

생활습관을 통한 지방간 관리 및 치료

이병완

연세대학교 의과대학 내과학교실

Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Lifestyle Modification

Byung-Wan Lee

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

Abstract

In the management and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) ranging from hepatic steatosis (HS) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), the goals in patients without NASH or hepatic fibrosis are weight reduction through lifestyle modification such as nutritional and exercise intervention and control of associated metabolic morbidities including obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Weight reduction of at least 3% to 5% could improve steatosis, and the characteristics of NASH histopathology with a dose-response curve between the degree of weight loss and improvement of histopathology. The patients with NAFLD could achieve weight reduction with hypocaloric diet with or without exercise, but not with exercise alone. Despite the absence of a weight loss effect of exercise alone, it may prevent or alleviate HS and associated metabolic parameters.

Keywords: Exercise, Hypocaloric diet, Lifestyle modification, Nonalcoholic fatty liver disease

Corresponding author: Byung-Wan Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea, E-mail: bwanlee@yuhs.ac

Received: Apr. 9, 2018; Accepted: May 21, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)에는 단순 지방증(hepatic steatosis, HS)에서 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 간경변까지의 스펙트럼이 포함된다. NAFLD의 모든 스펙트럼 환자에서 운동, 식이요법 등의 생활습관 개선에 기반한 비약물 치료가 가장 중요하다. 섬유화가 동반되지 않은 HS와 섬유화가 없이 경한 염증을 보이는 경우에는 극히 일부에서만 조직 손상이 진행됨이 보고되었으며 상대적으로 예후는 양호할 것으로 생각되므로 생활습관 개선을 통한 치료와 동시에 추적검사만을 하는 것이 바람직하다. 그러나 간 조직 생검상 섬유화가 보이는 경우, 20~30%의 환자에서 간 손상이 진행할 수 있으므로 약물치료를 포함한 좀 더 적극적인 치료가 요구된다[1].

비알코올성 지방간질환 치료의 목표: 체중감량

NAFLD는 과도한 칼로리 섭취와 신체활동의 부족으로 인해 발생하므로 생활습관 교정(식이요법과 운동요법)을 통한 체중감량이 NAFLD 치료의 근간이다. 여러 연구들을 통해 체중감량과 간 내 지방량의 감소가 밀접하게 관련되어 있는 것이 잘 알려져 있다[2-6]. NAFLD 환자 관리 및 치료의 또 다른 중요한 근간은 NAFLD를 동반한 비만, 고지질혈증, 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병과 같은 위험인자의 관리 및 치료이다[3,7]. 대부분의 NAFLD 환자가 과체중이거나 비만하므로 체중감량은 대사증후군의 요소들을 개선하고, 간 기능검사와 간 조직 소견을 호전시킨다[1,8]. 제2형 당뇨병 환자에서 체중감량으로 인한 추가적인 효과는 인슐린 감수성 및 생산능의 회복을 가져오는 데 있다[7]. 식이요법 및 운동요법과 같은 생활습관 개선을 통한 체중감량뿐만 아니라 수술을 통한 체중감량으로도 NAFLD 개선 효과가 뚜렷함이 입증되어 있어 체중감량은 NAFLD 치료에 매우 중요하다[9-11].

1. 체중감량의 적절한 속도

초저열량 식이를 통해 체중을 너무 급격히 감량하면 간세포 염증과 섬유화가 악화될 수 있다는 보고가 있다. 간 조직 생검으로 NAFLD를 진단받은 평균 34세의 고도비만(평균 body mass index [BMI] 43.3 kg/m²)이면서 비당뇨병 환자인 41명을 대상으로 8주간 초저열량 식이를 통해 1주일에 1.6 kg 이상의 속도로 체중을 감량하였을 때, 간세포 내 지방이 감소했지만 24%의 환자에서는 간문맥의 염증과 섬유화가 악화되었다[12]. 그러나 간 조직 생검으로 NAFLD를 진단받은 평균 48세의 비만(평균 BMI 33.8 kg/m²) 환자 23명을 대상으로 식이요법 상담을 통해 1주일에 최대 1 kg의 속도로 1년간 2.9 kg의 체중감량을 보인 연구에서는 간 내 염증이 호전되었다[5]. 따라서 체중감량은 서서히 이루어져야 하며(소아: 0.5 kg/주, 성인: 0.45~1.6 kg/주 미만), 급격한 체중감량은 많은 수의 환자에서 간 내 염증 및 섬유화의 악화를 가져올 수 있다. 대한비만학회에서는 6개월 내에 점진적으로 기존 체중의 5~10%를 감량하는 것을 초기 목표로 설정하도록 권고하고 있다[13].

2. 체중감량의 목표치

간 조직 생검으로 NAFLD를 진단받은 4개의 연구를 포함한 8개의 무작위 비교연구(randomized controlled trials, RCTs)를 분석한 메타 분석연구에서 5%의 체중감소는 통계적으로 유의하게 HS를 호전시켰고, 7% 이상의 체중감소는 NASH 연구에서 치료 반응을 평가하기 위한 점수시스템인 NAS (NAFLD Activity Score: 지방증[0~3], 소엽성 염증[0~2], 간세포 풍선[0~2]의 점수를 합하여 계산하며, 5점 이상이면 NASH, 3~4점이면 경계(borderline) NASH, 2점 이하이면 NASH가 아닌 것으로 정의)의 호전과 연관이 있었다[3]. 또한 간 조직 생검을 통해 NASH로 진단받은 293명을 대상으로 52주간 진행한 연구에서 생활습관 개선을 통한 체중감량에 비례하여 NASH의 조직학적 개선이 있음을 확인하였고, 이러한 현상은 특히 10% 이

상의 체중감량과 가장 연관성이 높았다[4]. 그러나 이 연구에서 체중감량에 따른 NAFLD의 개선은 증명이 되었지만 50% 정도의 환자들만이 체중감량 목표치에 도달하였다는 것은 실제 임상현장에서 체중감량이 그만큼 쉽지 않다는 반증이기도 하다. 제2형 당뇨병 환자에서도 체중감량은 인슐린 저항성을 개선시키고, magnetic resonance spectroscopy 검사에서 간 내 지방의 감소와 밀접하게 관련되어 있는 것이 잘 알려져 있다[2,6].

식이요법을 통한 체중감량

체중감량을 위한 생활습관으로 가장 중요한 것은 총 칼로리 섭취량을 줄이는 식이요법이다[5,12,14]. 적정 칼로리 섭취량은 개별화되어야 하는데, 대한간학회 가이드라인에서는 총 칼로리 섭취량의 25%를 줄이는 것이 적절하며 한국인의 일일 칼로리 섭취 권고량을 고려할 때 하루에 400~500 kcal를 줄이는 것이 적절하다고 언급하고 있다[8].

73명의 젊은 비만(평균 나이 18~35세) 환자를 대상으로 6개월간의 철저한 식이조절을 통한 체중관리 후 12개월간의 추적 관찰 무작위 연구에서 저혈당지수 식사(low-glycemic load: 40% 탄수화물과 35% 지방)가 저지방식사(low-fat diet: 55% 탄수화물과 20% 지방)와 비교하여 체중과 체지방량의 차이는 보이지 않았으나, 지질관리 면에서는 더 유익한 결과를 보였다[15]. 또 다른 연구에서 322명의 비만한 성인(평균 나이 52세, 평균 BMI 31 kg/m², 남성 86%)을 대상으로 2년간 지중해식이, 저탄수화물식이, 저지방식으로 식이조절을 했을 때 지중해식이(4.4 kg)와 저탄수화물식이(4.7 kg)가 저지방식이(2.9 kg, $P < 0.001$ for the interaction between diet group and time)에 비해 더 나은 체중감소 효과 및 혈당개선, 지질개선 효과를 보였다[16].

최근 고과당(high fructose)의 옥수수 시럽이 포함된 음료수의 소비가 증가하고 있는데, 음료수의 섭취와 NAFLD의 발생이 연관이 있고[17] 과당의 섭취량이 많을수록 NAFLD의 섬유화가 심하였다[18]. 이러한 연구를 근거로

과당의 섭취 제한은 칼로리 섭취 제한과 병행해야 하겠다.

운동요법을 통한 비알코올성 지방간질환 개선

기존의 연구에서 운동요법 단독으로 식이요법만큼의 체중감소를 보인 연구는 없다. 그러나 운동요법은 체중감량과 무관하게 간 내 지방량의 감소와 지질수치의 호전을 보인다[19]. 33명의 비만한 환자들을 식이제한 단독요법과 식이제한과 유산소 운동 병합요법으로 나누어 12주간 진행한 연구에서 양군 모두 체중감소와 초음파로 측정한 간 내 지방량 감소를 보였으나, 추가 분석에서 운동에 의한 추가적인 체중감소 효과는 없었다[14]. 141명을 대상으로 3개월 동안 150분/주 이상의 신체활동이 체중감소와는 무관하게 간효소 수치를 개선시킨다는 보고가 있다[20]. 한국인 233,676명을 대상으로 5년간 분석한 연구에서는 중등도 강도의 운동을 주 5회 이상 시행하면 지방간의 발생을 감소시키고, 기존의 지방간 수치도 개선됨을 관찰하였다[21]. NAFLD 환자에서 운동요법은 체중을 유의하게 감소시키지는 않지만 간에서 지질의 산화를 자극하고 지방합성을 억제하여 영양학적 검사로 확인한 간의 중성지방 축적을 감소시킨다[19,22,23]. 그러나 운동요법 단독으로 조직학적으로 확인한 간 내 염증을 호전시킬 수 있는지에 대한 연구는 아직 부족하다.

제2형 당뇨병 환자에서의 운동 요법은 체중감소가 없어도 인슐린 저항성과 포도당 대사를 개선시킨다[24]. 유산소 운동연구(3.4 ± 0.9 times/week for 18 ± 15 weeks) 12편 및 저항력 운동연구(10 ± 0.7 exercises, 2.5 ± 0.7 sets, 13 ± 0.7 repetitions, 2.5 ± 0.4 times/week for 15 ± 10 weeks) 2편을 분석한 메타분석 연구에서 대조군에 비해 체중감량의 효과(83.02 kg vs. 82.48 kg; weighted mean difference, 0.54 ; $P = 0.76$)는 없었지만 당화혈색소 감소 효과(7.65% vs. 8.31% ; weighted mean difference, -0.66% ; $P < 0.001$)는 관찰되었다[25]. NAFLD 환자의 관리 및 치료에서 체중감량 이외의 또 다른 중요한 근간은 NAFLD를 동반한 비만, 고지질혈증, 인슐린 저항성 및 고

혈당을 포함한 위험인자의 관리 및 치료이기에[3,7], 제2형 당뇨병 환자의 지방간 관리에 있어 운동요법의 주 목적은 체지방량의 감소와 더불어 대사증후군 인자의 개선으로 볼 수 있다.

그러나 식이요법을 통한 체중감량은 시간이 지나면서 원래 체중으로 돌아가는 경우가 많기 때문에 장기간 유지하기가 어려우므로 신체활동을 늘리는 것이 필수적이다. 생활습관의 개선을 위해서는 식사와 운동일기를 적는 것이 도움이 되고 의사, 영양사, 운동치료사 등이 참여하는 팀 접근적 방법이 효과적이다.

결론

현재까지의 연구 결과를 종합하였을 때 NAFLD 환자에서 생활습관 교정을 통한 체중감량은 간 내 지방량을 감소시키는 것으로 생각된다. 그러나 체중감량이 조직학적 개선과 간효소 수치에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. NAFLD 환자의 치료 근간인 체중감량을 위해서는 식이요법을 통한 체중감량과 운동요법을 통한 체중유지가 중요하고, NAFLD 환자의 관리 및 치료에 있어 비만, 고지질혈증, 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병을 포함한 위험인자의 관리 및 치료가 중요하다.

REFERENCES

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
- Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn SE, Clark JM. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-63.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.
- Huang MA, Greenston JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
- Petersen KE, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8.
- Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-9.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-48.
- Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, Senthilnathan P, Karthikeyan P, Shankar A, Palanivelu C. The effect of

- surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:1315-22.
10. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, Duval V, da Silva JB. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:788-93.
11. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, Eid GM, Ramanathan R, Taylor DS, Schauer PR. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7; discussion 618-20.
12. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
13. Kim MK, Lee WY, Kang JH, Kang JH, Kim BT, Kim SM, Kim EM, Suh SH, Shin HJ, Lee KR, Lee KY, Lee SY, Lee SY, Lee SK, Lee CB, Chung S, Jeong IK, Hur KY, Kim SS, Woo JT; Committee of Clinical Practice Guidelines; Korean Society for the Study of Obesity. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29:405-9.
14. Yoshimura E, Kumahara H, Tobina T, Matsuda T, Ayabe M, Kiyonaga A, Anzai K, Higaki Y, Tanaka H. Lifestyle intervention involving calorie restriction with or without aerobic exercise training improves liver fat in adults with visceral adiposity. *J Obes* 2014;2014:197216.
15. 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;297:2092-102.
16. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
17. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosowski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918-24.
18. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, Diehl AM. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961-71.
19. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:1738-45.
20. 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.
21. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016;65:791-7.
22. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-12.
23. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, Sunehag AL. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation

- and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* (Silver Spring) 2010;18:384-90.
24. Shojaei-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, Stolinski M, Whyte M, Lovell D, Bowes SB, Gibney J, Jones RH, Umpleby AM. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007;50:404-13.
25. 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;286:1218-27.