

간의 ^{18}F -Fluorodeoxyglucose 섭취 양상과 지방간의 관계

아주대학교 의과대학 핵의학교실
안영실 · 윤준기 · 홍선표 · 조철우 · 윤석남

Correlation of Hepatic ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Uptake with Fatty Liver

Young-Sil An, M.D., Joon-Kee Yoon, M.D., Seon Pyo Hong, M.D., Chul-Woo Joh, Ph.D.
and Seok-Nam Yoon, M.D.

Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Ajou University School of medicine, Suwon, Kyungki-do, Korea

Purpose: Liver demonstrates heterogeneous FDG uptake and sometimes it shows abnormally increased uptake even though there is no malignant tissue. However, there was no previous study to correlate these various pattern of hepatic FDG uptake with benign liver disease. Therefore, we evaluated the significance of hepatic FDG uptake associated with various clinical factors including fatty liver, liver function tests and lipid profiles. **Materials and Methods:** We reviewed a total of 188 patients (male/female: 120/68, mean age: 50 ± 9) who underwent PET/CT for screening of malignancy. Patients with DM, impaired glucose tolerance, previous severe hepatic disease or long-term medication history were excluded. The FDG uptake in liver was analyzed semi-quantitatively using ROI on transaxial images (segment 8) and we compared mean standardized uptake value (SUV) between fatty liver and non-fatty liver group. We also evaluated the correlation between hepatic FDG uptake and various clinical factors including serum liver function test (ALT, AST), γ -GT, total cholesterol and triglyceride concentration. The effect of alcoholic history and body mass index on hepatic FDG uptake was analyzed within the fatty liver patients. **Results:** The hepatic FDG uptake of fatty liver group was significantly higher than that of non-fatty liver group. Serum total cholesterol and triglyceride concentration showed significant correlation with hepatic FDG uptake. However, there was no significant correlation between other factors (ALT, AST, and γ -GT) and FDG uptake. Also there was no difference of mean SUV between normal and abnormal groups on the basis of alcoholic history and body mass index within fatty liver patients. Fatty liver and high serum triglyceride concentration were the independent factors affecting hepatic FDG uptake according to multivariate analysis. **Conclusion:** In conclusion, hepatic FDG uptake was strongly correlated with fatty liver and serum triglyceride concentration. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(5):243-248)

Key Words: FDG, PET, fatty liver, triglyceride, hepatitis, liver function test

서 론

^{18}F -FDG (Fluorodeoxyglucose) 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)은 여러 장기의 악성종양을 평가하는데 유용하게 사용되고 있다. FDG가 세포에 섭취되는 기전은 세포막에서 포도당의 이동에 관여하는 운반

체(glucose transporter)에 의해 세포 내로 이동하고 핵소키나제에 의해 인산화된 FDG 형태로 존재하게 된다. 대부분의 악성종양 세포에서는 이러한 포도당 대사와 당분해 작용이 증가되어 있어 정상보다 FDG 섭취가 높게 나타난다.^{1,2)} FDG 섭취는 악성 종양에만 특이적인 것은 아니며 염증 반응에서도 섭취증가를 보이는데, 이는 거대세포의 활성화와 관계 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

간은 우리 신체에서 포도당 신합성률이 가장 높은 기관 중의 하나로 간에서의 ^{18}F -FDG PET 이용은 흥미로운 분야이다. 간은 심근이나 뇌와는 달리 정상적으로 글루코스-6-포스파타제의 능력이 높아, 정상 간세포의 FDG 제거율이 상대적으로 빨라서 FDG 섭취는 그리 높지 않다. 악성 간병

- Received: 2006. 7. 28. • Accepted: 2006. 9. 23.
- Address for reprints: Seok-Nam Yoon, M.D., Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, School of Medicine, Ajou University, San 5, Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon 442-749, Korea.
Tel: 82-31-219-4303, Fax: 82-31-219-5950
E-mail: snyoon@ajou.ac.kr

변에서도 분화도에 따라서 글루코오스-6-포스파타제의 능력이 다양하여 분화가 잘된 악성 간병변의 경우 정상간과 거의 비슷한 FDG 섭취를 나타낼 수 있다.⁴⁾ 실제로 악성 간종양 중 30-50% 정도가 주변의 정상 간조직과 비슷한 정도의 FDG 섭취를 보이기도 한다.⁵⁾ 또한 일부에서는 악성병변이 없는데도 불구하고 미만성 섭취증가를 보이기도 하여, 간에서의 FDG 섭취는 매우 다양하고 불규칙적인 양상을 나타낸다.

이렇듯 지금까지 간의 악성병변에서 ¹⁸F-FDG PET의 이용은 많은 연구가 진행되었으나, 다른 임상요인들과 간의 FDG 섭취양상과의 관계에 대해서는 보고된 바가 없다. 이에 이 연구에서는 간에서의 FDG 섭취 양상과 지방간, 간기능 검사, 지질 프로필을 포함하는 다양한 임상 요인과의 관계를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 11월부터 2005년 8월 사이 본원에서 건강검진 목적으로 PET/CT를 시행 받은 243명 중 간의 FDG 섭취에 영향을 미칠 요인이 있는 55명을 제외한 188명(평균나이: 59세, 남/여: 120/68)이 최종적으로 연구대상에 포함되었다. 제외 대상은 당뇨 및 내당능 장애 환자(공복시 혈당 ≥ 110 mg/dl) 33명, 간경화를 동반한 심한 간질환의 기왕력이 있는 3명, 복부 초음파 검사상 국소적 간 병변(국소 지방 침착, 석회화 등)을 가진 13명, 검사 전 문진상 장기 약물 복용의 과거력이 있는 17명이었다.

2. PET/CT 영상 획득 및 분석

대상군은 검사하기 전 4시간 이상 금식하였으며 370 MBq ¹⁸F-FDG를 정맥주사하고 60분 경과 후 PET 스캐너(Discovery ST, GE Medical Systems)를 이용하여 전신 영상을 얻었다. 먼저 머리에서 허벅지까지 감쇠보정용 CT 영상을 얻은 후 환자를 움직이지 않도록 하고 프레임당 3분씩 CT 스캔과 동일한 범위의 방출영상(emission scan)을 얻었다. PET 영상은 OSEM 알고리즘(2 iterations, 30 subsets)을 이용하여 재구성하였으며, CT 영상을 이용하여 감쇠보정하였다.

재구성된 PET 영상과 감쇠보정용 CT 영상, 그리고 PET과 CT의 융합영상을 분석에 이용하였다. 먼저 CT 영상에서 간의 8번 분절에 해당하는 부위에 가능한 한 큰 크기의 관심영역을 설정하고, PET 영상의 같은 부위에 복사하여 해당 영역의 평균 표준섭취계수(standardized uptake value, 이하

SUV)를 측정하였다. 이때 SUV는 조직 1g당 방출되는 방사능을 체중 1kg 당 투여된 방사능의 양으로 나눈 값으로 정의하였다.

3. 임상 요인

환자들은 PET/CT 검사와 동일한 날 복부초음파, 혈액검사, 체질량 지수 검사를 시행하였고, 음주력에 대하여 문진하였다. 복부초음파로부터 지방간의 유무를 판단하였으며, 혈액검사로부터 간기능(ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase), 알코올성 간질환(γ -GT, gamma-glutamyl transpeptidase), 총 콜레스테롤, 중성지방, 혈당치에 관한 정보를 얻었다. 혈당치는 ¹⁸F-FDG 주사 30분전 채혈한 혈액의 혈당치를 사용하였다. 체질량 지수는 25 미만인 경우를 정상군, 25 이상인 경우를 과체중 및 비만군으로 분류하였고, 음주력에 대한 위험군은 Savolainen 등⁶⁾의 기준에 따라 주 3회 이상, 하루 60g 이상의 알코올을 섭취할 때 위험군으로 정하였다.

4. 통계 분석법

지방간의 유무에 따라 간의 평균 SUV가 유의한 차이를 보이는 지 평가하기 위해서 student t-test를 시행하여 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 혈액검사 수치 및 임상 요인들과 간의 FDG 섭취 정도와의 상관관계를 알아보기 위해 Pearson 상관계수분석을 이용하였으며, P값이 0.05 미만의 경우 유의한 상관관계가 있는

Table 1. Comparison of Mean Hepatic SUV between Fatty Liver and Non fatty Liver Group

| | mean SUV (mean±SD) | p value |
|------------------------|-----------------------|---------|
| Non fatty liver (n=98) | 2.13±0.29 | <0.05 |
| Fatty liver (n=90) | 2.35±0.33 | |

SD, standard deviation; SUV, standardized uptake value

Table 2. Correlation between Mean Hepatic SUV and Various Clinical Factors within Fatty Liver Patients

| | Pearson Correlation | |
|-------------------|---------------------|---------|
| | r | p value |
| Total cholesterol | 0.212 | 0.04 |
| Triglyceride | 0.239 | 0.02 |
| ALT | 0.054 | 0.31 |
| AST | 0.007 | 0.94 |
| γ -GT | 0.017 | 0.87 |

r, correlation coefficient; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; γ -GT, gamma-glutamyl transpeptidase

Table 3. Comparisons of Mean Hepatic SUV between High risk and Low risk Group of Alcoholic History and between Normal and Overweight Obesity Group within Fatty Liver Patients

| Factor | | mean SUV (mean±SD) | p value |
|-----------------|----------------------------|--------------------|---------|
| Alcohol | Low risk (n=56) | 2.31±0.31 | 0.67 |
| | High risk (n=25) | 2.34±0.34 | |
| Body mass index | Normal (n=32) | 2.25±0.28 | 0.16 |
| | Overweight, obesity (n=49) | 2.32±0.36 | |

SD, standard deviation; SUV, standardized uptake value

Table 4. Correlation between Mean Hepatic SUV and Various Clinical Factors

| | Pearson Correlation | |
|---------------------|---------------------|---------|
| | r | p value |
| Total cholesterol | 0.212 | 0.04 |
| Triglyceride | 0.239 | 0.02 |
| ALT | 0.054 | 0.31 |
| AST | 0.007 | 0.94 |
| γ-GT | 0.017 | 0.52 |
| Blood glucose level | 0.084 | 0.13 |
| Age | 0.127 | 0.08 |
| Sex | 0.046 | 0.36 |
| BMI | 0.075 | 0.20 |

r, correlation coefficient; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; γ-GT, gamma-glutamyl transpeptidase; BMI, body mass index

Table 5. Multiple Stepwise Regression Analysis of Hepatic FDG Uptake and Various Clinical Factors

| Independent variables | Dependent variable : mean SUV in liver | |
|-----------------------|--|---------|
| | r ² | P value |
| Fatty liver | 0.148 | <0.05 |
| Triglyceride | 0.113 | <0.05 |
| Total cholesterol | | 0.06 |
| ALT | | 0.77 |
| AST | | 0.64 |
| γ-GT | | 0.79 |
| Blood glucose level | | 0.51 |
| Age | | 0.16 |
| Sex | | 0.38 |
| BMI | | 0.92 |

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; γ-GT, gamma-glutamyl transpeptidase; BMI, body mass index

것으로 보았다. 교란변수를 배제하고 독립적으로 유의한 인자를 확인하기 위하여 성별, 나이, 혈당, 체질량 지수, 지방간의 유무, 간 기능 검사, γ-GT, 총 콜레스테롤, 중성지방을 변수로 다변량 분석(JPM ver 6.0)을 시행하였으며, 유의 수준 5% 이하인 경우를 통계적으로 유의한 요인으로 판단하였다.

결 과

1. 지방간의 유무와 간의 FDG 섭취와의 관계

북부초음파에서 188명중 90명(48%)이 간 전체에 전반적으로 음영이 증가되어 있는 지방간 소견을 보였다. 지방간이 있는 군이 없는 군보다 평균 SUV가 통계적으로 유의하게 높았다.(Table 1) 지방간이 있는 군 내에서 간 기능 검사, γ-GT, 총 콜레스테롤, 중성지방 수치와 간의 FDG 섭취 정도의 상관관계를 분석한 결과에서는 콜레스테롤과 중성지방만이 유의한 상관관계를 보였다.(Table 2)

또한, 지방간 환자들 중에서 음주력과 체질량지수 측정이 가능하였던 환자(81명/90명)를 대상으로 분석한 결과, 음주력 위험군(high-risk, n=25)과 비위험군(low-risk, n=56) 사이에 간의 FDG 섭취 정도는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 과체중 및 비만군(n=49)과 정상군(n=32) 사이에서도 간의 FDG 섭취는 유의한 차이가 없었다.(Table 3)

2. 혈액검사 및 그 외 임상적 요인에 대한 분석

전체 188명을 대상으로 ALT, AST, γ-GT, 총 콜레스테롤, 중성지방, 성별, 나이, 혈당 수치, 체질량지수와 간의 FDG 섭취 정도와의 상관 관계를 분석한 결과, 총 콜레스테롤과 중성지방 수치가 간의 FDG 섭취 정도와 유의한 상관 관계를 보였다.(Table 4)

3. 다변량 분석

다변량 분석으로 유의 수준 5%에서 유의한 변수를 포함시키는 stepwise regression을 시행한 결과, 지방간의 유무와 중성지방이 FDG의 간 섭취에 영향을 주는 독립적인 인자로 확인되었다.(Table 5)

고 찰

간의 FDG 섭취는 악성병변이 없는데도 매우 불규칙적이고 다양한 소견을 보이는데, 이 연구는 이러한 양상을 간의 양성 질환들과 연관시켜 보려는 목적으로 진행되었다. 그 결과 지방간이 있는 경우 정상적인 간보다 FDG 섭취가 높게 나타났으며, 중성지방 수치가 간의 FDG 섭취 정도와 유의한 상관 관계를 보였다.

한편, 나이, 성별, 혈당치는 간에서의 FDG 섭취 정도와 유의한 관계를 보이지 않았는데, 이는 나이, 혈당치, 금식 시간 등의 임상적 요인들이 심근 및 위·장의 FDG 섭취에 유의한 영향을 주지 않는다는 이전 연구 결과와 일치한다.^{7,8)}

이번 연구에서 지방간 환자의 69%(56/81)가 알코올에 대해서 비위험군으로 나타나 비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver disease)의 빈도가 상대적으로 높았는데, 최근 보고에 따르면 미국 성인의 34%이상에서 간에 과다한 지방이 축적된 것으로 나타났으며, 대부분의 경우 술의 과용과 관련이 없는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 또한 일본의 경우도 건강한 성인을 대상으로 복부 초음파를 시행하였을 때 29%에서 비알코올성 지방간이 나타났다고 보고하고 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 간의 FDG 섭취 정도가 음주력에 대한 위험군과 비위험군 사이에 유의한 차이를 보이지 않아 지방간 환자에서 알코올 자체가 FDG 섭취에 영향을 주는 요인은 아님을 시사하였다. 또한 알코올성 간질환을 반영하는 지표로 사용되는 혈중 -GT 수치도 간의 FDG 섭취 정도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

비알코올성 지방간은 알코올의 섭취 과거력이 없으면서 지방간을 동반하는 경우로 정의하며, 임상적으로 비만, 당뇨, 고지혈증 등 대사성 질환과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ 비알코올성 지방간에는 단순히 간 내에 지방이 축적된 것에서부터 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis), 말기 섬유화 간질환까지 많은 임상병리적 질환이 이 범위에 속해있다.¹²⁾ 즉, 조직 생검상 간에 지방침착이 있다고 해서 간염으로 모두 진행하는 것은 아니며^{13,14)}, 간세포의 파괴를 초래하여 간염까지 진행하는 데는 병태생리적 요인이 작용하게 된다. 그 기전으로는 간 내에 지방, 특히 지방산과 중성지방이 침착되면 만성적인 산소부족을 일으키며, 이로 인해 간세포가 자멸사나 괴사에 대해 약해지게 되고 이것이 간세포의 파괴, 염증과 섬유화를 유발한다는 가설이 가장 유력하게 제기되고 있다.¹⁴⁾ 또한 간 내에 유리지방산의 산화가 증가됨에 따라 산소라디칼을 생성하고 지질과산화, 사이토카인을 유도하여 미토콘드리아의 기능장애를 초래한다는 것¹⁵⁾, 지방 함유 간세포와 섬유화로 인해 혈관 구조의 변형이 초래되고 미세혈관부전 때문에 간세포로의 산소와 영양분 교환이 제대로 이루어지지 않아 염증반응을 유도한다는 이론도 있다.¹⁶⁾ 이러한 이론들로 비추어 볼 때, 이번 연구에서 높은 중성지방 수치가 간의 FDG 섭취를 높이는 인자로 밝혀진 것은 간에서의 중성 지방 침착에 따른 염증성 변화와 관련이 있을 것으로 예상된다.

또한 Chen 등¹⁷⁾에 따르면 고콜레스테롤, 고중성지방 혈증은 간의 지방 침착을 초래하는 위험 요인으로 알려져 있으

며, 특히 비만이 아닌 군에서는 중성 지방이 중요한 요소로 작용한다고 하였다. 실제로 본 연구에서도 지방간이 있는 경우 정상군보다 총 콜레스테롤, 중성지방의 수치가 통계적으로 유의하게 높게 나타나(student t-test, p<0.05) 이들의 연관성을 보여주고 있다.

지방간은 대부분 비만과 관련이 있는 것으로 알려져 있으나 이는 과체중 및 비만 뿐만 아니라 마르거나 정상인 사람에게서도 나타나는 질환이기도 하다.¹⁸⁾ 이 연구에서도 지방간 있는 환자 중 40%(32/81)가 정상 체질량 지수를 보였으며, FDG 섭취 또한 정상과 비정상 체질량 지수 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

섬유화나 염증이 없는 지방간은 심각한 간 질병으로 진행하지 않는 것으로 알려져 있으며¹⁹⁾, 생검상 지방, 풍선변성, 말로리 소체 또는 정맥동 주위 섬유화와 같은 심한 염증이 있는 경우가 소량의 지방과 비특이적인 소염염증만 있는 간 질환보다 예후가 더 나쁘다는 보고도 있다.¹²⁾ 또한 술을 마시지 않는 지방간 환자들에서 간염이 없다면 예후는 매우 좋으며, 정상군과 비교하여 기대수명도 차이가 나지 않는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 이렇듯 지방간 환자에서 지방간염으로 진행되는지 여부는 환자의 예후에 영향을 주는 중요한 요인이지만, 초음파나 간 기능 검사의 추적 관찰은 지방성 간염으로의 진행 여부를 판단하는 데에는 한계가 있어, 생검 외에는 효율적인 방법이 없는 실정이다. 이 연구에서는 건강검진 목적으로 PET/CT를 2회 이상 시행한 대상이 8명으로 매우 소수여서 지방간의 진행에 대한 의미 있는 분석을 시행하지 못했고, 건강검진자를 대상으로 한 연구여서 간생검을 실시할 수 없었지만, 향후 이러한 분석들을 통해 ¹⁸F-FDG PET이 지방간의 진행 정도를 평가하는데 유용하게 사용될 수도 있을 것이다.

지방성 간염뿐만 아니라 간염을 유발할 수 있는 다른 요인들과도 FDG 섭취 양상을 비교하는 연구도 유용할 것으로 보인다. 이 연구에서는 바이러스성 간염, 특히 B형 간염 보균자 수가 5명으로 소수여서 연구를 진행하지 못했으며, 추후 더 많은 대상으로 하는 연구가 의미 있을 것이다. 또한 약물도 간의 염증을 유발 시키는 요인이 될 수 있다. 이 연구에서는 문진을 통해 장기적인 약물 복용 과거력이 있는 경우는 대상에서 제외시켜 약물에 대한 영향을 최소화 하였으나, 이후에는 약물 복용에 의한 간염에서의 FDG 섭취 양상에 관한 연구도 의미가 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 후향적 연구로 대상마다 금식시간을 정확히 알지 못해 금식시간과 간의 FDG 섭취와의 관계를 분석하지는 못했다. 이번 결과에서 혈당치는 FDG의 간섭취 정도와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나, 더 정확한 결과를 위해서

는 금식 시간과 간섭취와의 관계를 분석한 연구도 필요할 것이다.

결 론

결론적으로 지방간에서는 정상적인 간보다 FDG 섭취가 높게 나타났으며, 중성지방 수치가 간의 FDG 섭취 정도와 유의한 상관 관계를 보였다.

요 약

목적 : 다른 기관들에 비해 간에서는 상대적으로 FDG 섭취 양상이 매우 불규칙하며, 악성 병변이 없는 간에서 비정상적으로 FDG 섭취가 증가하기도 한다. 하지만, 이제까지 이러한 다양한 간의 FDG 섭취를 간의 다른 양성 질환과 연관시킨 연구가 없어, 저자들은 이 연구에서 간에서의 FDG 섭취 양상과 지방간, 간 기능 검사, 지질 프로필을 포함하는 다양한 임상 요인과의 관계를 밝히고자 하였다. **대상 및 방법** : 건강검진 목적으로 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행한 188명 (남/여: 120/68, 평균나이: 50 ± 9 세)을 대상으로 분석하였다. 간의 FDG 섭취에 영향을 줄 수 있는 당뇨 및 내당증 장애 환자, 심한 간질환이나 오랜 약물 복용의 기왕력이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. PET/CT의 횡단면에서 간의 8분 분절에 해당하는 부위에 관심영역을 설정하고 이 부위의 평균 SUV를 구하여, 지방간이 있는 군과 없는 군 사이의 차이를 분석하였다. 또한 혈중 간 기능(ALT, AST), 알코올성 간질환(γ -GT), 총 콜레스테롤, 중성지방 수치가 간의 FDG 섭취와의 관계를 알아보았다. 지방간 환자들의 체질량지수, 음주력을 조사하여 이 인자들이 간의 FDG 섭취에 미치는 영향도 분석하였다. **결과** : 지방간이 있는 군의 평균 SUV가 지방간이 없는 군보다 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 혈중 총 콜레스테롤과 중성지방 수치는 간의 FDG 섭취와 유의한 상관관계를 보인 반면, 다른 요인들은 상관관계를 보이지 않았다. 또한, 지방간 환자에서 음주나 체질량 지수의 위험군과 비위험군 사이에 간의 FDG 섭취 정도는 차이는 보이지 않았다. 다변량 분석 결과, 지방간의 유무와 혈중 중성지방 수치가 간의 평균 SUV에 영향을 주는 유의한 독립 인자였다. **결론** : 결론적으로 간의 FDG 섭취 정도는 지방간의 유무에 영향을 받으며, 중성지방 수치와 유의한 상관관계를 보였다.

References

- Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *Radiographics* 1993;13:1047-62.
- Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 1996;17:890-4.
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-80.
- Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, Muller C, Traub T, Schmaljohann J, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. *Liver* 2000;20:487-90.
- Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs. malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510-5.
- Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1112-7.
- de Groot M, Meeuwis AP, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:98-101.
- Kaneta T, Hakamatsuka T, Takanami K, Yamada T, Takase K, Sato A, et al. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. *Ann Nucl Med* 2006;20:203-8.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
- Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-5.
- Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:3-16.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
- Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:709-31.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-9.
- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in

- an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:745-52.
18. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
 19. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
 20. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-5.