

# 2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인

*KASL Clinical Practice Guideline  
for the Management of Metabolic  
Dysfunction-associated Steatotic  
Liver Disease*



대한간학회



# CONTENTS

- 05 서론
- 12 명명법
- 17 정의 및 진단
- 24 역학
- 27 임상양상 및 예후
- 41 지방간염 약제 치료
- 52 소아청소년
- 58 요약 및 권고사항
- 60 참고문헌
- 75 별첨



## 2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인

*KASL Clinical Practice Guideline for the Management of Metabolic  
Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease*

### 표 목록

표 1. GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system	9
표 2. NAFLD, MAFLD, MASLD의 비교	22
표 3. 3상 임상시험 진행 중인 대사이상지방간염 치료 약제	49
표 4. 소아청소년 대사이상지방간질환의 심장대사 위험인자 기준	54

### 그림 목록

그림 1. 지방간질환의 변천사 및 명명법	16
그림 2. 대사이상지방간질환의 진단 알고리즘	20
그림 3. 대사이상지방간질환의 임상양상 및 예후	28
그림 4. 대사이상지방간질환에서 주로 발생하는 간외 암종	33
그림 5. 선택적 thyroid hormone receptor- $\beta$ agonist의 간내 작용 기전	46
그림 6. 소아청소년에서 지방간질환 및 하위범주	54



# 서론

The Korean Association for the Study of the Liver

## 개정 취지

과도한 음주 없이 간내 지방 축적이 발생하는 질환을 비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)으로 정의해왔다. 근래에 비알코올 지방간질환에 대한 새로운 개념의 질환이 소개되었다. ‘비알코올(nonalcoholic)’이라는 용어가 처음 질환이 소개될 때의 배제적인 질환이라는 특징과 달리 현재는 비만, 인슐린저항성, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 ‘대사이상(metabolic dysfunction)’과 관련성이 깊다는 것이 확립되었다. 따라서, 최근 최소 하나 이상의 대사이상이 동반된 지방간질환으로 대사이상지방간질환(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)이 서구에서 소개되면서 질병의 인식 변화가 이루어지고 있다.

대사이상지방간질환에 대한 정확한 개념 및 전통적으로 사용해 오던 비알코올 지방간질환과의 유사점 및 차이점을 정리하고 발표할 필요성이 제기되었다. 또한, 최근 대사이상지방간염(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)에 대한 새로운 치료 약제로 경구 thyroid hormone receptor-beta (THR- $\beta$ ) agonist인 resmetirom이 3상 임상시험의 성공을 통해 미국에서 2024년 3월 최초로 승인을 받게 되었다. 따라서, resmetirom의 임상적 근거와 사용에

대한 지식의 공유가 필요한 상황이다. 따라서, 본 가이드라인에서는 새로 정립된 대사이상지방간질환의 개념 및 임상 특징을 살펴보고 또한 대사이상지방간염의 새로운 치료제에 대한 임상 적용 및 전망에 대해 기술하기로 하였다. 이 가이드라인에서는 이제까지 발표된 국내외 연구를 체계적으로 검토하여 가능한 한 근거에 기반하고 국내 실정을 반영한 지침을 마련하고자 하였으며, 비알코올 지방간질환의 진료에 대한 전면 개정을 단행하였던 2021년 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인과 달리 본 가이드라인은 업데이트된 의학정보와 최신 지견의 반영이 필요한 주요 11개 임상적 주제에 대하여 진료 권고안을 수정 보완하는 부분 개정의 방식을 취하였다. 이번 개정안은 새로운 개념의 지방간질환인 대사이상지방간질환의 한글 명칭, 정의, 진단, 임상양상 및 예후에 대하여 다루었고 지방간염의 약제 치료에 대하여 업데이트된 내용을 다루었다. 소아청소년 분야도 대사이상지방간질환의 정의와 진단 위주로 기술하였다. 본 가이드라인은 ‘2021년 대한간학회 비알코올지방간질환 진료 가이드라인’을 계승한 것으로 본 가이드라인의 활용에 있어 이번 개정에 포함되지 않은 항목(유전 요인을 포함한 위험 인자, 진단 방법, 간세포암 감시, 간세포암 예방, 생활습관 교정, 수술적 치료 등)에 대한 권고사항은 ‘2021년 대한간학회 비알코올지방간질환 진료 가이드라인’을 참조하도록 한다.

이 가이드라인은 대사이상지방간질환의 진료, 연구, 교육에 실질적인 참고가 되도록 현재까지의 의학적 증거들을 수집하고 전문가들이 검토한 후 정리한 것으로 절대적인 표준 진료지침은 아니다. 개별 환자에서 최선의 진료는 여러 여건에 따라 달라질 수 있다. 관련 연구가 부족하지만, 임상적으로 중요한 문제에 대해서는 전문가들의 합의된 의견을 제시하고자 하였다. 추후 새로운 연구 결과에 기반한 의학적 근거들이 축적되면 이 가이드라인은 개정될 수 있으며, 지속적인 보완 및 수정이 필요할 것이다. 이 가이드라인은 허락 없이 수정, 변형하거나 무단 전제될 수 없다.

## 대상 집단

본 가이드라인은 성인 및 소아청소년 대사이상지방간질환 환자를 대상으로 하였다.

## 독자층

본 가이드라인은 대사이상지방간질환 환자를 진단하고 치료하는 의료진에게 진료 시 의사결정에 유용한 임상 정보를 체계적으로 제공하여 대사이상지방간질환에 대한 인식을 높이고, 궁극적으로 환자의 합병증 이환율과 사망률을 감소시키며 삶의 질을 향상하고자 하였다. 또한 수련 과정 중인 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게 구체적이고 실질적인 정보를 제공하고자 하였다.

## 개정위원 및 개정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 대사이상지방간질환 가이드라인 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 13인 및 소아청소년과 소화기 분야 전문의 1인으로 구성되었으며(별첨 1) 모든 경비는 대한간학회가 지원하였고, 경비 지원과 관련하여 가이드라인 내용의 독립성에 영향을 미치지 않았다. 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집과 분석, 원고 작성을 담당하였다. 가이드라인 개정 경과는 별첨 2와 같고, 각 위원의 이해관계 상충 보고는 별첨 3과 같다.

## 근거 수집을 위한 문헌 검색 및 근거 선택의 기준

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 개정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed, KMBASE, RISS, KISS 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘nonalcoholic fatty liver disease’ (NALFD), ‘metabolic dysfunction-associated fatty liver disease’ (MAFLD), ‘metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease’ (MASLD) 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

## 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 체계의 정의를 바탕으로 수정 적용하여 분류하였다 (표 1).<sup>1-3</sup> 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다.<sup>2</sup> 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다. 권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계를 바탕으로 수정 적용하여 제시하였다. 각 근거 연구의 근거 수준 외에도 연구 결과의 임상적 파급 효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 1) 강한 권고(strong recommendation), 2) 약한



권고(weak recommendation)로 구분하였다.<sup>4</sup> 강한 권고는 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 환자 수용성, 위해 발생 가능성 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고는 그 근거가 다소 약하거나, 바람직한 효과 정도 크기가 다양하거나, 중재의 득실 차가 적거나, 환자의 수용성 정도가 다양하나 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에게서 시행해도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치와 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

**표 1.** GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system

Criteria		
Quality of Evidence		
High quality (A)	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Randomized trials without important limitations
Moderate quality (B)	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Randomized trials with important limitations or observational studies with special strengths
Low quality (C)	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.	Observational studies without special strengths or important limitations
Strength of Recommendation		
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.	
Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption.	

## 세부 주제 목록

개정위원회에서는 대사이상지방간질환 가이드라인 개정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하고 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 지방간질환의 변천사는?
2. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease의 한글 명칭은?
3. 대사이상지방간질환의 정의 및 진단 기준은?
4. 대사이상지방간질환의 유병률 및 발생률은?
5. 대사이상지방간질환 환자에서 심혈관 질환의 위험은?
6. 대사이상지방간질환 환자에서 간세포암종의 위험은?
7. 대사이상지방간질환 환자에서 간외 암종의 위험은?
8. 대사이상지방간질환 환자에서 간섬유화 및 간경변증의 위험은?
9. 대사이상지방간질환 환자에서 전체사망률 및 간관련사망률은?
10. 대사이상지방간염 환자에서 사용할 수 있는 약제는?
11. 소아청소년에서 대사이상지방간질환의 정의 및 진단 기준은?

## 의학용어 사용 원칙

본 가이드라인에 사용한 의학용어는 대한의사협회 의학용어집 제6판을 기반으로 기술하였다(<https://term.kma.org/rull/list.asp>). 대한의사협회 의학용어집에 등록되어 있지 않은 용어에 대해서는 2021년 대한간학회 비알코올지방간질환 진료 가이드라인을 참고하여 작성하였다.

## 내외부 검토 및 승인 과정

각 위원이 작성한 원고 및 권고안은 개정위원회에서 수차례 회의를 통해 내용의 충실성 및 근거의 타당성을 검토하였으며, AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 이후 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 9명으로 구성된 델파이 위원회(별첨 1)에서 제시한 검토 의견에 따라 수정 보완한 후(별첨 4), 6명으로 구성된 자문위원회(별첨 1) 및 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 검토하고 재차 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

## 가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인은 2025년 5월 29일 대한간학회 춘계학술대회(The Liver Week 2025)에서 공표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<http://www.kasl.org>)를 통하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재되었다. 향후 새로운 의학적인 근거가 축적되어 우리나라 국민의 건강 증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 개정할 계획이다.

## 명명법

The Korean Association for the Study of the Liver

### 변천사

#### 초기 지방간 시기

지방간은 다양한 원인에 의하여 간세포에 지방이 축적되는(fat accumulation) 현상을 의미한다. 지방간이라는 용어는 1836년에 처음 등장하였으며, 영국의 Addison이 과도하게 음주하는 환자의 간에 지방이 축적된 현상을 보고하면서 이를 명명하였다.<sup>5</sup> 1857년에 Budd는 지방간의 발생은 낮은 신체활동량 및 과도한 지방 섭취와 관련이 있음을 발표하였다. 이러한 환자에서 간비대가 관찰되고 간세포에 지방이 축적되어 있으나 이로 인한 특이적인 증상은 없다는 것을 보고하였다.<sup>6</sup> 이후에 여러 연구에서 비만이나 당뇨병이 지방간의 발생과 관련이 깊다고 알려지게 되었다.<sup>7,8</sup>

#### 비알코올지방간질환 시기

1979년에 미국 임상 의사인 Adler와 Schaffner가 음주는 하지 않지만, 당뇨병 및 비만과 관련이 있으면서, 간내 염증과 섬유화를 동반하는 지방간질환을 ‘fatty liver hepatitis’로 보고하였다.<sup>9</sup> 이후 1980년에 Ludwig 등이 음주를 하지 않지만 조직학적으로 간내 염증과 다양한 정도의 섬유화를 동반한 지방간을 ‘비알코올지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)’으로 명명하였다.<sup>10</sup>

조직학적 특징으로는 지방 축적과 함께, 소엽간염(lobular hepatitis), 염증침윤(inflammatory infiltrates), 맬로리소체(Mallory body) 등이 관찰되었고, 다양한 중증도의 간섬유화를 보여주었으며, 지방간염에 의하여 간경변증까지 진행할 수 있는 것이 보고되었다.<sup>11</sup> ‘비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)’이라는 용어는 1986년에 Schaffner와 Thaler의 종설에서 처음으로 사용되어,<sup>12</sup> 단순 지방간부터 지방간염 및 간경변증까지 넓은 범위를 아우르는 용어로서 수십 년간 사용하였다.

### 새로운 지방간 용어의 필요성 및 개발

비알코올지방간질환이라는 용어가 제안된 이후 질병의 원인과 기전에 대한 지식과 정보가 축적되면서 비만, 인슐린저항성, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 ‘대사이상(metabolic dysfunction)’이 질병의 발생과 깊은 관련이 있음이 확립되었다. 하지만 비알코올지방간질환은 배제 진단명으로서 병의 원인을 정확하게 반영하지 못하였고, 진단명에 ‘비(非)’라는 용어를 포함하여 문제를 경시할 수 있다는 지적이 있었다.<sup>13</sup> 또한, 다른 만성질환이 있다고 하더라도 대사이상에 의하여 지방간이 발생하거나 악화될 수 있다는 점이 간과되었다. 이러한 문제점을 개선하기 위하여 Eslam 등은 2020년에 ‘Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)’라는 용어를 제시하였다.<sup>14</sup> 하지만 MAFLD는 다른 원인의 만성간질환 및 알코올간질환 환자들을 포함하게 되어 질환 고유의 바이오마커 개발이 어렵고, 지방간염(steatohepatitis)의 개념을 포함하지 않으면서 신약 개발에 대한 영향을 충분히 고려하지 못하였다는 문제가 제기되었다.<sup>15,16</sup> 이러한 문제점을 개선하고 질병 발생의 핵심 기전인 대사이상을 질환명에 포함하기 위하여 새로운 개념의 지방간질환에 대한 논의가 이루어졌다. 2023년 미국간학회, 유럽간학회 등의 다국적 간학회 멤버가 주축이 되어 지방간질환의 새로운 용어를 찾기 위해 논의하였으며, 전

세계 총 56개국 236명의 전문가를 패널로 하여 온라인 설문과 하이브리드 회의를 거친 델파이기법을 활용하여 ‘Steatotic Liver Disease (SLD)’ 및 그 하위 유형으로서 ‘Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)’ 라는 용어의 사용에 대한 제안과 합의가 이루어졌다.<sup>17,18</sup>

## 한글 명칭

앞서 살펴본 지방간질환의 새로운 개념 도입으로 이에 대한 영문 명명법의 변천이 있었다. 이에 따라 새로운 개념의 지방간질환의 한글 용어에 대한 명명법의 정립이 필요하게 되었다.

### 비알코올지방간질환의 한글 용어

과도한 음주 섭취가 없어도 지방 축적이 발생할 수 있어 이러한 질환을 비알코올 지방간질환으로 정의하고 지난 수십 년 동안 해당 용어를 사용해 왔다. 비알코올 지방간질환은 기본적으로 조직검사 소견에 기반하여 정립된 질환으로 단순히 간내지방만 축적되는 비알코올지방간(nonalcoholic fatty liver, NAFL)과 지방 축적을 넘어 간소염염증 및 간세포괴사변성이 발생하는 비알코올지방간염으로 정의된다. 비알코올지방간염의 발생은 간섬유화와 간경변증을 초래할 수 있으며, 이는 간세포암종 및 간경변증의 합병증 발생으로 이어질 수 있다. 이와 같은 비알코올지방간질환의 질병 범위에 대해 상기의 한글 명칭이 현재까지 통용되어 왔다.

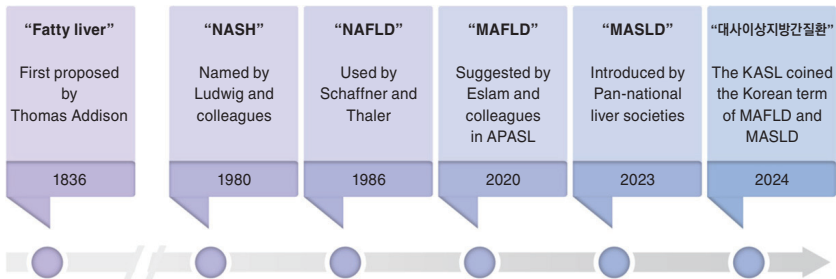
### 대사이상지방간질환의 한글 용어 정립

새로운 지방간질환 명칭의 제안에 따라 적절한 한글 명칭에 대한 논의가 필요하게 되었다. 미국간학회와 유럽간학회는 ‘fatty’ 대신에 ‘steatotic’의 용어

사용을 제안하였지만<sup>17,18</sup> 두 용어 모두 한글로는 ‘지방’(脂肪)이라는 동일한 용어로 번역되고 있다. 2023년 12월에 대한간학회는 국제적으로 통일되고 정확한 명명의 중요성을 인식하여 ‘지방간질환 질환명 개정위원회’의 구성을 승인하였다. 2024년 2월에 대한간학회 산하 ‘지방간질환 질환명 개정위원회’가 출범하여 지방간질환에 대한 새로운 용어를 정립하고 이를 한글로 개정하기 위한 작업을 시작하였다.<sup>19</sup> 개정위원회는 대한민국의 주요 간전문가 8인으로 구성되어 지방간질환의 본질을 정확하게 반영하면서 환자의 질병에 대한 이해를 향상시키는 용어를 개정하는 것을 목표로 하였다. 이를 위해 개정위원회는 먼저 대한간학회 회원들의 의견을 수렴하는 설문조사를 실시하였다. 설문조사 결과 ‘fatty liver disease’와 ‘steatotic liver disease’의 한글 용어는 동일하게 ‘지방간질환’으로 명명하는 것으로 가장 많은 응답을 보여주었다. ‘MAFLD’ 및 ‘MASLD’에 대한 두 질환의 한글 명칭의 경우 동일하게 ‘대사이상지방간질환’ 또는 ‘대사이상관련지방간질환’으로 명명하는 것으로 응답하였다.<sup>19</sup> 따라서, 여러 차례의 광범위한 논의와 설문조사 결과 등을 고려하여 개정위원회는 비록 영문 명칭은 서로 다르지만 ‘steatotic liver disease (SLD)’의 한글 명칭을 기존의 ‘fatty liver disease (FLD)’와 동일하게 ‘지방간질환’으로 명명하기로 결정하였다. 이에 따라 자연스럽게 ‘metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)’와 ‘metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)’의 두 가지 질환의 한글 명칭도 동일하게 명명하기로 하였다. 개정위원회는 상기 내용을 고려하여 ‘대사이상지방간질환’이 가장 적절한 한글 용어로 판단하였다. 영문 그대로라면 ‘관련’이라는 표현이 들어가야 하나 지방간질환 질환명 개정위원회는 ‘대사이상지방간질환’이나 ‘대사이상관련지방간질환’이 갖는 의학적 의미는 동일하다고 판단하였고 전자가 의학적으로 소통하거나 환자에게 설명하기 쉬운 측면이 있어 ‘대사이상지방간질환’이 적절하다고 결정하였다.<sup>19</sup> 또한, 이 질환의 경우 국내에 약 25-30%로 매우 흔한 질환으로 질환명이 긴 것보다는

다소 간결한 것이 적용하기에 용이하다고 판단하였다. 마지막으로 지방간질환 질환명 개정위원회는 영문 명칭으로는 MAFLD나 MASLD로 축약할 수 있어 비교적 쉽게 소통할 수 있으나 한글로는 약어가 없어 보다 간결한 형태인 ‘대사이상지방간질환’이 보다 적합한 한글 용어로 판단하였다(그림 1).

MAFLD와 MASLD의 한글 용어가 ‘대사이상지방간질환’으로 동일하나 두 질환명을 동일하게 기술할 경우 독자에게 혼동을 줄 수 있다. 따라서, 본 가이드라인에서는 불가피하게 MAFLD의 경우 한글 명칭 없이 ‘MAFLD’ 영문 용어 단독으로 표기하고 MASLD의 경우 ‘대사이상지방간질환(MASLD)’으로 한글 용어와 영문 용어를 동시에 사용하였다.



**그림 1.** 지방간질환의 변천사 및 명명법

\*Abbreviations: NASH, nonalcoholic steatohepatitis; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; KASL, the Korean Association for the Study of the Liver.

### 요약

- 비알코올지방간질환의 병태생리학적 기전인 대사이상을 보다 강조하기 위하여 최근 새로운 개념의 지방간질환인 metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)을 도입하게 되었다.
- Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)의 한글 명칭은 ‘대사이상지방간질환’이다.



## 정의 및 진단

The Korean Association for the Study of the Liver

### 비알코올지방간질환

비알코올지방간질환은 유의한 음주, 약인성, 바이러스간염 등과 같은 이차적 원인에 의한 간질환이 없으면서 병리학적, 영상학적 또는 생화학적 검사에서 간내 지방 축적 소견이 있는 질환으로 정의한다.<sup>20</sup> 비알코올지방간질환은 비알코올지방간, 비알코올지방간염, 비알코올지방간질환관련간경변증(NAFLD-related cirrhosis)을 포괄하는 진단명이다. 유의한 음주의 상한선은 하루 10~40 g (순 알코올량)으로 연구마다 다양하게 정의되어 사용되었기 때문에 명확한 기준을 제시하기 어렵지만, '2021년 대한간학회 비알코올지방간질환 진료 가이드라인'에서는 유의한 음주를 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g 이상인 경우로 정의하였다.<sup>21</sup> 비알코올지방간질환의 진단을 위해서는 유의한 음주를 포함한 기타 만성 간질환의 배제가 필요하다.

### MAFLD

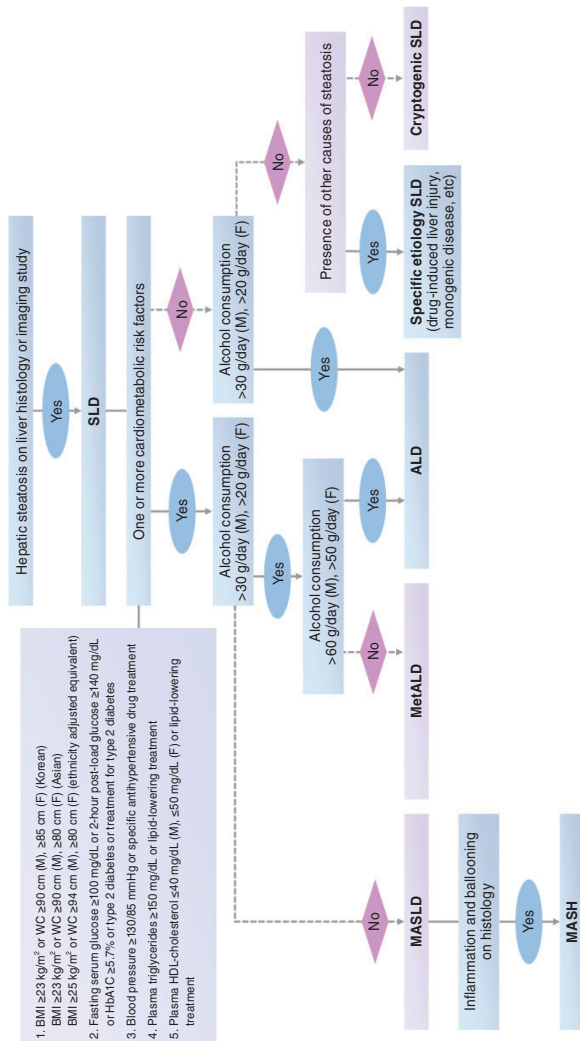
2020년 제안된 MAFLD는 병리학적, 영상학적 또는 생화학적 검사에서 간내 지방 축적이 확인되고 과체중/비만(체질량지수  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  [아시아],  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  [서구]),

2형당뇨병, 또는 대사이상이 있는 경우 진단할 수 있다. 비알코올지방간질환과 달리, MAFLD의 진단에는 유의한 음주의 배제가 필요하지 않으며, 다른 만성간질환의 동반 여부와 무관하다. 또한, 지방간염 또는 지방간의 이분법적 분류보다는 MAFLD의 질병 과정을 활동 등급(grade)과 섬유화 단계(fibrosis)로 설명하는 것이 더 적절하다고 제안하였다.<sup>14,22</sup> MAFLD는 제정 당시 환자 단체와 같은 다양한 이해관계자들의 의견이 반영되지 않은 점, 여전히 'fatty'라는 용어를 사용하는 점, 대사이상 위험인자에 실제 진료 시 활용 빈도가 높지 않은 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)와 high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)을 진단 기준에 포함하는 점, 지방간염의 개념을 포함하지 않아 기존의 비알코올지방간염 치료제에 대한 임상 연구 결과를 동일하게 적용하기 어려운 점 등이 제한점으로 대두되었다.

## 대사이상지방간질환(MASLD)

가장 최근 제안된 대사이상지방간질환(MASLD)은 최소 하나의 심장대사(cardiometabolic) 위험인자가 존재하는 상태에서 간내 지방 축적이 존재하는 것으로 정의한다.<sup>17,18</sup> 심장대사 위험인자는 다음의 5가지 중 1가지 이상 가지고 있는 경우 해당한다: (1) 체질량지수:  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  (한국),  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  (아시아),  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (서구) 또는 허리둘레  $\geq 90 \text{ cm}$  (남)  $\geq 85 \text{ cm}$  (여) (한국),  $\geq 94 \text{ cm}$  (남)  $\geq 80 \text{ cm}$  (여) (세계보건기구의 유럽인 기준),<sup>23,24</sup> (2) 공복혈당  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  또는 식후 2시간 혈당  $\geq 140 \text{ mg/dL}$  또는 당화혈색소  $\geq 5.7 \%$  또는 2형당뇨병 진단 또는 약물복용, 3) 혈압  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  또는 약물복용, 4) 중성지방  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  또는 약물복용, 5) 고밀도지단백질콜레스테롤  $\leq 40 \text{ mg/dL}$  (남),  $\leq 50 \text{ mg/dL}$  (여) 또는 약물복용.<sup>25</sup> 세계보건기구는 아시아-태평양 지역에서 복부비만의 기준을

남성 허리둘레  $\geq 90$  cm, 여성  $\geq 80$  cm로 제시하고 있으나, 대한민국 성인의 평균 허리둘레를 고려하여 국내에서는 남성  $\geq 90$  cm, 여성  $\geq 85$  cm를 복부비만 기준으로 사용하고 있다. 국가별 및 인종별로 복부비만 진단 기준이 상이하기 때문에, 이러한 차이를 고려하여 적절히 적용할 필요가 있다.<sup>24,26</sup> 대사이상지방간질환(MASLD)이라는 용어는 다양한 질병 상태를 포괄하며, 여기에는 대사이상지방간(metabolic dysfunction-associated steatotic liver, MASL), 대사이상지방간염(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 및 간경변증이 포함된다. 대사이상지방간질환(MASLD)은 새롭게 제안된 지방간질환(SLD)의 하나의 아형(subtype)에 해당하는데, 대사이상지방간질환(MASLD) 이외에도 중등도의 알코올 섭취(남성 30-60 g/일, 여성 20-50 g/일)가 있는 지방간질환(MASLD with increased alcohol consumption, MetALD), 과도한 알코올 섭취가 있는 알코올간질환(alcohol-related Liver Disease, ALD), 약물유발 또는 단일 유전자질환처럼 특정 원인이 있는 지방간질환(specific etiology SLD) 및 원인 불명의 지방간질환(cryptogenic SLD)이 포함된다(그림 2).<sup>17</sup> 대사이상지방간질환(MASLD), MetALD, 과도한 알코올 섭취가 있는 알코올간질환(ALD)을 구분할 때 단지 음주량뿐 아니라 폭음 여부, 음주 기간도 고려하는 것이 필요하다. 음주에 대한 기준을 적용할 때 최근 음주력에는 과거 음주력에 대한 정확한 반영이 어렵기 때문에 보다 자세한 조사가 중요하다. 그러나 대사이상지방간질환(MASLD), MetALD, 과도한 알코올 섭취가 있는 알코올간질환(ALD)을 구분하는 데 폭음과 정확한 음주 기간에 대한 근거가 아직까지 부족하다. 이에 대한 보다 많은 의학적 근거와 합의가 필요하다. 대사이상지방간질환(MASLD)를 포함하여 지방간질환(SLD)의 두 가지 아형이 동시에 존재하는 경우에는 combination etiology로 정의할 수 있다.



## 그림 2. 대사이상지반가진화의 진단 알고리즘

Specific etiology of SLD includes drug-induced liver injury (e.g., corticosteroids, tamoxifen, amiodarone, irinotecan, methotrexate, lomitapide, valproate, and 5-fluorouracil), monogenic diseases (e.g., lysosomal acid lipase deficiency, Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, and inborn errors of metabolism), and other conditions such as HCV genotype 3 infection, malnutrition, celiac disease, HIV, and environmental exposure to agents associated with steatosis (e.g., hydrocarbon inhalation).

\*Abbreviations: BMI, body mass index; M, male; F, female; WC, waist circumference; SLD, steatotic liver disease; MASLD, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease; MetALD, MASLD with increased alcohol consumption; ALD, alcohol–related liver disease; MASH, metabolic dysfunction–associated steatohepatitis.

## 질환별 정의 및 진단 기준 비교

비알코올지방간질환, MAFLD, 대사이상지방간질환(MASLD) 정의는 용어, 지방간의 진단법, 음주량, 진단 기준에 차이가 있다(표 2). 비알코올지방간질환은 ‘nonalcoholic’과 ‘fatty’라는 용어를 포함하며, 혈액, 영상 또는 조직학적 검사로 지방간을 진단한다. 또한, 유의한 알코올 섭취가 없어야 하며(남성은 하루 30 g, 여성은 하루 20 g 미만), 심장대사 위험인자가 진단에 포함되지 않고, 다른 만성간질환 및 지방간질환의 원인은 배제하여 진단이 가능하다.

반면, MAFLD는 ‘nonalcoholic’ 용어를 제외하고 ‘metabolic dysfunction’을 강조한다. 혈액(fatty liver index [FLI], hepatic steatosis index 등)<sup>27,28</sup> 또는 영상 또는 조직학적 검사에서 지방간이 확인되고 과체중/비만 또는 2형당뇨병 또는 2개 이상의 대사이상 위험인자가 있을 때 진단할 수 있다. 알코올 섭취 기준이 없으며, 만성간질환이나 지방간질환의 다른 원인을 배제하지 않는다는 점에서 비알코올지방간질환 및 대사이상지방간질환(MASLD)과 차이점이 있으며, 대사이상 위험인자에 HOMA-IR과 hs-CRP가 포함된다는 점에서 대사이상지방간질환(MASLD)과 차이점이 있다.

대사이상지방간질환(MASLD)은 ‘metabolic dysfunction’을 강조하지만 ‘fatty’ 대신 ‘steatotic’ 용어를 사용하는 점에서 MAFLD와 차이가 있다. 대사이상지방간질환(MASLD)은 영상 또는 조직학적 진단으로 이루어지며, 한 개 이상의 심장대사 위험인자가 있을 때 진단할 수 있다. 유의한 알코올 섭취가 없어야 하고(남성 30 g/일, 여성 20 g/일 미만), 다른 지방간질환의 원인이 배제되어야 한다는 점에서 MAFLD와 차이가 있다.

비알코올지방간질환 환자를 대상으로 이루어진 연구 결과들이 대사이상지방간질환

**표 2. NAFLD, MAFLD, MASLD의 비교**

	NAFLD	MAFLD	MASLD
Term	Includes "nonalcoholic", "fatty"	Excludes "nonalcoholic", emphasizes "metabolic dysfunction"	Replaces "fatty" to "steatotic", emphasizes "metabolic dysfunction"
Diagnosis of hepatic steatosis	Imaging studies or blood biomarkers or liver histology	Imaging studies or blood biomarkers or liver histology	Imaging studies or liver histology
Steatohepatitis	NASH	-	MASH
Amount of alcohol consumption	<30 g/day (M), <20 g/day (F)	Regardless of alcohol consumption	<30 g/day (M), <20 g/day (F)
Criteria for metabolic dysfunction	None	Overweight or obesity, Type 2 diabetes, or presence of ≥2 metabolic risk abnormalities	Presence of any of the cardiometabolic criteria
Inclusion of HOMA-IR, hs-CRP for metabolic risk factors	No	Yes	No
Other cause of steatosis	Exclusion	Inclusion	Exclusion

\*Abbreviations: NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; M, male; F, female; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein

(MASLD) 환자에게도 그대로 적용될 수 있는지에 대한 의구심이 제기될 수 있다. 프랑스에서 간 조직검사로 진단된 2,187명의 비알코올지방간질환 코호트를 대상으로 비알코올지방간질환 및 대사이상지방간질환(MASLD)의 진단 기준을 각각 적용하였다. 두 진단 기준 간에 98.4%의 일치율을 보였고, 1.6%만이 대사이상지방간질환(MASLD) 기준을 충족하지 않았다.<sup>29</sup> 스웨덴의 1,333명으로 이루어진 비알코올지방간질환 코호트를 분석하였을 때, 99.7%에서 대사이상지방간질환(MASLD) 기준을 만족하였으며, 전체생존율과 간관련 합병증에서 두 군 간에 유사한 경향을 보였다.<sup>30</sup> 미국의 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 데이터를 분석한 결과, 대사이상지방간질환(MASLD) 유병률은 31.3%였으며, 비알코올지방간질환과 대사이상지방간질환(MASLD)의 일치율은 99%로 나타났다.<sup>31</sup> 국내 연구에서는 5개의 건강 검진센터에서 Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF)를 시행한 2,535명의 대상자를 분석하였을 때, 992명(39.1%)이 지방간질환(SLD)으로 진단되었고, 745명(29.4%)이 대사이상지방간질환(MASLD), 735명(29.0%)이 비알코올지방간질환으로 진단되었다. 대사이상지방간질환(MASLD)이 있는 환자의 94.5% (704/745명)가 비알코올지방간질환으로 분류되었다. 비알코올지방간질환 환자의 95.8% (704/735명)가 대사이상지방간질환(MASLD)으로 분류되었고, 일치하지 않은 31명의 환자는 모두 원인 불명의 지방간질환(cryptogenic SLD)으로 확인되었다.<sup>32</sup>

### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD)은 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있으면서 유의한 알코올 섭취가 없는 경우 진단한다.
- 대사이상지방간질환(MASLD)의 진단 기준을 적용한 환자군은 비알코올지방간질환 (NAFLD) 환자군과 95% 이상의 높은 일치율을 보인다.

# 역학

The Korean Association for the Study of the Liver

## 유병률

국내에서 복부초음파검사로 진단된 비알코올지방간질환의 유병률은 2009년 건강검진 수진자 141,610명을 대상으로 하였을 때 25.2%로 보고되었다.<sup>33</sup> 국내 61건의 연구를 포함하는 체계적 문헌 고찰에서는 한국인 837,897명에서 비알코올지방간질환의 유병률이 30.3%였고, 남성에서 41.1%, 여성에서 20.3%로 나타났다.<sup>34</sup> 1999년부터 2019년까지 출판된 237건의 아시아권 연구를 분석한 메타분석에서, 복부초음파 검사로 진단한 비알코올지방간질환의 우리나라 유병률은 32.9%로 보고되었으며,<sup>35</sup> 전 세계를 대상으로 한 메타분석에서는 유병률이 34.6%로 확인되었다.<sup>36</sup> 우리나라, 아시아 그리고 전 세계적으로 비알코올지방간질환의 유병률은 대체적으로 비슷하였다. 순간탄성영상검사(transient elastography)를 이용하여 Controlled Attenuation Parameter (CAP) 점수가 250 dB/m 이상을 지방간으로 정의한 경우, 비알코올지방간질환의 유병률은 42.9%였으며,<sup>37</sup> 국내 생체 간 공여자의 조직검사를 이용한 연구에서는 유병률이 51.4%였다.<sup>38</sup> MAFLD의 경우, 국내 13개 기관의 건강검진 수진자 6,775명에서 복부초음파검사로 진단한 유병률은 33.9%였다.<sup>39</sup> 건강검진 수진자를 대상으로 지방간을 FLI 30 이상으로 정의한 경우 MAFLD의 유병률은 37.3%였다.<sup>40</sup>



대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률은 연구 대상, 정의, 진단 방법에 따라 다양하게 보고되고 있다. 복부초음파검사로 진단한 대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률은 국내 건강검진 수진자 7,918명에서 33.5%로 확인되었다.<sup>41</sup> 국내 5개 기관 2,535명 건강검진 수진자에서 MRI-PDFF 검사 기준 간내 지방 5% 이상으로 지방간을 정의한 경우, 대사이상지방간질환(MASLD) 유병률은 29.5%로 확인되었고, 동일 대상자에서 비알코올지방간질환 유병률은 29.1%로 확인되었다.<sup>32</sup> 국내 단일 검진기관에서 844명을 대상으로 MRI-PDFF 검사 기준 간내 지방 5% 이상으로 지방간을 정의한 경우, 대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률은 25.2%로 확인되었으며, 동일 대상자에서 MAFLD의 유병률은 29.5%, 비알코올지방간질환의 유병률은 25.9%로 각각 확인되었다.<sup>42</sup> 2009년 건강검진 수진자 9,775,066명을 대상으로 지방간을 fatty liver index (FLI) 30 이상으로 정의한 경우, 대사이상 지방간질환(MASLD)의 유병률은 27.5%로 보고되었고, 남성 35.9%, 여성 17.4%였으며, 동일 대상자에서 MAFLD의 유병률은 36.1%, 비알코올지방간질환의 유병률은 27.6%로 확인되었다.<sup>43</sup> 대사이상지방간질환(MASLD)은 일반적으로 남성에서 여성보다 유병률이 높으며, 폐경 후 여성의 경우 그 유병률이 증가한다.<sup>44</sup> 2010년 건강검진 수진자 351,068명을 대상으로 FLI 60 이상을 지방간으로 정의한 국내 연구에서 대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률은 47.2%였고, 안성·안산 코호트 9,497명에서 FLI 30 이상을 지방간으로 정의한 경우 대사이상 지방간질환(MASLD)의 유병률은 38.3%로 보고되었다.<sup>45,46</sup> FLI를 기준으로 지방간을 정의한 경우, 유병률에 다소 차이가 있으며 다소 높게 추정되는 경향이 있다.

## 발생률

한국의 비알코올지방간질환의 발생률은 증가하는 경향을 보인다. 국내에서

2007년 5,237명의 남성을 4년 이상 추적 조사한 연구는 비알코올지방간질환의 발생률을 1,000명당 연간 74.1명으로 보고하고 있고,<sup>47</sup> 건강검진 수진자에서 복부초음파로 진단된 경우는 1,000명당 연간 약 48.2명(범위, 13.4-77.7명)으로 보고되었다.<sup>48-54</sup> 1999년부터 2019년까지 출판된 237건의 아시아권 연구를 분석한 메타분석에서는 한국에서 발생률이 1,000명당 연간 45.1명으로 보고되고 있고,<sup>35</sup> 전 세계 연구를 대상으로 한 메타분석에서는 1,000명당 연간 60.2명으로 보고되었다.<sup>36</sup> 대사이상지방간질환(MASLD)의 발생률에 대한 연구는 아직 매우 부족하며, 향후 정확한 발생률을 조사하기 위한 추가 연구가 필요하고, 아마도 비알코올지방간질환의 발생률과 유사하게 증가하고 있을 것으로 예상된다.

#### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률과 발생률은 비알코올지방간질환과 유사할 것으로 예상된다.

## 임상양상 및 예후

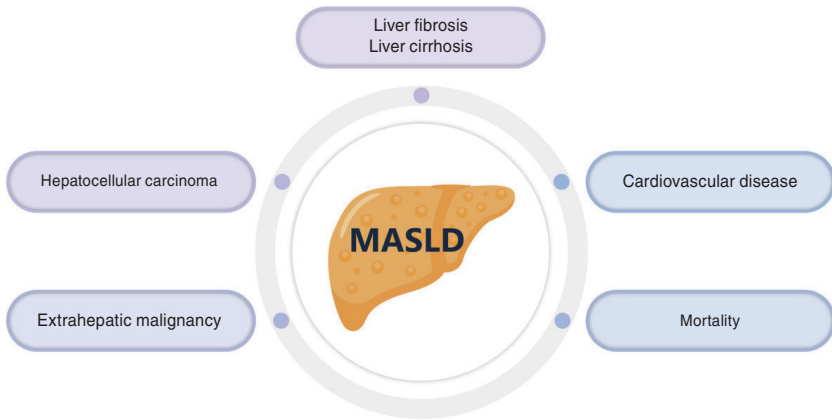
The Korean Association for the Study of the Liver

대사이상지방간질환(MASLD) 환자는 간섬유화 및 간경변증으로의 진행 및 간세포암종의 발생 등 간질환으로 인한 합병증의 발생뿐만 아니라 심혈관질환 및 간외 암종 발생의 위험도 증가하여 사망 위험이 증가한다(그림 3).

### 심혈관질환

최근 새롭게 제안된 대사이상지방간질환(MASLD)은 기존 비알코올지방간질환과 임상 경과 및 사망률 등의 자연 경과에서 차이가 없다는 연구 결과가 있다.<sup>30,55</sup> 이로 인해 기존의 비알코올지방간질환을 대상으로 하는 연구 결과들을 대사이상지방간질환(MASLD)에 적용할 수 있다는 주장이 제기되고 있다.<sup>56</sup> 기존 조직학적 혹은 영상학적으로 비알코올지방간질환을 진단한 코호트 연구에서는 지방간의 진단 방법과 심혈관 질환의 종류, 보정 인자에 따라 약간의 차이는 있지만, 지방간이 없는 대조군에 비해 심혈관 질환의 발생 및 관련 사망률이 증가한다고 보고되고 있다.<sup>57-59</sup>

조직검사를 통해 비알코올지방간질환 환자를 진단하고 13년간 추적 관찰한 스웨덴 연구에 따르면 심혈관질환의 발생률은 1,000명당 연간 24.3명이었고, 그로 인한 사망률은 인구 1,000명당 연간 7.2명이었다. 이 연구에서 나이, 성별, 당뇨병, 비만 등을 보정한 이후에도 심혈관질환으로 인한 사망 위험도는 유의하게 증가하였다



**그림 3.** 대사이상지방간질환의 임상양상 및 예후

\*Abbreviations: MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

(hazard ratio [HR], 1.37; 95% confidence interval [CI], 1.27–1.48).<sup>57</sup> 최근 조직학적 혹은 영상학적으로 진단된 79개의 비알코올지방간질환 연구를 분석한 메타분석에서도 심혈관질환의 발생률이 1,000명당 연간 24.77명으로 보고되어 두 연구 결과가 유사한 수준을 보였고, 그로 인한 사망률은 인구 1,000명당 연간 4.53명으로 보고하였다.<sup>59</sup> 또한 36개의 비알코올지방간질환 연구를 바탕으로 하는 다른 메타분석에서도 심혈관질환 사망 위험도는 유의하게 증가하였다(HR, 1.30; 95% CI, 1.08–1.56).<sup>60</sup>

미국의 국민건강영양조사 자료를 바탕으로, 초음파로 지방간을 정의하여 23년간 관찰한 코호트 연구에서 MAFLD의 경우 나이, 성별 등을 보정한 이후에도 심혈관질환으로 인한 사망률은 유의하게 증가하였다(HR, 1.33; 95% CI, 1.22–1.44).<sup>58</sup> 국내 국민건강보험공단의 국가검진 자료를 활용한 단면 연구를 통해 FLD 30 이상을 기준으로 MAFLD를 정의한 코호트 연구에서는 심혈관질환의 발생률은 인구 1,000명당 3.18명이었으며, 심혈관질환으로 인한 사망률은 인구 1,000명당

0.47명이었다. 이 연구에서도 심혈관질환으로 인한 사망 위험도는 유의하게 증가하였다(HR, 1.46; 95% CI, 1.41-1.52).<sup>40</sup>

국내 국민건강보험공단의 국가검진 결과를 토대로 FLI 30 이상을 기준으로 대사이상지방간질환(MASLD)을 정의하여 12년간 관찰한 연구에서 심혈관질환의 발생률은 인구 1,000명당 연간 3.79명(대조군 1,000명당 연간 2.06명)으로 보고되었다. 이 연구에서 심혈관질환으로 인한 사망률은 인구 1,000명당 연간 0.78명(대조군 1,000명당 연간 0.52명)으로 나타났으며, 사망 위험도 역시 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(HR, 1.13; 95% CI, 1.11-1.15).<sup>43</sup> 국내 국민건강보험공단의 국가검진 결과를 통해 FLI 60 이상을 기준으로 대사이상 지방간질환(MASLD)을 정의하고 9년간 관찰한 다른 연구에서는 심혈관질환 발생률이 인구 1,000명당 연간 8.5명(대조군 1,000명당 연간 6.2명)<sup>45</sup>으로 두 연구 모두 지방간이 없는 대조군에 비해 대사이상지방간질환(MASLD)에서 심혈관질환의 발생률이 더 높았음을 보고하였다. 다만 최근 초음파를 통해 지방간을 정의한 미국 국민건강영양조사를 23년간을 추적 관찰한 연구에서는 나이, 성별 등의 위험인자를 보정하더라도 대사이상지방간질환(MASLD)의 심혈관질환 사망 위험도는 대조군에 비해 유의한 증가를 하지 않았다(HR, 1.11; 95% CI, 0.98-1.27). 반면, 바이러스간염질환과 알코올간질환 등이 포함된 MAFLD의 심혈관질환으로 인한 사망 위험도는 유의하게 증가하였다(HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.27).<sup>61</sup>

비알코올지방간질환에서 심혈관질환 발생 위험을 예측하는 점수 시스템이 검증되어 있었다. 개인의 연령과 성, 총콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 혈압, 당뇨병, 흡연 등을 지표로 하여 10년간 심혈관질환 발생 위험도를 예측할 수 있는 Framingham risk score와 Atherosclerotic CVD risk score가 비알코올 지방간질환에서도 검증되어 사용할 수 있다.<sup>62,63</sup> 유럽에서 개발된 Systematic COronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) model and SCORE2-Older Persons

모델을 이용하여 비알코올지방간질환에서 심혈관질환이 발생하는 10년간 위험을 추정할 수도 있다.<sup>64</sup> 이러한 비알코올지방간질환에 적용되었던 심혈관질환 발생 위험 예측 지표들은 비알코올지방간질환의 환자군과 대사이상지방간질환(MASLD)의 환자 군간에 큰 차이가 없다는 최근 연구 결과를 미루어 볼 때 대사이상지방간(MASLD)에서도 적용이 가능할 것으로 보이나 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 심혈관질환의 발생 위험은 증가하며 이는 사망의 주요 원인이다.

## 간세포암종

간세포암종은 전 세계적으로 암 관련 사망의 세 번째 주요 원인이고 간세포암종의 중요한 원인으로 대사이상지방간질환의 유병률이 계속 증가하고 있어,<sup>65</sup> 새로운 개념의 지방간질환 스펙트럼에 따른 간세포암종의 발생 역학 연구가 필요하다.

비알코올지방간질환 환자의 경우 진행성 간염유화가 동반되지 않는 경우(F0-2)에는 간세포암종 발생률은 매우 낮다.<sup>66</sup> 그러나 비알코올지방간질환 관련 간경변증 환자에서 간세포암종의 발생률이 연간 1.5% 이상이므로, 임상적으로 간경변증이 의심되면 간세포암종 감시검사를 권장한다.<sup>66</sup> 국내 국민건강보험공단의 건강검진 자료를 이용한 연구에서는 MAFLD 환자가 지방간이 없는 경우에 비해 간세포암종 발생률이 더 높았다(각각 1,000명당 연간 0.37명 및 0.24명). 다른 만성간질환의 존재 여부에 따라 층화 분석하였을 때, MAFLD는 다른 만성간질환이 있는

환자에게서는 간세포암종과 연관이 없었으나, 다른 만성간질환이 없는 환자에게서는 MAFLD는 간세포암종의 독립적인 원인이었다(adjusted HR, 1.84; 95% CI, 1.09–3.11).<sup>67</sup>

국내 국민건강보험공단 자료를 이용하여 13년간 추적한 연구에 따르면, 대사이상지방간질환(MASLD)이 없는(non-MASLD) 군에서 0.24%, 대사이상지방간질환(MASLD) 군에서 0.62%의 비율로 간세포암종이 발병하였다. 연령 표준화 5년 누적 간세포암종 발생률은 대사이상지방간질환(MASLD)이 없는 군에서 0.09%, 대사이상지방간질환(MASLD) 군에서 0.18%로 나타났다.<sup>68</sup> 격년으로 건강검진을 시행한 대상자들의 국민건강보험공단 자료를 이용한다면 다른 국내 연구에 따르면 대사이상지방간질환(MASLD)이 없는 군에 비해 지속적으로 대사이상지방간질환(MASLD)이 있는 군은 이후 10여 년간 추적 관찰 시 간세포암종의 발생이 유의하게 높았다(adjusted HR, 2.94; 95% CI, 2.68–3.21).<sup>69</sup> 29,060명의 병원 건강검진 환자 데이터를 이용한 국내 연구에서 대사이상지방간질환(MASLD)의 1,000명당 연간 간세포암종 발생률은 0.18이었다.<sup>70</sup> 대만 연구에서는 지방간질환(SLD) 환자의 총 5,203,878.9인년(person-years)의 추적 관찰 기간 동안 1,392건의 간세포암종이 새로 발생하여, 10만 명당 연간 26.8의 간세포암종 발생률을 보였다. 그중 대사이상지방간질환(MASLD)에서의 간세포암종 발생률은 10만 명당 연간 30.7이었다.<sup>71</sup> 220명의 대사이상지방간질환(MASLD) 관련 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 3.2년의 추적 관찰 기간 동안 40명(18.2%)의 환자에서 간세포암종이 발생하였다.<sup>72</sup>

### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간세포암종의 발생 위험이 증가한다.

## 간외 암종

비알코올지방간질환 환자들은 대조군에 비해 간외 암종의 유병률이 유의하게 높다. 10개의 연구를 메타분석한 결과, 비알코올지방간질환이 있으면 간외 암종의 유병률이 증가하였다.<sup>73</sup> 비알코올지방간질환이 있으면 위장관 암(식도암, 위암, 췌장암 또는 대장암)의 유병률은 평균 1.5배에서 2배까지 높아졌으며, 폐암, 유방암, 여성 생식기 계통 암종 또는 요로계 암종 유병률은 평균 1.2배에서 1.5배까지 높아졌다. 22개의 연구를 메타분석한 다른 결과에서도, 비알코올지방간질환은 다양한 간외 암종(갑상샘암, 췌장암, 위장관암, 비뇨기암, 유방암, 폐암)의 위험을 평균 1.25배(폐암: HR, 1.25; 95% CI, 1.11–1.40)부터 2.63배(갑상샘암: HR, 2.63; 95% CI, 1.27–5.45)까지 증가시켰다.<sup>74</sup> 2004년 건강검진을 받았던 한국인 25,947명을 조사하였을 때, 지방간이 있던 환자들은 없는 환자들에 비해 전체 암종 발생률이 유의하게 높았다(HR, 1.32; 95% CI, 1.17–1.49).<sup>75</sup> 특히 남성에서는 대장암, 여성에서는 유방암의 발생이 유의하게 높았다. 64개의 연구를 메타분석하였을 때, 비알코올지방간질환의 간외 암종 발생률은 인구 1,000명당 연간 10.58명이었으며, 주로 자궁암, 유방암, 전립선암, 대장암, 폐암의 발생이 높았다.<sup>76</sup> 그러나 비알코올지방간 환자 중에 간섬유화 또는 간경변증이 진행된 경우라도 간외 암종의 발생률은 더 증가하지는 않았다.<sup>76</sup>

MAFLD의 경우도 간외 암종의 발생을 증가시킨다. 한국의 국민건강보험공단 자료를 분석하였을 때, MAFLD는 간외 암종 23종의 유병률을 증가시켰으며, 특히 대사이상 위험인자가 1개인 경우보다는 여러 개일 경우 위험도가 더욱 증가하였다.<sup>77</sup> 중국의 151,391명의 환자를 대상으로 분석하였을 때, MAFLD는 간외 암종의 발생을 1.05배 증가시켰고(HR, 1.05; 95% CI, 0.99–1.11), 특히 갑상샘암, 신장암, 전립선암, 유방암의 발생이 유의하게 증가하였다.<sup>78</sup> 여러 연구에서 간외 암종의



위험인자로 언급되는 인자는 복부비만, 높은 체질량지수, 2형당뇨병, 복수의 대사이상 위험인자 등이 있다.<sup>79</sup> 현재까지 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서의 간외 암종의 유병률이나 발생률은 연구가 많이 이루어지지 않았다. 최근 호주 연구에서 대사이상지방간질환(MASLD)이 있는 경우 없는 군에 비해 각종 암종의 발생이 두 배 높았으며, 간경변증과 2형당뇨병이 있는 환자들은 간외 암종의 발생 위험이 더 높았다.<sup>80</sup> 향후 추가적인 연구가 필요하나, 대사이상지방간질환(MASLD)과 기존 비알코올지방간질환의 임상 경과가 비슷하다는 점을 고려해 볼 때, 대사이상지방간질환(MASLD)의 간외 암종의 발생은 대조군에 비해 높을 것으로 예상된다(그림 4).

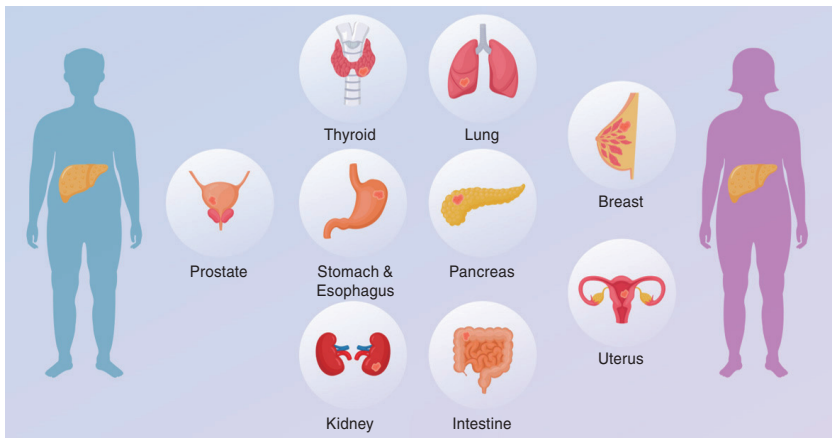


그림 4. 대사이상지방간질환에서 주로 발생하는 간외 암종

\*Abbreviations: MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

#### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간외 암종의 발생 위험이 높아지며, 위험인자로써 비만과 2형당뇨병 등이 있다.

## 간섬유화 및 간경변증

일반적으로 비알코올지방간(단순 지방간)은 대부분 양호한 경과를 갖지만, 비알코올지방간염의 일부 환자는 간경변증이나 간세포암종 같은 말기 간질환으로 진행될 수 있다. 특히 비알코올지방간염에서 진행성 섬유화가 동반된 경우, 간경변증이나 간관련 사망 등의 합병증 발생 위험도가 높다.<sup>20,81</sup>

2000년 이후 출판된 151개 연구의 메타분석에서 비알코올지방간질환을 동반한 과체중 인구에서 간섬유화(F1-4)의 유병률을 46.6% (95% CI, 26.6-67.7), 진행성 간섬유화(F3-4) 6.7% (95% CI, 4.4-10.0), 간경변증에 해당하는 F4는 2.5% (95% CI, 1.6-3.7)로 보고하였다. 비알코올지방간염을 동반한 과체중 인구에서 간섬유화의 유병률은 이보다 더 높은 72.6% (95% CI, 49.4-87.8), F3-4의 경우 19.4% (95% CI, 7.6-41.1), 간경변증에 해당하는 F4는 1.7% (95% CI, 0.4-6.6)였다.<sup>82</sup> 또 다른 메타분석 연구에서는 비만에 해당하지 않는(non-obese) 비알코올지방간질환 환자 중 29.2%는 유의한 간섬유화(F2 이상), 3.2%는 간경변증을 동반함을 보고하였다.<sup>83</sup> 비알코올지방간 환자와 비알코올지방간염 환자를 추적 관찰한 코호트 및 메타분석 연구들에서, 간섬유화로 진행되는 비율은 다양하게 보고되었다. 55명의 비알코올지방간질환 환자에서 3년 간격으로 연속 조직검사를 시행한 연구에서는 3년간 간섬유화 진행 비율을 27%로 보고하였고,<sup>84</sup> 70명의 환자를 대상으로 1년 이상의 간격으로 조직검사를 시행한 연구에서는 평균 3.7년 동안 간섬유화 진행 비율을 29%로 보고하였다.<sup>85</sup> 108명의 환자를 대상으로 연속 조직검사를 시행한 또 다른 연구에서는 간섬유화 진행 속도를 연간  $0.08 \pm 0.25$ 단계, 6.6년 동안 간섬유화 진행 비율은 42%로 보고하였다.<sup>86</sup> 411명의 조직검사로 진단된 비알코올지방간질환 환자 대상의 11개 코호트 연구를 메타분석한 연구에서는 간섬유화 진행 속도를 연간 0.13단계, 1단계 이상 진행하는 데 걸리는 시간을 비알코올지방간에서는 14.3년,

지방간염에서는 7.1년으로 비알코올지방간염에서 약 2배 빠른 진행 속도임을 보고하였다.<sup>87</sup> 비알코올지방간질환 환자에서 간섬유화 진행에 영향을 미치는 인자로는 중등도의 알코올 섭취가 알려져 있다. 국내 비알코올지방간질환 환자 58,927명을 대상으로 한 연구에서는 하루 남성 10.0–29.9 g, 여성 10.0–19.9 g의 알코올을 섭취한 군은 경우 알코올 섭취가 없는 군에 비해 간섬유화 진행 위험이 1.29–1.31배(Fibrosis-4 [FIB-4] index: 95% CI, 1.18–1.40; NAFLD Fibrosis Score [NFS]: 1.23–1.40) 높음을 보고하였다.<sup>88</sup> 32개 코호트연구 혹은 단면연구의 메타분석 결과 비알코올지방간질환에서 중등도 알코올 섭취가 코호트연구에서는 진행성 간섬유화 위험을 1.39배(95% CI, 1.22–1.57) 증가시키는 것으로 확인되었으나 단면연구에서는 유의한 관련성이 확인되지 않았다.<sup>89</sup>

MAFLD 및 대사이상지방간질환(MASLD)에서 간섬유화 및 간경변증의 유병률 및 발생률을 보고한 연구는 아직 부족하다. 202명의 조직검사로 진단된 MAFLD 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구에서는 간섬유화 단계별 유병률을 F1: 40.6%, F2: 6.9%, F3: 24.8%, F4: 2.5%로 보고하여 진행성 간섬유화(F3–4) 유병률이 27.2%였고,<sup>90</sup> 미국 Veterans Affairs Database에 등록된 969,253명의 간경변증이 없는 MAFLD 환자를 2010년부터 2020년까지 장기 추적한 연구에서는 5년 간경변증 발생 비율을 2.42% (95% CI, 2.39–2.45), 10년 간경변증 발생 비율을 3.70% (95% CI, 3.66–3.74)로 보고하였다.<sup>91</sup> 최근 발표된 국내 연구에서는 2002년부터 2020년까지 2년마다 추적검사를 시행한 안성·안산 코호트 9,497명을 대상으로 FLI 30 이상으로 정의한 지방간질환(SLD)의 역학에 대해 분석하였다. 유의한 간섬유화를 연령 보정 FIB-4 기준으로 정의하였을 때(35–64세: FIB-4  $\geq$  1.3, 65세 이상: FIB-4  $\geq$  2.0), 대사이상지방간질환(MASLD) 인구의 26.7%가 유의한 간섬유화를 동반한 것으로 확인되었다. 간섬유화에 영향을 미치는 여러 인자를 보정하였을 때 지방간질환(SLD)이 없는 인구와 비교하여 대사이상지방간질환(MASLD) 인구에서

유익한 간섬유화 발생 위험이 1.39배(95% CI 1.25–1.55) 높았다.<sup>46</sup> 2017년 1월부터 2020년 5월까지 자기공명탄성영상검사(magnetic resonance elastography, MRE)를 시행한 국내 7,918명의 건강검진 수진자 대상의 국내 연구에서는 대사이상지방간질환(MASLD) 인구의 평균 liver stiffness measurement (LSM)은 2.3 kPa로 전체 대상자의 평균과 동일하였고, 진행성 간섬유화(MRE LSM  $\geq 3.6$  kPa) 동반 비율은 2.4%로 매우 낮게 보고하였다.<sup>41</sup> 연구마다 다양한 검사 방법 및 기준으로 간섬유화를 정의함에 따라 보고하는 간섬유화 및 진행성 간섬유화의 유형에 다소간의 차이를 보인다. 간경변증의 경우, 2009년부터 2010년 사이 국내 369,094명의 건강검진 수진자 대상의 연구에서는 대사이상지방간질환(MASLD)이 동반된 인구는 지방간질환(SLD)이 없는 인구에 비해 간경변증 발생 위험이 1.71배(95% CI, 1.58–1.85), 비대상성 간경변증 발생 위험이 1.45배(95% CI, 1.29–1.62) 높음을 보고하였다. 또한 대사이상지방간질환(MASLD)에서 알코올 섭취가 유의하게 증가한 경우에는 간경변증과 비대상성 간경변증 발생 위험이 각각 2.31배(95% CI, 2.05–2.61), 1.77배(95% CI, 1.47–2.14)로 유의한 알코올 섭취가 없는 대사이상지방간질환(MASLD)군에 비해 높았다.<sup>92</sup> 최근 연구에서는 대사이상지방간질환(MASLD)에서 중등도의 알코올 섭취(남성 100–200 g/주, 여성 100–130 g/주)를 할 경우 유의한 간섬유화(순간 탄성영상검사 LSM  $\geq 8$  kPa)의 위험이 2.71배(95% CI, 1.77–4.13) 높다고 보고하였다.<sup>93</sup> 따라서, 대사이상지방간질환(MASLD)에서 중등도 이하의 음주라도 간섬유화에 영향을 미칠 수 있어 주의가 필요하다. 그러나 이에 대한 보다 명확한 근거를 위해 전향적 연구를 포함한 추가 연구가 필요하다.

지금까지 살펴본 바와 같이 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간섬유화의 진행과 간경변증의 발생은 질병의 중증도 및 예후에 중요하다. 간섬유화의 평가는 간 조직검사가 표준검사법이나 시행하기 어려운 경우에는 비침습적 검사로

평가하며, 대사이상지방간질환 환자에서 간섬유화의 진단을 위해 순간탄성영상검사, 횡파탄성영상검사(shear wave elastography), 자기공명탄성영상검사를 사용할 수 있고, 진행성 간섬유화를 배제하기 위해 혈청표지자를 사용할 수 있다.<sup>94</sup> 개별 비침습적 검사의 방법 및 정확도 등에 대해서는 ‘2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인’을 참조한다.<sup>94</sup>

### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간섬유화가 진행하고 간경변증이 발생할 수 있으며 이는 질병의 중증도 및 예후에 중요하다. 간섬유화와 간경변증의 평가를 위한 비침습적 검사는 ‘2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인’을 따른다.

## 사망률

조직검사로 진단한 비알코올지방간질환 환자 10,568명과 지방간이 없는 대조군 49,925명을 평균 14.2년 관찰하였을 때 전체사망률은 1,000명당 연간 각각 28.6와 16.9로 비알코올지방간질환 환자에서 1.93배(adjusted HR, 1.93; 95% CI, 1.86–2.00) 사망 위험이 증가하였다.<sup>95</sup> 메타분석에서 비알코올지방간질환 환자의 주요 사망 원인은 심혈관질환, 악성종양, 간질환이었으며 이로 인한 사망률은 1,000명당 연간 각각 5.54, 4.21, 1.75였다.<sup>96</sup> 여러 코호트 연구에서 비알코올지방간질환 환자의 예후는 간섬유화 정도와 가장 밀접한 연관이 있었다.<sup>97,98</sup> 예후를 결정짓는 가장 중요한 조직학적 특징은 간섬유화의 진행 정도로, 2단계 이상의 유의한 간섬유화(F2 이상)는 전체사망률 및 간관련사망률 증가의 독립적인 예측인자였다.<sup>99</sup> 조직검사를 기반으로 한 대규모 코호트 연구에서 정상 대조군에

비해 비알코올지방간은 1.71배(95% CI, 1.64–1.79), 간섬유화를 동반하지 않은 지방간염은 2.14배(95% CI, 1.93–2.38), 간섬유화를 동반한 경우 2.44배(95% CI, 2.22–2.69), 간경변증은 3.79배(95% CI, 3.34–4.30)로, 전체사망률이 증가했다.<sup>95</sup> 즉, 비알코올지방간질환 환자에서 지방간염의 동반과 간섬유화의 중증도에 따라 전체사망률이 증가하였고 또한 간경변증 및 간암에 의한 사망, 즉 간관련사망률도 증가함을 보여 주었다.<sup>95</sup> 2형당뇨병은 비알코올지방간질환 환자에서 사망률을 증가시키는 위험인자이다. 미국 국민건강영양조사를 자료를 분석한 연구에서 2형당뇨병이 동반된 비알코올지방간질환 군은 2형당뇨병과 비알코올지방간질환이 없는 군에 비해 전체사망률이 1.35배(95% CI, 1.19–1.52) 높았고 2형당뇨병이 없는 비알코올지방간질환 군에 비해 1.68배(95% CI, 1.38–1.85) 높았다.<sup>100</sup> 국내 국민건강보험공단 자료를 이용하여 87,178명의 2형당뇨병이 동반된 비알코올지방간질환 환자에서 분석한 연구에서 sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors를 포함한 다양한 당뇨치료제를 사용하였을 때 간관련사망을 포함한 간관련 임상 결과의 개선을 보여 주었다.<sup>101</sup>

미국 국민건강영양조사 자료에서 비알코올지방간질환 환자 2,736명과 대사이상 지방간질환(MASLD) 환자 2,600명을 평균 22.83년 동안 추적 관찰하여 전체사망률을 비교하였다. 전체사망률은 비알코올지방간질환과 대사이상지방간질환(MASLD)에서 1,000명당 연간 각각 20.19와 21.10으로, 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.<sup>55</sup> 대사이상지방간질환(MASLD)은 심장대사 위험인자로 인한 사망 위험이 약간 더 높고, 나이가 많다는 점을 제외하면 비알코올지방간질환과 비슷한 경향으로 보였다.<sup>55</sup> 또 다른 미국 국민건강영양조사 자료에서는 대사이상지방간질환(MASLD) 환자 2,264명을 평균 27.1년 동안 추적 관찰하여 전체사망률을 비교하였다. 대사이상지방간질환(MASLD)에서 진행성 섬유화가 있는 군은 없는 군에 비해 전체사망률이 1.53배(HR, 1.53; 95% CI, 1.13–2.06) 증가하였다.<sup>102</sup>

최근 보고된 국내 데이터에 따르면, 대사이상지방간질환(MASLD) 환자의 사망 위험은 대사이상지방간이 없는 사람보다 1.32배(95% CI, 1.18-1.48)로 유의하게 증가하였다.<sup>103</sup> 그중에서도 유의한 간섬유화가 있는 경우 사망 위험이 1.68배(95% CI, 1.42-2.00) 증가하였으며, 당뇨병이 있는 대사이상지방간질환(MASLD) 환자의 경우에는 사망 위험이 1.85배(95% CI, 1.55-2.21)로 더 증가하였다. 유의한 간섬유화와 당뇨병 두 가지를 모두 갖고 있는 경우에는 약 2.29배(95% CI, 1.77-2.98)로 사망 위험이 증가하였다.<sup>103</sup> 220명의 대사이상지방간질환(MASLD) 관련 비대성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 3.2년의 추적 관찰 기간 동안 31명(14%)의 환자가 간이식을 받았으며, 73명(33.1%)의 환자가 사망하였다.<sup>72</sup>

#### 요약

- 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 지방간염과 진행성 섬유화가 동반된 경우 전체사망률과 간관련사망률이 증가한다.

## 대사이상지방간질환(MASLD)에서 심장대사 위험인자의 영향

높은 체질량지수와 중심비만(central obesity)은 대사이상지방간질환(MASLD)에서 불량한 예후와 관련이 있다. 체질량지수  $25\text{--}30\text{ kg/m}^2$ 인 사람에 비해 체질량지수  $50\text{ kg/m}^2$  이상인 고도비만의 경우 간경변증 합병증 발생, 비만관련 간외 암종 발생 및 전체사망률이 높았다.<sup>104</sup> 미국의 국민건강영양조사에서 대사이상지방간질환(MASLD) 환자의 허리둘레와 허리-엉덩이둘레 비율이 높을수록 전체사망률이 증가하였다.<sup>105</sup> 2형당뇨병은 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간섬유화 진행의 위험인자이다. 조직검사로 진단된

447명의 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 2형당뇨병이 있는 환자는 2형당뇨병이 없는 환자에 비해 1단계 이상의 간섬유화 진행의 위험도가 1.69배 증가하였다(adjusted HR, 1.69; 95% CI, 1.17-2.43).<sup>106</sup> 한 메타분석에 의하면 대사이상지방간질환(MASLD)에서 2형당뇨병이 동반된 경우 간경변증 합병증 및 간세포암종 발생이 의미 있게 증가하였다.<sup>107</sup> 또한, 2형당뇨병은 대사이상지방간질환(MASLD)에서 전체사망률과 관련 있는 위험인자이다. 국내 한 연구에 의하면 대사이상지방간질환(MASLD)에서 2형당뇨병이 있는 환자는 2형당뇨병이 없는 환자에 비해 전체사망률이 1.85배 높았다(HR, 1.85; 95% CI, 1.55-2.21).<sup>103</sup> 순간탄성영상검사를 이용한 대사이상지방간질환(MASLD) 연구에서 심장대사 위험인자의 개수가 증가할수록 간섬유화의 중증도가 증가하였다.<sup>93</sup> FLI 30 이상으로 정의한 대사이상지방간질환(MASLD) 환자 10,038명을 평균 17.5년 관찰한 우리나라의 전향적 코호트연구에서 고혈압은 심혈관질환의 위험을 1.94배 증가시켰으며(adjusted HR, 1.94; 95% CI, 1.63-2.31), 심장대사 위험인자의 개수가 증가할수록 심혈관질환의 위험이 증가하였다.<sup>46</sup> 우리나라 국민건강보험공단 자료를 통해 FLI 30 이상으로 정의한 대사이상지방간질환(MASLD) 환자들을 9년간 추적 관찰한 연구에서 고혈압이 동반될 때 가장 높은 심혈관질환 관련 사망률을 보였다. 그리고 대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 고밀도지단백질 콜레스테롤이 낮은 경우 전체사망률, 간관련 사망률 및 암관련 사망률이 증가하였다.<sup>108</sup>



# 지방간염 약제 치료

The Korean Association for the Study of the Liver

## 사용 원칙

대사이상지방간염(MASH) 치료의 필요성이 증가하면서 최근에 대사이상지방간염 및 간섬유화의 호전을 목표로 여러 약제에 대한 임상 연구가 수행되고 있다. 대사이상지방간염의 기저 병태생리는 복잡하며, 다른 대사질환과의 상호작용도 완전히 규명되지 않았다. 그 결과, 현재 개발 중인 대사이상지방간염의 치료제들은 광범위한 표적을 대상으로 하고 있다. 기존에 소개된 약제들과 새롭게 개발 중인 약제들의 사용 기전과 약물 효과를 중심으로 소개하고자 한다.

## 항산화제

항산화제인 비타민 E는 비알코올지방간염을 악화시키는 산화 스트레스를 감소시켜 간내 염증을 호전시킨다.<sup>109,110</sup> 대규모 무작위 3상 PIVENS 연구에서, 96주 동안 고용량 비타민 E (800 IU/일) 투여는 대조군에 비해 조직검사 소견에서 간내 염증에 더 높은 개선 효과를 보였으나(43% vs. 19%,  $p=0.001$ )<sup>111</sup> 간섬유화의 개선은 보이지 않았다. 2차 평가지표인 비알코올지방간염의 소실률은 비타민 E 투여군에서 36%로, 대조군의 21%에 비해 높았다. 그러나 비타민 E를 장기간 투여할 경우

전립선암과 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높아지므로 장기 사용 시 주의가 필요하다.<sup>112</sup> 그리고 논란이 있지만, 고용량 비타민 E(400 IU/일 초과) 투여가 사망률 증가와 관련될 수 있어 안전성에 대한 주의가 필요하다.<sup>113-115</sup> 다만, 후향적 연구에 따르면, 조직학적으로 입증된 비알코올지방간염에 의한 진행된 간섬유화 혹은 간경변증을 동반한 236명의 환자에서 2형당뇨병 동반 여부와 무관하게 비타민 E (800 IU/일)의 2년 이상 사용이 사망, 간이식, 비대상성 간경변증의 위험을 낮췄으나 간세포암종, 혈관질환, 간의 암 발생 등의 차이는 관찰되지 않았다.<sup>116</sup> 향후 비타민 E의 대사이상지방간염 및 간섬유증에 대한 조직학적 효능을 평가하는 추가 연구가 필요하다.

### 인슐린 저항성 개선 약제

Pioglitazone은 PPAR- $\gamma$  agonist로 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성을 개선하며, 간세포의 미토콘드리아 기능을 개선하여 간내 지방량을 줄이고, 간세포 손상을 호전시킨다.<sup>117-120</sup> 4개의 무작위 대조군 연구에 따르면, 2형당뇨병 유무와 관계없이 pioglitazone (30 mg 혹은 45 mg/일)을 투약한 그룹에서 조직학적 지방간염 소견이 위약군 대비 호전되었으나,<sup>111,121-123</sup> 간질환의 진행을 예측하는 주요한 지표인 간섬유화의 개선은 관찰되지 않았다.<sup>111,121,122,124,125</sup> 2형당뇨병이 없는 247명의 지방간염 환자를 대상으로 시행한 PIVENS 연구에서는 pioglitazone군(30 mg/일), 비타민 E군(800 IU/일), 대조군으로 나누어 96주 동안 투약을 관찰하였다.<sup>111</sup> 1차 평가지표는 NAFLD Activity Score (NAS)가 2점 이상 감소하는 경우로, 이는 최소한 풍선변성의 1점 이상 호전과 지방 축적 또는 소엽염증의 1점 이상 감소로 정의되었다. 연구 결과 대조군 19%, pioglitazone군 34% ( $p=0.04$ )로 pioglitazone군에서 대조군에 비해 효과가 있는 것으로 나타났지만, PIVENS 연구가 세 가지 군을 서로 비교하는 연구였고, 두 군 간 비교에서  $p$ 값이 0.025

미만인 경우에만 통계적으로 유의하다고 판정하였기 때문에, pioglitazone군은 간 조직 소견을 개선하는 효과는 없다고 보고하였다. 이 약물은 2형당뇨병 환자의 인슐린민감성, 혈당 조절, 혈청지질 및 심혈관질환의 발생 예방에 유익한 효과가 있지만,<sup>126,127</sup> 체중 증가, 다리부종, 체액 증가에 따른 혈액희석(hemodilution), 폐경 후 골손실, 방광암 위험 등의 부작용이 있을 수 있다.<sup>128</sup> 그러나 현재까지 지방간염 및 간섬유화 개선과 관련하여 pioglitazone에 대해 국제적으로 수행된 대규모 3상 임상시험은 없는 상태이다. 따라서, 향후 간경변증이 없는 대사이상지방간염 환자에서 지방간염 및 간섬유증에 대한 pioglitazone의 조직학적 효능을 대규모 3상 임상시험을 통해 확인해 볼 필요가 있다.

## 기타 약제

심혈관 질환은 비알코올지방간질환의 가장 흔한 사망 원인이므로 심혈관질환 위험인자의 교정은 중요하다.<sup>81,129,130</sup> 혈장 지단백질의 증가는 경동맥 내막-중막 두께(intima-media thickness)와 죽상경화판(atherosclerotic plaques)을 증가시켜 심혈관질환의 원인이 되므로, 이상지질혈증의 예방과 치료가 필요하다.<sup>131</sup> 이상지질혈증이 동반된 비알코올지방간질환 환자에서 스타틴(hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors)과 같은 지질강하제를 사용할 수 있다.<sup>132-134</sup> 간독성으로 인해 스타틴 치료를 중단한 환자는 1% 미만에 불과하여, 스타틴은 간효소 수치 상승을 동반한 비알코올지방간질환 환자에서도 안전하게 간 효소수치를 낮추고 심혈관질환 발생을 호전시켰다.<sup>135</sup> 국민건강보험공단 자료를 이용한 국내 연구에서 스타틴 투여는 당뇨병 여부와 관계없이 비알코올지방간질환의 발생을 낮추며, 비알코올지방간질환 발생 후 간섬유화의 진행도 감소시켰다.<sup>136</sup> 스타틴 투여 후 저밀도지단백질 콜레스테롤이 엄격히 조절되지 않으면 심혈관질환의 발생이 증가하므로 철저한 조절이 필요하다.<sup>137</sup> 스타틴의 흔한 부작용은 무증상의

간 효소수치 상승으로 대부분 치료 시작 후 1년 이내에 나타나며 대개는 저절로 회복된다.<sup>138</sup> 이러한 간 효소 수치의 상승은 스타틴 용량과 비례하지만,<sup>139</sup> 지속적이고 의미 있는 상승이나 간 및 담도 질환 부작용 발생은 대조군과 차이가 없어,<sup>140</sup> 비알코올 지방간질환을 포함한 만성간질환에서 스타틴 투여가 가능하다.<sup>141,142</sup> 그러나 비대상성 간경변증과 급성 간부전에서는 스타틴 투여는 피해야 한다.<sup>143-146</sup> 환자 대조군 연구에 따르면 스타틴은 지방간, 지방간염 및 간섬유화의 위험 감소뿐만 아니라<sup>147</sup> 간경변증 환자의 비대상성 위험, 사망률 및 간세포암의 위험 감소와 관련이 있는 것으로 나타났다.<sup>148</sup> 기존의 연구들은 비알코올지방간질환 환자들을 대상으로 진행되었지만, 대사이상지방간질환 환자에게도 적용하였을 때 연구 대상군의 차이가 크지 않다는<sup>55</sup> 점을 고려한다면 스타틴은 대사이상지방간질환에서 사용할 수 있고, 죽상경화성 심혈관질환을 예방하기 위해 저밀도지단백질 콜레스테롤을 낮추기 위한 일차 치료제로 고려하는 것이 좋겠다. 그러나 현재까지 스타틴 제제가 직접적으로 대사이상지방간염의 조직학적 호전을 보인다는 대규모의 무작위 대조군연구 결과는 없다.

오메가-3 불포화 지방산(eicosapentanoic acid)은 비알코올지방간염 환자를 대상으로 시행한 임상시험에서 위약에 비해 자기공명영상검사에서 간내 지방량 감소를 보여주었으나 간 조직검사에서 NAS의 개선이나 간섬유화의 호전은 보여주지 못하였다.<sup>149,150</sup> Metformin의 경우 무작위 대조군 임상시험에서 단독 투여로는 비알코올지방간염 환자에서 지방간염의 개선이나 간섬유화의 호전을 보여주지 못하였다.<sup>151</sup> 그러나 후향적 관찰연구에서 2형당뇨병이 있으면서 진행성 섬유화나 간경변증이 있는 비알코올지방간질환 환자에서 metformin의 사용은 간이식까지의 기간을 연장하였고 간세포암과 간외 암종의 발생 위험도를 감소시켰다.<sup>152</sup> Ursodeoxycholic acid, silymarin, S-adenosyl-L methionine, dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate와

같은 간장용제들은 피로감, 간내 지방, 간효소 수치, 대사 지표를 개선할 수 있다는 보고가 있었다.<sup>153,154</sup> 이러한 간장용제는 개별 사례에 따라 보조적으로 사용이 고려될 수 있으나 대사이상지방간질환의 조직학적 개선 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

### 새롭게 소개되고 있는 대사이상지방간염의 신약 현황

최근에 대사이상지방간질환(MASLD) 용어가 새롭게 도입되면서 이 질환에 대해 직접적으로 수행된 임상연구는 없는 실정이다. 기존의 연구들은 모두 비알코올지방간질환 환자들을 대상으로 한 비알코올지방간염 관련 연구들이다. 그러나 용어가 대사이상지방간질환(MASLD)으로 변경되었음에도 불구하고, 비알코올지방간질환 환자군과 대사이상지방간질환(MASLD) 환자군이 대부분 일치하는 것으로 알려져 있다.<sup>55</sup> 따라서, 기존에 수행된 비알코올지방간염 관련 치료 약제들이 대사이상지방간염(MASH) 치료제로 같이 사용하는 데에는 문제는 없을 것으로 판단된다.

### Selective Thyroid Hormone Receptor (THR)- $\beta$ agonist

최근 2024년 3월 14일에 비알코올성 지방간염의 약물 치료제로 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)에서 처음으로 resmetirom을 승인하였다.<sup>155</sup> 이 약제는 선택적 thyroid hormone receptor (THR)- $\beta$  agonist를 표적으로 개발되었다. 간내 THR- $\beta$ 에 선택적으로 작용하여 간에서의 T4에서 T3로의 전환을 유도하고 손상된 미토콘드리아의 기능을 개선하여 간내 지질 축적을 낮추면서 간내 염증 개선 및 간섬유화의 호전을 유도한다(그림 5). 간경변증이 없는 F2/F3의 간섬유화를 보이는 비알코올지방간염 환자들을 대상으로 3상 임상연구가

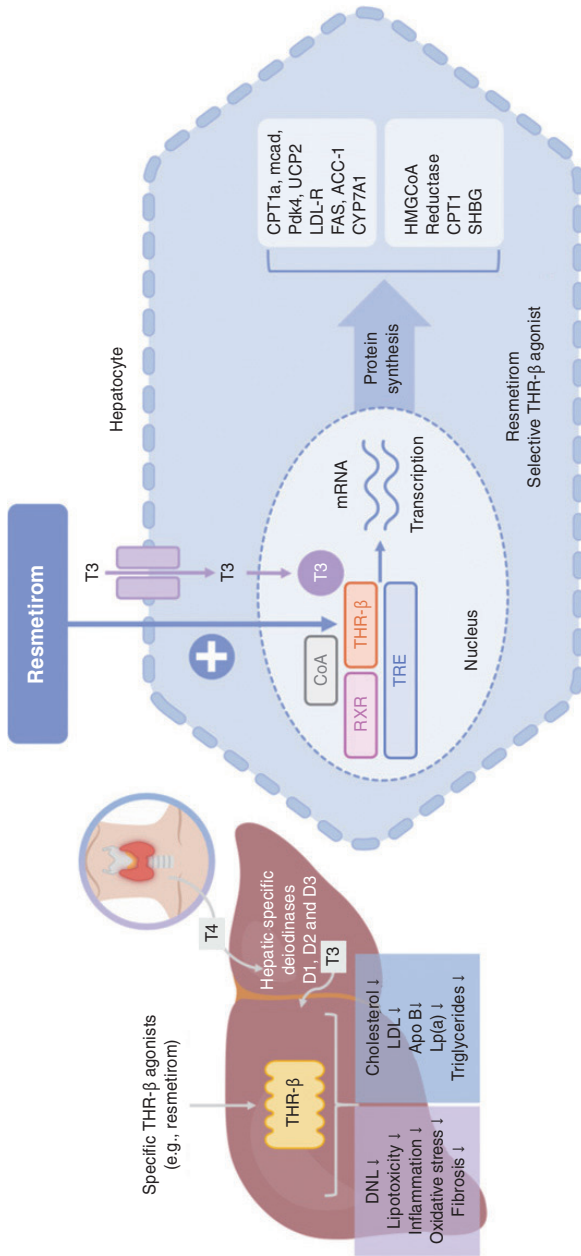


그림 5. 선택적 thyroid hormone receptor-β agonist의 간내 작용 기전

\*Abbreviations: THR, thyroid hormone receptor; T4, thyroxine; T3, tri-iodothyronine; DNL, de novo lipogenesis; LDL, low-density lipoprotein; Apo B, apolipoprotein B; Lp(a), low lipoprotein(a); CoA, coenzyme A; RXR, retinoid X receptor; THR, thyroid hormone receptor; TRE, tetracycline-responsive element; CPT1a, carnitine palmitoyltransferase 1; mcd, medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase; Pdk4, pyruvate dehydrogenase kinase 4; UCP2, uncoupling protein 2; LDL-R, low-density lipoprotein receptor; FAS, fatty acid synthase; ACC-1, acetyl coenzyme A carboxylase; CYP7A1, cholesterol 7 alpha-hydroxylase; HMGCoA, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A; SHBG, sex hormone binding globulin.

진행되었다.<sup>156,157</sup>

선택적 THR- $\beta$  agonist의 상대적인 간 특이적 발현은 혈중의 콜레스테롤과 중성지방 수치를 낮추고 간내 담즙산 합성을 증가시키며, 간내 지방산화에 중요한 역할은 한다.<sup>158,159</sup> 선택적 THR- $\beta$  agonist인 resmetirom은 조직학적으로 진단된 F2/F3의 간섬유화를 보이는 지방간염 환자들(1,759명)을 대상으로 한 다기관 무작위 이중 맹검 위약 대조연구(MAESTRO-NASH)에서 위약(9.7%) 대비하여 간섬유화 악화 없이 80 mg 투여군에서는 25.9%, 100 mg 투여군에서는 29.9%에서 유의한 지방간염의 호전을 보였다( $p < 0.001$ ).<sup>157</sup> 한 단계 이상의 간섬유화 호전을 보이는 경우는 80 mg 투여군의 24%, 100 mg 투여군의 26%에서 관찰되었으며, 이는 위약군의 14%와 비교하여 통계적으로 유의한 결과를 보였다( $p < 0.001$ ). 기저 수치와 비교하여 치료 후 24주에 저밀도지단백질 콜레스테롤 수치의 감소는 위약군의 0.1%에 비해 80 mg 투여군에서는 13.6%, 100 mg 투여군에서는 16.3%의 호전을 보였다( $p < 0.001$ ).<sup>157</sup> 가장 흔한 부작용으로는 설사와 메스꺼움이 있었고, 위약보다 resmetirom 치료군에서 더 자주 발생했지만, 심각한 이상반응의 발생률은 80 mg 투여군에서 10.9%, 100 mg 투여군에서는 12.7%, 위약군에서는 11.5%로 시험군 전체에서 유사하였다. 따라서, 환자의 과거력 확인과 약제 사용 중에 부작용 발생에 대한 추적 관찰이 중요하다. 결론적으로, resmetirom은 대규모 3상연구에서 간경변증이 없고 F2/F3의 간섬유화가 있는 대사이상지방간염의 성인 환자에서 지방간염 및 간섬유화에 대한 조직학적 개선을 입증하였으며, 안전성에서 위약군과 큰 차이가 없기 때문에 투여할 수 있다. 그러나 장기적인 약제 사용에 따른 효과 및 안정성에 대한 자료가 부족하고 실제 반응을 보인 환자군은 전체 치료군의 20~30% 이내로 많지 않았다. 현재 대사이상지방간염 환자에게 직접 처방가능한 미국과 달리 아시아에서는 고비용의 약제 가격 등으로 인해 일상 진료에서 사용하기는 어렵다. 그리고 resmetirom에 대한 임상연구는 서구의 대사이상지방간염 환자를 대상으로

이루어졌기 때문에 아시아 대사이상지방간염 환자를 대상으로 resmetirom의 효과와 안정성을 검증하는 대규모 연구가 필요하다. 또한, 약제 중단 여부 및 중단 시기 등의 문제가 남아 있다. 따라서, FDA 신속 승인을 얻은 resmetirom 약제는 사용이 가능하나 향후 보고될 54개월까지의 약제 사용에 관한 장기 추적 결과를 주목해야 할 것으로 생각된다.

### 3상 임상연구가 진행 중인 다른 약제

다양한 기전을 목표로 하는 약물인 glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (Semaglutide), pan-PPAR agonist (Lanifibranor), fibroblast growth factor 21 (FGF21) agonist (Pegozafermin, Efruxifermin), glucagon/GLP-1 receptor agonist (Survodutide), fatty acid synthase (FASN) inhibitor (Denifanstat) 등에 대한 3상 임상연구가 진행되고 있다(표 3). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor (Dapagliflozin)의 3상 임상 연구는 2024년 3월 종료가 되어 조만간 연구 결과가 발표될 예정이다. Dapagliflozin의 경우 대사이상지방간염에 대한 3상 임상연구 결과는 아직 발표되지 않아 지방간염의 개선과 간섬유화의 호전을 목적으로 당장 사용하기에는 어렵다. 그러나 2형당뇨병, 심부전, 만성 신부전을 동반한 대사이상지방간질환 환자에서 각 동반질환의 치료를 위해 사용할 수 있다. Semaglutide의 대사이상지방간염에 대한 3상 임상연구는 2024년 8월 환자 등록이 완료되었으나 임상 결과는 아직 발표되지 않아 지방간염의 개선과 간섬유화의 호전을 목적으로 바로 사용하기에는 어렵다. 그러나 3상 임상연구 최종 결과에서 지방간염에 대한 치료효과가 긍정적으로 확인된다면 대사이상지방간염 환자에서 비만의 개선과 2형당뇨병의 호전뿐 아니라 지방간염의 개선 및 간섬유화의 호전을 위해 사용할 수 있을 것이다. Lanifibranor, Pegozafermin, Efruxifermin,



표 3. 3상 임상시험 진행 중인 대사이상지방간염 치료 약제(2024년 12월 18일)

Drug	Mechanism	NCT number	Subjects	Actual study start date	Estimated study completion date	Current status
Resmetirom	Selective THR-β agonist	MAESTRO-NASH (NCT03900429)	NASH, fibrosis (F2 or 3)	March 28, 2019	January 2028	FDA approval (March 14, 2024), active, not recruiting
Semaglutide	GLP-1 RA	ESSENCE (NCT04822181)	NASH, fibrosis (F2 or 3)	April 1, 2021	April 25, 2029	active, not recruiting
Dapagliflozin	SGLT2 inhibitor	DEAN (NCT03723252)	NASH	March 20, 2019	March 28, 2024	Completed
Lanifibranor	Pan-PPAR agonist	NATIV3 (NCT04849728)	NASH, fibrosis (F2 or 3)	August 19, 2021	September 30, 2026	Ongoing, recruiting
Aramchol	SCD1 inhibitor	ARMOR (NCT04104321)	NASH, fibrosis (F2 or 3)	September 23, 2019	June 2027	Double blind part: suspended
Pegozafermin	FGF21 agonist	ENLIGHTEN-Fibrosis (NCT06318169)	NASH, fibrosis (F2 or 3)	March 13, 2024	February 2029	Ongoing, recruiting
Efruxifermin	Homodimeric human IgG1 Fc-FGF21 fusion protein	SYNCHRONY (1) Real-World (NCT06161571), (2) Histology (NCT06215716), (3) Outcomes (NCT06528314)	(1) noninvasively diagnosed MAFLD or MASH (2) MASH fibrosis (F2-3) (3) MASH Fibrosis (F4)	(1) Nov 10, 2023 (2) Dec 1, 2023 (3) June 10, 2024	(1) Oct, 2026 (2) March, 2027 (3) Oct, 2029	Ongoing, recruiting

표 3. (계속)

Drug	Mechanism	NCT number	Subjects	Actual study start date	Estimated study completion date	Current status
Survodutide	Glucagon/GLP-1 RA	LIVERAGE (NCT06632444)	MASH, fibrosis (F2 or 3)	Oct 14, 2024	Dec 27, 2031	Ongoing, recruiting
Denifanstat	FASN inhibitor	(1) FASCINATE-3 (NCT06594523) (2) FASCINIT (NCT06692283)	(1) MASH fibrosis (F2-3) (2) MASLD/MASH	(1) Dec 1, 2024 (2) Jan 1, 2025	(1) Dec, 2030 (2) June, 2027	Not yet recruiting

\*Abbreviations: MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; THR, thyroid hormone receptor; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; SCD-1: stearyl-CoA desaturase 1; FGF21, fibroblast growth factor 21; FASN, fatty acid synthase; FDA, food and drug administration; Oct, October; Nov, November; Dec, December; Jan, January; NCT, national clinical trial

Survodutide, Denifanstat 약제들은 현재 환자를 등록 중이며, 이 연구들의 결과가 기대된다. 또 다른 약제로는 stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD 1) inhibitor인 Aramchol과 관련한 임상 연구가 있다. Open-label로 시행된 Part I 연구에서는 연구 목표를 달성하였으나, double-blind로 계획했던 part II에서는 현재는 연구가 중단된 상태이다.<sup>160,161</sup> 또한, farnesoid X receptor (FXR) agonist인 Obeticholic acid는 F1-3의 섬유화를 동반한 비알코올성 지방간염 환자들을 대상으로 연구가 진행되었으나, 간독성과 피부 가려움증의 약물 안전성 문제로 FDA에서 약물 승인이 거부되었다.<sup>162,163</sup> 3상 임상 중인 약제들에 대해서는 표 3에 정리를 하였다.

#### 권고사항

- Resmetirom은 F2/F3의 간섬유화를 동반한 대사이상지방간염 환자에서 지방간염 및 간섬유화의 조직학적 개선이 입증되어 치료 약제로 사용할 수 있다. (A1)
- Vitamin E는 2형당뇨병이 없는 대사이상지방간염 환자에서, pioglitazone은 2형당뇨병 유무 상관없이 대사이상지방간염 환자에서 지방간염의 개선 효과를 기대해 볼 수 있으나 간섬유화 호전에 대한 효과는 뚜렷하지 않다. (B2)
- 이상지질혈증이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 스타틴은 심혈관질환 발생 예방을 위해 사용할 수 있다. GLP-1 receptor agonist는 대사이상지방간질환 환자에서 비만과 2형당뇨병의 치료를 위해 사용할 수 있다. SGLT2 inhibitor는 2형당뇨병, 심부전, 만성신부전이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 동반질환의 개선을 목적으로 사용할 수 있다. (B1)

# 소아청소년

The Korean Association for the Study of the Liver

## 소아청소년 지방간질환의 명명법

비알코올지방간질환은 지난 수십 년간 소아청소년 간질환 분야에서 일반적으로 사용되는 용어이다. 그러나 ‘비알코올’이라는 표현은 성인 환자에서도 논란이 있었으며, 특히 선천적인 대사 문제가 지방간을 결정하는 데 중요한 역할을 하는 소아에게 더욱 혼란을 주었고, 청소년기의 알코올 소비와 명확히 구분되지 않았다. 또한, ‘fatty’이라는 용어는 서양에서 환자에게 낙인을 찍는 영향을 미쳐,<sup>164</sup> 생활습관 수정과 치료 참여 의지를 저해할 수 있었다. 더불어, ‘비알코올지방간질환’이라는 용어는 질병의 특징인 ‘metabolic dysfunction’을 잘 반영하지 못한다는 점이 제기되었다. 2020년에 MAFLD라는 용어가 제안되었고,<sup>14</sup> 성인뿐 아니라 소아청소년에게서도 논의되었다.<sup>165</sup> 그러나 MAFLD 역시 ‘fatty’라는 용어를 포함하였고, 간내 지방 축적의 원인으로 대체 진단의 중요성을 명시하지 않고, 다른 원인과의 중복 가능성을 충분히 다루지 못하였다.

2023년 미국간학회, 유럽간학회 등의 다국적 간학회 멤버가 주축이 되어 델파이 방법을 통해 ‘지방간질환(SLD)’이 간내 지방 축적과 관련된 질환들을 아우르는 용어로 채택되었다.<sup>18</sup> 지방간의 병태생리와 대사기능장애, 인슐린저항성을 고려하여, 심장대사 위험인자가 동반된 경우 대사이상지방간질환(MASLD)으로 새롭게

정의하였다. 심장대사 위험인자 중 인슐린저항성과 관련이 있으며, 심혈관질환의 맥락에서도 검증이 된 다섯 가지 인자를 진단 기준으로 삼았고,<sup>166</sup> 소아청소년의 경우에도 성인과 동일한 심장대사 위험인자가 채택되었다.<sup>18</sup>

## 소아청소년 대사이상지방간질환의 진단

간내 지방 축적의 다른 원인을 배제하여 진단하는 비알코올지방간질환과 달리,<sup>167,168</sup> 대사이상지방간질환(MASLD)의 진단에는 영상검사 또는 조직학적 검사를 통한 간내 지방 축적을 확인하고, 다섯 가지 심장대사 위험인자 중 적어도 하나를 충족해야 한다, 소아청소년에 대한 기준은 표 4와 같다.<sup>18</sup>

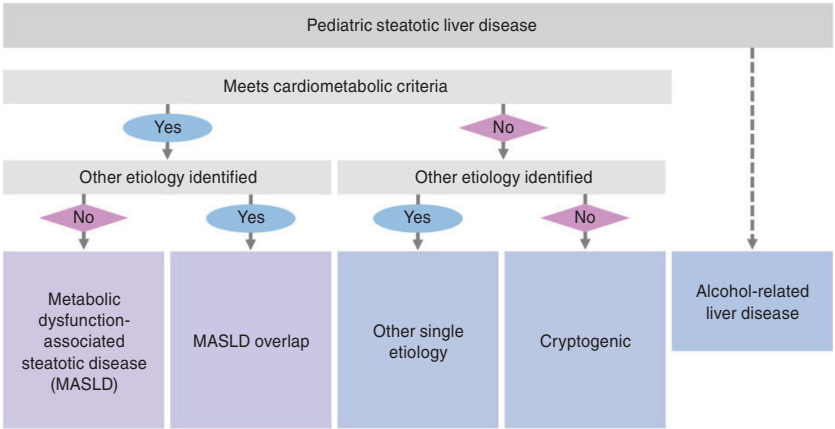
## 소아청소년 관점에서의 지방간질환

새로운 지방간질환의 명명법 제안에 중심 역할을 한 유럽간학회를 포함하여 유럽, 북미, 라틴, 아시아소화기영양학회 등 주요 국제 소아소화기 관련 학회는 2024년 1월 새로운 명명법을 지지하는 다기관 성명을 발표하였다.<sup>169</sup> 새로운 소아 지방간질환(SLD)의 진단은 성인의 진단과 유사하나, 소아청소년 시기의 병태생리학적 특수성을 고려하여 이루어진다(그림 6). 그러나 대사이상지방간질환(MASLD)의 진단은 심장대사 위험요인 중 단 하나만 충족되어도 가능하므로 진단 기준점이 낮다고 할 수 있으며, 이로 인해 중복 진단이 간과될 우려가 있다. 따라서, 소아청소년 지방간질환(SLD)을 진단 시에는 월슨병, 자가면역성 간염, 지방간질환(SLD)으로 오인될 수 있는 선천적 대사장애 등을 신중하게 고려해야 한다.<sup>170</sup> 또한 간내 지방 축적이 간의 인슐린저항성 및 지질대사의 변화와 관련하여 대사이상을 유발할 수 있다는 점을 주목해야 할 필요가 있다.<sup>171,172</sup>

**표 4. 소아청소년 대사이상지방간질환의 심장대사 위험인자 기준**

<b>Pediatric criteria – at least 1 out of 5</b>
BMI ≥85th percentile for age/sex [BMI z-score ≥ +1] or WC > 95th percentile or ethnicity adjusted equivalent
Fasting serum glucose ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or serum glucose ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) or 2-hour postprandial glucose levels ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) or HbA1c ≥5.7% (39 mmol/L) or already diagnosed/treated type 2 diabetes or treatment for type 2 diabetes
Blood pressure: age <13 years, BP ≥95th percentile or ≥130/80 mmHg (whichever is lower); age ≥13 years, 130/85 mmHg or specific antihypertensive drug treatment
Plasma triglycerides: age <10 years, ≥100 mg/dL (1.15 mmol/L); age ≥10 years, ≥150 mg/dL (1.70 mmol/L) or lipid lowering treatment
Plasma HDL-cholesterol ≤40 mg/dL (1.0 mmol/L) or lipid lowering treatment

\*Abbreviations: MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HDL, high density lipoprotein.



**그림 6. 소아청소년에서 지방간질환 및 하위범주**

심장대사 위험인자를 가진 지방간 환자의 유병률이 높다는 점을 감안할 때, 성인과 소아청소년 모두에서 과체중 및 비만이 있는 경우 복합적인 병인이 드물지 않으며, 이중 진단의 가능성도 높아질 것이다.<sup>173</sup> 소아청소년과 진료에서 ‘대사성간질환

(metabolic liver disease)'은 요소회로장애, 유기산노증, 아미노산노증, 리소좀질환, 지방산산화결함 등 선천적 대사이상장애를 설명할 때 자주 사용된다. 그러나 대사이상 지방간질환(MASLD)의 맥락에서 '대사'라는 용어는 단일 유전자 결함에 의한 대사질환을 의미하기보다는 인슐린저항성과 관련된 '심혈관 대사이상 증후군'을 의미한다. 따라서 소아청소년 진료에서 지방간질환(SLD)이 비전형적인 경우, 예를 들어 과체중 또는 비만이 동반되지 않는 경우, 선천성 대사이상질환과 단일 유전적 원인의 가능성을 고려해야 한다.<sup>169</sup>

## 소아청소년 지방간질환 역학 및 소아 MASLD 연구

최근 62건의 연구를 포함한 소아청소년 비알코올지방간질환에 관한 메타분석 결과, 전 세계 소아청소년에서 비알코올지방간질환의 유병률은 일반 인구에서 13%, 비만 환자에서는 46%로 보고되었다.<sup>174</sup> 또한, 국내 국민건강영양조사의 자료를 분석한 연구에 따르면, 국내 소아청소년 비알코올지방간질환의 유병률은 2009년 8.2%에서 2018년 12.1%로 증가하는 추세를 보이고 있다.<sup>175</sup>

대사이상지방간질환(MASLD)에 대한 소아청소년 연구는 아직 부족하다. 간 조직검사로 확인된 소아 비알코올지방간질환 환자 중 최대 20%는 정상적인 ALT수치를 보일 수 있으며,<sup>176</sup> 이는 과거 ALT수치에 초점을 맞춘 비알코올지방간질환의 선별 알고리즘보다 일반 인구에서 대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률을 과소평가할 수 있음을 시사한다.<sup>177</sup> 최근 미국 국민건강영양조사에 참여한 1,410명의 청소년(12-19세)을 대상으로 한 연구에서 순간 탄성영상검사를 사용하여, CAP 점수 240 dB/m를 기준으로 30.5%의 청소년에서 지방간질환(SLD)이 진단되었다. 또한 비알코올지방간질환 환자의 85%가 대사이상지방간질환(MASLD)의 진단 기준을 충족하였고, 더 높은 CAP 점수에서는 두 질환의

일치율이 100%에 근접하였다.<sup>178</sup> 또 다른 최근 소규모 소아연구에서는 새로운 대사이상지방간질환(MASLD)의 기준이 비만과 신장 손상 위험을 포함한 심장대사 위험이 높은 어린이를 선별하는 데 있어 비알코올지방간질환보다 더 나은 성과를 보였다. 대사이상지방간질환(MASLD) 환자들은 비알코올지방간질환 환자들보다 HOMA-IR, 요산, 중성지방/고밀도 지단백콜레스테롤 비율이 더 높았다.<sup>179</sup>

## 소아청소년 대사이상지방간질환(MASLD) 진단 시 고려 사항

대사이상지방간질환(MASLD)이 의심되는 환자는 만성간질환의 다양한 원인을 고려해야 한다. 이는 심장대사 위험인자 기준을 충족하는지 여부에 관계없이 자가면역성 간염, 윌슨병, 바이러스간염, 청소년의 알코올 사용에 대한 스크리닝, 약물로 인한 간손상 가능성을 포함한다.<sup>169</sup> 이러한 선별검사의 범위는 임상적 맥락에 따라 결정되어야 하며, 특히 8세 미만의 어린이, BMI Z- score가 1 미만인 경우, 신경 발달 지연, 심각한 비장 비대, 합성기능장애, 다른 진단을 시사하는 병력과 같은 ‘적색 신호’가 있을 때 더욱 주의가 필요하다.<sup>180</sup> 또한, 체중 감량 후에도 비만 소아청소년의 간내 지방 축적이 개선되지 않는 경우 다른 진단의 가능성을 고려해야 한다.<sup>169</sup> 청소년 시기의 알코올 병력 평가는 중요한 부분이지만, 알코올 소비로 인한 지방간(SLD)이 주요한 진단이 되는 경우는 드물다. 비알코올지방간질환의 기준을 사용하여 진단된 소아 코호트에서 대사이상지방간질환(MASLD)과의 일치성을 검토해야 하며, 소아 대사이상지방간질환(MASLD)의 특성과 자연 경과를 알기 위해 유병률 및 자연 경과에 대한 새로운 역학연구가 필요하다. 또한 원인 평가를 위한 다른 진단의 배제 또는 복합 원인의 경우 상승효과를 연구하는 것이 중요하다.<sup>169</sup>



### 요약

- 소아청소년에서 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있을 때 대사이상지방간질환(MASLD)으로 정의한다.
- 소아청소년에서 대사이상지방간질환(MASLD)을 진단할 경우 심장대사 위험인자 이외에 간내 지방 축적을 일으킬 수 있는 다양한 원인을 검토해야 한다.

# 요약 및 권고사항

The Korean Association for the Study of the Liver

표 5. 2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인 요약 및 권고사항

요약 및 권고사항	
명명법	<ul style="list-style-type: none"><li>비알코올지방간질환의 병태생리학적 기전인 대사이상을 보다 강조하기 위하여 최근 새로운 개념의 지방간질환인 metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)을 도입하게 되었다.</li><li>Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)의 한글 명칭은 '대사이상지방간질환'이다.</li></ul>
정의 및 진단	<ul style="list-style-type: none"><li>대사이상지방간질환(MASLD)은 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있으면서 유의한 알코올 섭취가 없는 경우 진단한다.</li><li>대사이상지방간질환(MASLD)의 진단 기준을 적용한 환자군은 비알코올 지방간질환(NAFLD) 환자군과 95% 이상의 높은 일치율을 보인다.</li></ul>
역학	<ul style="list-style-type: none"><li>대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률과 발생률은 비알코올지방간질환과 유사할 것으로 예상된다.</li></ul>
임상양상 및 예후	<ul style="list-style-type: none"><li>대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 심혈관질환의 발생 위험은 증가하며 이는 사망의 주요 원인이다.</li><li>대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간세포암종의 발생 위험이 증가한다.</li><li>대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간외 암종의 발생 위험이 높아지며, 위험인자로 는 비만과 2형당뇨병 등이 있다.</li><li>대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간섬유화가 진행하고 간경변증이 발생할 수 있으며 이는 질병의 중증도 및 예후에 중요하다. 간섬유화와 간경변증의 평가를 위한 비침습적 검사는 '2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인'을 따른다.</li><li>대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 지방간염과 진행성 섬유화가 동반된 경우 전체사망률과 간관련사망률이 증가한다.</li></ul>

## 요약 및 권고사항

약제 치료	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resmetirom은 F2/F3의 간섬유화를 동반한 대사이상지방간염 환자에서 지방간염 및 간섬유화의 조직학적 개선이 입증되어 치료 약제로 사용할 수 있다. (A1)</li> <li>• Vitamin E는 2형당뇨병이 없는 대사이상지방간염 환자에서, pioglitazone은 2형당뇨병 유무 상관없이 대사이상지방간염 환자에서 지방간염의 개선 효과를 기대해 볼 수 있으나 간섬유화 호전에 대한 효과는 뚜렷하지 않다. (B2)</li> <li>• 이상지질혈증이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 스타틴은 심혈관질환 발생 예방을 위해 사용할 수 있다. GLP-1 receptor agonist는 대사이상지방간질환 환자에서 비만과 2형당뇨병의 치료를 위해 사용할 수 있다. SGLT2 inhibitor는 2형당뇨병, 심부전, 만성신부전이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 동반질환의 개선을 목적으로 사용할 수 있다. (B1)</li> </ul>
소아청소년	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 소아청소년에서 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있을 때 대사이상지방간질환(MASLD)으로 정의한다.</li> <li>• 소아청소년에서 대사이상지방간질환(MASLD)을 진단할 경우 심장대사 위험인자 이외에 간내 지방 축적을 일으킬 수 있는 다양한 원인을 검토해야 한다.</li> </ul>

## 참고문헌

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64: 383-394.
2. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-406.
3. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. <<https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>>. Accessed 11 Dec 2024.
4. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-725.
5. Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep* 1836;1:485.
6. Budd G. On diseases of the liver. 3rd ed. London: John Churchill, 1857.
7. Pepper W. Saccharine diabetes. *Med Rec* 1884;25:9-12.
8. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Burt AD. Fatty liver disease: Alcoholic and nonalcoholic. In: Burt AD, Portmann B, Ferrell L, ed. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. Elsevier, 2011:293-359.
9. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
11. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
12. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis*. 1986;8:283-98.
13. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2019; 157:590-593.
14. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-209.
15. Ratziu V, Rinella M, Beuers U, Loomba R, Anstee QM, Harrison S, et al. The times they are a-changin' (for NAFLD as well). *J Hepatol* 2020;73:1307-1309.
16. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021;73:1194-1198.
17. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78: 1966-1986.
18. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A

- multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79: 1542-1556.
19. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Nomenclature Revision Consensus Task Force on behalf of the Korean Association for the Study of the Liver (KASL). A new Korean nomenclature for steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2024;30 (Suppl):S214-S216.
  20. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
  21. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, et al. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:363-401.
  22. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
  23. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
  24. Haam JH, Kim BT, Kim EM, Kwon H, Kang JH, Park JH, et al. Diagnosis of obesity: 2022 Update of clinical practice guidelines for obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. *J Obes Metab Syndr* 2023;32:121-129.
  25. Kim HJ, Kang DR, Kim JY, Kim W, Jeong YW, Chun KH, et al. Metabolic syndrome fact sheet 2024: Executive report. *Cardiometab Syndr J* 2024;4:70-80.
  26. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia. 2000. <<https://iris.who.int/handle/10665/206936>>. Accessed 11 Dec 2024.
  27. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
  28. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42: 503-508.
  29. Ratziu V, Boursier J; AFEF Group for the Study of Liver Fibrosis. Confirmatory biomarker diagnostic studies are not needed when transitioning from NAFLD to MASLD. *J Hepatol* 2024; 80:e51-e52.
  30. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol* 2024;80:e76-e77.
  31. Lee BP, Dodge JL, Terrault NA. National prevalence estimates for steatotic liver disease

- and subclassifications using consensus nomenclature. *Hepatology* 2024;79:666-673.
32. Lee CM, Yoon EL, Kim M, Kang BK, Cho S, Nah EH, et al. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology* 2024;79:1393-1400.
  33. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19: 266-272.
  34. Im HJ, Ahn YC, Wang JH, Lee MM, Son CG. Systematic review on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in South Korea. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101526.
  35. Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:389-398.
  36. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:851-861.
  37. Lee HW, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and predictors of significant fibrosis among subjects with transient elastography-defined nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:2150-2158.
  38. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.
  39. Kim M, Yoon EL, Cho S, Lee CM, Kang BK, Park H, et al. Prevalence of advanced hepatic fibrosis and comorbidity in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in Korea. *Liver Int* 2022;42:1536-1544.
  40. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2138-2147.e10.
  41. Oh JH, Ahn SB, Cho S, Nah EH, Yoon EL, Jun DW. Diagnostic performance of non-invasive tests in patients with MetALD in a health check-up cohort. *J Hepatol* 2024;81:772-780.
  42. Park HJ, Lee S, Lee JS. Differences in the prevalence of NAFLD, MAFLD, and MASLD according to changes in the nomenclature in a health check-up using MRI-derived proton density fat fraction. *Abdom Radiol (NY)* 2024;49:3036-3044.
  43. Lee HH, Lee HA, Kim EJ, Kim HY, Kim HC, Ahn SH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut* 2024;73:533-540.
  44. Joo SK, Kim W. Sex differences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review. *Ewha Med J* 2024;47:e17

45. Moon JH, Jeong S, Jang H, Koo BK, Kim W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine* 2023;65:102292.
46. Choe HJ, Moon JH, Kim W, Koo BK, Cho NH. Steatotic liver disease predicts cardiovascular disease and advanced liver fibrosis: A community-dwelling cohort study with 20-year follow-up. *Metabolism* 2024;153:155800.
47. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-692.
48. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1133-1140.
49. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Kim GA, Park SW, Choe J, et al. Age-related decrease in skeletal muscle mass is an independent risk factor for incident nonalcoholic fatty liver disease: A 10-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2019;13:67-76.
50. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14: 132-138.e4.
51. Jung HS, Chang Y, Kwon MJ, Sung E, Yun KE, Cho YK, et al. Smoking and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:453-463.
52. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Kim YJ, Yoon JH. Effect of longitudinal changes of body fat on the incidence and regression of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2018;50:389-395.
53. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, Son HJ, Kim JJ, Chang Y, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2017;52:1201-1210.
54. Sinn DH, Cho SJ, Gu S, Seong D, Kang D, Kim H, et al. Persistent nonalcoholic fatty liver disease increases risk for carotid atherosclerosis. *Gastroenterology* 2016;151:481-488.e1.
55. Younossi ZM, Paik JM, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2024;80:694-701.
56. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492-542.
57. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a

- nationwide histology cohort. *Gut* 2022;71:1867-1875.
58. Kim D, Konyon P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol* 2021;75:1284-1291.
  59. Le MH, Le DM, Baez TC, Dang H, Nguyen VH, Lee K, et al. Global incidence of adverse clinical events in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:235-246.
  60. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:903-913.
  61. Zhao Q, Deng Y. Comparison of mortality outcomes in individuals with MASLD and/or MAFLD. *J Hepatol* 2024;80:e62-e64.
  62. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32:945-950.
  63. Golabi P, Fukui N, Paik J, Sayiner M, Mishra A, Younossi ZM. Mortality risk detected by atherosclerotic cardiovascular disease score in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2019;3:1050-1060.
  64. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42: 3227-3337.
  65. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
  66. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837.e2.
  67. Song BG, Choi SC, Goh MJ, Kang W, Sinn DH, Gwak GY, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2023;5: 100810.
  68. Yun B, Park H, Ahn SH, Oh J, Kim BK, Yoon JH. Liver cancer risk across metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and/or alcohol: A nationwide study. *Am J Gastroenterol* 2025;120:410-419.
  69. Jeong S, Oh YH, Ahn JC, Choi S, Park SJ, Kim HJ, et al. Evolutionary changes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of hepatocellular carcinoma: A nationwide cohort study. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:487-499.
  70. Song BG, Kim A, Goh MJ, Kang W, Gwak GY, Paik YH, et al. Risk of hepatocellular carcinoma by steatotic liver disease and its newly proposed subclassification. *Liver*



- Cancer 2024;13: 561-571.
71. Chen YT, Chen TI, Yang TH, Yin SC, Lu SN, Liu XR, et al. Long-term risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma across steatotic liver disease subtypes. *Am J Gastroenterol* 2024;119:2241-2250.
  72. Nouredin N, Huang DQ, Bettencourt R, Siddiqi H, Majzoub AM, Nayfeh T, et al. Natural history of clinical outcomes and hepatic decompensation in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:1521-1526.
  73. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut* 2022;71:778-788.
  74. Yi M, Peng W, Feng X, Teng F, Tang Y, Kong Q, et al. Extrahepatic morbidities and mortality of NAFLD: an umbrella review of meta-analyses. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56: 1119-1130.
  75. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018;68:140-146.
  76. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022;173:250-262.
  77. Chung GE, Yu SJ, Yoo JJ, Cho Y, Lee KN, Shin DW, et al. Differential risk of 23 site-specific incident cancers and cancer-related mortality among patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a population-based cohort study with 9.7 million Korean subjects. *Cancer Commun (Lond)* 2023;43:863-876.
  78. Yuan X, Wang X, Wu S, Chen S, Wang Y, Wang J, et al. Associations between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and extrahepatic cancers: a cohort in China. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2023;12:671-681.
  79. Liu Z, Lin C, Suo C, Zhao R, Jin L, Zhang T, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism* 2022;127:154955.
  80. Powell EE, Roche S, Sarraf B, Hartel G, Skoien R, Leggett B, et al. Australians with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease have a twofold increase in the incidence of cancer. *JGH Open* 2024;8:e70000.
  81. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67: 328-357.
  82. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:20-30.

83. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:739-752.
84. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
85. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550-556.
86. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-1155.
87. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 643-654. e1-9; quiz e39-40.
88. Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS, et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology* 2019;69:64-75.
89. Magherman L, Van Parys R, Pauwels NS, Verhelst X, Devisscher L, Van Vlierberghe H, et al. Meta-analysis: The impact of light-to-moderate alcohol consumption on progressive non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57: 820-836.
90. Chan WL, Chong SE, Chang F, Lai LL, Chuah KH, Nik Mustapha NR, et al. Long-term clinical outcomes of adults with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a single-centre prospective cohort study with baseline liver biopsy. *Hepatol Int* 2023;17:870-881.
91. Yeoh A, Yang Z, Cheung R, Do A, Ahmed A, Wong RJ. Incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma among veterans with noncirrhotic metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2024;58:718-725.
92. Kim GA, Jeong S, Jang H, Lee DH, Joo SK, Kim W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with increased alcohol intake increase the risk of developing hepatocellular carcinoma and incident or decompensated cirrhosis: A Korean nationwide study. *Liver Cancer* 2023;13:426-437.
93. Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gomez E, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol* 2024;81:930-940.

94. Kim MN, Han JW, An J, Kim BK, Jin YJ, Kim SS, et al. KASL clinical practice guidelines for noninvasive tests to assess liver fibrosis in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2024; 30(Suppl):S5-S105.
95. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70:1375-1382.
96. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-1347.
97. Younossi ZM, Mangla KK, Berentzen TL, Grau K, Kjær MS, Ladelund S, et al. Liver histology is associated with long-term clinical outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Hepatol Commun* 2024;8:e0423.
98. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.e10.
99. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality outcomes by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:931-939.e5.
100. Ng CH, Chan KE, Chin YH, Zeng RW, Tsai PC, Lim WH, et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:565-574.
101. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S, et al. Outcomes of various classes of oral antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Intern Med* 2024;184:375-383.
102. Kim D, Wijarnpreecha K, Cholanteril G, Ahmed A. Steatotic liver disease-associated all-cause/cause-specific mortality in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:33-42.
103. Han E, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Ahn SH, Lee YH, et al. Mortality in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A nationwide population-based cohort study. *Metabolism* 2024;152:155789.
104. Behari J, Wang R, Luu HN, McKenzie D, Molinari M, Yuan JM. Severe obesity is associated with worse outcomes than lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatol Commun* 2024;8:e0471.
105. Chen J, Zhou H, Liu K. Normal weight and central obesity as predictors of increased all-cause mortality in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *J Hepatol* 2024;80:e143-e145.
106. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular

- carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023;78:471-478.
107. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, Amangurbanova M, Bettencourt R, Truong E, et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8: 829-836.
  108. Oh R, Kim S, Cho SH, Kim J, Lee YB, Jin SM, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and all-cause and cause-specific mortality. *Diabetes Metab J* 2025;49:80-91.
  109. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-1672.
  110. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485-2490.
  111. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
  112. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
  113. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
  114. Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28:563-573.
  115. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2018;108:1069-1091.
  116. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E improves transplant-free survival and hepatic decompensation among patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Hepatology* 2020;71:495-509.
  117. Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119:466-478.
  118. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo

- and in vitro. *Gastroenterology* 2002;122:1924-1940.
119. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:558-566.e2.
  120. Kalavalapalli S, Bril F, Koelmel JP, Abdo K, Guingab J, Andrews P, et al. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;315:E163-E173.
  121. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
  122. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355: 2297-2307.
  123. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315.
  124. Ratzu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100-110.
  125. Ratzu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; 51:445-453.
  126. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
  127. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374: 1321-1331.
  128. Staels B, Butruille L, Francque S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors. *J Hepatol* 2023; 79:1302-1316.
  129. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
  130. Tabenkin H, Eaton CB, Roberts MB, Parker DR, McMurray JH, Borkan J. Differences in cardiovascular disease risk factor management in primary care by sex of physician and patient. *Ann Fam Med* 2010;8:25-32.

131. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72-78.
132. Rubinstein A. National Cholesterol Education Program, second report of the Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1995; 91:908-909
133. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015;47:4-11.
134. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A Report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74: e177-e232.
135. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
136. Lee JI, Lee HW, Lee KS, Lee HS, Park JY. Effects of statin use on the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease: A nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:116-124.
137. Khoo S, Wong VW, Goh GB, Fan J, Chan WK, Seto WK, et al. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35: 320-325.
138. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690-695.
139. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120:706-712.
140. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97: 52C-60C.
141. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
142. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46:1453-1463.
143. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The national lipid association's statin safety task force. an assessment by the statin liver safety task force: 2014 update. *J Clin*

- Lipidol 2014;8(3 Suppl):S47-57.
144. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014;59: 1958-1965.
  145. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
  146. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015;50:364-377.
  147. Ayada I, van Kleef LA, Zhang H, Liu K, Li P, Abozaid YJ, et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study. *EBioMedicine* 2023; 87:104392.
  148. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136:1601-1608.
  149. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147: 377-384.e1.
  150. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190-197.
  151. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:172-182.
  152. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:317-328.
  153. Baden KER, McClain H, Craig E, Gibson N, Draime JA, Chen AMH. S-Adenosylmethionine (SAMe) for liver health: A systematic review. *Nutrients* 2024;16:3668.
  154. Lee HA, Chang Y, Sung PS, Yoon EL, Lee HW, Yoo JJ, et al. Therapeutic mechanisms and beneficial effects of non-antidiabetic drugs in chronic liver diseases. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28:425-472.
  155. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease. FDA web site, <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>>. Accessed 11 Dec 2024.

156. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29:2919-2928.
157. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390: 497-509.
158. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:165-171.
159. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: Roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. *Thyroid* 2019;29:1173-1191.
160. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med* 2021;27:1825-1835.
161. National Institutes of Health (NIH). A Clinical Study to Evaluate the efficacy and safety of aramchol in subjects with NASH (ARMOR). NIH web site, <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04104321>>. Accessed 11 Dec 2024.
162. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-2196.
163. Ratziu V. Obeticholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;17:398-400.
164. Lazarus JV, Kakalou C, Palayew A, Karamanidou C, Maramis C, Natsiavas P, et al. A Twitter discourse analysis of negative feelings and stigma related to NAFLD, NASH and obesity. *Liver Int* 2021;41:2295-2307.
165. Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:864-873.
166. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
167. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-334.
168. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of



- nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 700-713.
169. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Association for the Study of the Liver (EASL); North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN); Latin-American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (LASPGHAN); Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN); Pan Arab Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (PASPGHAN), et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;78:1190-1196.
  170. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology (ESPGHAN) and European Association for the Study of the Liver (EASL), on behalf of co-authors. Diagnosis of fatty liver in children should occur in parallel to investigation for other causes of liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8: 598-600.
  171. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014;510:84-91.
  172. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2020;130:1453-1460.
  173. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1267-1277.
  174. Lee EJ, Choi M, Ahn SB, Yoo JJ, Kang SH, Cho Y, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2024;20:569-580.
  175. Song K, Park G, Lee HS, Lee M, Lee HI, Ahn J, et al. Trends in prediabetes and non-alcoholic fatty liver disease associated with abdominal obesity among Korean children and adolescents: Based on the Korea national health and nutrition examination survey between 2009 and 2018. *Biomedicines* 2022; 10:584.
  176. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, Zwetsloot S, van der Lee JH, van Etten-Jamaludin FS, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int* 2021;41:2087-2100.
  177. Mouzaki M, Speakman A, Xanthakos S. Goodbye, NAFLD, hello, MASLD?! *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;79:198-201.
  178. Ma N, Bansal M, Chu J, Branch AD. Fibrosis and steatotic liver disease in US adolescents according to the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;79:229-237.

179. Di Sessa A, Guarino S, Umano GR, Miraglia Del Giudice E, Marzuillo P. Uric acid in pediatric MASLD definition: Is it time to implement diagnostic criteria? J Hepatol 2024;80:e254-e255.
180. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD - Pathophysiological insights and approach to management. J Hepatol 2018; 68:1286-1299.

# 별첨

The Korean Association for the Study of the Liver

## 별첨 1

### 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인 개정위원회 구성

#### 개정위원회

	이름	소속기관	역할
위 원 장	장병국	계명대 동산병원 내과	가이드라인 개발 총괄
위 원 장	정영걸	고려의대 고대안산병원 내과	가이드라인 개발 총괄
부위원장	유수종	서울의대 서울대교병원 내과	가이드라인 개발 총괄
간 사	손 원	성균관의대 강북삼성병원 내과	가이드라인 개발 실무 간사
위 원	김기애	경희의대 경희대병원 내과	가이드라인 개발 실무 (역학)
	김순선	아주의대 아주대병원 내과	가이드라인 개발 실무 (정의 및 진단)
	김정희	한림의대 동탄성심병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	성필수	가톨릭의대 서울성모병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	유정주	순천향의대 부천순천향병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	이영선	고려의대 고대구로병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	이은주	연세의대 세브란스병원 소아청소년과	가이드라인 개발 실무 (소아청소년)
	이혜원	연세의대 세브란스병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	장 영	순천향의대 서울순천향병원 내과	가이드라인 개발 실무 (임상양상 및 예후)
	진영주	인하의대 인하대병원 내과	가이드라인 개발 실무 (치료)
	최미영	한국보건 의료연구원	가이드라인 개발 실무 (방법론)

**델파이위원회**

이름	소속기관
고 흥	연세의대 세브란스병원 소아청소년과
김상균	순천향의대 부천순천향병원 내과
김승업	연세의대 세브란스병원 내과
김문영	원주의대 원주세브란스병원 내과
김 원	서울의대 보라매병원 내과
김지훈	고려의대 고대구로병원 내과
이정일	연세의대 강남세브란스병원 내과
전대원	한양의대 한양대학교병원 내과
정승원	순천향의대 서울순천향병원 내과

**자문위원회**

이름	소속기관
고재성	서울의대 서울대학교병원 소아청소년과
박상훈	한림의대 강남성심병원 내과
손주현	한양의대 한양대구리병원 내과
연종은	고려의대 고대구로병원 내과
이진우	인하의대 인하대병원 내과
조용균	성균관의대 강북삼성병원 내과

## 별첨 2

## 2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인 개정 작업 경과

2024-05-09	대한간학회 이사회에서 가이드라인 개정위원회 위원회 구성 승인 (위원장: 장병국, 정영걸)
2024-05-24	핵심 질문 선정 및 위원별 업무 분담
2024-06-21	주요 질문 설정 및 근거 문헌 검색 정리 및 발표
2024-07-24	가이드라인 초고 작성 및 검토
2024-08-21	가이드라인 초고 수정안 검토 / 권고 등급 및 권고 표현 등에 대한 강의
2024-09-19	근거 수준 평가 및 권고사항 정리
2024-10-10	권고사항에 대한 델파이위원회 1차 설문조사
2024-10-23	델파이위원회 1차 설문조사 결과에 따른 권고사항 수정
2024-11-05	권고사항에 대한 델파이위원회 2차 설문조사
2024-11-12	델파이위원회 2차 설문조사 결과에 따른 권고사항 수정
2024-11-28	대한간학회 자문위원회 개최 및 자문위원회 의견 반영
2024-12-11	진료 가이드라인 최종안 확정
2024-12-18	진료 가이드라인 공청회 개최
2024-12-26	델파이위원회 3차 설문조사 결과에 따른 권고사항 수정
2025-01-09	대한간학회 이사회에서 가이드라인 최종안 인준
2025-02-28	Clinical and Molecular Hepatology 게재
2025-05-29	The Liver Week 2025에서 가이드라인 발표

## 별첨 3

2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료가이드라인 위원회 이해관계  
상충 정보

가이드라인 개정에 참여한 모든 위원은 아래의 질문으로 구성된 이해관계 선언문을 작성하였으며, 최근 3년 이내의 이해관계 상충 정보는 아래와 같았다.

1. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 관련하여 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등의 지식재산권을 가지고 있습니까?
2. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)와 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직에 고용(공식/비공식적인 직함을 가지고 있는 경우)되어 있거나, 고용되었던 적이 있습니까?
3. 임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(1,000만 원 이상, 스톡 옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접투자는 제외)이 있습니까?
4. 임상진료지침과 상업적으로 관련이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연구 비용이나 연구관련 보조금, 연구기기 사용 지원 등을 받은 적이 있습니까?
5. 임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 연간 각 300만 원을 초과하거나 총합 1,000만 원 이상의 강연료, 자문료 및 사례금(여행경비 지원 등)을 받은 적이 있습니까?
6. 본인의 가족(부모, 배우자, 자녀) 또는 가족이 소속된 회사에서 위에서 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있습니까?

이름	내용
개정위원회	
장병국	노보노디스크, Akeru Therapeutics, 89bio, Boehringer Ingelheim 후원 연구
정영걸	밝힐 내용 없음
유수종	밝힐 내용 없음
손 원	밝힐 내용 없음
김기애	밝힐 내용 없음
김순선	밝힐 내용 없음
김정희	밝힐 내용 없음
성필수	밝힐 내용 없음
유정주	밝힐 내용 없음
이영선	밝힐 내용 없음
이은주	밝힐 내용 없음
이혜원	밝힐 내용 없음
장 영	밝힐 내용 없음
진영주	밝힐 내용 없음
최미영	밝힐 내용 없음
델파이위원회	
고 흥	밝힐 내용 없음
김상균	밝힐 내용 없음
김승업	밝힐 내용 없음
김문영	밝힐 내용 없음
김 원	노보노디스크, 89bio, Galmed 후원 연구. 노보노디스크, 89bio 강의, 자문, 사례금
김지훈	밝힐 내용 없음
이정일	밝힐 내용 없음
전대원	밝힐 내용 없음
정승원	밝힐 내용 없음
자문위원회	
고재성	밝힐 내용 없음
박상훈	밝힐 내용 없음
손주현	밝힐 내용 없음
연종은	밝힐 내용 없음
이진우	밝힐 내용 없음
조용균	밝힐 내용 없음

## 별첨 4

## 권고사항에 대한 델파이위원회 합의도

델파이위원회의 위원은 각 권고사항에 대하여 9점 리커트 스케일(Likert scale)을 이용하여 1점(전혀 동의하지 않음)에서 9점(매우 동의함) 사이의 점수를 표기하였고, 각 항목별로 평균 및 변동계수를 산출, 평균이 7점 이상인 경우 ‘적절’, 4점 이상에서 7점 미만인 경우 ‘불확실’, 4점 미만인 경우 ‘부적절’이라 평가하였고, 변동계수가 0.5 이상인 경우 ‘추가 설문 필요’한 경우로 정의 하였다. 최종 권고사항 및 이에 대한 델파이위원회 설문의 결과는 다음과 같았다.

	요약 및 권고사항	평균	변동계수
명명법	비알코올지방간질환의 병태생리학적 기전인 대사이상을 보다 강조하기 위하여 최근 새로운 개념의 지방간질환인 metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)을 도입하게 되었다.	8.11	0.11
	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)의 한글 명칭은 ‘대사이상지방간질환’이다.	8.89	0.04
정의 및 진단	대사이상지방간질환(MASLD)은 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있으면서 유의한 알코올 섭취가 없는 경우 진단한다.	8.44	0.16
	대사이상지방간질환(MASLD)의 진단 기준을 적용한 환자군은 비알코올지방간질환(NAFLD) 환자군과 95% 이상의 높은 일치율을 보인다.	8.33	0.08
역학	대사이상지방간질환(MASLD)의 유병률과 발생률은 비알코올지방간질환과 유사할 것으로 예상된다.	8.11	0.07
임상양상 및 예후	대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 심혈관질환의 발생 위험은 증가하며 이는 사망의 주요 원인이다.	8.22	0.08
	대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간세포암종의 발생 위험이 증가한다.	8	0.14



	요약 및 권고사항	평균	변동계수
	대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간의 암종의 발생 위험이 높아지며, 위험인자로는 비만과 2형당뇨병 등이 있다.	8	0.14
	대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 간섬유화가 진행하고 간경변증이 발생할 수 있으며 이는 질병의 중증도 및 예후에 중요하다. 간섬유화와 간경변증의 평가를 위한 비침습적 검사는 '2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인'을 따른다.	8.33	0.12
	대사이상지방간질환(MASLD) 환자에서 지방간염과 진행성 섬유화가 동반된 경우 전체사망률과 간관련사망률이 증가한다.	8.56	0.06
약제 치료	Resmetirrom은 F2/F3의 간섬유화를 동반한 대사이상 지방간염 환자에서 지방간염 및 간섬유화의 조직학적 개선이 입증되어 치료 약제로 사용할 수 있다. (A1)	7.89	0.13
	Vitamin E는 2형당뇨병이 없는 대사이상지방간염 환자에서, pioglitazone은 2형당뇨병 유무 상관없이 대사이상지방간염 환자에서 지방간염의 개선 효과를 기대해 볼 수 있으나 간섬유화 호전에 대한 효과는 뚜렷하지 않다. (B2)	8	0.13
	이상지질혈증이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 스타틴은 심혈관질환 발생 예방을 위해 사용할 수 있다. GLP-1 receptor agonist는 대사이상지방간질환 환자에서 비만과 2형당뇨병의 치료를 위해 사용할 수 있다. SGLT2 inhibitor는 2형당뇨병, 심부전, 만성심부전이 동반된 대사이상지방간질환 환자에서 동반질환의 개선을 목적으로 사용할 수 있다. (B1)	7.56	0.12
소아청소년	소아청소년에서 영상검사 또는 간 조직검사에서 간내 지방 축적이 확인되고, 한 가지 이상의 심장대사 위험인자가 있을 때 대사이상지방간질환(MASLD)으로 정의한다.	8.11	0.1
	소아청소년에서 대사이상지방간질환(MASLD)을 진단할 경우 심장대사 위험인자 이외에 간내 지방 축적을 일으킬 수 있는 다양한 원인을 검토해야 한다.	8.11	0.07

## 2025 대한간학회 대사이상지방간질환 진료 가이드라인

---

발행인	김 윤 준
편집인	장 병 국 · 정 영 결
인쇄일	2025년 5월 23일
발행일	2025년 5월 29일
발행처	대한간학회 서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호 Tel: (02) 703-0051 Fax: (02) 703-0071 E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <a href="http://www.kasl.org">http://www.kasl.org</a>
인쇄처	도서출판 진기획 서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층 Tel: (02) 2266-7078 (代) Fax: (02) 2277-5194 E-mail : <a href="mailto:jin@ijpnc.com">jin@ijpnc.com</a> Homepage : <a href="http://www.ijpnc.co.kr">www.ijpnc.co.kr</a>