

비알코올성 지방간의 임상적 특징-강북삼성병원 종합검진 자료를 중심으로

이은정

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과

Clinical Characteristics of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based on Analyses from the Kangbuk Samsung Health Study

Eun-Jung Rhee

Department of Endocrinology and Metabolism, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic manifestation of metabolic syndrome, indicating that the body can no longer effectively store excess energy in adipose tissue. This phenomenon is called 'ectopic fat accumulation,' and the most common ectopic organs in which excess energy can accumulate in the form of triglyceride are the liver, visceral fat and muscle. The prevalence of NAFLD is rapidly increasing in Korean populations and is estimated to reach 30% in adults. NAFLD is one of the strongest risk factors of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the presence of NAFLD in T2DM patients is known to deteriorate the natural course of diabetic complications. Recent studies suggest that NAFLD is not only a sign of insulin resistance, but also a cardiovascular risk factor. In this review, I discuss the current knowledge regarding the prevalence, risk factors, and consequences of NAFLD based on results published in the Kangbuk Samsung Health Study, which is one of the largest health screening databases in the world.

Keywords: Clinical, Kangbuk Samsung Health Study, Non-alcoholic fatty liver disease

Corresponding author: Eun-Jung Rhee

Department of Endocrinology and Metabolism, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea, E-mail: hongsi@hanmail.net

Received: May 5, 2017; Accepted: May 26, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

서론

비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 복부비만과 인슐린저항성이 원인으로 생각되며, 기본적으로 간조직의 5% 이상이 지방으로 축적되고, 알코올을 남성은 하루 30 g, 여성은 20 g 미만으로 마실 때로 정의된다[1]. NAFLD의 유병률은 한국인에서 약 30%로 추산되고 있으며, 비만 인구가 증가하면서 더욱 빠른 속도로 증가하고 있다. NAFLD는 이소성 지방 축적의 하나의 표시로 생각되며, NAFLD의 존재는 내장비만, 근육 내 지방, 심장주변 지방과 혈관주변 지방 등, 이소성 지방의 축적을 시사한다[1]. 또한 최근에는 NAFLD가 심혈관 질환의 위험인자로 알려지면서 더더욱 관심을 끌게 되었다. NAFLD는 인슐린저항성과 대사증후군의 대표적인 임상적 증후로 여겨지고, 나아가 제2형 당뇨병의 강력한 위험인자이며, 당뇨병 환자에서도 NAFLD의 유병률이 높다[2,3].

강북삼성병원 종합검진센터는 한해 130,000명 이상의 수검자를 자랑하는 국내 최대의 종합검진센터이다. PubMed에 'Kangbuk Samsung' AND 'NAFLD'를 입력하면 76개의 논문이 뜬다. 본 시론에서는, 이 논문 중에서 임상적인 특징에 story를 줄 수 있는 논문만을 선별하여, 한국인에서의 NAFLD의 임상적 특징에 대해서 논하고자 한다.

본론

1. 유병률

NAFLD의 유병률은 빠른 속도로 증가하고 있다. 2006년 Park 등[4]에 의하면 4,967명의 성인에서 연령을 보정한 NAFLD의 유병률은 남성에서는 21.6%, 여성에서는 11.2%로, 전체 유병률 16.1%를 보였다. 2013년 Jeong 등[5]이 발표한 자료에 따르면 140,000명의 수검자에서 단면적으로 분석한 결과 NAFLD의 유병률은 25.2%였으며, 수검자 중 서울과 경기도를 비교했을 때 경기도 27.7%, 서울이 26.9%로 경기도가 더 높은 유병률을 보였다. 약 7년의

시간 간격이 있지만, 유병률의 50% 이상의 증가를 볼 수 있다.

2. 위험인자 및 생활습관과의 연관성

NAFLD의 위험인자에 대한 연구도 많이 발표되었는데, 2004년에 Park 등[6]이 발표한 연구에 의하면 360명의 수검자에서 분석한 결과, homeostatic model assessment (HOMA)-insulin resistance (IR)와 C-reactive protein 농도가 NAFLD를 가장 잘 예측하는 위험인자로 분석되었다. 또한 Rhee 등[7]의 연구에서는 4,954명의 수검자에서 기저 인슐린 농도와 4년 후 NAFLD 유발의 연관성을 분석하였는데, 기저 인슐린 농도가 높을수록 NAFLD의 발생위험도가 약 1.2배까지 증가하였으며, 기저에도 인슐린 농도가 높고 4년 후에도 지속적으로 높을 경우, 4년 후 NAFLD의 발생위험도가 약 2.5배까지 증가하였다. 그 외에도 Yun 등[8]은 2회 이상 검진을 받은 37,120명의 수검자에서 허리둘레의 증가가 클수록 NAFLD가 위험성이 높다는 것을 발표하였다.

Anthropometric value들 외에 다른 위험인자들과의 연관성을 본 연구도 있다. 당뇨병이 없는 9,162명의 수검자에서 ApoA1/B ratio와 NAFLD의 연관성을 분석하였는데, 가장 낮은 4분위에 비교해서 가장 높은 4분위에서 NAFLD의 발생위험도가 3.5배 이상 증가하였다[9]. 또한 4년 간격으로 검진을 받은 수검자에서 기저 혈중 아디포카인(adipocytokine) 농도와 향후 NAFLD 발생을 분석한 연구가 있었는데, 기저 tumor necrosis factor (TNF)- α 농도와 FABP4 농도가 높을수록 4년 후 NAFLD 발생위험도가 높았다[10,11]

생활습관과 NAFLD 발생의 연관성을 분석한 연구도 있었는데, 5년 간격으로 검진을 시행한 12만여 명의 수검자를 대상으로 분석했을 때, 주 5회 이상 운동을 했을 때, 하나도 하지 않은 수검자에 비교했을 때 14% 정도의 지방간 발생 위험도 감소가 있었으며, 5년간 운동량의 변화를 보았을 때 운동량이 증가한 사람에서 운동량이 감소한 사람과 비교했

을 때 지방간이 없어질 가능성이 13% 증가했다[12]. Bae 등[13]의 연구에서는 규칙적인 운동을 하는 사람이 그렇지 않은 사람과 비교했을 때, 체질량지수와 관계없이 NAFLD의 위험도가 의미 있게 감소하였다.

Kim 등[14]은 69,493명의 수검자에서 Pittsburgh Sleep Quality Index를 이용해서 분석하였는데, 여성에서는 하루 5시간 이하로 자는 사람이 7시간 이상 자는 사람과 비교했을 때, 지방간의 위험도가 59% 증가하였다. 또한 139,056명의 수검자에서 앉아있는 시간과 NAFLD의 위험성을 분석한 결과, 하루 10시간 이상 앉아있는 사람이 5시간 이내로 앉아있는 사람과 비교해서, 그리고 운동을 많이 하는 사람이 inactive한 사람과 비교해서 NAFLD의 위험성이 유의하게 증가되었다[15].

이상의 결과들을 종합해보면, 인슐린저항성, 복부비만, 혈중 TNF- α , FABP4 농도의 증가, 운동량의 감소, 그리고 긴 sitting time이 NAFLD의 위험성을 증가시키는 것으로 분석되었다.

3. 당뇨병 발생과의 연관성

NAFLD와 제2형 당뇨병의 발생은 상호 분리할 수 없는 관계인데, 이는 복부비만 및 인슐린저항성이 원인이 되는 두 질병의 공통점이 있기 때문이다. NAFLD의 존재는 이소성 지방축적을 의미하며 이는 인슐린저항성을 강력히 시사한다. 따라서 NAFLD는 인슐린저항성의 하나의 임상적 표현형이며, 따라서 제2형 당뇨병의 강력한 위험인자가 되겠다. 또한 'adiposopathy'로 대별되는 과정은, 인슐린저항성의 대표적인 특징으로, 지방분해가 증가하면서 혈중 유리지방산 농도가 높아지고, 전신을 돌아다니는 유리지방산은 각 장기에 축적되어 염증을 유발하게 된다[16]. 특히 유리지방산이 췌장의 베타세포에 축적되면서 인슐린분비능을 방해하게 되어 당뇨병이 유발될 수 있다[17].

Bae 등[18]은 99,969명의 당뇨병이 없는 수검자에서 HOMA-IR로 계산한 인슐린저항성과 당화혈색소(HbA1c)의 category에 따른 당뇨병의 발생 위험도를 분석하였는데,

28%에서 NAFLD가 있었으며, 당화혈색소가 4.9% 미만인 군과 비교할 때, 5.0~5.4%, 5.5~5.9%, 6.0~6.4%로 증가할수록 NAFLD의 위험도는 1.44, 2.62, 7.18로 증가하였으며, 당화혈색소 단계가 증가할수록 HOMA-IR은 증가하였는데, 그 증가폭은 NAFLD가 있는 군에서 더 커서, NAFLD 여부가 인슐린저항성과 혈당 증가의 연관성을 더 크게 보이는 것을 알 수 있었다. 또한 Bae 등[19]은 5년간 매년 검진을 한 7,849명의 당뇨병이 없는 수검자에서 기저 NAFLD 여부와 당뇨병 발생 여부를 분석하였는데, 기저에 NAFLD가 있었어도, 공복혈당장애가 기저에 있었던 수검자에서 당뇨병의 위험도가 유의하게 증가하였고, 기저에 정상혈당이면서 NAFLD가 없었던 군과 비교해서 기저에 IFG가 있었으며 NAFLD가 있었던 군에서 약 8.95배 당뇨병의 위험도가 증가함을 보고하여, 당뇨병 발생에 기저혈당 상태와 NAFLD가 영향이 있음을 보고하였다. 또한 Chon 등[20]은 5년 간격으로 검진을 받은 수검자를 대상으로, 5년 동안 NAFLD가 계속 없었던 군과 계속 있었던 군으로 나누어서 분석했을 때, 당뇨병 같은 경우는 계속 없었던 군에 비교해서 계속 있었던 군에서 위험도가 7배 더 높음을 보고하였다.

그 외에 NAFLD뿐 아니라 간수치의 증가나 간 섬유화(liver fibrosis)와 당뇨병의 위험도를 본 연구들도 여러 편 있었는데, Choi 등[21]은 alanine aminotransferase (ALT)의 증가와 초음파상 지방간 여부를 함께 분석하여 네 군으로 나누었을 때, 두 가지를 다 가지지 않은 군에서 두 가지를 다 가진 군에서 당뇨병의 위험도가 1.64배 증가된 것으로 보고하였다. Chang 등[22]은 NAFLD 여부와 NAFLD fibrosis score (NFS)를 함께 분석하였는데, NAFLD가 있고, NFS가 높은 군에서 당뇨병의 위험도가 2.57배까지 증가함을 보고하여, r간 섬유화가 당뇨병 발생에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다.

이상에서, 실제로 NAFLD 여부는 당뇨병 위험성을 유의하게 증가시킴을 알 수 있어서, 당뇨병의 위험인자임을 밝혔으며, 기저 혈당이 높았던 군에서 이 연관성이 강했고, NAFLD가 지속적으로 있는 군에서 더 높았고, 혈당뿐 아니

라, ALT의 증가나 NFS의 증가를 동반한 NAFLD 환자일 수록 당뇨병의 위험도가 더 증가함을 알 수 있었다.

4. Metabolically healthy obesity와의 연관성

최근 metabolically healthy obesity (MHO)의 존재에 대해서 논란이 많다. 단순한 비만보다는 복부비만이 대사건강에는 더 영향이 많다는 것은 이미 알려진 사실이고, 반대로, 체질량지수는 높아도 피하지방 등이 많은 사람은 대사적으로 건강한 비만이 존재할 수 있다는 것이다[23]. 실제로 Lee 등[24]은 기저에 NAFLD가 없는 3,045명의 수검자에서 4년 후에 NAFLD의 위험성을 분석하였는데, 기저의 대사건강과 비만 여부에 따라서 metabolically healthy non-obesity, MHO, metabolically unhealthy non-obese (MUHNO), 그리고 metabolically unhealthy obese (MUHO)의 네 군으로 나누었을 때, 여러 위험인자를 보정하고, MUHO군에서 NAFLD의 위험도가 가장 높았지만, MHO가 MUHNO보다 NAFLD의 위험도가 낮음을 보고하였다. 반면, Chang 등[25]은 엄격히 대사적으로 건강한 사람을 정의하여, 대사증후군의 인자가 하나도 없는 수검자에서만 분석을 하였는데, 체질량지수가 증가할수록 NAFLD의 위험도가 지속적으로 증가하여, MHO에서도 NAFLD 위험성은 증가하고, MHO의 가능성을 부인하였다. Chang 등[26]은 또한 역시 엄격히 선정한 대사적으로 건강한 비만한 사람들에서 체질량지수의 증가에 따른 당뇨병의 위험성을 분석하였는데, 체질량지수에 따라서 지속적으로 당뇨병의 위험도가 증가하였고, 이는, NAFLD 여부와 interaction이 없는 것으로 나와서, 대사적으로 건강한 비만 환자들에서도 NAFLD와 연관 없이 당뇨병의 위험도가 증가함을 보고하였다.

이상에서, MHO와 NAFLD의 연관성은 같은 자료로 분석을 해도 대사적 건강을 어떻게 정의하느냐에 따라서 다른 결과가 나오기도 하기에, 앞으로도 이 분야의 분석은 많은 논란이 있을 것으로 생각된다.

5. 동맥경화증과의 연관성

실제로 최근 연구들에서는 NAFLD가 심혈관 질환의 위험인자인 것으로 보고하고 있으며, 이는 NAFLD의 위험인자가 동맥경화증을 일으키는 위험인자와 공통되는 부분이 많기 때문이다[27]. Kim 등[28]은 4,467명의 수검자에서 baPWV 결과와 대사증후군, 그리고 NAFLD의 연관성을 분석하였는데, NAFLD가 있는 사람에서 baPWV가 증가될 위험도가 높음을 보고하였다. Sung 등[29]은 14,394명의 수검자에서 대사적 건강에 따라서 나누었을 때, MHO에서는 지방간의 위험도는 증가하지만 coronary artery calcium score (관상동맥 석회화 지수)로 분석한 동맥경화증은 증가하지 않음을 보고하였다. 또한 Lee 등[30]은 NAFLD와 복부비만에 따라서 나누어 보았을 때 NAFLD는 있는데 복부비만은 없는 사람이, 복부비만은 있는데 NAFLD가 없는 사람에 비교했을 때 관상동맥 석회화의 위험도가 더 높음을 보고하여, NAFLD 자체로 심혈관 질환 위험인자일 수 있음을 시사하였다.

그 외에도 다양한 방법으로 NAFLD와 심혈관 위험도의 연관성을 분석한 연구가 많이 있다. Lee 등[31]은 Framingham Risk Score (FRS)와 Pooled Cohort Equation (PCE)을 이용해서 NAFLD의 severity에 따른 심혈관 위험도를 분석하였는데, NAFLD가 있는 사람에서 PCE에 의해서 계산된 10년 관상동맥질환 위험도가 FRS보다 높음을 보고하였다. Kim 등[32]은 심장초음파를 시행한 수검자 1,473명에서 epicardial fat thickness (심장외막 지방 두께)와 NAFLD, 그리고 관상동맥 석회화를 보았는데 epicardial fat thickness가 두꺼우면서 NAFLD가 있는 사람에서 관상동맥 석회화 위험도가 높았다.

이상에서 NAFLD는 심혈관 위험인자로 여겨질 수 있는 충분한 연구 결과가 있으며, 또한 NAFLD가 epicardial fat thickness 등의 이소성 지방 축적과 동반되어 있을 때, coronary artery calcification 위험도가 증가하는 등의 중요한 결과를 알 수 있겠다.

6. 기타

이러한 연구들 외에도, Ryu 등[33]이 1,559명의 폐경 전 후 여성에서 시행한 연구에서는 폐경 후 여성에서 NAFLD의 위험도가 증가했다는 연구가 있었으며, 76,415명의 성인 여성에서 초경 연령이 빠를수록 성인이 되어서 NAFLD 위험도가 높다는 연구도 Ryu 등[34]이 보고하여서 여성호르몬과 NAFLD의 연관성도 시사하는 바가 있었다. 또한 Rhee 등[35]은 6,567명의 한국인 성인에서 낮은 vitamin D 농도와 NAFLD의 위험도의 증가를 보고하였다.

결론

본 종설은 국내 최대 규모를 자랑하는 강북삼성병원 종합 검진데이터를 바탕으로 다양한 인자들과 NAFLD의 위험도를 분석할 수 있었다. 비록 한 개 센터에서 진행된 연구이지만 NAFLD의 유병률, 병인, 위험인자 등에 있어서는 가장 많은 연구 결과를 보여주었다고 생각된다. 본 연구들에서 NAFLD가 이소성 지방축적 및 인슐린저항성의 확실한 지표이며, 나아가 심혈관 질환의 위험인자일 수 있음을 시사하였다. 앞으로 더 많은 연구들을 통해서 NAFLD에 대해 분석할 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-53.
2. Loria P, Lonardo A, Targher G. Is liver fat detrimental to vessels?: intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:1-12.
3. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients* 2017;9. doi: 10.3390/nu9040387.
4. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-43.
5. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, Jang EC. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:266-72.
6. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:694-8.
7. Rhee EJ, Lee WY, Cho YK, Kim BI, Sung KC. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am J Med* 2011;124:69-76.
8. Yun KE, Nam GE, Lim J, Park HS, Chang Y, Jung HS, Kim CW, Ko BJ, Chung EC, Shin H, Ryu S. Waist gain is associated with a higher incidence of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults: a cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0158710.
9. Choe YG, Jin W, Cho YK, Chung WG, Kim HJ, Jeon WK, Kim BI. Apolipoprotein B/AI ratio is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease in nondiabetic subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:678-83.
10. Seo YY, Cho YK, Bae JC, Seo MH, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Tumor necrosis factor- α as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year follow-up study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:41-5.
11. Jeon WS, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW,

- Lee WY. Association of serum adipocyte-specific Fatty Acid binding protein with fatty liver index as a predictive indicator of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:283-7.
12. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016;65:791-7.
13. Bae JC, Suh S, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW, Hur KY, Kim JH, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Lee WY. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. *PLoS One* 2012;7:e46819.
14. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, Lee EH, Woo EJ, Kim NH, Shin H, Ryu S. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol* 2013;59:351-7.
15. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63:1229-37.
16. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:32-42.
17. Yu TY, Wang CY. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J Diabetes Investig* 2017. doi: 10.1111/jdi.12665. [Epub ahead of print]
18. Bae JC, Cho YK, Lee WY, Seo HI, Rhee EJ, Park SE, Park CY, Oh KW, Sung KC, Kim BI. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2389-95.
19. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care* 2011;34:727-9.
20. Chon CW, Kim BS, Cho YK, Sung KC, Bae JC, Kim TW, Won HS, Joo KJ. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on the development of type 2 diabetes in nonobese, nondiabetic Korean men. *Gut Liver* 2012;6:368-73.
21. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, Park SE, Park CY, Cho YK, Oh KW, Park SW, Lee WY. 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;44:115-20.
22. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861-8.
23. Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:427-34.
24. Lee MK, Rhee EJ, Kim MC, Moon BS, Lee JI, Song YS, Han EN, Lee HS, Son Y, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Metabolic health is more important than obesity in the development of nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year retrospective study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:522-30.
25. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, Pastor-Barriuso R, Ahn J, Kim CW, Rampal S, Cainzos-Achirica M, Zhao D, Chung EC, Shin H, Guallar E, Ryu S. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1133-40.
26. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Ahn J, Chung EC, Shin H, Ryu S. Metabolically healthy obesity is associated

- with an increased risk of diabetes independently of nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* (Silver Spring) 2016;24:1996-2003.
27. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190-200.
28. Kim BJ, Kim NH, Kim BS, Kang JH. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. *Cardiology* 2012;123:54-61.
29. Sung KC, Cha SC, Sung JW, So MS, Byrne CD. Metabolically healthy obese subjects are at risk of fatty liver but not of pre-clinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:256-62.
30. Lee MK, Park HJ, Jeon WS, Park SE, Park CY, Lee WY, Oh KW, Park SW, Rhee EJ. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:88.
31. Lee JI, Kim MC, Moon BS, Song YS, Han EN, Lee HS, Son Y, Kim J, Han EJ, Park HJ, Park SE, Park CY, Lee WY, Oh KW, Park SW, Rhee EJ. The relationship between 10-year cardiovascular risk calculated using the pooled cohort equation and the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2016;31:86-92.
32. Kim BJ, Cheong ES, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: from the CAESAR study. *J Clin Lipidol* 2016;10:619-26.e1.
33. Ryu S, Suh BS, Chang Y, Kwon MJ, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Kim BK, Kim YJ, Choi Y, Ahn J, Cho YK, Kim KH, Ahn Y, Park HY, Chung EC, Shin H, Cho J. Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;190:65-70.
34. Ryu S, Chang Y, Choi Y, Kwon MJ, Kim CW, Yun KE, Jung HS, Kim BK, Kim YJ, Ahn J, Cho YK, Kim KH, Chung EC, Shin H, Cho J. Age at menarche and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;62:1164-70.
35. Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, Kang MI, Park SW, Kim SW, Oh KW. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J* 2013;60:743-52.