비알코올성 지방간의 예방 및 치료를 위한 운동전략

조진경¹, 강현식¹, 윤진환^{2,*}

¹성균관대학교 스포츠과학대학, ²한남대학교 생활체육학과

Exercise Strategies for the Prevention and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jin-Kyung Cho¹, Hyun-Sik Kang¹, Jin-Hwan Yoon^{2,*}

¹College of Sports Science, Sungkyunkwan University, Suwon; ²Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon, Korea

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is steadily increasing in conjunction with increases in obesity, type 2 diabetes, and physical inactivity. NAFLD encompasses a spectrum of conditions associated with lipid deposition in hepatocytes, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and to advanced fibrosis and cirrhosis. A large proportion of patients with NAFLD have co-existing metabolic syndrome, which is also a major risk factor of cardiovascular disease. There is an urgency to recognize that NAFLD poses an additional risk for cardiovascular disease and should involve early aggressive risk factor modification. A lifestyle modification of diet and physical activity targeting substantial weight loss is considered as the first-line defense system against NAFLD. In this review, the roles of physical activity are discussed as an effective and safe means to combat NAFLD and its metabolic complications.

Key words: Obesity, Chronic disease, Physical activity, Fitness, Exercise intensity

서 론

비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 과도한 알코올 섭취, 바이러스 감염 및 기타 간질환 등의 병적 소견이 없이 간 조직의 중성지방(triglyceride) 함량이 전체 간 무게의 5% 이상인 상태를 의미하는 대사 질환(metabolic disease)의 일종으로써 비알코올성 지방간은 간 조직에 중성지방이 비정상적으로 누적된 상태를 의미하는 단순 지방간(simple steatosis), 염증(inflammation)을 동반하는 지방간염(steatohepatitis), 염증과 더불어 세포 괴사(apoptosis)를 동반하는 간경변(cirrhosis)에 이르기 까지 병리학 적 진행 상태에 따라 세분화하며, 치료하지 않고 방치할 경우 궁극적으로 간암으로까지 진행되어 조기 사망을 일으킬 수 있는 질환이다.¹ 비알코올성 지방간은 당뇨(diabetes), 고혈압(hypertension), 심혈관

질환(cardiovascular disease) 등 대사질환의 독립적인 위험인자로 밝혀지고 있어 그로 인한 이차적인 심각성이 부각되고 있는 실정이다.²

비알코올성 지방간 질환은 비만(obesity)과 당뇨병자의 증가와 더불어 그 유병률이 세계적으로 급격한 증가 추세에 있으며, 우리나라의 경우 비알코올성 지방간의 유병률이 약 20-30% 정도로 추정되고 있으나 이에 따른 체계적인 치료지침은 없는 실정이다.³ 비알코올성 지방간 질환의 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지고 있지 않지만 여러 선행연구에서 영양과잉, 신체활동의 부족, 체력저하 등과 같은 생활 습관요인과 밀접한 연관성이 있다는 것으로 보고되고 있다.⁴⁻⁶ 따라서 미국소화기학회에서는 비알코올성 지방간 환자를 위해 식이조절과 신체활동을 주요 내용으로 하는 생활습관수정을 통하여 초기 체중의 3-10% 체중감량을 목표로 권고하고 있다.^{7,8} 그러나 체중감량을 목표로 하는 식이조절은 장기적인 측면에서 실천율이 낮다는 사실과

Corresponding author Jin-Hwan Yoon <http://orcid.org/0000-0001-9026-6416>
 Department of Sports Science, College of Life Science & Nanotechnology, Hannam University,
 70 Hannamro, Daedeok-gu, Daejeon 34430, Korea
 Tel +82-42-629-7990 Fax +82-42-629-8402 E-mail yoonjh@hnu.ac.kr

Copyright © 2015 Korean Society for the Study of Obesity

© 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.

더불어 신체활동과 체력증진은 실질적인 체중감량을 동반하지 않고도 비알코올성 지방간 질환과 관련 대사성 위험인자를 유의하게 개선시키는 효과를 유도할 수 있다는 선행연구결과⁹⁾에 근거하여 본 미니종설에서는 비알코올성 지방간 환자를 위한 신체활동 전략에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

1. 지방간 발병 기전

비알코올성 지방간의 발생 기전과 단순 지방간에서 지방간염 및 간경화로 이어지는 병리학적 진행 단계에 대해 명확하게 알려져 있지 않지만 비알코올성 지방간을 설명하는 이론으로 'two-hit 가설'이 가장 보편적으로 인정받고 있다. 'Two-hit 가설'은 간에 중성지방이 과도하게 쌓여 단순지방간이 되는 '1st-hit'와 여기에 산화 스트레스(oxidative stress)가 발생하고 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 과도한 생성으로 인한 '2nd-hit'가 추가되어 간세포 손상과 염증반응이 동반되어 지방간염으로 진행된다는 것이다. 만성적인 간세포 손상은 간세포의 재생효율을 저하시키거나 혹은 정상적인 세포 증식(proliferation)을 억제함으로써 지방간병 혹은 간섬유화(hepatic fibrosis)를 일으키게 된다.¹⁰⁾

정상적으로 간 조직 지방산의 80%는 지방조직의 중성지방의 분해 후 순환계를 통하여 유입되고, 15%는 식사 후 소화계를 통해 흡수된 후 순환계를 통하여 간 조직으로 유입되며, 나머지 5%는 간 조직의 지방산 신생과정(*de novo* lipogenesis)을 통해 새롭게 만들어진다.¹¹⁾ 이러한 과정을 통하여 이용 가능한 지방산은 글리세롤(glycerol)과 에스테르화 과정(esterification)을 거쳐 중성지방으로 합성된 후 초 저밀도 지단백(very low density lipoprotein)과 결합하여 순환계로 방출되거나 혹은 간 조직에 저장된다. 따라서 비알코올성 지방간은 간 조직의 중성지방 조달(acquisition)과 제거(removal)의 불균형으로 인해 발생한다. 즉, 과도한 지방섭취, 지방조직으로부터의 지방산 유입 증가, 지방산 신생과정의 가속화 현상과 더불어 지방 산화(fatty oxidation)의 감소로 이어지는 지방산 대사 장애로 인해 간 조직의 중성지방이 과도하게 누적되어 인해 비알코올성 지방간이 발생한다(Fig. 1).¹²⁾

한편, 과도한 알코올 섭취가 주요 원인인 알코올성 지방간(alcoholic fatty liver)과는 달리 비알코올성 지방간 환자는 비만, 당뇨, 고지혈증 등과 같은 대사증후군의 특징을 나타낼 뿐만 아니라 최근의 연구결과에 의하면 신체활동부족, 체력저하, 좌식 등과 같은 비활동적인 생활습관과도 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다.^{13,14)} 따라서 잘못된 식이 습관 및 비활동적(physical inactivity) 생활패턴의 수정이 비알코올성 지방간 완화에 중요한 역할을 할 것으로 판단된다.

Fig. 1. Liver lipid metabolism.

Adipose tissue undergoes lipolysis releasing free fatty acid (FFA) into the circulation. Liver FFA is derived from uptake of circulating FFAs and *de novo* synthesis. The FFAs are then either oxidized in mitochondria and peroxisomes or esterified into triglycerides. Triglycerides are then released into circulation as very low-density lipoprotein (VLDL) or stored as lipid leading to hepatic steatosis.

2. 비알코올성 지방간에 대한 운동 효과를 유도하는 생물학적 기전

1) 지방산 산화

식이 제한(caloric restriction) 혹은 약물(예, thiazolidinediones & metformin)과 마찬가지로 운동이 지질산화 촉진, 지질생합성 억제, 인슐린감수성 개선 등을 자극함으로써 비알코올성 지방간을 개선시키는 분자생물학적 핵심 기전은 AMP-activated protein kinase (AMPK)의 활성화를 표적으로 하고 있다.^{15,16)}

운동 시 골격근 수축은 ATP를 주요 에너지원으로 사용함으로써 세포 내 ATP 수준의 일시적인 감소 현상과 더불어 ADP, AMP, Pi 수준의 증가현상을 유발하는데¹⁵⁾, 이때 ATP/ADP 비율 감소에 민감하게 반응하여 활성화되는 AMPK는 peroxisome proliferator-activated-receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α), myocyte enhancer factor 2 (MEF2), estrogen-related receptor α (ERRα), peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) 등의 다양한 핵 수용체들을 활성화시키고 uncoupling protein 3 (UCP3), carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1), pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) 발현 증가를 통한 지질 산화 증가, 미토콘드리아 생합성을 증가시킨다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 또한 근육의 glucose transport 4 (GLUT4)의 발현을 증가시켜 인슐린과 함께 혈중 포도당 및 지방산 이용을 촉진시켜 체지방을 줄이고 지방세포의 크기를 줄여 간으로 유입되는 유리지방산을 감소시킨다.²⁰⁾ AMPK는 또한 지질생합성과 관련된 acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acid synthase (FAS), stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) 등의 발현 억제를 통하여 지질생합성과 중성지방 생성을 억제함으로써 세포 내 지질 축적을 최소화하는 효과를 추가적으로 유도한다.^{5,15)}

최근 동물모델을 이용한 선행연구에 따르면, 비만 동물 모델인 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty 생쥐에 운동을 중재했을 때 비알코올성 지방간의 감소 효과가 있었는데 이는 전신의 당 대사 기능을

향상시켜 인슐린 민감성(insulin sensitivity)을 증가시키고 간의 지방 대사와 당신생합성을 조절한 것으로 보고되고 있다.¹⁵ 특히, 지방산 합성효소인 FAS의 발현이 감소되는 것으로 보고하였고 이러한 결과는 C57BL/6J 마우스에 수영을 증재한 실험에서도 일치하는 것으로 나타났다.⁵ 따라서 운동은 AMPK 활성을 통해 지질산화와 중성지방 생성 억제 등을 유도하여 지방간 완화 혹은 예방에 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다.

2) 미토콘드리아 기능

비알코올성 지방간에서 산화스트레스는 주로 과도한 free fatty acid (FFA)에 의해 발생되는데 이는 지방간염의 진행과도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고하였다.²¹ 정상적인 지방산 산화는 주로 미토콘드리아에서 베타산화(β -oxidation)에 의해 에너지로 생산되어 사용되지만 지방산 유입이 과도한 지방간의 경우 베타산화가 증가되면서 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성이 증가하는데, 지속적인 ROS의 생성은 결과적으로 미토콘드리아의 기능장애를 야기시켜 세포사멸 과정으로 진행된다.⁷

한편, 미토콘드리아의 지방산화 증가는 NAD⁺/NADH 비율을 증가시키는데, 이때 NAD⁺ 증가에 반응하는 세포 내 에너지 상태를 감지하는 에너지 센서의 일종인 SIRT1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1)이 PGC-1 α 활성화와 표적 유전자의 발현을 자극하는 것으로 보고되고 있다.²² 따라서 SIRT1은 세포 내 에너지 대사를 조절하는데 중요한 역할을 수행하는 것으로 보여 진다. SIRT1에 의한 PGC-1 α 의 활성화는 PPAR α 발현을 유도함으로써 간 조직의 지방산 산화에도 중요한 역할을 수행할 뿐만 아니라 forkhead box protein O1 (FOXO1) 활성화를 통하여 catalase 발현을 자극함으로써 항산화 기능을 증가시키는 역할을 추가적으로 수행한다.²³

한편, 운동은 간의 미토콘드리아의 산화 능력을 증가시키는데, 비만 쥐의 운동 처치는 간의 PGC-1 α 발현에 의존적으로 CPT1, β -Hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (β -Had), citrate synthase와 cytochrome c의 유전자의 발현을 증가시켰고, 이는 미토콘드리아의 기능 및 수적 증가를 일으켜 결국 간의 지방 산화 능력을 증가시키고 산화스트레스(oxidative stress)를 감소시켜 지방간의 손상을 완화시키는 데 기여한 것으로 보고하였으며²⁴, 지방간염 동물 모델에서 운동처치는 지방간염으로 유도된 미토콘드리아의 구조적 변형 및 손상을 완화시켜 미토콘드리아의 내막을 보존하고 지방산화를 증가시키는 것으로 보고 하였다.²⁵ 따라서 비알코올성 환자에게 운동은 산화성 스트레스 감소 및 미토콘드리아의 기능 장애를 완화시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다(Fig. 2).

Fig. 2. Effects of exercise training on fatty liver.

3) 염증 반응

간세포는 지방산의 산화를 통해 에너지를 생산하거나 남은 지방산을 중성지방의 형태로 저장한다. 그러나 간 내의 과도한 지방산은 지방 독성을 일으켜 단순지방간에서 지방간염으로 이행하는 데 중요한 역할을 하게 되는 데¹⁰, 이때 지방 독성은 nuclear factor- κ B (NF- κ B)와 같은 전사인자를 활성화시키고 이는 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 같은 염증성 사이토카인의 발현을 증가시켜 염증성 경로를 활성화할 뿐만 아니라 세포사멸을 촉진시킨다.²⁶

비만한 사람 혹은 인슐린 저항성이 있는 사람에게서 혈중 TNF- α 의 농도가 증가되어 있고 지방간염이 있는 환자에서 또한 혈중 TNF- α 농도가 높게 나타나는 것으로 보고된다.²¹ 그러나 동물 모델을 이용한 실험에서 간의 TNF- α 발현을 억제했을 때 지방간염이 호전되는 것으로 보아 TNF- α 수준 저하가 지방 독성을 완화시키는 데 역할을 할 것으로 사료된다.²⁷ 한편, 동물모델에서 운동을 처치했을 때 혈중 TNF- α 의 농도가 감소하였고, 간의 NF- κ B 핵단백질의 증가가 억제되는 것을 확인하였다.²⁸ 따라서 운동은 지방간 환자의 염증을 완화시킴으로서 병리학적 진행과정을 억제시키는 효과를 유도할 수 있을 것으로 판단된다.

3. 비알코올성 지방간 환자를 위한 운동 가이드라인

1) 유산소 운동

유산소성 운동 트레이닝은 지방간 감소에 효과적이라는 것은 이미 많은 연구들을 통해 밝혀져 왔다. 그러나 현재까지 비알코올성 지방간 환자에게 있어 “가장 이상적인 운동 양”에 대한 구체적인 운동 지침은 없는 실정으로 많은 임상연구를 통해 연구가 지속되고 있다.

건강한 성인을 위한 미국스포츠의학회(American College of Sports Medicine)의 신체활동 권고수칙은 주 5회 30분 이상 중강도 운동을(moderate-intensity physical activity) 하거나, 혹은 주 3회 20

분 이상 격렬한 운동(vigorous-intensity physical activity)을 하거나 복합운동의 형태로 실시하는 것이다.²⁹ 비알코올성 지방간 치료를 위한 구체적인 운동 지침이 없는 현실에서 미국스포츠의학회 신체활동 권고수칙을 이용한 임상연구에서 10-43% 간 지방(liver fat)의 감소를 관찰하였다.

최근 연구에 따르면 활동량이 적은 비만 성인을 대상으로 50% VO_{2peak} 운동 강도로 45-60분간 주 4회 운동을 실시했을 때 간 지방(intrahepatic lipid) 양이 약 28% 감소하는 것을 확인하였다. 또한 70% VO_{2peak} 운동 강도로 30-45분간 주 3회 운동을 실시했을 때 간 지방 양이 약 29% 감소하는 것을 확인하였다.³⁰ 즉, 복용량-반응 관계(a dose-response relationship)가 성립되기에 비알코올성 지방간 환자에 있어 운동 강도가 50% 이하로 낮을 경우 운동 양을 늘리고, 운동 양이 적을 경우엔 운동 강도를 늘리는 것이 바람직 할 것으로 사료된다.

선행연구의 임상역학조사 결과에 의하면 비알코올성 지방간은 심폐체력과 음의 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다.³¹ 개인의 심폐체력은 유전적인 요인(50-60%)을 제외하고는 운동 트레이닝(30-40%)에 의해서 결정되는데 이때 심폐체력은 중강도의 지구성 유산소 운동에 비해 고강도의 운동과 짧은 휴식을 반복적으로 실시하는 인터벌 트레이닝이 더 효과적이다. 최근 동물모델을 이용한 실험 결과에 따르면 고지방식을 이용해 유도된 비알코올성 지방간 모델에 고강도 인터벌 트레이닝과 중강도 운동을 시켰을 때 운동 강도에 상관없이 지방간 완화 효과가 나타났으며, 고강도 인터벌 트레이닝 그룹에서 그 효과가 더욱 뚜렷한 것으로 나타났다. 고강도 운동 그룹에서 항 염증성 사이토카인인 아디포넥틴(adiponectin)의 증가가 뚜렷한 것으로 나타났고, 이는 아디포넥틴과 관련된 하루 신호체계에 영향을 미쳐 지방합성/산화 및 항염증에 긍정적인 영향을 미친 것으로 나타났다.²⁸

또한, 미국 간학회 공식지널인 헤파톨로지(Hepatology) 최신호에 소개된 연구결과에 의하면 중강도 혹은 격렬한 수준의 신체활동을 주 250분 이상 한 사람이 주 250분 이하로 신체활동을 한 사람에 비해 지방간의 정도가 체중과 관계없이 감소하는 것으로 나타났고 이때 복부비만의 정도와 지질산화 및 아디포넥틴의 양 뿐만 아니라 지방산 산화가 유의하게 향상되는 것을 확인하였다. 또한 중강도 혹은 격렬한 신체활동을 주 150-250분 실천한 사람이 150분 이하로 한 사람에 비해 허리둘레 및 복부비만이 완화되는 것을 확인하였다. 즉, 주당 250분 이상의 중강도 혹은 격렬한 수준의 신체활동이 비알코올성 지방간 완화에 중요한 역할을 하는 생활습관 수정인자라 사료된다.³²

또 다른 연구결과에 따르면 우리나라 성인 139,056명을 대상으로 한 횡단연구에서 신체활동의 감소와 좌식시간(sitting time)의 증대가 비알코올성 지방간과 긍정적인 상관관계가 있는 것으로 나타나 신체활동의 중요성을 강조함과 동시에 좌식시간의 감소 또한 중요한 예방인자임을 밝혔다.³³

따라서 비알코올성 지방간의 예방 및 치료를 위한 정확한 운동 지침이 없는 상황에서 주당 250분 이상 중강도 혹은 격렬한 수준의 신체활동을 하는 것 혹은 미국스포츠의학회의 운동 지침에 따라 주 5회 30분 이상 중강도 운동 혹은 주 3회 20분 이상 격렬한 운동을 하는 것이 대안이 될 수 있을 것을 사료된다. 또한 가능하다면 운동 강도를 높이고 체력을 증진시키는 것이 지방간 완화에 더 효과적인 것으로 예상된다. 그러나 심혈관 질환 혹은 그 위험요소를 가지고 있는 비알코올성 지방간 환자는 격렬한 신체활동을 시작하기 전에 심전도(electrocardiogram)를 포함한 체력검사를 통해 사전 검사가 이루어져야 한다.

2) 저항성 운동

생활습관 수정은 비알코올성 지방간 환자를 위한 가장 기본적인 치료 방법이다.^{14,34} 체중 감량을 동반하는 생활습관 수정 혹은 유산소성 운동은 인슐린 민감성을 증가시키고 간 지방을 낮추는 것으로 나타났으나 저항성 운동이 비알코올성 지방간에 미치는 영향에 대해서는 많은 부분이 현재까지 연구되지 않았다.^{14,34}

저항성 운동은 근육의 GLUT4, glycogen synthase 발현의 증가로 인해 근육의 인슐린 민감성을 증가시키고 근 수축으로 인한 마이오카인(myokines)의 분비 증가에 따라 결과적으로 전신의 인슐린 민감성을 증가시킨다.³⁵⁻³⁷ 또한 저항성 운동은 유산소성 운동에 비해 심폐체력(cardiorespiratory fitness)이 상대적으로 낮게 요구되어 오랜 시간 유산소성 운동을 지속할 수 없는 대사질환 환자에게 긍정적인 효과를 유도할 수 있다.³⁸ 최근 연구에 따르면 비알코올성 지방간 환자에게 저항성 운동을 실시했을 때 체중 혹은 체지방량의 변화 없이 대사적 위험인자와 함께 지방간이 완화되는 것을 관찰하였다.³⁹

아령(dumbbell) 혹은 바벨(barbell) 같은 프리 웨이트(free weights) 장비를 이용하는 경우 장비의 필요성 뿐만 아니라 전문가의 관찰 또한 요구되기 때문에 자신의 체중을 이용한 스쿼트(squat) 혹은 푸시업(push-up)을 이용한 간단한 저항성 운동도 비알코올성 지방간 환자에게 사용될 수 있다. 예를 들어 지방간 환자를 대상으로 스쿼트 10번씩 3세트와 푸시업 10번씩 3세트를 12주간 실시했을 때 대사증후군 위험인자와 더불어 지방간이 완화되었다고 보고하였다.⁴⁰

따라서 지방간 환자는 유산소성 운동과 함께 저항성 운동을 병행한다면 인슐린 민감성 증가와 함께 근 기능의 향상도 동반할 수 있을 것이다.

결론

최근 연구결과들을 종합해보면 비알코올성 지방간 환자를 위한 운동처방 방법은 좌식시간을 줄이고 주 150-300분 중강도 혹은 격렬한 운동 강도(50-70% VO_{2peak})의 유산소성 운동을 최소 주 3회 이상

하는 것이 비알코올성 지방간 환자의 지방간 완화에 바람직 할 것으로 사료된다. 간 조직의 지방을 포함한 체 구성(body composition)의 변화를 유도하기 위해서는 운동량(volume)이 강조되어야 할 것이고, 심폐체력 증진과 같은 추가적 향상을 위해 운동 강도가 중요시 되어야 할 것으로 판단된다. 또한 간단한 저항성 운동을 유산소성 운동과 함께 병행한다면 인슐린 민감성을 개선시키고 지질산화를 자극함과 동시에 근 기능을 향상시킬 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 식이조절과 운동을 병행한 종합적인 생활습관 수정은 지방간 치료 및 예방에 가장 필수적인 것으로 사료되지만 현재까지는 비알코올성 지방간의 예방과 치료 그리고 병리학적 진행과정의 지연을 표적으로 하는 적정 운동량(운동 지속 시간 및 운동 강도 포함)을 권고할 수 있는 과학적인 근거가 미흡한 실정하기에 향후 운동처방 지침 개발을 위한 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

요약

비알코올성 지방간 유병률은 전 세계적으로 증가 추세에 있고 우리나라 경우도 비만과 당뇨 환자의 증가 및 신체활동부족 등으로 인해 최근 급속한 증가 추세에 있다. 비알코올성 지방간은 심혈관 질환 및 당뇨의 독립적인 위험 인자로 작용할 뿐만 아니라 장기간 방치할 경우 지방간염이나 간경화 그리고 궁극적으로는 간암으로까지 이어질 수 있는 질환이다. 반면, 비알코올성 지방간은 병인학적으로 복부비만, 당뇨, 고지혈증, 대사증후군 등을 특징으로 하고 있기에 식이조절과 신체활동을 포함하는 생활습관실천을 통하여 수정이 가능한 질환이다. 본 미니 종설에서는 비알코올성 지방간의 예방과 치료 수단으로써 신체활동의 역할과 전략에 대해 고찰하였다.

중심단어: 비만, 만성질환, 신체활동, 체력, 운동 강도

Conflicts of Interest

We have no conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

This work was supported by The National Research Foundation Grant funded by the Korean Government (NRF-2013S1A5B5A01029303).

References

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc-

Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.

2. 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;56:788-9.

3. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, 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;47:239-44.

4. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JE, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:460-8.

5. Schultz A, Mendonca LS, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Swimming training beneficial effects in a mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64:273-82.

6. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol* 2009;15:6017-22.

7. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.

8. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-9.

9. 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.

10. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.

11. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.

12. Xiao C, Hsieh J, Adeli K, Lewis GF. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E429-46.

13. Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey

- DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589-93.
14. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
15. Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, Laye MJ, Borengasser SJ, Booth FW, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G619-26.
16. Steinberg GR, O'Neill HM, Dzamko NL, Galic S, Naim T, Koopman R, et al. Whole body deletion of AMP-activated protein kinase β 2 reduces muscle AMPK activity and exercise capacity. *J Biol Chem* 2010;285:37198-209.
17. Muoio DM, Koves TR. Skeletal muscle adaptation to fatty acid depends on coordinated actions of the PPARs and PGC1 α : implications for metabolic disease. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:874-83.
18. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2983-92.
19. Smith JA, Collins M, Grobler LA, Magee CJ, Ojuka EO. Exercise and CaMK activation both increase the binding of MEF2A to the Glut4 promoter in skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E413-20.
20. Kurth-Kraczek EJ, Hirshman ME, Goodyear LJ, Winder WW. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48:1667-71.
21. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009;41:615-25.
22. Cantó C, Auwerx J. Caloric restriction, SIRT1 and longevity. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:325-31.
23. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006;127:1109-22.
24. Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Kearney ML, Crissey JM, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306:E300-10.
25. Gonçalves IO, Passos E, Rocha-Rodrigues S, Diogo CV, Torrella JR, Rizo D, et al. Physical exercise prevents and mitigates non-alcoholic steatohepatitis-induced liver mitochondrial structural and bioenergetics impairments. *Mitochondrion* 2014;15:40-51.
26. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992-3002.
27. Park JH. Insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2006;12:16-30.
28. Cho J, Kim S, Lee S, Kang H. Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1624-34.
29. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
30. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015;63:174-82.
31. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1065-71.
32. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015;61:1205-15.
33. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63:1229-37.
34. Oza N, Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, Kitajima Y, Horie H, et al. A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J Gastroenterol* 2009;44:1203-8.
35. Ferrara CM, Goldberg AP, Ortmeyer HK, Ryan AS. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:480-7.
36. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients

- with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:294-305.
37. Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985) 2007;103:1093-8.
38. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:157-75.
39. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with NAFLD (The RAED2 randomized trial). *Hepatology* 2013;58:1287-95.
40. Takahashi A, Abe K, Usami K, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, et al. Simple resistance exercise helps patients with non-alcoholic fatty Liver Disease. *Int J Sports Med* 2015;36:848-52.