

REVIEW ARTICLE

식생활 습관이 비알코올 지방간에 미치는 영향

전대원

한양대학교 의과대학 내과학교실

The Role of Diet in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Dae Won Jun

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

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is about 20-25% in Korean adults population. Obesity is strongly associated with NAFLD and the prevention of obesity is a major public issue. Unfortunately, pharmacological treatment of obesity and NAFLD remains uncertain. Only weight loss by dietary changes been shown to lead to histological improvement in fatty liver. So the nutrition therapy is a cornerstone of treatment for NAFLD. Epidemiologic studies show that saturated fat, trans-fatty acid, carbohydrate, and simple sugar have strong correlation with intrahepatic fat accumulation. But, true associations with specific nutrients still remain unclear. Recently, fructose consumption has been rising in many countries and several epidemiologic studies show that fructose consumption has strong correlation with metabolic diseases. The consumption of excessively added sugar in the pathogenesis of steatohepatitis has received attention. Most clinicians agree with lifestyle modification are effective in histologic improvement. Total energy intake restriction is the most important action to reduce intrahepatic fat accumulation. Macronutrient composition may also have correlation with the development of NAFLD. To reduce the incidence of NAFLD, public statements on optimal dietary education program have been issued. Various specific dietary programs are suggested. Among them low fat diet and low carbohydrate diet are suggested in patients with NAFLD. However, there is no ideal diet to obtain the histological improvement in NAFLD. Further randomised controlled studies about specific diet are needed to determine the long-term benefit and histological improvement by ideal diet. Tailoring diet therapy to a patient's lifestyle is more important than universal specific dietary program. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:243-251)

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Carbohydrates; Fructose

서 론

비알코올 지방간(non-alcoholic fatty liver disease)은 유의한 알코올의 섭취 없이 간 내 지방이 침착되는 질환이다. 비알코올 지방간질환의 발생은 비만, 특히 복부비만과 매우 밀접한 관계를 가진다. 비만인구가 증가함에 따라 최근 우리나라에서 비알코올 지방간 발생이 증가하고 있다. 식품의약품 안전처에서 서울, 경기지역 건강검진 수검자 16만 명을 대상으로 비알코올 지방간 유병률을 조사한 결과, 한국 성인의 비알코올 지방간 유병률이 2004년 11.5%에 비해 2010년 23.6%

로 두 배 정도 증가하였으며, 남자는 31.0%, 여자의 경우 16.0%로 나타났다.¹ 또한 우리나라에서 간 공여를 위하여 공여자를 대상으로 간조직 생검을 시행한 589명에서 비알코올 지방간의 유병률이 51%라는 흥미로운 연구결과도 있다.² 이러한 수치는 비만 인구가 한국에 비하여 절대적으로 많은 미국의 유병률과 크게 다르지 않다. 미국의 경우 특정 일반 인구 집단을 대상으로 전산화단층촬영(computed tomography)을 이용한 비알코올 지방간의 유병률은 약 17%였으며, 3차 미국 국민건강영양조사에서 초음파를 이용한 비알코올 지방간 질환의 유병률을 34%로 보고하였다.³ 우리나라의 비알코올 지

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 전대원, 133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교의료원 소화기내과

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Gastroenterology, Hanyang University Medical Center, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea. Tel: +82-2-2290-8304, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

방간 질환에 연관된 자료는 대부분 건강검진 수검자를 대상으로 얻어진 자료로 실제 인구 집단을 대상으로 한 비알코올 지방간 질환의 유병률과는 차이가 있을 수 있다. 그러나 우리나라와 서양의 비알코올 지방간의 유병률이 크게 다르지 않다는 것이 일반적인 견해이다. 이렇게 한국인에서 서양인과 비교하여 체질량지수가 낮음에도 비알코올 지방간 질환의 유병률이 비슷하다는 점은 비알코올 지방간 질환의 발생에 유전적인 유인과 식생활 습관이 중요한 역할을 한다고 하겠다. 비알코올 지방간에서 유전적인 요인과 관련하여 patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3), protein phosphatase 1, regulatory subunit 3B (PPP1R3B), lysophospholipase-like 1, neurocan 등의 유전적 다형성이 지방간 및 지방간염 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있고,⁴⁵ 최근 PNPLA3의 유전적 다형성이 간 내 지방침착과 매우 밀접한 관련이 있다고 알려졌다.⁴ 그러나 아직 유전자 치료가 개발되지 않은 시점에서 식생활 개선을 통한 체중 감량은 비알코올 지방간 치료에 중요한 근간을 이룬다. 본 고에서는 우리나라에서 식습관이 비알코올 지방간 발생에 미치는 영향과 식생활 습관 교정을 통한 비알코올 지방간 질환의 치료적 접근방법에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

1. 총 에너지 섭취량과 비알코올 지방간

비알코올 지방간은 에너지 섭취 후 사용하고 남은 잉여 에너지가 지방으로 전환되어 간에 침착되는 질환으로 비알코올 지방간의 발생에 가장 중요한 요소는 총 칼로리 섭취 절대량이다. 건강한 젊은이를 대상으로 4주간 칼로리 섭취량을 두 배 증가시켰을 때 혈청 ALT는 3배가 증가하였으며, 간 내 중성 지방은 두 배 증가하였다.⁶ Brøns 등⁷은 26명의 건강한 사람을 대상으로 칼로리 섭취량을 5일간 50% 정도 증가시켰을 때 공복 시 간에서 글루코스(glucose) 합성은 26%, 인슐린 저항성은 두 배가 증가했다고 보고하였다. Bortolotti 등⁸은 4일간 에너지 섭취량을 증가시켰을 때 간 내 지방 증가를 확인하였으며 이러한 효과는 지방의 총 에너지 섭취 비중이 높은 경우 더욱 증가하였다. 상기의 연구결과들에서 흥미로운 점은 건강한 사람에서도 4-5일간의 단기간의 에너지 섭취량의 증가로도 지방간의 발생이 발생할 수 있다는 점이다. 또한 고칼로리 식이로 인하여 지방간이 초래되는 경우 간 내 인슐린 저항성이 발생하며, 이러한 간 내 인슐린 저항성은 근육에서의 인슐린 저항성보다 앞서 발생하였다. 비만 및 지방간의 병인이 필요 이상의 잉여 칼로리가 체내에 지방이라는 형태로 축적되는 것이라는 사실을 생각한다면 총 칼로리가 높은 것은 비만 및 지방간 발생에 매우 중요한 인자임에 틀림없는 사실

이다. 그러나 섭취하는 총 칼로리를 줄이는 것이 일상 생활에서 실천이 쉽지 않다. 여자는 1,000-1,200 kcal, 남자는 1,200-1,600 kcal를 유지하게 하여 체중감소를 유도하는 것을 권장한다. 최근에는 총 칼로리를 절대적으로 줄이는 것과 함께 보다 효과적인 영양소의 구성에 대하여 연구가 진행되고 있다. 지방, 탄수화물, 단백질의 영양소의 비율을 적절하게 유지하고 보다 효과적으로 칼로리를 줄이면서 체중을 감소하고자 하는 연구가 진행되고 있는 것이다.

앞서 언급한 바와 같이 총 에너지 섭취량을 줄이는 것이 가장 중요한데, 아래는 총 에너지 섭취량과 함께 지방간 발생에 중요한 역할을 하는 미량영양소(micronutrient) 및 대량영양소(macronutrient composition)의 구성이 비알코올 지방간 발생에 미치는 영향에 대하여 이야기하고자 한다.

2. 비알코올 지방간 발생에 있어 대량영양소의 역할

1) 지방 및 지방의 종류에 따른 영향

오래 전부터 고지방 식이가 간 내 지방의 침착을 유도한다는 것은 널리 알려져 있는 사실이며, 비알코올 지방간 연구를 위한 동물 모델에서도 4-12주간의 고지방 식이를 투여하면 지방간이 발생된다. 비만여성을 대상으로 같은 칼로리로 지방 에너지 비율을 16%와 56%로 달리하여 저지방 식이와 고지방 식이의 효과를 비교한 연구에서 2주 후 magnetic resonance spectroscopy (MRS)를 이용하여 간 내 지방을 측정하였을 때 저지방 식이를 투여한 경우 간 내 지방이 20% 감소하였으며 고지방 식이를 시행한 경우에는 35%의 간 내 지방량이 증가하였다. 이는 섭취된 칼로리가 같은 경우라도 지방의 에너지 비율이 높은 경우 지방간이 보다 잘 발생된다는 것을 보여주는 결과이다.⁹ 최근에는 섭취한 지방의 절대량 뿐 아니라 지방의 종류가 심혈관계질환 및 대사후후군 발생에 중요한 역할을 한다고 알려지면서 섭취한 지방의 종류가 지방간 발생에 미치는 영향에 대하여 관심이 높아지고 있다. 정상체중을 가진 비알코올 지방간염 환자를 정상 대조군과 성별, 연령 및 체중을 매칭하여 7일간의 식사일기를 분석한 연구에서, 지방간염 환자에서 포화지방산과 콜레스테롤의 섭취량이 많았고 불포화지방산의 섭취량이 적었다.¹⁰ 역학연구에서 지방산의 분획 중 포화지방산은 심혈관계 질환의 위험인자로 나타났으며, 심혈관계 질환의 합병증 예방을 위하여 전체 영양 섭취량에서 7% 미만으로 섭취할 것을 권고한다.¹¹ 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 진행한 연구에서도 포화지방산의 섭취는 인슐린 저항성을 높이고, 혈청 내 산화스트레스를 높였다.¹² 다른 대규모의 두 개의 단면연구에서 비알코올 지방간 환자는 육류에 포함되어 있는 n-6 지방산의 비율이 높았으며, 생선에 풍부한 n-3 지방산의 비율은 낮았다.^{13,14} 대부분의 임상연구와 동물 실험에서 포화지방산의 섭취는 소포체(endoplasmic

reticulum) 스트레스를 증가시키고 증가된 세포 내 산화자극으로 인하여 간세포의 사멸이 발생한다고 생각된다. 이러한 연구결과는 지방산의 종류가 지방간 발생 및 간 내 염증에 중요한 역할을 함을 시사하며, 같은 양의 칼로리를 섭취하여도 지방의 양과 종류에 따라 간 내 지방의 양과 염증의 정도가 달라질 수 있다.¹⁵

유리지방산 및 중성지방 이외에도 콜레스테롤(cholesterol)도 지방간 발생에 중요한 역할을 한다. 콜레스테롤은 간세포에서 liver X receptor (LXR)- α 수용체에 작용하여 fatty acid synthase (FAS), stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1), 및 sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c) 발현을 증가시켜 결국 간세포에서 중성지방의 신생합성(*de novo synthesis*)을 증가시키는 효과가 있다. 실제 동물 실험에서도 콜레스테롤이 풍부한 음식을 투여하게 되면 간 내 지방의 합성, 섬유화, 인슐린 저항성 및 간 내 염증세포의 침윤이 증가하였다.¹⁶

마지막으로 최근 트랜스 지방의 섭취는 심혈관 질환 및 인슐린 저항성의 발생과 매우 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다. 트랜스 지방은 자연에서 얻어진 식품에서는 드물고, 주로 음식을 가공하면서 발생하는 지방의 형태이다. 동물을 이용한 연구에서 트랜스 지방의 섭취는 콜레스테롤, 중성지방의 농도를 증가시키고 혈청 내 염증 마커인 C-reactive protein를 증가시켰다.¹⁷ 트랜스 지방의 경우에는 저지방 식이에서 트랜스 지방을 섭취를 늘릴 경우 고지방 식이와 비슷하게 간 내 지방량이 증가하였다.¹⁸ 그러나 아직까지 지방간에서 직접적인 트랜스 지방의 영향에 대한 인체연구는 없다.

2) 탄수화물 및 탄수화물의 종류에 따른 영향

최근 탄수화물의 과다 섭취가 비만 및 인슐린 저항성 발생에 중요한 원인으로 주목을 받고 있다.¹⁹⁻²⁴ 탄수화물이 많은 음식을 섭취하게 되면 혈당 조절을 위하여 체내에서 인슐린의 분비를 자극하게 된다. 증가된 인슐린은 말초지방 조직의 지방을 분해하여 유리지방산의 발생을 증가시키고 결국 간 내로 유리지방산의 유입이 증가하게 된다. 또한 인슐린은 간 내 지방의 신생합성을 증가시켜 지방간 발생에 영향을 준다. 대사증후군과 지방간을 가지고 있는 환자를 대상으로 간조직 생검을 시행한 연구에서 탄수화물 에너지 섭취비율이 높을수록 간 내 염증의 정도가 심하였다.²⁵ 또한 고도비만으로 bariatric 수술을 받는 74명의 환자의 식생활 자료를 분석한 연구에서 총 에너지 섭취량 중 탄수화물 비율이 54% 이상인 경우 탄수화물 에너지 비중이 35% 미만인 경우보다 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)의 발생 위험도가 6.5배 증가한다는 흥미로운 연구도 있다. 반면에 지방의 섭취비율이 높은 경우 오히려 간 내 염증의 정도는 낮았다.²⁶ 우리나라 국민 건강영양조사 결과를 분석한 연구에서 한국인에서 지방의 섭

취비율보다 탄수화물의 에너지 섭취 비율이 ALT 및 AST 수치 상승에 미치는 영향이 더욱 컸다. 탄수화물의 에너지 섭취 비중이 50-60%를 넘는 경우 혈청 ALT 및 AST 수치가 의미 있게 증가하였으며 대사증후군의 발생빈도도 증가하였다.²⁷ 이러한 결과는 쌀을 주식으로 하는 동양권에서 간염증 수치 상승 또는 지방간 발생에 영향을 미치는 대량영양소의 조성(macronutrient composition)이 서양과 다를 수 있음을 시사한다.

최근 탄수화물 과다 섭취가 당뇨, 비만, 및 지방간 발생에 미치는 영향이 알려지면서 탄수화물 섭취비율을 조절하여 비만 및 지방간 질환의 치료에 적용하고자 하는 연구가 많이 시도되었다. 연구들에서 비만 및 대사증후군의 조절 방법으로 저탄수화물 식이가 저지방 식이보다 더 효과적이라는 연구결과들이 보고되었다. Hession 등¹⁹은 저탄수화물 식이와 저지방 식이가 비만 조절에 미치는 영향에 대하여 체계적 고찰(systematic review)을 시행하였다. 연구 결과에서 저자는 저탄수화물 식이가 저지방 식이보다 비만 및 대사증후군 조절에 더 좋은 효과를 보였다고 결론을 내렸다. 그러나 대부분의 연구에서 저탄수화물 식이는 탄수화물의 에너지 섭취비중이 <40% 미만으로, 쌀을 주식으로 하는 동양권에서 이와 같은 방법을 그대로 적용할 수 있는지에 대한 문제가 남아 있다.²⁸⁻³¹ 한국 국민건강영양조사 결과에 따르면 한국인 평균 탄수화물 섭취량은 303 g (남자 336 g, 여자 280 g)이며, 전체 인구의 83%가 전체 섭취 칼로리에서 탄수화물 비중이 60%를 넘는다. 우리나라의 경우 탄수화물의 에너지 섭취 비율은 65.6%이고, 지질의 에너지 섭취 비율이 15% 미만이며, 이웃 일본의 경우도 평균 탄수화물의 총 에너지 섭취비율이 61.6%에 달한다. 우리나라의 경우 국민의 90% 이상은 탄수화물 비율이 40% 이상인 고탄수화물 식이를 하고 있으며 탄수화물 섭취 비중이 40% 미만인 경우는 1%에 불과하다. 그러므로 탄수화물의 에너지 섭취 비중이 절대적으로 높은 동양에서 탄수화물의 비중이 지방간에 미치는 영향, 그리고 적절한 대량영양소에서 탄수화물의 섭취비중에 대한 면밀한 연구가 필요하다.

3) 단백질

Zelber-Sagi 등³²이 연령, 체중 및 총 에너지 섭취량을 보정하였을 때 육류에 포함되어 있는 고단백 식이를 증가시키는 경우 비알코올 지방간의 발생 위험이 증가한다는 단면연구가 있으나, 지방간에 대한 단백질의 효과에 대해서는 거의 밝혀진 것이 없다. 일부 동물연구와 한 개의 임상연구에서 식물성 단백질인 콩단백(soy protein)의 섭취량을 증가시키는 경우 간 내 지방 감소와 인슐린 저항성 감소에 도움이 된다는 연구가 있으나,^{33,34} 어떤 종류의 단백질을 사용하였는지에 따라 다른 결과들을 보여 주었다. 단백질이 지방간 및 간 내 인슐린

저항성에 미치는 장기적 영향에 대해서는 알려진 것이 없고 추가적인 연구가 필요하다. 우리나라의 현실에서도 최근 육류 섭취가 증가하면서 단백질 결핍에 의한 문제보다는 단백질 과잉 섭취에 따른 신기능 이상 등과 같은 부작용에 대한 전체적인 고려가 필요하겠다.³⁵

3. 영양소 및 식품 섭취가 비알코올 지방간 질환 발생 및 억제에 미치는 기전

1) 과당(fructose)의 섭취는 지방간 발생률을 높인다

탄수화물 중에서 최근에 주목을 받는 것은 과당이다. 과당은 인스턴트 식품, 특히 콜라, 사이다, 주스 물엿 등에 다량으로 포함되어 단맛을 내는 데 사용되고 있다. 과당은 간에서 대사되고, 포도당이나 자당보다 인슐린 분비를 덜 촉진시키며 더 지질로 변화기 쉽다. 최근 식품 산업이 발달함에 따라 단순당, 특히 과당의 섭취가 폭발적으로 증가하였다. 연구 결과에 따르면 기원전에는 과당의 섭취량은 연간 2 kg으로 추정된다. 그러나 산업화 시기를 거치면서 미국의 경우 과당의 섭취량은 1950년대 45 kg으로 급격하게 증가하였으며, 1997년에는 연간 과당 섭취량이 69 kg으로 30배 이상 증가하였다.³⁶ 우리나라의 경우 아직 과당의 섭취량을 평가할 수 있는 식품별 과당 함유 자료가 없어 정확한 평가는 어려우나, 2012년도에 식품의약품안전처는 최근 3년간 국민건강영양조사와 외식영양성분 데이터베이스 등을 활용하여 우리 국민의 당 섭취량을 분석한 결과를 발표하였다. 2010년 우리 국민의 하루 평균 당 섭취량은 61.4 g으로 2008년 49.9 g에 비해 23%나 증가한 것으로 나타났다. 우리 국민 당 섭취량에 가장 크게 기여한 가공식품은 커피류(8.9 g, 33%)인 것으로 나타났으며, 그 다음으로 음료류(5.8 g, 21%), 과자 및 빵류(4.2 g, 16%), 탄산음료(3.7 g, 14%), 가공우유 등 유제품(2.1 g, 8%) 등의 순이었다. 단순당 또는 과당이 지방간 발생에 미치는 원인에 대하여서는 몇 가지 기전이 제시되고 있다. 예전에는 과당은 혈액의

혈당을 높이지 않고 인슐린 작용에 독립적으로 세포에서 사용되어 임상에서 한때 주목을 받았다. 그러나 인슐린과 같이 지질과 당대사 조절에 관여하는 중요한 조절장치의 회피는 과당의 섭취가 과다하였을 때 과당의 이용을 억제하는 제어기전이 없어 결국 간세포 내에 과다한 지방의 합성을 촉진하는 결과를 초래한다. 또한 과당은 ghrelin의 분비를 억제하여 식욕증추를 조절함으로써 포만감을 느끼지 못하게 한다.³⁷ Nagai 등³⁸의 연구에서 과당의 투여는 peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1)을 증가시켜 인슐린 저항성을 증가시킨다고 제시하였다. 지속적인 과당의 투여는 세포 내 ATP 농도를 급속하게 감소시켜 세포사멸을 유도한다.³⁶ 또한 과당의 투여는 간세포 내 구리의 양을 감소시켜 간 내 지방의 축적과 인슐린 저항성을 유도한다고 알려져 있다. 실제 지방간 환자에서 간 내 구리의 양은 감소되어 있으며 동물모델에서 구리 섭취를 제한하는 경우 지방간과 인슐린 저항성이 발생되었다.³⁹ Bergheim 등⁴⁰은 동물 실험에서 장기간 과당의 투여는 장내 미생물의 분포의 변화를 유도하여 소장 내 세균의 과증식, 장투과도를 증가시키고 간문맥으로 내독소의 유입을 증가시켜 간 내 염증을 유발할 수 있다고 하였다. 그들의 연구에서 과당을 투여한 동물에게 항생제를 사용하여 장내 세균 과증식을 감소시키는 경우 간 내 지방의 침착을 감소시킬 수 있었다.⁴⁰

2) 채소류 섭취는 비알코올 지방간 질환의 발생률을 낮춘다

일반적으로 채소류의 섭취는 대사질환 및 심혈관계 질환을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다. Musso 등¹⁰은 지방간염 환자들의 식이섭취소, 다가 불포화지방산(polyunsaturated fatty acid, PUFA), 비타민 C와 E 섭취량이 낮음을 보고하였다. 우리나라 비알코올 지방간 환자와 대조군 348명의 5일치 식사 일기를 분석한 연구에서, 여성에서 채소류 및 그 제품의 섭취량이 증가할수록 유의적으로 비알코올 지방간 발생 위험이 낮아지는 것으로 나타났다.¹ 남성에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 같은 경향성을 보였다. 채소류가 지방간 발생을 억제하는 기전은 채소류에 많이 포함되어 있는 식이섬유 및 비타민 C, 비타민 E, phytochemical과 같은 여러 항산화 물질들이 비알코올 지방간 예방 효과에 기여하기 때문으로 생각된다. 비타민 중 비타민 E가 비알코올 지방간 질환에서 주목을 받고 있다. 최근 247명의 지방간염 환자를 대상으로 시행한 대규모 무작위 대조군 연구에서 고용량의 비타민 E (800 IU/일)는 간 조직조건 개선 효과를 보였다.⁴¹ 이는 또한 173명의 지방간염을 동반한 소아 청소년을 대상으로 고용량 비타민 E의 투여가 간 내 지방간염의 호전에 효과가 있었다는 결과와 일맥상통한다.⁴² 그러나 장기간의 항산화제 사용이 안전한가에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.⁴³⁻⁴⁵

채소의 섭취가 지방간 발생을 억제한다는 다른 기전으로,

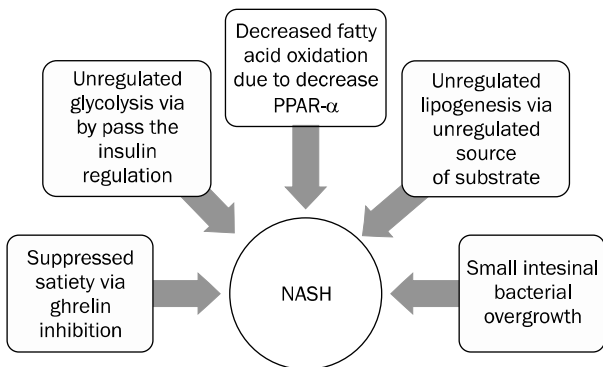


Fig. 1. Effects of fructose on pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. PPAR-α, peroxisome proliferator-activated receptors-alpha; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

채소에 많이 포함되어 있는 식이섬유가 중요한 역할을 한다는 것을 들 수 있다. 식이섬유는 위배출 시간을 지연시켜 포만감을 유지시켜 체중 감량에 효과가 있다. 또한 식이섬유는 소화를 지연시켜 인슐린의 급격한 분비를 억제하는 효과를 가지며, 장 내 유용균의 먹이로 이용되어 균총 개선에 기여하는 효과가 있다고 알려져 있다. 수용성 식이섬유는 섭취한 지방, 콜레스테롤 등을 흡착하여 체외로 일부 배출시키는 효과가 있으며 결과적으로 혈당, 혈중 인슐린, 혈중 유리지방산의 농도를 감소시켜 지방간 질환 및 대사증후군 발생을 예방한다.⁴⁶ 12세에서 19세의 청소년 2천명을 대상으로 식이섬유의 섭취량이 대사증후군에 미치는 영향을 분석한 연구에서 수용성 식이섬유 섭취는 저지방 식이보다 청소년에서 대사증후군 유병률 감소에 더 중요한 역할을 하였다.

3) 불포화지방산의 섭취는 비알코올 지방간 질환의 발생률을 낮춘다

올리브 오일에 풍부한 단일 불포화 지방산(monounsaturated fatty acids)과 생선기름(fish oil)에 많이 포함되어 있는 n-3 다가 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids)은 지방간 및 심혈관 질환의 발생률을 낮춘다. 불포화 지방산은 peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α) 발현의 증가와 유리지방산 생성을 감소시켜 항산화작용과 함께 간 내 지방 침착을 감소시킨다. 동물연구에서 n-3 불포화 지방산인 오메가-3를 투여하였을 때 혈중 내 지질 및 인슐린 농도를 감소시켰다.⁴⁷ 9개의 임상 연구를 이용하여 체계적 고찰을 시행한 연구에서 오메가-3의 사용은 간 내 지방간 감소효과를 보였다. 그러나 분석에 포함된 9개의 연구들의 이질성(heterogeneity)이 높고, 연구에서 사용된 오메가-3의 용량이 달라 해석에 주의가 필요하다. 또한 무작위 대조군 연구만을 분석하였을 때는 오메가-3의 ALT, AST의 감소효과는 보이지 않았다. 결론적으로 아직 임상연구에서 오메가-3가 비알코올 지방간 질환에 효과가 있는지에 대하여서는 논란의 여지가 있으므로 추가적인 연구가 필요하겠다.⁴⁸

4) 적절한 커피 섭취는 간 내 섬유화를 억제한다

동물 실험에서 사람 기준 하루에 커피 4-5잔을 투여하는 경우 간 내 지방량이 의미있게 감소함이 관찰되었다.⁴⁹ 306명의 비알코올 지방간 환자를 대상으로 커피섭취량을 조사한 결과 커피의 섭취량과 간 내 섬유화의 정도는 역의 상관관계를 보였다.⁵⁰ 또한 미국 국민건강영양조사 결과를 이용한 연구에서 카페인의 섭취량은 지방간 발생을 낮추는 것으로 나타났다.⁵¹ 우리나라 국민건강영양조사를 분석한 연구에서도 커피를 많이 마시는 사람에서 혈청 AST는 낮았다($p=0.017$).⁵² 하루에 커피를 한 잔 이상 섭취하는 경우 고혈압의 유병률, 공복혈당 이상 및 고지혈증의 빈도가 낮았으며, 대사증후군의 발생빈도가 의미있게 낮았다. 커피는 간 내 PPAR- α 발현을 증

가시켜 지방의 산화를 증가시키고 transformation growth factor- β (TGF- β) 발현을 감소시켜 섬유화를 억제하는 효과가 있다.⁵³ 그러나 카페인을 제거한 decaffeine 커피에서도 지방간 억제효과가 있어 이러한 커피의 지방간 억제 효과가 카페인에 의한 것인지 커피 내의 다른 항산화 효과를 가지는 polyphenol 등에 의한 것인지는 명확하지 않다.⁵⁴

4. 비알코올 지방간에서 식이요법

비알코올 지방간질환에 있어 식이조절은 매우 중요하며, 그 중에서도 총 에너지 섭취량의 감소가 가장 중요하다. 총 에너지 섭취량과 함께 대량영양소(탄수화물, 지방, 단백질)의 구성비율과 지방 및 탄수화물의 종류 역시 비알코올 지방간 발생에 역할을 한다는 것이 알려지면서 비알코올 지방간 질환에서 다양한 방식의 식단이 제시되고 있다.

미국의 경우 건강한 성인을 위한 식사 지침(Dietary Guidelines for Americans)이 5년마다 새로이 권고되고 있으며, 심혈관 환자를 위한 American Heart Association 및 National Cholesterol Education Program이 제시되고 있다. 우리나라의 경우 당뇨병, 고지혈증 및 심혈관 환자에 대한 식이 영양교육 지침은 개발되었으나 아직 지방간 질환에 특이적인 식이요법의 권고지침은 없는 상태이다.

1) Atkins diet

일명 '황제다이어트'로 알려진 Atkins diet의 핵심은 고단백 고지방 식이를 유지하면서 탄수화물을 20-50 g까지 극단적으로 제한하는 것이다. 환자는 지방섭취를 제한하지 않아 비교적 잘 적응을 하게 된다. 그러나 연구에서 초기 3-6개월 간 체중 감소가 유도되었으나 1년 이후에는 대조군과 차이를 보이지 않아 장기 효과에 대하여 논란의 여지가 있다.³¹ Atkins diet의 가장 큰 문제는 일부 사람에서 심혈관 질환과 신장질환의 악화가 관찰되었으며 지방간이 악화되는 경향이 있었다. 그러므로 심혈관 질환의 고위험군인 지방간 환자에서 Atkins diet는 추천되지 않는 방법이며 특히 2010년도 국민건강영양조사에서 평균 탄수화물 섭취량이 321 g으로 탄수화물 에너지 섭취 비율이 65.6%인 우리나라의 실정에서는 추천되지 않는다.

2) 지중해식 식이(Mediterranean diet)

이는 주로 과일, 견과류, 올리브오일, 와인, 물고기 등의 식단을 많이 섭취하는 지중해 지역의 사람들이 심혈관계 질환의 유병률이 낮다는 데에서 제안되었다. 대사증후군 환자에서 지중해식 식이와 저지방 식이요법을 비교한 무작위 대조군 연구에서 지중해식 식이가 저지방 식이보다 더 좋은 효과를 보였다.⁵⁵ 이 식단의 특징은 탄수화물, 지방의 조성을 변화시키기 보다는 올리브 기름, 견과류 등과 같은 특정 음식에 초점이 맞추어져 있어 일반인들이 순응도가 높다는 것이다. 최근 조

직생검으로 진단된 지방간 환자 12명을 대상으로 저중해식 식이와 저지방 및 저탄수화물 식이의 효과를 비교한 연구에서 저중해식 식이를 시행한 경우 총 섭취에너지량의 변화 및 체중의 변화 없이 간 내 지방의 감소와 인슐린 저항성 감소를 유도하였다.⁵⁶ 그러므로 포화지방산이 많은 음식을 올리브오일, 오메가-3와 같은 불포화지방산이 풍부한 음식으로 대체하는 것은 효과적인 방법으로 생각된다. 하지만 보다 많은 사람을 대상으로 추가적인 대조군 연구가 필요하겠다.

3) Ornish diet

Ornish diet는 원래 심혈관계 질환 예방을 위하여 고안되었다.⁵⁷ 이 방법의 특징은 식사요법과 함께 생활습관 교정 프로그램이 함께 포함되어 있다는 것이다. 과일, 야채, 곡물의 섭취를 제한하지 않으며 저지방 식사와 식이섬유가 풍부한 식사를 권고하고 있다. 그러나 생선을 포함한 거의 모든 고기 섭취를 제한하고 있어, 고지혈증 및 대사증후군에 유익한 오메가-3와 같은 생선에 포함되어 있는 불포화지방산의 섭취를 제한하게 되고, 상대적으로 설탕과 탄당류의 섭취를 증가시켜 당대사 이상을 유발할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 설탕, 과당 등을 많이 섭취하게 되는 경우 인슐린 저항성 및 간질환에 좋지 않은 효과를 나타낼 수 있다. 아직 지방간 환자에 대한 임상자료는 없지만 심혈관계 질환을 동반한 지방간 환자에 대해 일부 효과를 기대할 수도 있다.

4) 저지방 식이와 저탄수화물 식이

총 에너지 섭취량의 감소와 함께 대량 영양소의 구성비율을 조절하여 보다 효과적으로 대사증후군 및 지방간질환을 조절하고자 하는 연구들이 진행되고 있다. 비알코올 지방간 질환에서 어떠한 대량 영양소를 조절하는 것이 보다 효과적인가에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 최근 Haufe 등⁵⁸의 저탄수화물 식이요법과 저지방 식이요법을 비교한 무작위 대조군 연구에서는 양 군 모두에서 간 내 지방량이 감소되었다. 우리나라에서 진행된 연구에서 탄수화물 및 단순당의 섭취량이 증가할수록 간염증 수치 및 지방간 유병률이 증가하였다.¹ 비알코올 지방간질환 환자 220명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 저탄수화물 식이 교육이 저지방 식이 교육보다 간 내 지방감소 및 간염증 수치 감소에 효과적이었다. 탄수화물의 에너지 섭취 비율은 한국인 65.6%로 미국인 51.7%에 비해 높았고, 지질의 에너지 섭취비율은 미국인이 32.9%로 한국인 14.7%에 비해 높았다.⁵⁹ 지방의 에너지 섭취 비율이 15% 미만인 우리나라의 경우는 저지방 식이 교육보다는 저탄수화물 교육이 보다 효과적인 것으로 생각된다.

그러나 저탄수화물 식이요법에 대하여 몇 가지 쟁점이 존재한다. 첫째, 일반적으로 서양권에서 진행된 저탄수화물 식이요법은 탄수화물 에너지 비율이 40% 미만이었으며 중등도 저탄수화물 식이(mild low carbohydrate diet)는 40-60%로

알려져 있으나, 저탄수화물의 비중이 적게는 5%에서 많게는 60%까지 저탄수화물 식사의 정의가 연구자마다 다르다. 어떤 연구에서는 같은 비율의 탄수화물 에너지 섭취 비중이 저탄수화물 식이로 포함되는 경우가 있는가 하면 다른 연구에서는 저지방 식이로 분류되었다.^{21,60} 둘째, 총 에너지에서 탄수화물이 차지하는 비중이 나라와 인종에 따라 큰 차이를 보여 탄수화물 에너지 비중이 65-70%에 달하는 우리나라에서 대량영양소의 구성이 간염증 수치 및 대사증후군에 미치는 영향이 서양과 같은지에 대한 연구는 없다. 세 번째는 비만환자에서 저탄수화물 식이요법의 효과를 평가한 연구에서, 인슐린 저항성을 가지고 있는 사람과 정상적인 인슐린 감수성을 가지고 있는 비만환자에서의 저탄수화물 요법의 효과가 다르게 나타났다. 세 개의 선행연구에서 저탄수화물 식이요법은 인슐린 저항성을 가지고 있는 비만환자에서 체중감소에는 효과적이었으나 정상적인 인슐린 감수성을 보이는 비만환자에서 체중감량 효과는 저지방 식이효과에 비하여 큰 차이를 보이지 않았다.⁶¹⁻⁶³

결론

비알코올 지방간 질환에서 가장 중요한 식이요법의 근간은 에너지 섭취량을 줄이는 것이다. 에너지 섭취량의 증가는 지방간 발생에 절대적인 영향을 미친다. 선행 연구들을 종합하여 보았을 때 식이요법으로 인한 체중 감소는 지방간 질환에서 조직학적, 혈액학적 개선을 유도하였다. MRS를 이용하여 간 내 지방량을 측정된 연구에서 5%의 체중 감량만으로도 간 내 지방량은 의미있게 감소하였다.⁶⁴⁻⁶⁶ 그러나 조직학적 염증의 개선을 유도하려면 최소 7-10% 이상의 체중 감량이 필요했다.^{67,68} 비알코올 지방간질환에서 식이요법과 관련된 임상 연구는 많으나 잘 계획된 무작위 대조군 연구는 부족하다. 현재까지 약 12개의 환자-대조군 연구가 수행되었으나 두 개의 연구를 제외하고는 40명 미만의 소규모 연구였으며 연구 전후에 조직생검으로 조직학적 변화를 관찰한 연구는 한 개에 불과하다.⁶⁹ 결론으로 현재까지 다양한 종류의 식이요법(Atkins diet, Mediterranean diet, Ornish diet, 저탄수화물 식이 등)을 이용하여 임상연구가 진행되었으나 모든 지방간 환자에게 효과적인 특정한 식단은 없다. 이보다는 환자의 식이 특성을 고려하여 환자가 장기적으로 적응을 할 수 있는 식이요법을 정하는 것이 보다 중요하겠다.

REFERENCES

1. Ministry of Food and Drug Safety. Influence of dietary intake on non-alcoholic fatty liver disease in Korean. Cheongwon, Korea: Ministry of Food and Drug Safety, 2012.

2. Lee JY, Kim KM, Lee SG, 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.
3. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979-1987.
4. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ; NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:894-903.
5. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al; GIANT Consortium; MAGIC Investigators; GOLD Consortium. Genome-wide association analysis identifies variants associated with non-alcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011;7:e1001324.
6. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nystrom FH; Fast Food Study Group. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008;57:649-654.
7. 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;587:2387-2397.
8. 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.
9. Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen AM, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2804-2809.
10. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-916.
11. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91:497-499.
12. 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.
13. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 2004;39:608-616.
14. 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.
15. Ahmed U, Redgrave TG, Oates PS. Effect of dietary fat to produce non-alcoholic fatty liver in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1463-1471.
16. Subramanian S, Goodspeed L, Wang S, et al. Dietary cholesterol exacerbates hepatic steatosis and inflammation in obese LDL receptor-deficient mice. *J Lipid Res* 2011;52:1626-1635.
17. Ibrahim A, Natrajan S, Ghafoorunnisa R. Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism* 2005;54:240-246.
18. 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-G995.
19. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10:36-50.
20. Hollingsworth KG, Abubacker MZ, Joubert I, Allison ME, Lomas DJ. Low-carbohydrate diet induced reduction of hepatic lipid content observed with a rapid non-invasive MRI technique. *Br J Radiol* 2006;79:712-715.
21. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2007;86:946-951.
22. 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.
23. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:2579-2588.
24. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993-999.
25. 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.
26. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1578-1583.
27. Kwon OW, Jun DW, Lee SM, et al. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Aliment Pharmacol Ther* 2012. [Epub ahead of print]
28. Brinkworth GD, Noakes M, Keogh JB, Luscombe ND, Wittert GA, Clifton PM. Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:661-670.
29. Cardillo S, Seshadri P, Iqbal N. The effects of a low-carbohydrate versus low-fat diet on adipocytokines in severely obese adults: three-year follow-up of a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:99-106.
30. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.
31. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090.
32. 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.
33. Tovar AR, Torre-Villalvazo I, Ochoa M, et al. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats.

- J Lipid Res 2005;46:1823-1832.
34. Mikkelsen PB, Toubro S, Astrup A. Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1135-1141.
 35. Meyer TW, Anderson S, Brenner BM. Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: the role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1983;98:832-838.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Nagai Y, Yonemitsu S, Erion DM, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2009;9:252-264.
 39. Aigner E, Theurl I, Haufe H, et al. Copper availability contributes to iron perturbations in human nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008;135:680-688.
 40. 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.
 41. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
 42. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
 43. Gerss J, Köpcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality—inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009;55(Suppl):OL1111-OL1120.
 44. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, et al. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* 2009;205:549-553.
 45. Berry D, Wathen JK, Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clin Trials* 2009;6:28-41.
 46. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:285-300.
 47. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004;23:281-302.
 48. 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.
 49. Panchal SK, Poudyal H, Waanders J, Brown L. Coffee extract attenuates changes in cardiovascular and hepatic structure and function without decreasing obesity in high-carbohydrate, high-fat diet-fed male rats. *J Nutr* 2012;142:690-697.
 50. 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.
 51. Bircerdinc 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.
 52. 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.
 53. Gressner OA, Lahme B, Rehbein K, Siluschek M, Weiskirchen R, Gressner AM. Pharmacological application of caffeine inhibits TGF-beta-stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPARgamma and SMAD2/3-dependent pathways. *J Hepatol* 2008;49:758-767.
 54. 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.
 55. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-1446.
 56. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013. [Epub ahead of print]
 57. Ventegodt S, Merrick E, Merrick J. Clinical holistic medicine: the Dean Ornish program ("opening the heart") in cardiovascular disease. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1977-1984.
 58. 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.
 59. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Cheongwon, Korea: KCDC, 2010.
 60. Skilton MR, Laville M, Cust AE, Moulin P, Bonnet F. The association between dietary macronutrient intake and the prevalence of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2008;100:400-407.
 61. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, et al. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res* 2005;13:703-709.
 62. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:2092-2102.
 63. Pittas AG, Das SK, Hajduk CL, et al. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the CALERIE Trial. *Diabetes Care* 2005;28:2939-2941.
 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. Lazo M, Solga SF, Horska A, et al; Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
66. Bonekamp S, Barone B, Clark JM, Stewarts KJ. The effect of an exercise training intervention on hepatic steatosis. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):806A.
67. 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.
68. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
69. 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.