

청소년 비만과 혈청 아미노 전이 효소 증가

국립의료원 소아과, 방사선보건연구원*

김수연 · 이호준 · 박태수 · 김수근* · 신혜정

Adolescent obesity and the elevation of aminotransferase levels

Su Yeon Kim, M.D., Ho Jun Lee, M.D., Tae Su Park, M.D.
Soo Geun Kim, M.D.* and Hye Jung Shin, M.D.

Department of Pediatrics, National Medical Center,
Radiation Health Research Institute*, Seoul, Korea

Purpose: The prevalence of obesity and nonalcoholic steatohepatitis(NASH) was increased in adolescents. This study was performed to observe the prevalence of elevated aminotransferase levels in adolescents and to assess the correlations between aminotransferase levels and obesity related parameters(body mass index, waist circumference, hip circumference, waist to hip ratio and insulin level).

Methods: We obtained weight, height, waist circumference and hip circumference from 2,417 male and 1,219 female adolescents. Mean age was 15.7 ± 0.7 years old. We measured fasting insulin, aspartate aminotransferase(AST) and alanine aminotransferase(ALT). Obese and overweight were defined as body mass indices(BMI) of more than the 95th, and 85th-94th percentiles, respectively, for age and sex.

Results: The number of adolescents with obesity is 324(8.9 percent). 414(11.4 percent) subjects belonged to the overweight group. The average ALT level of obese, overweight and control groups were significantly different(obese: 32.1 ± 34.3 U/L, overweight: 19.6 ± 13.6 U/L, control: 12.7 ± 6.7 U/L, $P < 0.001$). The average AST level was also different according to group(obese: 27.8 ± 16.5 U/L, overweight: 22.8 ± 8.6 U/L, control: 20.8 ± 8.5 U/L, $P < 0.001$). AST and ALT were correlated with anthropometric parameters and insulin level. After multiple regression analysis, waist circumference was the significant predictive value for AST($r=0.234$, $P < 0.001$). Waist circumference, BMI and insulin levels were significant predictive values for ALT($r=0.435$, $P < 0.001$).

Conclusion: The prevalence of abnormal aminotransferase was higher in the obese and overweight groups than control group. Waist circumference was useful to predict abnormal aminotransferase levels.(Korean J Pediatr 2006;49:1037-1041)

Key Words: Obesity, Alanine aminotransferase(ALT), Aspartate aminotransferase(AST), Waist circumference

서론

아미노 전이 효소는 거의 모든 조직에 존재하지만 대부분은 간질환 환자에서 증가하고 간세포의 손상을 반영하는 표지자로서 alanine aminotransferase(ALT)는 aspartate aminotransferase(AST) 보다 간세포 손상에 보다 민감하다. 비만 관련 합병증의 하나인 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis,

NASH)은 만성적으로 ALT가 증가되어 있으면서 대부분 예후가 양호한 것으로 알려져 있었으나 최근 들어 섬유화, 간경변 및 간부전으로 진행되는 경우들이 보고되고 있다. 비알콜성 지방간염은 간 생검을 통하여 병리적 소견을 확인함으로써 진단되지만 질환의 경과가 느리고 아직까지 뚜렷한 약물치료가 제시되지 않아 실제로 간 생검을 실시하는 경우는 드물다. 비알콜성 지방간염의 가장 흔한 요인은 과체중 또는 비만이며 비만한 소아에서 혈청 아미노 전이 효소의 증가는 10-25% 정도로 보고되고 있다^{1,2)}.

Kral 등³⁾에 의하면 복부지방분포 즉 허리-둔위비로서, 체질량지수나 체중과는 독립적으로 간의 지방축적을 예측할 수 있다고 하였다. 또한 Marchesini 등⁴⁾은 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증

접수 : 2006년 6월 26일, 승인 : 2006년 8월 28일
책임저자 : 신혜정, 국립의료원 소아과
Correspondence : Hye Jung Shin, M.D.
Tel : 02)2260-7302 Fax : 02)2267-7301
E-mail : hyejungshin@empal.com

이 체질량지수나 체지방의 분포와는 독립적으로 지방간과 관련된다는 연구 결과들로부터 인슐린 저항성이 비알콜성 지방간염의 핵심적인 병인이라고 하였다.

본 연구에서는 청소년에서 혈청 아미노 전이 효소 상승 빈도를 조사하고 체지방 분포 및 혈청 인슐린 농도와의 관계를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

국립의료원에서 학생 신체검진을 받은 남녀 총 3,636명의 학생들을 대상으로 하였으며, 이들의 평균연령은 15.7±0.7세(15.5-16.1세)였다. 대상자가 직접 작성한 설문지와 문진을 통하여 알콜 및 간효소 수치의 증가와 관련한 약물 복용력이 있거나 이미 간질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 대상자의 동의 하에 이루어 졌으며 국립의료원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

2. 방법

1) 신체계측

피검자가 맨발로 직립 자세를 취한 상태에서 신장-체중계(JENIX, 동신통상, 한국)를 이용하여 각각 0.1 cm, 0.1 kg까지 측정하였다. 신장과 체중을 측정하여 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하고 비만군, 과체중군, 대조군으로 구별하였

다. 비만 및 과체중군은 성별, 연령별 체질량 지수와 비교하여 각각 95 백분위수 이상, 85-94 백분위수로 정의하였다.

허리 둘레는 늘어지지 않는 줄자를 이용하여 자연스럽게 숨을 내 쉰 상태에서 배꼽 높이에서 수평으로 0.1 cm까지 측정하였고 둔위는 엉덩이 최대 돌출부를 수평으로 0.1 cm까지 측정하여 기록하였다. 이로부터 허리-둔위비를 계산하였다.

2) 생화학적검사

8시간 공복 후 AST와 ALT를 자동 생화학 분석기(synchron cx 7 superior clinical system, Beckman Coulter, USA)를 사용하여 측정하였으며 AST와 ALT의 정상수치는 5-45 U/L였다. 대상 학생 중 1,598명에서 공복 시 혈청 인슐린 농도(Technogenetics SpA, Milan, Italy)를 측정하였다.

3) 자료처리 및 통계적 분석

SPSS(version 12.0)을 사용하여 자료분석을 하였으며 모든 측정치는 평균±표준편차로 표기하였다. P값이 0.05미만인 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 평가하였다.

결 과

1. 비만 발생 빈도 및 신체 계측치

비만군은 324명으로 8.9%였으며 남학생의 비만 유병률은 10.1%이고 여학생의 비만 유병률은 6.6%였다. 과체중군은 414명(11.4%)으로 남아에서 12.7%, 여아에서 8.7%였다(Table 1). 허리둘레와 둔위 및 허리-둔위비는 남녀 학생 모두에서 각 군간에 유의한 차이를 보였다(P<0.001, Table 2).

2. 각 군에서 아미노 전이 효소 및 인슐린 농도의 비교

Table 3에 나타난 바와 같이, 비만군의 ALT 평균치는 32.1±34.4 U/L로 대조군의 12.7±6.7 U/L 및 과체중군의 19.6±13.6 U/L에 비하여 유의하게 높았다(P<0.001). ALT가 증가되어 있는 대상자의 빈도는 비만군에서 17.9%였으며 과체중군 및

Table 1. Prevalence of Obesity and Overweight

	Obesity(%)	Overweight(%)	Control(%)
Female(n=1,219)	81(6.6)	106(8.7)	1,032(84.6)
Male(n=2,417)	243(10.1)	308(12.7)	1,866(77.2)
Total(n=3,636)	324(8.9)	414(11.4)	2,898(79.7)

Table 2. Comparison of Anthropometric Parameters in Obesity, Overweight and Control Groups

	Obesity	Overweight	Control	P value
BMI(kg/m ²)*				
Female	28.4±2.7	24.6±0.8	19.8±1.9	<0.001
Male	29.5±2.4	25.3±0.9	19.8±2.1	<0.001
Waist circumference(cm)				
Female	88.5±6.4	80.7±5.3	69.8±5.5	<0.001
Male	95.2±7.4	84.8±4.7	71.0±6.2	<0.001
Hip circumference(cm)				
Female	104.4±5.5	99.3±4.0	91.0±4.7	<0.001
Male	107.4±5.0	100.5±3.8	90.9±5.0	<0.001
Waist to hip ratio				
Female	0.85±0.05	0.81±0.05	0.77±0.05	<0.001
Male	0.89±0.05	0.84±0.04	0.78±0.05	<0.001

BMI, Body mass index

Table 3. Comparison of Biochemistry Parameters in Obesity, Overweight and Control Groups

	Obesity	Overweight	Control	P value
ALT(U/L)	32.1±34.4	19.6±13.6	12.7±6.7	<0.001
Prevalence of abnormal ALT	58(17.9%)	22(5.3%)	8(0.3%)	<0.001
AST(U/L)	27.8±16.5	22.8±8.6	20.8±8.5	<0.001
Prevalence of abnormal AST	31(9.6%)	5(1.2%)	14(0.5%)	<0.001
Insulin(μ U/mL)	16.08±12.65	11.0±16.75	8.59±5.21	<0.001

Table 4. Correlation Coefficients between Aminotransferase Levels and Each Parameter related with Obesity

	ALT	P value	AST	P value
Body mass index	0.414	<0.001	0.209	<0.001
Waist circumference	0.411	<0.001	0.216	<0.001
Hip circumference	0.362	<0.001	0.183	<0.001
Waist to hip ratio	0.320	<0.001	0.173	<0.001
Insulin	0.071	<0.001	0.211	<0.001

대조군에서는 각각 5.3%와 0.3%로 역시 각 군간에 유의한 차이를 보였다. AST 평균치도 ALT와 마찬가지로 비만군이 다른 군들에 비하여 높았고($P<0.001$), AST가 증가되어 있는 대상의 비율도 비만군(9.6%), 과체중군(1.2%), 대조군(0.5%)의 순이었다. 각 군에서 혈청 인슐린 농도의 평균치는 비만군에서 $16.08 \pm 12.65 \mu\text{U/mL}$, 과체중군에서 $11.01 \pm 6.75 \mu\text{U/mL}$ 및 대조군에서 $8.59 \pm 5.21 \mu\text{U/mL}$ 의 값을 보여 비만군에서 유의하게 높았다($P<0.001$).

3. 각 군에서 신체 계측치 및 인슐린 농도와 아미노 전이 효소와의 상관관계

ALT와 AST는 체질량지수, 허리둘레, 둔위, 허리-둔위비 및 혈청 인슐린 농도와 각각 유의한 상관 관계를 가진다(Table 4). 다중회귀분석 결과 여러 신체 계측치와 인슐린 농도 중에서 ALT와 유의한 상관 관계를 갖는 것은 허리둘레, 체질량지수, 인슐린 농도였으며($r=0.435$, $P<0.001$), AST에 영향을 주는 인자는 허리둘레였다($r=0.234$, $P<0.001$).

고 찰

최근 비만 유병률은 계속 증가하는 추세로 미국의 경우 성인의 34%가 과체중이며 27%는 BMI 30 kg/m^2 이상인 비만이다. 이는 1991년에 비해 74% 정도 증가한 결과이다. 소아나 청소년에서도 6-11세 소아와 12-19세 청소년에서 13-25%가 과체중이며 비만은 8-17%로 보고되고 있다⁵⁾. 우리나라의 경우도 소아의 비만 유병률은 1980년대 초 남아 1.4%, 여아 2.3%에서 1997년 남아 11.0%, 여아 9.0%로 증가하였고, 2002년 남아 17.9%, 여아 10.9%로 더욱 증가하는 양상을 보이고 있다⁶⁾. 본 연구에서는 체질량지수를 기준으로 하였을 때 여아에서 비만은 6.6%, 과체중은 8.7%였으며 남아에서 비만은 10.1%, 과체중은 12.7%로 신장별 표준체중을 기준으로 한 Park 등⁶⁾의 연구결과와 비교하여

볼 때 비만의 유병률은 다소 낮았다. 여학생보다 남학생에서 비만 빈도가 뚜렷하게 높았으며 이는 대상군의 연령에서 남학생에서 급격한 근육량의 증가로 인한 체중 증가가 한 요인일 것으로 생각되며 성별에 따른 비만 유병률의 차이를 확인하기 위해서는 체질량지수 외에 체지방량 평가가 필요할 것으로 생각된다. 과체중의 빈도는 남녀학생 모두에서 비만 빈도 보다 높은 것으로 나타났다. 과체중군에서는 허리둘레, 둔위 및 허리-둔위비와 같은 신체 계측치와 생화학적 검사 결과들이 비만군과 대조군 사이의 결과들을 보임으로써 과체중군에 대한 예방과 관리가 필요함을 시사하였다.

비알콜성 지방간염은 1980년에 Mayo Clinic의 Ludwig 등⁷⁾이 간 생검을 통하여, 알콜 섭취와 관련이 없으나 알콜성 지방간에 부합되는 병리소견을 보인 20명의 환자를 보고하면서 사용하기 시작한 용어로 비알콜성 지방간염은 간 생검을 시행한 환자의 1-9%에서 발견된다⁷⁻¹⁰⁾. 비알콜성 지방간염의 기전은 아직까지 확실치 않으나 현재로서는 간내에 지방축적(first hit)과 그 뒤에 진행되는 지방의 과산화와 사이토카인 매개에 의한 간세포의 손상, 염증, 섬유화(second hit)로 설명할 수 있다¹¹⁾. 피로, 쇠약감, 미열, 우상복부 동통 등의 비특이적인 증상을 가지며 AST, ALT, alkaline phosphatase, 빌리루빈 등의 상승을 보인다. 확진은 간 생검을 통하여 이루어지지만 본 질환을 의심하는데 AST, ALT가 지표로 쓰이며 이는 보통 정상치의 2-3배를 넘지 않으며 ALT 상승 폭이 AST보다 높은 것으로 알려져 있다. 이 질환이 주목 받는 이유는 최근 소아 연령에서도 드물지 않게 발생하며, 비교적 예후가 양호한 것으로 알려져 있었으나 단순한 지방간에서부터 간경변, 간암까지 진행하여 사망을 초래할 수 있다는 것이 보고되었기 때문이다. 1-7년간 간 생검을 통하여 경과를 추적 조사한 연구들을 종합해보면 28명의 비알콜성 지방간염 환자에서 15명은 변화가 없었고 12명(43%)에서는 병리 소견이 진행하였으며 그 중 4명에서 간경변이 발생하였다는 보고가 있다¹²⁾. 병리 소견의 진행을 예측할 수 있는 인자는 초기 간 생검 소견상 관찰되는 섬유화 외에 연령, 비만도, 당뇨의 유무, AST/ALT 비가 1 이상인 경우가 있다¹³⁾. 소아에서 비알콜성 지방간염이 처음 보고된 것은 1980년대 초 Moran 등¹⁴⁾의 보고였으며 그 후 여러 연구에서 소아에서도 간경변으로 진행된 증례들이 보고되었으며 간경변 소견을 보인 최소 연령은 9세였다¹⁵⁻¹⁷⁾.

비알콜성 지방간염의 위험요소로는 비만, 당뇨, 인슐린저항성, 고중성지방혈증 등으로 알려져 있으며 최근 보고되는 자료들에

의하면 비만은 가장 강력한 인자로서 비만한 사람의 40-100%에서 관찰된다^{18, 19)}. 소아에서는 비만아 중 10-25%가 혈청 아미노 전이 효소의 상승을 보인다^{1, 2)}. 한 보고에선 체질량지수가 증가할수록 비알콜성 지방간염의 유병률이 증가한다고 하였고 비만군에서는 80%정도 지방간을, 약 20%는 비알콜성 지방간염을 가지는 반면 정상 체중군에서는 각각 15%, 3-4%이라고 보고된 바 있다^{5, 20)}. 미국 자료에 의하면 비만아의 대략 25% 정도에서 높은 혈청 아미노 전이 효소를 보이며 과체중의 약 6%, 비만아의 10% 정도가 이에 해당한다는 보고가 있고⁵⁾, Jonas²¹⁾에 의하면 정상 체중 청소년에서는 1.5%, 과체중군에서는 5%, 비만군에서는 약 9.5%에서 ALT의 상승이 관찰된다고 하였다. 일본의 한 연구에서는 초음파 검사에 의해 진단된 지방간염의 유병률은 약 2.6%였고 체질량지수와 강한 상관관계를 보였다²²⁾.

국내 보고로는 Han 등²³⁾의 31명의 비만한 중학생을 대상으로 한 연구에서 12.9%, Park 등²⁴⁾의 비만한 초등학생 44명을 대상으로 한 연구에서 6.8%, Choi 등²⁵⁾의 초등학생 고도 비만아 74명을 대상으로 한 연구에서 13.5%의 학생에서 혈청 아미노 전이 효소의 증가를 보였다. Lee 등²⁶⁾의 보고에 의하면 고도 비만한 초 중 고등학생 362명중 38.3%에서 AST 및 ALT 증가가 관찰되었다. 또한 2004년에는 Seo²⁷⁾에 의해 제주 지역 고도 비만한 초 중 고등학생 362명중 9.1-9.4%에서 혈청 아미노 전이 효소가 증가되어 있음이 보고된 바 있다.

본 연구 결과에서는 ALT상승은 비만군에서 17.9%, 과체중군에서 5.3%, 대조군에서 0.3%였으며 AST상승은 비만군에서 9.6%, 과체중군에서 1.2%, 대조군에서 0.5%로 다른 연구 결과들과 같이 체질량지수에 따른 차이를 보였으며 국내의 다른 연구 결과들과 비교하여 볼 때 대상 연령과 비만한 정도의 차이가 있지만 아미노 전이 효소의 증가 비율이 높게 나타났다.

체지방 특히 복부 지방함량이 증가하면 간문맥혈로 유리 지방산의 분비가 많아지고 간과 말초 조직에서 당대사 장애를 초래하여 유리 지방산은 간으로 들어가는 인슐린양을 감소시켜 상대적으로 말초에 고인슐린혈증을 유발하고 간으로부터 당 생성을 증가시킨다. 이 말초 혈액의 고인슐린혈증은 인슐린 수용체의 하향조절에 의해 2차적인 인슐린 저항성을 유발한다. 따라서 정상 혈당을 유지하려면 인슐린의 양이 증가하게 되어 고인슐린혈증이 관찰되며 이는 인슐린 저항성의 정도, 비만 정도와도 비례한다. 이러한 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 비알콜성 지방간염과 관계가 있고, 인슐린 감수성을 향상시키는 metformin이 비알콜성 지방간염 환자의 아미노 전이 효소를 감소시킨다는 연구보고가 이를 뒷받침한다^{4, 28)}. 본 연구 결과 AST 및 ALT는 각각 복부비만의 표지자인 허리둘레, 둔위, 허리-둔위비와 유의한 상관관계가 있었다. 혈청 인슐린 농도는 비만군에서 $16.08 \pm 12.65 \mu\text{U/mL}$, 과체중군에서 $11.01 \pm 6.75 \mu\text{U/mL}$, 정상 체중군에서 $8.59 \pm 5.21 \mu\text{U/mL}$ 로 체질량지수에 따라 증가하는 것을 확인할 수 있었으며 AST 및 ALT와 유의한 상관관계를 보였다. 본 연구에서 관측된 인자들 가운데 다중회귀분석결과 AST와 ALT에

모두 영향을 주는 인자는 허리둘레로서 비알콜성 지방간염을 진단하는데 있어 간 생검과 같은 침습적인 진단법이 실제적으로는 실행하기 어렵고 치료법에 있어 아직까지 체중조절 외에 뚜렷한 방법이 제시되지 않고 있음을 고려할 때 비알콜성 지방간염을 예측하고 예방하는데 있어 체질량지수 외에 허리둘레가 유용한 지표로 사용될 수 있음을 시사한다.

요 약

목적 : 소아에서 비만 유병률 증가와 함께 비알콜성 지방간염도 증가하고 있다. 본 연구에서는 청소년에서 혈청 아미노 전이 효소 상승 빈도를 조사하고 체지방 분포 및 혈청 인슐린 농도와의 관계를 알아보려고 한다.

방법 : 3,636명을 대상으로 하였고 이들의 평균 연령은 15.7 ± 0.7세였다. 대상자로부터 신장, 체중, 허리둘레, 둔위를 측정하고 혈액검사를 통하여 AST, ALT 및 공복시 인슐린을 측정하였다. 비만 및 과체중군은 성별, 연령별 체질량지수와 비교하여 각각 95 백분위수 이상, 85-94 백분위수로 정의하였다.

결과 : 비만군은 324명으로 8.9%였으며 과체중군은 414명(11.4%)이었다. 허리둘레와 둔위 및 허리-둔위비는 남녀학생 모두에서 각 군간에 유의한 차이를 보였다. ALT 평균치는 각 군간에 유의한 차이를 보였다(비만군: $32.1 \pm 34.3 \text{ U/L}$, 과체중: $19.6 \pm 13.6 \text{ U/L}$, 대조군: $12.7 \pm 6.7 \text{ U/L}$, $P < 0.001$). AST 평균치 또한 각 군별로 유의한 차이를 보였다(비만군: $27.8 \pm 16.5 \text{ U/L}$, 과체중군: $22.8 \pm 8.6 \text{ U/L}$, 대조군: $20.8 \pm 8.5 \text{ U/L}$, $P < 0.001$). AST 및 ALT는 체질량지수, 허리둘레, 둔위, 허리-둔위비 및 혈청 인슐린 농도와 각각 유의한 상관 관계를 가졌다. 다중회귀분석결과 여러 신체 측정치와 인슐린 농도 중에서 ALT와 유의한 상관 관계를 갖는 것은 허리둘레, 체질량지수, 인슐린 농도였으며($r=0.435$, $P < 0.001$), AST에 영향을 주는 인자는 허리둘레였다($r=0.234$, $P < 0.001$).

결론 : 비만군 및 과체중군에서 혈청 아미노 전이 효소 증가 대상자의 비율이 의미 있게 증가되어 있었고 허리둘레는 AST 및 ALT 증가를 예측하는데 유용한 지표로 사용될 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hypertransaminasemia resolving after weight reduction in obese children. J Pediatr 1994; 125:239-41.
- 2) Tazawa Y, Noguchi H, Nishiomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. Acta Paediatr 1997;86:238-41.
- 3) Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. Metabolism 1993;42:549-51.
- 4) Marchesini G, Brizi M, Morselli-labate AM, Bianchi G,

- Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
- 5) Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613-8.
 - 6) Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of obesity in school age children in Seoul over the past 23 years. *Korean J Pediatr* 2004;47:247-57.
 - 7) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
 - 8) Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
 - 9) Nasrallah SM, Wills CE Jr, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981;26:325-7.
 - 10) Anderson T, Glud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984;8:97-106.
 - 11) Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
 - 12) Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-9.
 - 13) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
 - 14) Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983;78:374-7.
 - 15) Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
 - 16) Molleston JP, White F, Teckmann J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2.
 - 17) Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408-14.
 - 18) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis(steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
 - 19) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Teri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
 - 20) Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002;9:37-51.
 - 21) Jonas MM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Adolesc Med Clin* 2004;15:159-73.
 - 22) Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
 - 23) Han BH, Kim DH, Park YK, Lee JH, Kim HS. Incidence and complication of obesity in pubescent school children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:520-8.
 - 24) Park JH, Son CS, Lee JW, Dokgo YC. Obesity in elementary school children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:338-45.
 - 25) Choi YH, Jeon YH, Kim SK, Han SK, Son BK, Choi JW, et al. Complications, apolipoproteins and lipoprotein(a) in severely obese children in Incheon, 1996. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:1386-93.
 - 26) Lee DH, Lee JK, Lee C, Hwang YS, Cha SH, Choi Y. The incidence of complications in severely obese children. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:445-53.
 - 27) Seo JH. The prevalence of childhood and adolescent obesity in Jeju and clinical characteristics according to the degree of obesity. *Korean J Pediatr* 2004;47:362-7.
 - 28) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.