

비알코올 지방간 질환의 생활습관 치료

한양대학교 의과대학 내과학교실

유기덕 · 전대원

Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle Modification

Ki Deok Yoo and Dae Won Jun

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common form of chronic liver disease. The prevalence of NAFLD is growing gradually worldwide with increases in obesity, sedentary lifestyles, and an unbalanced diet. NAFLD ranges from simple steatosis without inflammation to steatohepatitis that can progress to cirrhosis. There is no single effective treatment that has widespread effects in NAFLD. The cornerstone of treatment is lifestyle modification, including weight reduction, diet, and physical activity. An approximately 7-10% weight reduction via diet or physical activity can improve the liver histopathology. Risk factors for NAFLD include a high-calorie diet, high-lipid diet, high-carbohydrate diet, saturated fatty acids, trans fatty acids, cholesterol, high fructose intake, and low-choline diet. Factors that protect against NAFLD include a low-calorie diet, low-carbohydrate diet, low-lipid diet, monounsaturated fatty acids (MUFA), polyunsaturated fatty acids (PUFA), dietary fiber, coffee, green tea, and light alcohol consumption. Physical activity also helps to manage NAFLD with or without weight reduction. Recent reports found that resistance training is as effective as aerobic training. Lifestyle modification has very low compliance. To maintain a treatment program, a multidisciplinary team approach is required that includes physicians, dietitians, physical trainers, and psychologists. (Korean J Med 2014;86:416-424)

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; Lifestyle modification; Treatment

서 론

비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)은 간에 과도한 지방이 침착되는 질환이다. 비알코올 지방간은 이전에는 인슐린 저항성 및 대사증후군의 하나의 표현형으로 생각되어 왔으나 최근 비알코올 지방간이 심혈관계 질환, 당뇨, 고혈압 및 신장 질환 발생에 있어 독립적인 위험인자로

밝혀지면서 그 임상적 중요성이 증가하고 있다[1]. 의미 있는 알코올 섭취의 기준은 연구마다 다양하게 정의되지만 최근 이탈리아, 미국간학회 가이드라인 및 대한간학회 진료지침에서 유의한 알코올의 섭취량을 최근 2년 동안 남자는 주당 21잔, 여자는 주당 14잔을 초과하는 경우로 정의하였다[2-4].

비알코올 지방간 질환의 발생은 비만, 그 중에서도 복부비만과 매우 밀접한 관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 비만

Correspondence to Dae Won Jun, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2290-8338, Fax: +82-2-972-0068, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인구가 증가함에 따라 최근 우리나라에서 비알코올성 지방간 환자가 증가하고 있다. 우리나라의 비알코올 지방간 질환에 연관된 자료는 대부분 건강검진 대상자를 대상으로 얻어진 자료로 실제 인구 집단을 대상으로 한 비알코올 지방간 유병률과는 차이가 있을 수 있지만 서양의 유병률이 크게 다르지 않을 것이라는 것이 일반적인 견해이다. 주목할 점은 비알코올 지방간 질환자의 20-40%는 정상 체중이며[5,6] 특히 동양인이 서양인에 비해 낮은 체질량지수를 보임에도 지방간 질환의 유병률은 비슷하다는 점이다. 이처럼 동양인의 경우 서양인과 비교하여 낮은 체질량지수에서 비알코올성 지방간의 높은 유병률에 대한 여러 가지 해석들이 있으나 유전적인 요인과 함께 동·서양 간 식이 행동의 차이가 중요한 요인으로 제시되고 있다[7,8]. 전통적으로 비알코올 지방간의 발생 원인으로 과다한 지방의 섭취가 중요한 원인으로 지목 받고 있다. 그러나 대부분의 선행 연구들은 서양 중심의 식이 요인에 대한 분석을 통해 제시된 것이며 우리나라의 식이가 에너지영양소 구성 비율, 지방산 구성 비율, 주요 영양소 급원식품 등 다양한 면에서 서양과 다른 점을 고려할 때, 서양 중심의 선행 연구 결과를 해석할 때 주의하여야 할 점이 있다. 우리나라의 경우 쌀을 주식으로 하여 탄수화물의 섭취가 많아 탄수화물의 과잉섭취가 비만, 대사 질환 및 비알코올 지방간 질환의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 주목받고 있다. 최근 지방산과 콜레스테롤 이외에 탄수화물 섭취의 비만 및 간 내 지방합성의 역할에 대하여 활발한 연구가 진행되고 있다. 본 고에서는 비알코올 지방간 질환의 치료 중에서 생활습관의 개선, 그 중에서 대표적인 체중 감량, 식이요법, 운동요법에 대해서 알아보고자 한다.

생활습관의 변화(lifestyle modification)를 통한 체중 감소

비알코올 지방간 환자의 대부분이 과체중이거나 비만하며 인슐린 저항성 및 심혈관 질환 위험도를 가지고 있으므로 생활습관 교정을 통한 체중 감량이 필수적이라는 데는 큰 이견이 없다. 거의 대부분의 선행연구에서도 비알코올 지방간 질환 환자에서 체중 감량은 지방간의 호전을 유도하였다[9,10]. 최근에는 간 내 지방의 양을 평가하는 방법으로 Magnetic resonance spectroscopy (MRS)가 매우 우수하다고 알려져 있으며 간조직 생검 결과와 매우 높은 일치도를 보인다. MRS를 이용한 연구에서 운동과 식이요법으로 체중의 5-10%를 감량하였을 때 간 내 지방량은 유의하게 감소하여 체중 감량과

간 내 지방의 감소가 밀접한 관련이 있다는 것이 확인되었다[11]. 또한 간 내 지방량 감소뿐 아니라 7-10% 이상의 체중 감량은 조직학적으로 염증의 호전을 유도하였다[12,13]. 일부 연구에서는 MRS를 이용하여 측정한 결과 체중이 약 2.6% 감소할 경우 간 내 중성지방은 약 20% 감소하였다[14].

체중 감량과 관련되어 많이 제기되는 다른 문제는 적절한 체중 감량의 속도이다. 체중 감량의 적절한 속도에 대하여는 적절한 연구결과가 부족한 현실이다. 선행 연구에서 1년간의 영양 상담으로 조직학적 호전을 보인 9명의 평균 체중 감량은 2.9 kg이었다[15]. 국내 연구에서 5년간 평균 2.2 kg의 체중 감량이 간 내 지방축적의 감소와 동반된 대사이상을 호전시켰다[16]. 또 다른 연구에서도 1주일에 최대 1 kg의 점진적 체중 감소는 간 내 염증을 유의하게 감소시켰으나[15] 체중 감량의 변동이 큰 경우에는 문맥 염증 및 섬유화를 악화시켰다는 보고가 있고[17], 일부 무리한 체중 감량은 간손상을 악화시키고 간부전으로 진행되었다는 보고가 있어 급격한 체중 감량은 주의해야 한다[18]. 대한간학회 진료지침에서는 체중 감량은 치료시작 당시의 체중의 5-7% 감량을 목표로 한다[4].

체중 감량과 관련되어 제기되는 또 다른 화두는 ‘체중 감량이 간 내의 염증과 섬유화를 회복시킬 수 있는가’이다. 최근 Thoma 등[19]은 비알코올 지방간 환자에서 생활습관 개선의 치료 효과에 대한 체계적 고찰(systematic review)을 시행하였다. 이 연구에는 식이요법 및 운동요법을 통한 생활습관 개선이 간 내 지방량과 혈청 간효소 수치를 감소시키는 결과를 보였다. 하지만 조직학적인 개선은 일부 연구에서만 있는 것으로 나타났다. 생활습관의 개선을 통한 체중 감소는 비알코올 지방간 질환의 가장 중요한 치료 방법이라는 것에 대하여는 다른 의견이 없을 것이다. 그러나 생활습관 개선을 통한 체중 감소는 장기적인 순응도가 매우 낮기 때문에 의사, 영양사, 운동 트레이너, 심리학자를 포함한 종합적인 팀의 협조하에 행동치료를 통해 생활습관을 개선하는 것이 필요하다고 하겠다.

항 비만 약물 및 비만 수술을 통한 체중 감소가 지방간 질환에 미치는 영향

체중 감량을 위하여 널리 사용하던 약제는 orlistat, sibutramine, rimonabant 등이 있었으나 sibutramine은 심혈관계 질환의 부작용, rimonabant는 심한 정신 질환 발생의 부작용 때문

에 각각 시장에서 퇴출된 상태이고 phentermine은 단기기간만 사용 가능한 약제이다. 현재 장기간의 처방은 orlistat만 가능하다. orlistat는 위, 췌장의 lipase 억제제로서 장내 지방의 흡수를 감소시켜서 체중을 감량시킨다. 10명의 비만한 조직학적으로 확진된 지방간염 환자에서 orlistat 120 mg을 하루 3회 6개월간 투여했을 때 체중을 감소시키고 간효소 수치를 개선시켰다[12]. 비알코올 지방간 환자에서 orlistat를 투여한 무작위 대조군 연구는 두 개가 있는데 Zelber-Sagi 등[20]은 위약군에 비해 유의하게 간효소 수치 개선 및 영상학적 간내 지방량 감소(48% vs. 26%)를 가져왔다고 보고하였으나 Harrison 등[21]의 보고에 따르면 위약군에 비해 추가적인 체중 감소나 조직학적인 호전을 보이지 않았다. 결론적으로 비알코올 지방간 질환의 치료를 목적으로 항 비만 약물 사용을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

식이 및 운동 요법, 약물치료에 반응하지 않는 건강을 위협할 정도의 심한 일부 비만 환자를 대상으로 비만수술이 최근 시행되고 있다. 선행 연구에서 비만수술은 통계적으로 유의한 체중 감소와 비알코올 지방간 질환의 개선을 보고하였으며 건강을 위협할 정도의 심한 비만 환자에서 비만수술을 시행하였을 때 장기간의 체중 감소와 사망률의 감소를 보였다[22,23]. 미국의 경우 체질량지수가 40 이상이거나 35 이상이면서 당뇨병, 심장병, 수면무호흡증 등을 동반한 경우 비만수술을 고려할 수 있다고 제시하였다[24].

비만수술은 위의 용적을 줄여 음식물의 섭취를 제한하는 제한수술(restrictive procedure)과 음식물이 소장 일부로 우회하도록 하여 영양분의 흡수를 억제하는 흡수장애수술(malabsorptive procedure)로 나눌 수 있다. 제한수술에는 위밴드술(gastric banding), 위소매절제술(sleeve gastrectomy)이 있으며 흡수장애 수술에는 담도췌장우회술/십이지장전환술(biliopancreatic diversion/duodenal switch)이 있고 두 가지 기전을 동시에 갖고 있는 혼합형인 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)이 있다. 이 중 미국에서 가장 많이 시행되고 있는 수술은 혼합형의 루와이 위우회술(Roux-en-Y gastric bypass)이다.

비만수술이 체중 감량을 통하여 간 내 지방의 양을 감소시킨다는 것은 주지의 사실로 받아들여지고 있다. 그러나 비만수술이 비알코올 지방간 질환에서 역할과 관련되어 가장 주목받는 부분은 비만수술이 지방간염을 동반한 환자에서 간 내 염증 및 섬유화를 감소시킬 수 있는지 여부이다. Ma-

thurin 등[25]은 비만수술을 시행한 지방간 질환자에서 5년간 추적 관찰을 시행한 연구에서 체질량지수, 간 내 지방량 및 간 내 염증 정도, 인슐린 저항성, 수축기 혈압, 혈청 지질의 감소를 확인하였지만 추적관찰 중 섬유화 지수는 상승하였다고 보고하였다. 비알코올 지방간염 환자에서 비만수술의 역할에 대한 두 개의 체계적 고찰(systematic review)에서 Mummadi 등[26]은 15개 연구, 766명의 비알코올 지방간, 지방간염 환자에서 비만수술을 시행하였을 때 조직학적으로 간 내 지방량은 91%에서 호전되었고 간 내 염증은 81%에서, 섬유화는 65%에서 감소하여 매우 효과적인 것으로 보고하였으나 Chavez-Tapia 등[27]은 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 없어 비만수술이 비알코올 지방간염에 효과적이라는 결론을 내릴 수 없다고 밝혔다.

비만수술과 관련하여 제기되는 다른 이슈는 '수술로 인한 급격한 체중 감량이 치명적인 간기능 부전을 유발할 수 있는가'이다. 선행 연구에서 공장-회장 우회술을 시행한 아주 일부의 환자에서 간부전에 의한 사망이 보고된 바가 있다[28]. 그러나 공장-회장 우회술 이외의 다른 수술을 시행한 경우에는 이와 같은 보고는 거의 없는 것으로 알려지고 있다. 미국간학회 가이드라인에서는 비만수술이 비만을 동반한 비알코올 지방간 환자에게 표준적인 치료는 아니지만 간경변이 없는 환자에서 비만수술이 금기는 아니라고 밝히고 있다[2].

식이 패턴이 지방간 발생에 미치는 영향

식생활 습관에 있어서 비알코올 지방간 발생에 가장 중요한 요인은 총 칼로리 섭취량이다. 흥미로운 점은 한 달 이내의 단기간의 총 칼로리 섭취량의 증가로도 인슐린 저항성 및 지방간이 발생할 수 있다는 점이다[29,30]. 건강한 성인에게 4주간 칼로리 섭취량을 증가시켰을 때, 간 내 중성지방량은 2배 증가하였으며 혈청 ALT는 3배 증가하였다[29,30].

최근 총 칼로리 섭취량과 더불어 효과적 대량영양소(지방, 탄수화물, 단백질)의 구성 비율이 비만 및 비알코올 지방간 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 관심이 높다[31]. 전통적으로 지방을 많이 섭취하는 것이 비만, 대사 질환 및 지방간을 유도한다는 것은 주지의 사실이다. 일본의 연구진이 매우 흥미로운 연구 결과를 발표하였는데, 간 내 지방 축적의 대부분을 차지하는 중성지방을 선택적으로 억제하였을 때 간 내 지방의 축적은 감소하였지만 오히려 간 내 염증과 섬유화는 증가하였다는 연구 결과를 보고하였다[32]. 최근에

는 총 지방의 양보다 지방의 종류가 보다 중요하다고 제시되고 있으며 이러한 개념을 ‘lipid compartment theory’ 또는 ‘lipid partitioning theory’로 불려진다. 비알코올 지방간 환자에서 섭취하는 지방의 종류에 대한 연구에서 비알코올 지방간 환자들이 포화지방산을 더 많이 섭취하고 그 중에서도 n-3 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid)을 적게 섭취하는 경향을 보였다[33]. 동시에 올리브유의 풍부한 단일 불포화 지방산(monounsaturated fatty acid)과 생선 기름에 많이 포함되어 있는 n-3 다가 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid, PUFA)은 지방간 및 심혈관 질환의 발생률을 낮춘다[34]. 이렇게 최근 연구의 경향은 ‘지방의 양’보다는 ‘지방의 종류’에 대하여 보다 많은 관심이 이루어지고 있다. 임상에서 가장 널리 알려진 불포화 지방산은 오메가-3이다. 오메가-3 지방산이 고중성지방 혈증 및 대사 질환에 좋은 영향이 있다는 문헌보고가 있지만 비알코올 지방간 질환에서 오메가-3의 적절한 용량은 아직 정해지지 않았으며 아직 잘 시행된 무작위 대조군 연구 결과가 적어 추가 연구가들이 필요한 실정이다[35,36].

다량영양소 중에 ‘지방 섭취량’과 ‘종류’ 이외에 탄수화물의 섭취가 비만, 인슐린 저항성 발생에 또 다른 주요 원인으로 인식되고 있다[37]. 탄수화물은 체내에서 인슐린 분비를 자극하는 강력한 인자이며 증가된 인슐린은 말초지방을 분해하여 결국 간 내로 들어오는 유리지방산을 증가시켜 지방간을 유발한다. 또한 동시에 인슐린은 간 내 지방의 신생합성(de novo synthesis)을 증가시키는 효과를 가진다. 흥미로운 점은 탄수화물의 과잉 섭취는 간 내 지방의 양을 증가시켜 지방간을 유발하는 것 이외에 간 내 염증의 정도와 밀접한 관련이 있다는 것이다.

비알코올 지방간 환자에서 탄수화물의 섭취 비중이 높은 환자에서 간 조직학적 염증 소견이 더욱 심했다는 보고가 있으며[38,39] 일본에서 시행한 연구에서도 비알코올 지방간염 환자의 식습관 비교 연구에서 지방간염 환자군에서 단순 지방간 환자보다 탄수화물의 섭취가 의미 있게 많았다[40]. 우리나라 국민건강영양조사 결과를 분석한 연구에서도 지방의 에너지 섭취 비율보다 탄수화물의 에너지 섭취 비율이 혈청 AST, ALT 상승에 미치는 영향이 더욱 컸다고 보고하였다[41]. 이러한 현상은 탄수화물의 에너지 섭취 비율이 우리나라의 경우 65.6%로 미국의 51.7%에 비해 절대적으로 높고, 상대적으로 지질의 에너지 섭취 비율은 우리나라의 경우 20.5%로 미국의 32.9%에 비하여 낮은 것에 기인할 것으로

사료된다.

저탄수화물 식이와 저지방 식이가 비만 조절에 미치는 영향에 대한 메타분석에서 저탄수화물 식이가 저지방 식이보다 비만 및 대사증후군 조절에 더 좋은 효과를 보였다는 보고가 있었다. 저탄수화물 식이요법과 저지방 식이요법을 비교한 무작위 대조군 연구에서는 양군 모두에서 간 내 지방량이 감소되었다[42].

기호식품 섭취와 비알코올 지방간 질환

종실류 및 견과류

종실류 및 견과류의 섭취는 비알코올 지방간 질환 발생에 예방 효과가 있다고 알려져 있다. 이는 종실류 및 견과류에 많이 함유되어 있는 불포화 지방산과 같은 성분에 의한 항산화 효과와 지질 개선 효과가 지방간 발생을 예방한다고 생각한다[43].

트랜스 지방

트랜스 지방(trans-fatty acid)의 섭취는 심혈관 질환 및 인슐린 저항성의 발생과 매우 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다. 트랜스 지방산은 한 개 이상의 이중결합을 갖고 있는 불포화 지방산으로, 자연에서 얻어진 식품에서는 드물고 주로 음식을 가공하면서 발생하는 지방의 형태이다. 마가린, 쇼트닝 등이 대표적인 예로 주로 튀김, 케이크, 아이스크림, 햄 등을 만들 때 사용된다. 동물실험에서 트랜스 지방의 섭취는 내당능장애를 보였고 콜레스테롤, 중성지방의 농도를 증가시키고 간 내 지방합성 증가에 따라서 지방간염과 유사한 병변이 생겼으며 C-reactive protein (CRP)을 증가시켰다[44]. 저지방 식이에서 트랜스 지방을 섭취를 늘리면 고지방 식이와 유사하게 간 내 지방량이 증가하였다[45].

과당(fructose)

최근 가공식품 섭취가 폭발적으로 증가하면서 트랜스 지방과 함께 과당(단순당) 섭취가 가파르게 증가하고 있다. 미국의 연구 자료에 따르면 기원전의 과당 섭취량은 연간 2 kg으로 추정되었으나 1950년대에는 45 kg, 1997년에는 69 kg으로 과당 섭취량이 기하급수적으로 증가하였다[46]. 우리나라의 경우도 최근 3년간 당류 섭취량이 23% 증가하는 것으로 나타났다[47]. 과당은 탄산음료, 주스, 과자 등의 인스턴트 식품에 단맛을 내는 데 사용되고 있다. 31명의 정상 체중을 가진 비알코올 지방간 환자와 건강한 대조군 비교 연구에서

비알코올 지방간 환자군에서 월등히 많은 탄산음료를 섭취하고 있었다(81% vs. 17%) [48]. 과당은 섭취가 과다하였을 때 포만감을 유도하여 식욕을 억제하는 기전이 없어 간세포 내에 과다한 지방의 합성을 촉진하는 결과를 초래하며[49] 지속적인 과당의 투여는 세포의 에너지(adenosine triphosphate)를 급속하게 감소시켜 세포사멸을 유도한다[46]. 또한 장기간의 과당 투여는 장내 세균총의 분포 변화를 유도하여 소장 내 세균의 과증식, 장투과도 증가 등을 일으켜 간 내 염증을 유발할 수 있다고 알려져 있다[50].

채소 및 과일류 섭취

식이섬유는 위배출 시간을 지연시켜 포만감을 유지시켜 체중 감량에 효과가 있다. 또한 소화를 지연시켜 인슐린의 급격한 분비를 억제하는 효과가 있으며 장내 세균총 개선에 기여한다고 알려져 있다. 수용성 식이섬유가 섭취한 지방을 흡착하여 체외로 일부를 배출시켜 지방간 질환 및 대사증후군을 예방했다는 보고도 있다. Musso 등[51]은 25명의 조직 검사로 확진된 비알코올 지방간 환자군에서 대조군과 비교하였을 때 식이섬유의 섭취가 적었다고 보고하였으나, Zelber-Sagi 등[52]은 단면연구에서 108명의 비만한 초음파로 진단된 비알코올 지방간 환자에서 식이섬유의 섭취는 대조군과 비교시에 큰 차이가 없었다고 보고하였다. 따라서 비알코올 지방간에 식이섬유의 역할에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

커피 및 차

커피의 섭취가 간 질환 진행을 억제하고 간암의 발생을 낮출 수 있다는 많은 역학 결과가 보고되고 있다. 커피가 비알코올 지방간 발생을 억제한다는 연구 결과도 많이 있는데 비알코올 지방간 환자를 대상으로 커피 섭취량을 조사한 결과 커피의 섭취량과 간 내 섬유화의 정도는 역의 상관관계를 보였다[53]. 일반적으로 카페인의 섭취는 지방간 발생을 낮추는 것으로 나타났다[54]. 하지만 중요한 것은 적절한 커피 섭취량인데 일본의 경우 하루에 5잔 이상의 커피를 마시는 경우 대사증후군과 간염증 수치가 의미 있게 낮았다[55]. 우리나라 연구 결과에서는 하루에 커피를 2잔 이상 섭취하는 경우 고혈압의 유병률, 공복혈당 이상 및 고지혈증의 빈도가 낮았으며, 대사증후군의 발생 빈도가 의미 있게 낮았다[56]. 우리나라 식품의약품안전처에서 권고하는 하루 카페인 섭취량은 400 mg으로 일반적으로 커피전문점에서 판매되는 한

잔의 커피에 약 100-150 mg의 카페인이 있다고 가정할 때 하루에 약 3잔 이내가 적절할 것으로 생각된다. 커피가 일부 간 보호 기능을 가지는 것은 커피의 주된 성분인 카페인과 연관이 있을 것으로 생각되지만 카페인을 제거한 커피에서도 지방간 억제 효과가 있다는 연구 결과도 있어 커피의 지방간 억제 효과가 카페인에 의한 것인지 커피 내에 있는 항산화 효과를 가지는 물질에 의한 것인지 분명하지 않다[57].

항산화 효과, 저지질, 항염 효과를 가지는 폴리페놀이 풍부한 녹차도 비알코올 지방간 진행 및 발병 예방 효과가 있다는 연구 결과가 있다[58]. 홍차(black tea)는 대사 및 항염 효과를 가진 폴리페놀이 풍부한 음료이다. 한 연구에 의하면, 고과당 식이를 하고 있는 동물에서 홍차추출물을 추가하였을 때, 고혈당, 이상지질혈증, 간 내 지방축적, 염증, 세포사멸이 방지되었다는 보고가 있다[59]. 녹차는 동물 실험에서 일일 식이섭취에 영향 없이 체중 감소, 간 내 지방량 감소, 지질의 과산화에 효과가 있었다[60,61]. 차를 좋아하는 일본인을 대상으로 한 연구에서 녹차를 즐겨 마시는 사람은 그렇지 않은 사람과 비교하여 심혈관계 질환과 간염증 수치가 의미 있게 낮았다. 특히 하루에 10잔 이상의 녹차를 마시는 경우 지질성분 개선 및 혈청 AST, ALT의 감소가 더 뚜렷하였다[62]. 하지만 녹차는 매우 낮은 경우 bioavailability를 가지고 있기 때문에 대부분의 연구에서 매일 5-10잔 이상의 섭취를 하는 군에서 효과가 있었으며 일부 과량의 녹차 추출물을 복용 후에 간독성 발생 보고도 있다[58]. 현재까지는 비알코올 지방간 환자에게 차를 마시는 것은 충분한 근거가 없는 상태이다.

비알코올 지방간 질환에서 운동요법(physical activity)

운동 및 활동량이 비만 및 비알코올 지방간 발생에 중요한 원인 요인이라는 것은 주지의 사실이다. 선행 연구에서도 앉아 있는 시간이 많은 사람, 즉 신체활동이 부족하거나 운동을 하지 않는 사람에서 비알코올 지방간의 유병률이 높았다[63]. 운동은 식이조절과 더불어서 체중 감량에 중요한 역할을 한다. 비알코올 지방간 질환과 관련하여 운동치료와 관련하여 제기되는 핵심질문은 ‘체중 감량이 없어도 운동요법은 효과적인가?’와 ‘어느 정도의 어떤 종류의 운동이 지방간 질환 호전에 효과적인가?’이다.

결론적으로 운동은 체중 감량 이외에도 비알코올 지방간 질환에 도움을 줄 수 있다[64-66]. 선행 연구에서 운동은 체중

감량이나 신체조성의 변화 없이도 인슐린 감수성과 포도당 항상성을 증가시키고 전신의 지질 산화를 증가시켜서 유리 지방산의 대사에도 이득이 있다. 결국 운동은 체중 감소를 동반하지 않더라도 지방간을 호전시킬 수 있다[14,67-70]. 그러나 운동이 간 내 지방량 감소 이외에 간 내 염증 및 섬유화를 호전시킬 수 있는지에 대한 연구는 매우 적다. 일부 연구에서 운동은 체중 감소와 관련 없이 대사지표 및 간염증 수치를 감소시켰다는 보고들이 있었으나[71,72] 최근의 체계적 고찰(systematic review)에 따르면 운동은 간 내 지방량은 감소시켰으나 간염증 수치 감소와의 관련성은 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다[73].

운동요법과 관련하여 두 번째 제기되는 핵심 질문은 운동의 종류, 강도 및 시간에 대한 것이다. 기존의 연구들에서 운동요법은 주로 일상 활동에 유산소 운동을 추가하는 것이었다. 운동요법의 종류 및 적절한 강도와 운동 시간에 대한 합의는 아직 없다. 대표적인 유산소 운동의 종류로는 걷기, 조깅, 수영, 자전거타기 등을 들 수 있는데 연구마다 차이가 있지만, 운동의 강도는 중등도(최대 심박수의 50-70%)를 추천하였고 운동 시간은 일주일에 2-3회, 한 번에 30-60분, 6-12주의 규칙적인 운동이었다[64-66]. 운동의 종류는 유산소 운동이 광범위하고 더욱 효과적일 것으로 판단되나 덤벨 등의 기구를 이용해서 근육운동을 하는 저항력 훈련(resistance training)도 비알코올성 지방간에 효과가 있는 것으로 알려져 있다[74]. 저항력 훈련으로 인한 체내 근육의 증가는 기초대사율을 높이고 인슐린 저항성을 개선시켜 저항력 훈련이 체중의 감소 없이 인슐린 저항성, 공복혈당을 낮추고 내장 지방을 감소시키는 것으로 알려져 있다[74,75]. 또한 최근 저항력 훈련이 유산소 운동과 동등한 효과가 있었다는 보고도 있다[76]. 저항력 훈련은 신체적인 제한이 있거나 유산소 운동을 시행하는 데 동기부여가 적어서 유산소 운동을 시행하기 어려운 경우에는 저항력 훈련이 추천된다.

운동만으로 체중을 줄이는 것은 쉽지 않으며 특히 유지하는 것은 더욱 어렵다. 일반적으로 운동만으로 체중을 감소하기 위해서는 일주일에 150분 이상의 중등도 운동 또는 75분 이상의 고강도 운동이 필요하다. 2년간의 추적에 따르면 순응도가 평균적으로 20% 정도밖에 되지 않는다는 보고가 있다[77]. 운동치료 프로그램을 최대한 유지할 수 있도록 생활습관 개선의 행동 및 인지치료에 더욱 초점을 두고 개개인에 적합한 장기간 지속이 가능하고 흥미 있는 운동을 선택하여

식이조절과 병행하여 꾸준히 할 수 있도록 의사, 영양사, 운동 트레이너, 심리학자를 포함한 종합적인 팀의 도움을 받는 것이 중요하다.

결 론

비만, 좌식생활, 건강하지 않은 식단의 증가에 따라 비알코올 지방간 질환의 발생이 전 세계적으로 증가하고 있다. 비알코올 지방간 질환은 지방이 간세포 내에 침착된 이후에 세포내 염증과 괴사에 의해 간염과 간경변증으로 진행될 수 있다. 또한 비알코올 지방간 질환을 가지고 있는 환자는 향후 당뇨, 대사증후군, 심혈관계 질환의 발생 위험이 높은 것으로 알려지고 있어 현재 비알코올 지방간 질환은 대상 질환 및 심혈관계 질환 발생의 독립적인 위험인자로 여겨지고 있다. 많은 약물이 개발되어 임상시험을 진행하고 있으나 비알코올 지방간 질환의 치료의 근간은 생활습관 개선이라고 하겠다. 그러나 생활습관 개선은 순응도가 매우 낮기 때문에 치료를 유지하기 위해서는 의사, 영양사, 운동 트레이너, 심리학자 등의 다수의 팀 접근이 필요하다고 하겠다. 그러나 아쉽게도 아직 우리나라에서는 비알코올 지방간 질환에 대한 영양교육, 운동교육, 및 심리교육에 대한 수가가 정하여지지 않아 임상에서 다각적이고 입체적인 팀 접근이 어려운 현실이다. 향후 비알코올 지방간 환자에 대하여 영양사, 운동 처방에 대한 비용-효과에 대한 연구가 필요하겠다.

중심 단어: 비알코올 지방간 질환; 생활습관 개선; 치료

REFERENCES

1. Musso G, Cassader M, Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;56:788-789.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
3. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for

- the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-282.
4. The Korean Association for the Study of the L. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
 5. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:471-477.
 6. Nakamuta M, Kohjima M, Higuchi N, et al. The significance of differences in fatty acid metabolism between obese and non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2008;22:663-667.
 7. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:401-409.
 8. Pagadala MR, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1859-1861.
 9. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.
 10. Lazo M, Solga SF, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
 11. Schäfer S, Kantartzis K, Machann J, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2007;37:535-543.
 12. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-628.
 13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
 14. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3191-3196.
 15. Huang MA, Greenson JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-1081.
 16. Kim HK, Park JY, Lee KU, et al. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci* 2009;337:98-102.
 17. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
 18. Carvalhana S, Machado MV, Cortez-Pinto H. Improving dietary patterns in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:468-473.
 19. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-266.
 20. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639-644.
 21. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-86.
 22. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.
 23. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-761.
 24. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity: Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991;115:956-961.
 25. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-540.
 26. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396-1402.
 27. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340.
 28. Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:775-779.
 29. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H, et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. *J Physiol* 2009;587(Pt 10):2387-2397.
 30. Bortolotti M, Kreis R, Debard C, et al. High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1002-1010.
 31. Stavrovskaya IG1, Bird SS, Marur VR, et al. Dietary macronutrients modulate the fatty acyl composition of rat liver mitochondrial cardiolipins. *J Lipid Res* 2013;54:2623-2635.
 32. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1 anti-sense oligonucleotides reduce hepatic fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;47:625-635.

33. Machado MV, Ravasco P, Jesus L, et al. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:95-102.
34. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944-951.
35. Ricci G, Canducci E, Pasini V, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2011;27:672-676.
36. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:194-199.
37. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
38. Kang H, Greenon JK, Omo JT, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2247-2253.
39. Solga S, Alkhouraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1578-1583.
40. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007;23:46-52.
41. Kwon OW, Jun DW, Lee SM, et al. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Mar 19 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05061.x>.
42. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504-1514.
43. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006;25:816-823.
44. Ibrahim A, Natrajan S, Ghafoorunissa R. Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism* 2005;54:240-246.
45. Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G987-995.
46. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251-264.
47. Prevention KCfDCa. Korea Health Statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey., 2011.
48. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918-924.
49. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2963-2972.
50. Bergheim I, Weber S, Vos M, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:983-992.
51. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-916.
52. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711-717.
53. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010;52:1652-1661.
54. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:76-82.
55. Hino A, Adachi H, Enomoto M, et al. Habitual coffee but not green tea consumption is inversely associated with metabolic syndrome: an epidemiological study in a general Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:383-389.
56. Kim EK, Jun DW, Jang EC, Kim SH, Choi HS. Effect of coffee and green tea consumption on liver enzyme and metabolic syndrome in Korean. *J Korea Acad Ind Coop Soc* 2012;13:2570-2578.
57. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005;128:24-32.
58. Masterjohn C, Bruno RS. Therapeutic potential of green tea in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2012;70:41-56.
59. Karmakar S, Das D, Maiti A, et al. Black tea prevents high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Phytother Res* 2011;25:1073-1081.
60. Park HJ, Lee JY, Chung MY, et al. Green tea extract suppresses NF- κ B activation and inflammatory responses

- in diet-induced obese rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr* 2012;142:57-63.
61. Chung MY, Park HJ, Manautou JE, Koo SI, Bruno RS. Green tea extract protects against nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mice by decreasing oxidative and nitrate stress responses induced by proinflammatory enzymes. *J Nutr Biochem* 2012;23:361-367.
 62. Imai K, Nakachi K. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. *BMJ* 1995;310:693-696.
 63. Helmerhorst HJ, Wijndaele K, Brage S, Wareham NJ, Ekelund U. Objectively measured sedentary time may predict insulin resistance independent of moderate- and vigorous-intensity physical activity. *Diabetes* 2009;58:1776-1779.
 64. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-1112.
 65. Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007;50:404-413.
 66. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:384-390.
 67. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227.
 68. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998;49:235-261.
 69. Hannukainen JC, Nuutila P, Borra R, et al. Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins. *J Physiol* 2007;578(Pt 1):347-358.
 70. Iozzo P, Takala T, Oikonen V, et al. Effect of training status on regional disposal of circulating free fatty acids in the liver and skeletal muscle during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 2004;27:2172-2177.
 71. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 1):191-198.
 72. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
 73. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157-166.
 74. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791-1798.
 75. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-1360.
 76. Bacchi E, Negri C, Targher G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013;58:1287-1295.
 77. Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB, Garcia ME, Kohl HW 3rd, Blair SN. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:327-334.