94:437-42.
- 66) Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48:119-28.
- 67) Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
- 68) Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2004;96:101-6.
- 69) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network.; Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;27:1659-68.
- 70) 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;362:1675-85.
- 71) 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;39:770-8.
- 72) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
- 73) Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-9. Epub 2010 Oct 31.
- 74) 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;96:350-3.