기초간호자연과학회지 2013;15(2):43-53
http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

ISSN: 1229-6155
www.bionursing.or.kr

비알코올성 지방간질환에 대한 이해와 비약물적 중재 및 측정지표에 대한 문헌분석

김나현
계명대학교 간호대학 · 계명대학교 간호과학연구소

The Analysis of Non-pharmacological Intervention Study for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Intervention Types and Measurement Parameters

Na Hyun Kim
College of Nursing · Research Institute for Nursing Science, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: This study was intended to analyze the types and measurement parameters of non-pharmacological interventional studies for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** NAFLD related literatures were systematically reviewed. The existing literatures were searched electronically using the data base of PubMed, a Medline data base of the National Library of Medicine with the key words of nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, nonalcoholic steatohepatitis, and NASH. The criteria for inclusion in this review were 1) non-pharmacological intervention, 2) human, 3) English. Finally, 20 articles were included in the review. **Results:** The major findings of this study were as follows: 1) the types of non-pharmacological intervention were exercise (35%), caloric restriction (30%), and lifestyle modification with combination both of exercise and caloric restriction (35%), 2) Almost all studies adopted various measurement parameters derived from pathophysiological mechanism-based biomarkers such as anthropometric indices, biochemical parameters, body fat mass, and liver biopsy results. **Conclusion:** Non-pharmacological interventions have been reported to be effective to improve NAFLD status, and many objective biomarkers confirmed supported these findings. Therefore, the development of nursing interventions for NAFLD subjects is needed and the consideration of using mechanism-based biomarkers is suggested to verify nursing outcomes objectively.

Key Words: *Nonalcoholic fatty liver disease; Non-pharmacological intervention study*
국문주요어: 비알코올성 지방간질환, 비약물적 중재 연구

서 론

1. 연구의 필요성

비만은 건강을 위협하고 삶의 질을 저하시키며, 각종 질병을 유발시켜 수명을 단축시키는 주요 건강문제가 되고 있다. 과체중과 비만은 대사증후군, 심혈관계 질환, 암, 근골격계 질환뿐만 아니라 비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)과 같은 간 합병증을 일으키기도 한다. NAFLD는 비만과 인슐린 저항성으로 인한 간내 대사증후군이 발현한 상태로(Cho, 2010), 음주경력이 없거나 주 40 g 미만의 알코올섭취에도 불구하고 알코올성 간염과 유사하게 간세포내 중성지방이 과다하게 축적되어 있는 상태를 말한다(Adams, Sanderson, Lindor, & Angulo, 2005). 여기에는 간세포에 지방의 과도한 축적만 있는 단순 지방간(simple steatosis) 간세포 괴사와 염증 및 섬유화를 동반한 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 및 이것이 진행되어 간경변증이 초래되는 경우까지 모두 포함된다. 심할 경우에는 간세포암으로까지 진행될

Corresponding author:
Na Hyun Kim, College of Nursing · Research Institute for Nursing Science, Keimyung University, 1095 Dalgubeol-daero, Jung-gu, Daegu 704-701, Korea
Tel: +82-53-580-3928 Fax: +82-53-580-3916 E-mail: drkim@kmu.ac.kr

*이 연구는 2009년도 동산의료원 연구비로 이루어졌음.
투고일: 2013년 4월 7일 **심사의뢰일:** 2013년 4월 9일 **게재확정일:** 2013년 5월 14일

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.

수 있어(Sohn & Kim, 2010) 만성 간질환 분야에서 큰 관심을 모으고 있다. 또한 최근의 보고에 의하면 NAFLD는 심혈관질환 및 대사성 질환의 발생 및 진행과정과 관련이 있는 주요 선행 위험지표이기도 하다(Reynoso & Lavine, 2012).

미국의 경우 성인 인구의 약 30%가 NAFLD에 이환되어 있고(Lazo et al., 2010), 우리나라에서의 성인 유병률은 2004년 11.4%에서 2010년 23.6%로 두 배 가량 증가하였으며 남성이 31.0%로 여성의 16.0%에 비해 약 두 배가 더 높은 것으로 알려져 있다(Ministry of Food and Drug Safety, 2013, January 30). 특히, 당뇨와 비만 성인의 60-80%에서 NAFLD 소견을 보이기 때문에(Younossi et al., 2011) 비만과 제2형 당뇨병이 증가하면서 서구뿐만 아니라 우리나라에서도 NAFLD의 유병률이 크게 증가하고 있는 추세임을 알 수 있다. 대부분의 NAFLD 환자는 단순 지방간 상태로 경과가 양호하지만 이들 중 10-20%가 NASH로 진행되며, NASH 환자 중 9-25%가 간경변증으로 진행되기 때문에(Adams et al., 2005) NAFLD 환자는 간호학 분야에서도 관심을 가져야할 주요 간호대상자임을 알 수 있다.

NAFLD의 발생에는 인슐린 저항, 산화스트레스, 염증반응 및 유리 지방산(free fat acid)이 중요한 역할을 하고 그 외 유전과 환경적인 요인도 관련되는 것으로 보고되고 있다(Sohn & Kim, 2010). 현재까지 널리 알려진 발병기전으로 'Two-hit hypothesis'가 있는데, 이 가설에 의하면 첫 번째 타격(first hit)은 인슐린 저항성으로 인해 간세포에 지방이 축적되어 단순 지방간이 되는 과정이고, 두 번째 타격(second hit)은 축적된 지방에서 다양한 산화스트레스(oxidative stress)가 발생하여 지방과산화와 염증성 사이토카인이 과도하게 생성되면서 간세포 손상 및 염증반응이 유발되어 지방간염으로 진행된다는 것이다(Day & James, 1998). 최근에는 지방세포에서 분비되는 유리 지방산이 NAFLD 발병에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다(Jou, Choi, & Diehl, 2008; Yamaguchi et al., 2007), 즉, 인슐린저항성으로 인해 인슐린이 매개하는 근육세포내로의 포도당 섭취장애와 간에서의 포도당 신생 장애, 지방세포에서의 지방분해 억제 장애로 지방세포에서 유리지방산이 과도하게 방출되어 이것이 간으로 유입된다. 간으로 과다하게 유입된 유리 지방산은 중성지방으로 에스테르화되어 간에 축적되면서 지방간을 초래한다. 또한 과도한 유리 지방산은 그 자체로 산화스트레스와 염증반응을 유도하여 간세포에 직접적인 손상을 초래하고(Yamaguchi et al., 2007) 간세포가 점차 사멸되면서 지방간염과 간경변증으로 진행되는 것으로 설명하고 있다. 이로 인해 간조직 소견에서 지방간, 염증, 풍선변성(ballooning degeneration) 및 섬유화가 나타난다(Jou et al., 2008).

인슐린 저항성은 NAFLD의 발생 초기에 나타나는 주요 병태생리적 징후이자 대사증후군의 발병 과정에서도 유사한 기전으로 작용하므로 NAFLD는 대사증후군과 흔히 동반되어 나타나며(Rahimi & Landaverde, 2013) 대사증후군을 진단하거나 미래 발병 여부를 예측할 수 있는 강력하고도 독립적인 지표로 간주되고 있다(Hsiao et al., 2007). 뿐만 아니라 NAFLD는 비만이나 대사증후군의 다른 관련요인들과는 별개로 그 자체로도 대사증후군과 제2형 당뇨병과 관련이 있어 대사증후군의 초기 매개인자로 추정되고 있다(Adams, Waters, Knuiman, Elliott, & Olynyk, 2009; Rahimi & Landaverde, 2013).

이상에서 보는 바와 같이 NAFLD는 비만, 당뇨병 및 대사증후군과 유사한 병태생리 기전을 따르며, 이들 질환과의 관련성도 높은 것으로 보고되면서 그동안 많은 연구가 이루어져 왔다. 특히, 2000년대에 들어서면서 국외에서는 NAFLD를 개선시키기 위한 다양한 중재가 시도되어 왔으며, 식이요법, 운동, 항산화제, 항고지질혈증제, 인슐린 민감성을 향상시키는 약물 투여 등의 방법으로 제공되었다. 본 연구에서 사용한 PubMed 데이터베이스에서는 2013년도 1월 31일까지 총 156편의 중재연구가 발표된 것으로 나타났으나, 국내에서의 NAFLD 연구는 주로 의학 분야에서 이루어졌으며, 질병의 특성, 발생빈도, 원인, 관련요인 등 NAFLD에 대한 전반적인 이해에 초점을 둔 연구가 대부분을 차지하였다. 국내의 주요 학술지 검색 데이터베이스를 근거로 검색하였을 때 NAFLD에 대한 중재연구는 체육학 분야에서 발표한 1편의 논문 이외에는 찾을 수가 없었다. 또한 간호학 분야에서의 관심을 알아보기 위하여 CINAHL을 통한 'nonalcoholic fatty liver disease' 주제어 검색결과 477편의 논문이 검색된 반면, 국내 간호학 분야 논문에서는 한 편의 논문도 찾아볼 수 없어 큰 차이를 보였다.

학문 간의 경계가 급속히 사라져가고 간호학 분야에서도 기초연구 혹은 생행동적 연구를 통한 객관적이고 정량적인 지식의 생성에 대한 요구가 커져가고 있는 시점에서 새롭게 주목받고 있는 질병과 이와 관련된 주요 중재 및 측정지표에 대한 폭넓은 이해는 반드시 필요하다고 본다. 최근에 일부 선행연구에서 아디포넥틴이나(Byun, 2010) 랄록시펜과 혈중지질에 관한 연구(Yoo, An, Kim, & Chu, 2010)를 통해 새로운 중재 및 생리적 지표의 간호학적 적용을 위한 노력이 있어 왔으나 인접학문 분야에서 관심사가 되고 있는 새로운 간호대상자를 찾아내고 이들을 위한 간호중재개발 및 효과검증을 위해 선행문헌 결과에 대한 이해와 심층 분석이 활발하게 이루어져야 할 것이다. 이에 본 연구에서는 NAFLD 환자를 대상으로 진행된 중재연구 중 비약물적 중재의 내용과 효과측정지표를 분석해 보고자 한다. 본 연구를 통해 NAFLD에 효과적인 간호중재의 개발을 촉진하고 간호학 분야에서 적용 가능한 주요 생리적 지표를 찾아 제시해 보고자 한다.

http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

2. 연구 목적

본 연구는 NAFLD 환자를 대상으로 비약물적 중재연구를 시도한 논문을 체계적인 절차에 따라 검색한 후 그 논문에서 적용한 중재내용과 효과측정 지표를 분석하고자 한 것으로, 구체적인 목적은 다음과 같다.

1) NAFLD 환자를 대상으로 적용한 비약물적 중재연구의 특성을 조사한다.

2) NAFLD 환자를 대상으로 한 비약물적 중재연구에서 제공된 중재내용을 분석한다.

3) NAFLD 환자를 대상으로 한 비약물적 중재연구에서 효과측정에 이용된 주요 지표를 분석한다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 NAFLD 환자에게 제공된 비약물적 중재연구 논문을 대상으로 중재의 내용과 효과측정 지표를 분석한 문헌고찰 연구이다.

2. 자료 수집 방법

본 연구에서는 국외 학술지에 게재된 연구논문 중 NAFLD 환자를 대상으로 중재를 적용한 실험논문을 분석하고자 하였으며, 체계적 문헌고찰 방법인 preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA, 2008) 가이드라인에 따라(Liberati et al., 2009) 자료를 수집하였다. 논문검색은 미국국립의학도서관의 Data base인 PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)를 사용하였으며, 검색어로는 'NAFLD', 'NASH (MeSH terms)', 'nonalcoholic fatty liver disease', 'nonalcoholic steatohepatitis'를 주요어로 사용하였다. 검색대상 논문은 NAFLD를 주제로 2013년 1월 31일까지 발표된 논문을 모두 포함시켰으며, 그 결과 총 6,055편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복되는 논문을 제외하니 2,748편의 논문이 검색되었으며, 여기에서 중재연구(clinical trial)로 진행된 논문은 총 156편이었다. 논문에 사용된 언어가 영어가 아닌 논문과 인간 대상이 아닌 논문을 제외하고, 여기에 full text가 제공되는 논문만을 검색하였을 때 총 144편이 도출되었다. 이 중 비약물적 중재논문만을 선별하기 위하여 연구자가 논문의 원본을 모두 확인하여, 최종적으로 20편의 논문이 분석대상 논문으로 선정되었다.

선정한 20편의 논문은 연구자가 직접 논문을 여러 차례 읽으면서 본 연구의 목적에 따라 중재연구의 특성, 중재내용 및 효과측정 지표를 중심으로 분석하였다. 구체적으로 연구의 특성은 연구설계, 표본수, 연구대상 연령 및 선정기준 등을 분석하였고, 중재내용은 중재의 형태, 중재기간, 중재빈도 및 절차 등을 조사하였으며, 그 외 효과측정 지표 및 주요 결과를 분석하였다. 효과측정 지표는 1차 분석 후 지표의 특성을 고려하여 크게 신체계측(anthropometry), 생화학적 지표(biochemical parameters), 체지방 지표(body fat parameters), 간생검지표(liver biopsy) 및 기타지표로 범주화 하여 분석하였다.

한편, 본 연구논문 대상에 포함시키지는 않았으나 국내의 주요 검색 데이터베이스인 학술정보연구서비스(http://www.riss.kr/), 한국학술정보(http://kiss.kstudy.com/), DBpia (http://www.dbpia.co.kr/)에서 위의 조건으로 검색한 결과 1편의 논문이 검색되었으나 본 연구 대상 논문에 포함시키지는 않았다. 본 연구에서의 논문검색 및 선정과정은 Figure 1과 같다.

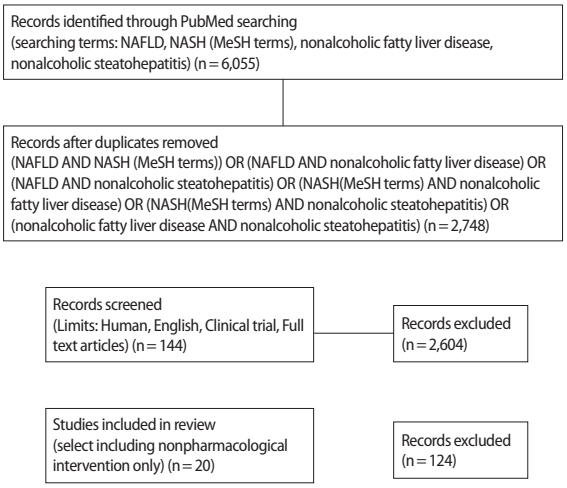

Figure 1. Flow Diagram for Study Selection.

연구 결과

1. 분석대상 논문의 일반적 특성

본 연구에서 분석된 논문은 총 20편으로, 무작위대조군 연구(RCT)가 15편(75%), 그 외 연구가 5편(25%)으로 나타났다. 실험연구 참여 대상자는 최소 5명에서 최대 132명으로 다양하였으며, 단일군 전후설계에서 최대 4개 그룹 간 비약물적 중재의 효과를 비교하는 연구가 있었다. 분석대상 논문에서 대상으로 삼은 연령군은 아동을 대상으로 한 중재논문 1편과 청소년을 대상으로 한 논문 2편을 제외하고는 모두 성인기 이상의 연령군을 포함시켰으며, 선정기준에는 NAFLD 혹은 NASH로 진단을 받았거나 BMI 점수로 평가했을 때 비만인 경우(최소 BMI ≥ 24.7) 그리고 간 효소인 ALT나 AST가 정상보다 높거나 간내지질(IHL) 비중이 5-10% 이상인 경우가 해당되었다(Table 1).

http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

Table 1. Summary of Study Characteristics (N = 20)

Studies and year	Number of participants (randomization)	Mean age (yr)	Including criteria
De Piano et al. (2012)	58 (RCT) AEx (n = 29)/AEx+REx (n = 29)	16.48 ± 1.42	Postpubertal obese adolescents with NAFLD
Lee et al. (2012)	45 (RCT) AEx (n = 16)/REx (n = 16)/Cont (n = 13)	AEx: 15.2 ± 1.9 REx: 14.6 ± 1.5 Cont: 14.8 ± 1.4	Obese adolescent boys (BMI ≥ 95%)
Sullivan et al. (2012)	18 (RCT) Ex (n = 12)/Cont (n = 6)	Ex: 48.6 ± 2.2 Cont: 47.5 ± 3.1	Obese persons with NAFLD (IHTG content > 10%)
Fealy et al. (2012)	13 (not RCT)	58 ± 3	Sedentary adults with NAFLD (IHL > 5%)
Rodriguez-Hernandez et al. (2011)	59 (RCT) LCHD (n = 31)/LFD (n = 28)	LCHD: 46.3 ± 9.1 LFD: 45.0 ± 9.1	Healthy non-pregnant obese women with NAFLD (aged 20 to 65 yr, BMI ≥ 30 kg/m^2)
Hallsworth et al. (2011)	21 (RCT) REx (n = 11)/Cont (n = 8)	RE: 52 ± 13.3 Cont: 62 ± 7.4	Sedentary adults with NAFLD (≤ 60 min vigorous activity per week)
Browining et al. (2011)	18 (not RCT) LCD (n = 9)/LCHD (n = 9)	LCD: 47 ± 12 LCHD: 42 ± 11	Persons with NAFLD
de Luis et al. (2010)	162 (RCT) NAFLD (n = 30)/Obese (n = 134)	NAFLD: 46.2 ± 15.4 Obese: 46.4 ± 15.8	Obesity outpatients (BMI ≥ 30 kg/m^2)
Lazo et al. (2010)	96 (RCT) LS (n = 46)/Cont (n = 50)	61.6 ± 6.7	Overweight or obese adults with type 2 diabetes (aged 45-76 yr, BMI ≥ 25 kg/m^2)
Elias et al. (2010)	31 (not RCT) Adherent (n = 17)/Non-adherent (n = 14)	Adherent: 47.6 ± 12.9 Non adherent: 47.4 ± 10.0	Obese patients with NAFLD (BMI ≥ 25 kg/m^2)
Promrat et al. (2009)	31 (RCT) LS (n = 18)/Cont (n = 10)	LS: 48.9 ± 10.9 Cont: 47.6 ± 12.0	ALT > 41 or AST > 34, BMI = 25-40 kg/m^2
Johnson et al. (2009)	19 (RCT) AEx (n = 12)/Cont (n = 7)	AEx: 49.1 ± 230 Cont: 47.3 ± 3.6	Obese adults (BMI ≥ 30kg/m^2) Sedentary life style
Lin et al. (2009)	132 (RCT) VLCD 450 (n = 66)/VLCD 800 (n = 66)	VLCD 450: 34.2 ± 9.8 VLCD 800: 33.0 ± 10.4	Obese subjects aged 18-65 yr (BMI ≥ 30 kg/m^2)
St. George et al. (2009)	141 (RCT) L-LS (n = 38)/M-LS (n = 33)/ M-LS(n = 36)/Cont (n = 34)	L-LS: 47.5 ± 12.4 M-LS: 49.8 ± 10.2 M-LS: 48.6 ± 1.4 Cont: 46.8 ± 12.2	Obese subjects with NAFLD
Shah et al. (2009)	18 (RCT) Diet (n = 9)/Diet+Ex (n = 9)	Diet: 68.6 ± 1.1 Diet+Ex.: 68.5 ± 1.3	Obese adults (BMI ≥ 30 kg/m^2) Older (≥ 65 yr)
Larson-Meyer et al. (2008)	44 (RCT) CR (n = 12)/CR+Ex (n = 11)/ LCD (n = 10)/Cont (n = 11)	CR: 39 ± 5 CR+Ex: 36 ± 5 LCD: 39 ± 7 Cont: 37 ± 7	Overweight adults (BMI = 24.7-31.3 kg/m^2)
Nobili et al. (2008)	53 (RCT) LS+placebo (n = 28)/LS+antioxidant (n = 25)	LS+placebo: 11.7 LS+antioxidant: 12.8	Pediatric NAFLD
Tendler et al. (2007)	5 (not RCT) LCD	35.6	Obese adults aged 18-65 yr (BMI ≥ 30 kg/m^2)
Baba et al. (2006)	65 (not RCT) Diet+Ex (n = 44)/Diet (n = 15)	Diet+Ex: 45.2 ± 9.4 Diet: 36.5 ± 8.6	Subjects with NASH
Kugelmas et al. (2003)	16 (not RCT) LS (n = 7)/LS+Vit E (n = 9)	LS: 54.8 ± 2.3 LS+Vit E: 41.5 ± 2.6	Patients with NASH aged 18-65 yr

NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; AEx = aerobic exercise; REx = resistance exercise; Cont = control; Ex = exercise; IHTG = intrahepatic triglyceride; IHL = intrahepatic lipid; LCDH = low carbohydrate diet; LFD = low fat diet; LS = lifestyle intervention; L-LS = low-intensity lifestyle intervention; M-LS = moderate-intensity lifestyle intervention; VLCD = very low calorie diet; CR = caloric restriction; Vit E = vitamin E; NASH = nonalcoholic steatohepatitis.

2. 비약물학적 중재내용

비알코올성지방간 대상자에게 제공된 비약물적 중재로는 운동중재가 7편(35%), 식이조절 6편(30%), 그리고 운동과 식이조절을 병합한 생활양식 변경이 7편(35%)으로 분석되었다. 비약물학적 중재의 기간은 짧게는 연속해서 7일 동안 제공한 논문에서부터 12개월까지로 범위가 컸으나 3개월 중재기간이 6편으로 가장 많았으며 (30%), 6개월 중재기간이 5편(25%), 1년에 걸쳐 진행된 논문도 3편(15%)이나 되었다.

운동중재 14편 중 유산소 운동은 11편(78.6%)이었고 저항성 운동은 1편(7.1%), 유산소운동과 저항성 운동을 함께 제공한 경우가 2편(14.3%) 있었다. 운동시간은 하루 30-60분, 주 3-5일, 혹은 1주일에 150-200분 정도였으며, 운동의 강도는 활발한 걷기부터 최대심박동

 http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

수의 85% 까지 대상자의 건강상태에 따라 다양하게 제공되었다. 운동중재의 형태는 구조화된 동일한 내용으로 구성된 운동 프로그램 대신 대상자 개인의 체력, 평소 활동 및 운동량을 고려한 맞춤형 운동처방을 통해 진행된 것으로 나타났다. 한편, 식이중재는 칼로리 제한, 탄수화물 제한, 지방섭취제한의 방법을 단독 혹은 병합하여 제공된 것으로 나타났다. 칼로리 제한 범위는 하루 450 칼로리에서 1,500 칼로리 범위에서 제한하였고, 탄수화물 섭취는 하루 20g 이하, 혹은 총 섭취 칼로리의 45-60%로 제한하였다. 지방섭취를 제한하는 경우에는 총 칼로리 섭취량 중 지방섭취량을 제한하거나 지방의 종류 중 포화지방산을 10% 미만, 혹은 1/3로 제한하는 중재를 제공하였다(Table 2).

3. 비약물학적 중재의 효과측정

NAFLD 대상자에게 비약물학적 중재를 제공한 후 효과측정을 위한 주요 지표에는 신체계측지표, 생화학적 지표, 체지방 지표, 간생검지표 및 기타지표가 포함되었으며, 구체적인 항목은 다음과 같다(Table 3).

1) 신체계측 지표

신체계측 지표로 신장, 체중, 체질량지표는 대부분의 논문에서 측정하였으며, 그 외 허리둘레(WC), 엉덩이 둘레(HipC), 허리둘레와 엉덩이둘레 비(WHR), 최대산소섭취량(VO_{2max}), 근력 등을 함께 측정하였다.

2) 생화학적 지표

생화학적 지표는 다시 혈장지질지표(plasma lipid profiles), 간효소(liver enzyme), 포도당대사관련 지표(glucose metabolism related parameters), 염증관련 지표(inflammation related markers), 세포자멸사 지표(apoptotic markers) 등이 측정되었다.

혈장지질지표로는 총콜레스테롤, 초저밀도지단백, 저밀도지단백, 고밀도지단백, 총중성지방, 지방산(free fatty acids) 등이 포함되었으며, 간효소에는 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 감마글루타밀트란스펩티다제(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GPT), 혈장빌리루빈, 혈장 페리틴 등이 측정되었다. 포도당 대사관련 지표에는 공복혈당, 식후혈당, 경구당부하검사(oral glucose tolerance test, oral GTT), 당화혈색소, 혈청 페리틴, 철, 공복 인슐린, 인슐린저항성검사(insulin resistance), 인슐린민감도지표(insulin sensitivity index) 등이 측정되었다. 염증관련 지표에는 인터루킨 6 (IL-6), 인터루킨-8 (IL-8), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF), 아디포넥틴(adiponectin), 고감도C반응단백(high sensitive C reactive protein, hsCRP), 레지스틴(resistin) 등이 측정되었다. 세포자멸사 지표로는 간효소 지표인 ALT, AST외에 세포자멸사 경로에서 나타나는 cytokerain (CK)-18 (CK-18), soluble Fas (sFas) 및 soluble Fas ligand (sFasL) 등이 이용되었다. 그 외 생화학적 지표로 agouti-related protein (AgRP), melanin- concentration hormone (MCH), VLDL-TG, VLDL-apo-100 secretion rate, glycerol, palmitate, leucine tracer-to-tracee rations (TTR), 총 빌리루빈 등이 측정되었다.

3) 체지방 지표

체지방 지표에는 총체지방량(total body fat mass), 체지방률(% body fat), 제지방비중(lean body mass), 근육세포내 지질(intramyocellular lipid), 피하지방량(subcutaneous adipose tissue, SAT) 및 내장지방량(visceral adipose tissue, VAT)이 측정되었고, 간내지질 지표로는 간내지질함량(intrahepaic lipid content), 간중성지방함량(hepatic triglyceride content)이 포함되었다.

4) 간생검지표

간생검을 통하여 지방간 정도(steatosis score), 간실질 염증정도(extent necroinflammation), 섬유화 점수(fibrosis score), 풍선변성점수(ballooning injury score), 간조직활동점수(NASH histological activity score, NAS), 간실질밀도(liver density) 등을 측정하였다.

5) 기타

그 외 일부연구에서는 신체기능 검사로 최대산소섭취량(VO_{2max})과 근력을 측정하였고, 지질산화지표인 호흡상(respiratory quotient, RQ), 안정시대사율(resting metabolic rate, RMR) 등의 지표도 중재의 효과측정에 이용되었다.

논 의

간호학 분야에서 NAFLD에 관심을 가져야할 이유는 NAFLD가 단순한 지방간 형태가 가장 많아 자각증상이 없이 건강검진을 통해 발견하는 경우가 많음에도 불구하고 유병률이 매우 높다는 점과, 심할 경우 간경변증과 간암과 같이 만성간질환으로 진행될 수 있기 때문이다. 본 연구를 통해 국외에서는 NAFLD 환자를 위한 다양한 중재가 활발하게 이루어지고 있는 반면, 국내에서의 연구현황은 매우 저조함을 알 수 있었다. NAFLD와 유사한 병태생리 기전을 가지고 흔히 동반되어 나타나는(Rahimi & Landaverde, 2013) 대사증후군에 대한 중재연구가 다수 보고된 점과 비교해 보았을 때 의외

http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

Table 2. Summary of Non-pharmacological Intervention Program (N = 20)

Studies and Year	Intervention type	Length of intervention (wk)	Frequency/procedure
De Piano et al. (2012)	AEx vs AEx+REx	48	AEx: 60 min x three times/wk (180 min/wk) AEx+REx: (30 min of AEx+30 min of REx) x three times/wk Psychological intervention: weekly psychologcial support group sessions, if needed
Lee et al. (2012)	AEx vs REx vs Cont	12	AEx: 60 min x three times/wk REx: 60min x three times/wk
Sullivan et al. (2012)	Ex vs Cont	8	Ex: 30-60 min x five times/wk at 45-55% of VO_{2max}
Fealy et al. (2012)	Short-term Ex.	1	Ex: 60 min/d at-85% of maximal heart rate
Rodriguez-Hernandez et al. (2011)	LCHD vs LFD	24	Total energy intake per nutrient: LCHD: 27% protein, 28% fat, 45% carbohydrate LFD: 25% protein, 21% fat (< 10% saturated fat), 54% carbohydrate
Hallsworth et al. (2011)	REx vs Cont	8	REx: 55-65 min x three times/wk
Browning et al. (2011)	LCD vs LCHD	2	LCHD: < 20 g/d of carbohydrate intake LCD: 1,200-1,500 kcal/d of calorie intake
de Luis et al. (2010)	LFD vs LCHD	12	LFD: 1,500 kcal/d, 53% carbohydrate, 20% protein, 27% fat LCHD: 1,507 kcal/day, 38% carbohydrates, 26% protein, 36% fat
Lazo et al. (2010)	LS vs Cont	48	LS: CR+PA 1-6 mo.: weekly meeting including 1 individual and 3 group sessions per mo 7-12 mo.: monthly individual session & group sessions Cont: diabetes support and education, 3 group sessions per year
Elias et al. (2010)	LCD	24	500-1,000 kcal/d, containing 15% protein, 55% carbohydrates, and 30% fat A 24-hr dietary recall and food frequency questionnaire and a 7-d diary
Promrat et al. (2009)	LS vs Cont	48	LS: Diet+Ex.+ behavioral modification Diet: calorie & fat restriction Ex.: 200 min/week of moderate-intensity physical activity Behavioral modification: self-monitor eating & Ex.
Johnson et al. (2009)	Supervised progressive AEx.program	4	Ex: three cycle ergometer session (30-45 min each)/wk Cont: 30-min home-based whole-body stretching routine (3/wk)
Lin et al. (2009)	LCD	12	VLCD 450: 450 kcal/d with 2 L of noncaloric fluid VLCD 800: 800 kcal/d with 2 L of noncaloric fluid
St. George et al. (2009)	Individually tailored counseling to assist people in making changes to their PA habits	12	L-LS: 3 counseling session M-LS: 6 fortnightly counseling sessions Cont: 1 consultation at baseline
Shah et al. (2009)	Diet & Ex	24	Diet therapy: energy deficit of 500-1,000 kcal/d (30% of energy as fat, 50% as carbohydrate, & 20% as protein) Diet and Ex. training: slightly higher calorie intake for Ex. and Ex. training program focused on improving endurance, strength, and balance with 3 times/wk at moderate intensity (~70% of peak heart rate), lasted ~90 min.
Nobili et al. (2008)	LS(diet+Ex)+placebo vs LS+antioxidant)	48	Diet: hypocaloric (25-30 cal/kg/d) for obese child & isocaloric (40-45 cal/kg/d) for normal BMI, consisted of 50-60% carbohydrate, 23-30% fat, & 15-20% protein Ex: moderate daily Ex with 45 min/d aerobic PA Antioxidant: 600 IU tocopherol plus 500 mg/d ascorbic acid
Larson-Meyer et al. (2008)	CR & Ex	24	CR: 25% CR of baseline energy requirements CR+Ex: 12.5% CR+12.5% increase in total energy expenditure through structured Ex (5 days/wk) LCD: until 15% reduction in BW
Tendler et al. (2007)	LCHD	24	LCHD: intake of < 20 g/d of carbohydrate
Baba et al. (2006)	Moderate intensity Ex & dietary modification	12	Ex: Individualized regular aerobic Ex for 45 min/d, for at least 5 days a week at a 60-70% of their maximal heart rate & to maintain it for a period of 20 min Diet: 25 kcal/kg ideal BW containing 60% carbohydrate, 20% fat, 20% protein, & 200 mg cholesterol
Kugelmas et al. (2003)	Lifestyle modification & Vit E	12	LS: Step 1 American Heart Association diet & walking or jogging at least 30 min daily Vit E: 800 IU of vitamin E daily

yr = year; mo = month; wk = week; d = day; AEx = aerobic exercise; REx = resistance exercise; Ex. = exercise; Cont. = control; LCD = low calorie diet; LCHD = low carbohydrate diet; LFD = low fat diet; LS = lifestyle intervention; PA = physical activity; VLCD = very low calorie diet; L-LS = low-intensity lifestyle intervention; M-LS = moderate lifestyle intervention; CR = calorie restriction; BW = body weight; Vit E = vitamin E.

http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

Table 3. Summary of the Measuring Indicators and Results (N = 20)

Studies and year	Measuring indicators	Results & Comments
De Piano et al. (2012)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI Biochemical parameters: Insulin, HOMA-IR, QUICKI, TC, TG, HDL, LDL, VLDL, AgRP, MCH, adiponectin, leptin Body fat composition: VAT, SAT	AEx+REx: insulin ↓, HOMA-IR ↓, ALT ↓ than AEx AEx+REx: ΔSAT ↓, Δglycemia ↓, ΔTC ↓, Δ LDL ↓, ΔALT ↓, Δadiponectin ↓ than AEx
Lee et al. (2012)	Anthropometry & physical fitness: Ht, Wt, BMI, WC, VO_{2max}, muscle strength index Biochemical parameters: glucose, insulin, insulin sensitivity Body fat composition: total adiposity, skeletal muscle, VAT, SAT, IHL, intramyocellular lipid	AEx & REx: abdominal fat ↓, IHL ↓ REx: insulin sensitivity (27%) ↑ than Cont REx but not AEx is associated with significant improvements in insulin sensitivity
Sullivan et al. (2012)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, VO_{2peak} Body fat composition: body fat mass, fat-free mass (FFM), intrahepatic TG content Biochemical parameters: TC, HDL, LDL, ALT, FFA, TG, VLDL-TG, VLDL-apo-100 secretion rate, glycerol, palmitate, leucine tracer-to-tracee rations (TTR)	Ex: intrahepatic TG content (10.3 ± 4.5%) ↓ Ex has beneficial effects on IHTG content, but does not improve lipoprotein kinetics in obese persons with NAFLD
Fealy et al. (2012)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, VO_{2max} Biochemical parameters: Insulin sensitivity and substrate metabolism Body fat composition: whole body adiposity, IHL Apoptotic markers: plasma cytokeratin (CK)-18 fragments ALT, AST, soluble Fas (sFAS), soluble Fas ligand (sFasL) Lipid oxidation: respiratory quotient (RQ)	VO_{2max} (mL/kg/min) ↑ : from 22.0 ± 1.4 to 23.6 ± 1.3 ($p < .05$) Resting fat oxidation (mg/min) ↑ : from 49.3 ± 6.1 to 69.4 ± 7.1 ($p < .05$) CK-18 fragments (U/l) ↓ : from 558.4 ± 106.8 to 323.4 ± 72.5 ($p < .01$) ALT (U/l) ↓ : from 30.2 ± 5.1 to 24.3 ± 4.8 ($p < .05$) sFasL (pg/ml) ↓ : from 66.5 ± 6.0 to 63.0 ± 5.7 ($p = .06$) Fat oxidation (mg/min) ↑ : from 49.3 ± 6.1 to 69.4 ± 7.1 ($p < .05$)
Browning et al. (2011)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI Biochemical parameters: glucose, insulin, cholesterol, HDL, TG, ALT, AST Hepatic TG content	Hepatic TG ↓ : significantly more in LCHD group (-55 ± 14%) than in LCD group (-28 ± 23%) ($p = .008$) Two weeks of dietary intervention (≈4.3% weight loss) reduced hepatic TG by≈42% in subjects with NAFLD (LCHD > LCD)
Hallsworth et al. (2011)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WC, HipC, WHR, VO_{2peak} Biochemical parameters: ALT, TG, TC, HbA1c, glucose, insulin, non-esterified fatty acid (NEFA), HOMA-IR, frequently sampled oral GTT (fsOGTT) Body fat composition: IHL, VAT, SAT Lipid oxidation: respiratory quotient (RQ)	IHL ↓ (13%): from 14.0 ± 9.1 to 12.2 ± 9.0 ($p < .05$) Lipid oxidation ↓ : submaximal RQ from 0.93 ± 0.02 (baseline) to 0.91 ± 0.01 (post-Tx) ($p = .02$) fsOGTT, AUC ↓ : from 885 ± 269 to 777 ± 184 ($p = .01$) HOMA-IR ↓ : from 5.9 ± 5.9 to 4.6 ± 4.6 ($p = .05$) REx specifically improve NAFLD independent of any change in BW
Rodriguez-Hernandez et al. (2011)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI . Biochemical indicator: glucose, TC, TG, AST, ALT Body fat composition: total body fat	there were not significant statistical differences in all indicators between women in both groups Weight loss, irrespective of the type of diet, reduces amino-transferase levels in obese women with NAFLD
de Luis et al. (2010)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WC, HipC, WHR Biochemical parameters: glucose, insulin, HOMA-IR, ALT, AST, bilirubin, GGT, TG, TC HDL, LDL	Cont ↓ : BMI, Wt, fat mass, WHR, waist circumference, TC, insulin, LDL-C, HOMA-IR NAFLD ↓ (additionally): glucose, TG, ALT, AST, GGT
Lazo et al. (2010)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WC Biochemical & metabolic parameters: ALT, AST, γ-GPT, HbA1c, HDL, LDL, TG Body fat composition: total body fat, VAT, SAT Adipokines & cytokines: IL-8, IL-10, TNF-α, adiponectin, ghrelin, resistin	Weight loss: -8.5 vs. -0.05% ($p < .01$) Steatosis ↓ : -50.8 vs. -22.8% ($p = .04$) HbA1C ↓ : -0.7 vs. -0.2% ($p = .04$) At 12 months, 26% of Cont and 3% of Intensive-LS without NAFLD at baseline developed NAFLD ($p < .05$) A 12-month intensive lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes reduces steatosis and incident NAFLD
Elias et al. (2010)	Anthropometry: Ht, BW, BMI, WC, WHR Biochemical parameters: GGT, ALT, AST, TC, HDL, LDL, glucose, insulin, HOMA-IR. Body fat composition: total fat, SAT, VAT Histologic analysis: liver density	WHR: from 0.9 ± 5.4 to 0.8 ± 6.0 in adherent ($p = .001$) Lipid profiles: TC ↓ ($p = .049$), HOMA-IR ↓ ($p = .001$), HDL-C ↑ ($p = .007$), Glucose ↓ ($p = .039$), Insulin ↓ ($p = .05$) Liver enzyme: ALT ↓ ($p = .05$), GTT ↓ ($p < .05$) Body fat: visceral fat ↓ ($p = .01$), total fat ↓ ($p = .01$) Liver density ↑ ($p < .05$)
Promrat et al. (2009)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WC Biochemical parameters: ALT, AST, glucose, insulin, HbA1c, HOMA-IR Liver biopsy: steatosis, fibrosis, Ballooning injury, parenchymal inflammation, NAS	Weight loss: 9.5% vs 0.2% ($p = .003$) Liver steatosis ↓ : -1.1 vs -0.3 ($p = .02$) NAS ↓ : 72% vs 30% ($p = .03$) Percent weight reduction correlated significantly with improvement in NAS ($r = .497$, $p = .007$)

(Continued to the page)

Table 3. *(Continued from the previous page)* Summary of the Measuring Indicators and Results (N = 20)

Studies and Year	Measuring indicators	Results & Comments
Johnson et al. (2009)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, VO_{2max} Biochemical parameters: TG, glucose, insulin, FFAs, ALT, HOMA-IR, TC Body fat composition: SAT, VAT, hepatic TG content, IMTG	VO_{2max} (mL/kg/min) ↑ : 3.3 vs 1.1 ($p = .017$) FFAs (umol/L) ↓ : -71 vs -23 ($p = .047$) Hepatic TG (%) ↓ : -1.76 vs 0.26 ($p = .042$) VAT area (cm2) ↓ : -20.7 vs 4.4 ($p < .01$)
Lin et al. (2009)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WC, HipC, BP Biochemical parameters: FBS, TC, HDL-C, LDL, TC/HDL, TG Body fat composition: body fat, fat free mass Resting metabolic rate (RMR)	Improvement rate of NAFLD: 41.4% in the VLCD and 50.0% in the VLCD 800 Both VLCD 450 and 800 kcal/d can effectively and safely reduce weight and improve NAFLD in 12 weeks in obese participants with no serious adverse events in either group
St. George et al. (2009)	Anthrpometry: Ht, Wt, BMI, WC, HipC, BP, Biochemical parameters: FBS, insulin, HOMA-IR, TG, TC, LDL, ferritin, ALT, AST, γ-GPT Changes in PA & fitness: VO_{2max}, total physical activity (PA)	PA ↑ : 9 times more in LS compared to Cont PA to ≥ 150 min/wk: improvements in liver enzymes & metabolic indices compare to the least active group Lifestyle counseling interventions are effective in improving PA Maintaining or increasing PA provides health benefits for patients with fatty liver, independent of changes in weight
Shah et al. (2009)	Anthropometry & physical function: Wt, BP, VO_{2max}, muscle strength Biochemical parameters; insulin sensitivity, HOMA-IR, glucose, insulin, TC, TG, LDL, HDL, BP, ALT, AST Body fat composition: total body mass, mineral-free lean mass, fat mass, trunk fat, IHF	ΔWt: -9 ± 1% (Diet) vs -10 ± 2% (Diet+Ex) (both $p < .05$) ΔFat mass: -13 ± 3% (Diet) vs -16 ± 3% (Diet+Ex) (both $p < .05$) ΔIHF: -46 ± 11% (Diet) vs -45 ± 8% (Diet+Ex) (both $p < .05$) ΔInsulin sensitivity: 66 ± 25% (Diet) vs 68 ± 28% (Ex) (both $p < .05$) VO_{2max} ↑, strength ↑, TG ↓, HDL ↑, BP ↓ occurred in the Diet+Ex (all $p < .05$) Diet with or without exercise results in significant decreases in IHF content and improvements in insulin sensitivity
Nobili et al. (2008)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI Biochemical parameters; ALT, AST, TC, TG, glucose, insulin, HOMA-IR, ISI, OGTT Histological parameters: steatosis, inflammation, ballooning, NAS, fibrosis stage	Pre vs post Tx: steatosis ↓, inflammation ↓, ballooning ↓, NAS ↓ in both groups NS in all parameters between groups Alpha-tocopherol plus ascorbic acid does not seem to increase the efficacy of lifestyle intervention alone
Larson-Meyer et al. (2008)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI Biochemical parameters; insulin sensitivity, TC, TG, LDL, HDL, ALT, AST Body composition: VAT, SAT, total body fat, IHL Inflammation markers: IL-6, TNF-α, hsCRP	IHL ↓ : CR ($p < .05$), CR+Ex ($p < .05$), LCD ($p < .05$) IHL & TG (r = .52), ALT (r = .42), hsCRP (r = .33)
Tendler et al. (2007)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, BP Biochemical parameters; ALT, AST, TB, HbA1c, glucose, insulin, TC, LDL, HDL, TG, urinary ketones Liver biopsy: steatosis, extent of necroinflammation	Body weight (kg) ↓ : from 102.2 to 94.5, % change ($p = .03$) SBP (mmHg) ↓ : from 130.3 ± 17 to 117.6 ± 12.9, % change ($p = .006$) Serum tests: TB ↓ ($p = .027$), TC/HDL ratio ↓ ($p = .04$) Liver biopsy: Steatosis ↓ ($p = .02$), Inflammation ↓ ($p = .02$)
Baba et al. (2006)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI, WHR, WC Biochemical parameters: albumin, ALT, AST, glucose, VLDL, LDL, HDL, TG, iron, Liver biopsy: steatosis score, necroinflammatory activity, fibrosis stage	BMI ↓ : from 28.7 to 27.5 ($p < .001$) WC ↓ : from 99.4 to 96.1 ($p < .001$) ALT ↓ : from 70.5 to 41.5 ($p < .001$) AST ↓ : from 104.0 to 63.2 ($p < .001$)
Kugelmas et al. (2003)	Anthropometry: Ht, Wt, BMI Biochemical assays: BMI, ALT, AST, Alkaline phosphatase, TC, TB Cytokine & HA analysis: IL-6, IL-8, TNF, plasma hyaluronic acid	Pre vs post Tx: ALT (U/L) ↓, AST (U/L) ↓, plasma hyaluronic acid (ng/mL) ↓, cytokines (pg/mL) ↓ NS in all parameters between groups Not Vit E, but LS (low-fat & Ex), were associated with improvement in liver enzyme, TC, plasma hyaluronic acid levels in patients with NASH

HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance; QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; VLDL = very low density lipoprotein; VLDL-apo-100 = apolipoprotein B-100; AgRP = agouti-related protein; MCH = melanin-concentrating hormone; VAT = visceral adipose tissue; SAT = subcutaneous adipose tissue; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; FFA = free fat acid; IHL = intrahepatic lipid; WC = waist circumference; HipC = hip circumference; WHR = waist to hip ratio; HbAlc = hemoglobin A1c; GTT = glucose tolerance test; intensive-LS = intensive lifestyle intervention; GGT = γ-glutamine transferase; NAS = NASH hitological activity score; IMTG = intramyocellular triglyceride concentration; Ex = exercise; TB = total bilirubin; SBP = systolic blood pressure; ISI = insulin sensitivity index; hsCRP = high sensitive C-reactive protein; IL = interleukin; NS = not significant.

의 결과로 보인다. 국내에서 NAFLD 연구가 본격적으로 이루어지고 학회 등에서 활발하게 논의된 시기가 2010년 전후인 점과 국내에서 보고된 1편의 중재연구가 2012년도에 출판된 점을 감안할 때(Lee, 2012) 추후 NAFLD 환자를 대상으로 한 중재연구가 가속화될 것으

로 예측되며, 이에 간호학 분야에서 활발한 중재연구 참여가 필요한 시점이라고 사료된다.

NAFLD 대상자에게 적용된 중재 연구는 크게 약물적 중재연구와 생활습관 변화에 중점을 둔 비약물적 중재연구로 구분할 수 있는데, 본 연구에서는 간호학 분야에서 적용가능한 중재를 탐색하는데 중점을 두었으므로 비약물적 중재내용에 초점을 맞추어 분석하였다. 연구결과 모두 운동과 식이조절 중재의 범주에 해당되었으며, 운동중재 단독, 식이조절 단독, 혹은 운동과 식이조절 병용요법이 거의 유사한 빈도로 제공된 것을 알 수 있었다. 그리고 최근 한편의 논문에서 비만한 사람에게서 흔히 나타나는 우울, 신체장 장애, 불안 및 자존감저하 등과 같은 심리적인 문제를 중재하기 위해 심리중재 세션을 추가로 실시하여 생활습관 변경 중재의 효과를 극대화하려는 시도도 있었다(De Piano et al., 2012). 그러나 이 논문을 제외하고는 사회·심리적 중재를 포함한 연구를 찾아볼 수 없었으므로, 추후 NAFLD를 개선하기 위한 간호중재연구 계획시에는 이에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.

NAFLD 환자를 위한 중재 중 생활습관 변화는 일차적으로 고려할 수 있는 접근법으로 체중감량을 목표로 운동, 칼로리 제한 및 식이구성 변화가 포함된다(Reynoso & Lavine, 2012), 운동중재는 유산소운동 혹은 저항성 운동의 형태로 제공되었으며, 운동시간 및 운동강도는 대체로 미국스포츠의학회(American College of Sports Medicine, ACSM)의 가이드라인을 따르고 있어(Donnelly et al., 2009) 중강도의 운동을 주 3일 이상 제공한 다른 선행논문에서의 운동중재와 큰 차이를 보이지 않았다. 다만, 이들 논문에서 제공한 운동프로그램의 형태는 간호학 분야에서 흔히 접근하는 방식인 구조화된 운동프로그램을 동일한 시간에 전체 대상자들에게 일률적으로 제공하는 형태가 아니라 운동처방사나 운동생리학자의 처방과 모니터링하에 각 개인의 특성을 고려한 맞춤형 운동내용과 수준으로 구성되어 있었다. 또한 운동중재의 기간은 평균 20.4주로 운동의 효과를 얻기 위해 필요한 일반적 기간으로 알려진 12주보다 훨씬 긴 기간 동안 진행되었음을 알 수 있었다. 아마도 개별화된 맞춤형 운동프로그램이 대상자들로 하여금 장기간 운동처방을 이행하고 유지하는데 도움이 되었을 것으로 보인다.

운동은 식이조절이나 체중감량 없이 단독으로 적용하더라도 NAFLD 환자의 상태개선에 도움이 되는 것으로(Keating, Hackett, & George, 2012) 보고되고 있다. 운동이 NAFLD 상태개선에 효과를 나타내는 기전은 지방산과 간내 지질대사를 향상시켜 신체 전반의 지질 과산화와 지방간 상태를 개선시키며(Fearly et al., 2012), 근육에서의 인슐린 민감도를 높여 인슐린 저항성을 감소시켜주기 때문으로(Musso, Cassader, Rostina, & Gambino, 2012) 설명할 수 있다. 특히, 유산소 운동보다 저항성 운동이 인슐린 저항성을 감소시키는데 효과적이라는 결과도 있었다(Lee et al., 2012). 또한, 체중감량은 백색지방량을 감소시켜 인슐린 저항성을 개선시키고 간기능 및 간조직 소견을 호전시키는 것으로 알려져 있다(Sohn & Kim, 2010; Younossi et al., 2011). 체중감량을 위해 시도된 식이중재로는 총 칼로리 제한식이나 저탄수화물식이, 저지방식이 등이 적용되었으며, 칼로리 제한은 탄수화물, 지방, 단백질 섭취량의 조절에 따라 하루 450칼로리의 초저칼로리식이에서 1,500칼로리 범위까지 다양하게 이루어졌다. 저탄수화물식이와 저지방식이의 효과를 비교한 연구가 수편 보고되었는데, 저탄수화물식이가 저지방식이 및 칼로리 제한식이보다 ALT, AST 및 간내 중성지방 감량에 더욱 효과적이라는 결과와(Foster et al., 2011) 식이종류별로는 차이가 없으며, 단지 체중감량 정도에 따라 효과가 결정된다는 상이한 결과가(Rodriguez-Hernandez, Cervantes-Huerta, Rodriguez-Moran, & Huerrero-Romero, 2011) 모두 있었다.

본 연구에서 분석한 20편의 논문 중 NASH 환자를 대상으로 생활양식 변경군과 비타민 E 투여군 간 간효소 및 사이토카인을 비교분석한 논문 1편을 포함하여 분석하였는데(Kugelmas, Hill, Vivian, Marsano, & McClain, 2003) 생활양식 변경군과 비타민 투여군 간 ALT와 AST같은 간효소 수치와 사이토카인의 변화에는 차이가 없었으며, 오히려 생활양식 변경군에서 중재 전후 간효소 수치와 혈중지질 수치가 유의하게 향상된 것으로 보고하고 있어 생활양식 변경 중재의 유효성을 제시해 주었다. 이러한 결과는 현재까지 NAFLD의 치료방법으로 크게 약물학적 접근법과 생활양식 변경 두 가지 접근법이 있으나 약물투여로 인한 치료효과가 아직까지 제한적이며, 더구나 부작용까지 고려해야 하므로 생활양식 변경이 우선적으로 권장되고 있는(Rahimi & Landaverde, 2013) 이유이기도 할 것이다.

NAFLD 대상자에게 제공한 중재의 효과는 대부분의 연구에서 단일 측정지표가 아니라 크게 신체계측 지표, 생화학적 지표, 체지방 지표, 간생검지표 등 다양한 측면으로 평가하였음을 알 수 있었다. 선행연구에서 사용된 효과측정 지표들은 NAFLD의 병태생리기전이 점차 알려지면서 발병기전에 근거한 생의학적 지표들(mechanism-based biomarkers)이 대부분 이용되었다(Feldstein & Nobili, 2010). 비약물적 중재가 이들 기전 중의 특정 경로에 작용하여 NAFLD의 진행을 억제하거나 호전시키는 결과를 보여주었다. 구체적으로 거의 모든 연구에서 신체계측 지표인 신장, 체중, BMI, 허리둘레 및 엉덩이둘레를 측정하여 중재의 효과 유무를 확인하였는데, 이는 NAFLD가 비만, 특히 중심비만(central obesity)과 관련성이 높기 때문으로(Sohn & Kim, 2010) 보인다. 한편, 생화학적 지표에는 혈장지질지표, 간효소, 포도당 대사관련 지표, 염증관련 지표, 세포

http://dx.doi.org/10.7586/jkbns.2013.15.2.43

자멸사 지표 등이 포함되었는데, 혈장지질지표와 간효소 지표는 20편의 논문에서 모두 측정지표로 포함하였다. 간효소 지표 중 ALT, AST 및 γ-GTP는 간세포손상을 나타내고, 이중 ALT와 AST는 간세포 자멸사를 반영하는 지표로도 이용되었다(Fearly et al., 2012). 포도당 대사관련 지표들은 직접적으로 인슐린 저항성과 관련이 있을 뿐만 아니라 고혈당과 고인슐린 상태는 결체조직 성장인자의 발현을 증가시켜 NAFLD의 진행을 촉진하므로(Sohn & Kim, 2010) 많은 연구들에서 이들 지표들을 제시하고 있었다.

염증관련 지표에서 친염증성 사이토카인/아디포카인은 인슐린 신호전달을 교란시켜 인슐린 저항성을 유발하는데, 인터루킨-6는 말초 인슐린 저항성을 유발하고, 인터루킨-8은 강력한 호중구 화학주성 인자로 작용하여 염증과정을 촉진한다(Sohn & Kim, 2010). TNF-α는 인슐린 신호전달과정을 저해하는데 핵심적인 역할을 하며 그 외 염증성 경로를 활성화시키고 세포자멸사 과정도 촉진하는 것으로 알려져 있다(Lazo et al., 2010). 지방조직과 간에서 분비되는 아디포넥틴은 TNF-α와 생리적으로 상반된 작용을 나타내며, 간, 골격근과 지방조직에서 인슐린 감작효과(sensitizing effect)를 가지고 있으며 항염증작용과 간조직의 섬유화를 억제하는 작용도 보고되어 NAFLD로의 진행을 억제하는 효과가 있다(Marra & Berolani, 2009; Sohn & Kim, 2010). 기타 지표로 렙틴, 그렐린, 레지스틴과 같은 친 염증성 아디포카인 역시 모두 인슐린 저항성 유발에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그 외 AgRP는 식욕증진 경로에 반응하고 MCH는 식욕유발 효과를 나타내며(De Piano et al., 2012) VLDL-TG, VLDL-apo-100, glycerol, palmitate 및 TTR은 지질 및 지질대사 관련 산물이다(Sullivan, Kirk, Mittendorfer, Patterson, & Klein, 2012).

한편, 체지방 지표들을 이용한 이유 역시 앞서 설명한 대로 NAFLD가 비만과 관련이 높다는 기전과 연관이 있기 때문이며, 여기에는 간내지질함량이나 간중성지방함량을 측정한 논문도 5편이나 되었는데, 간내 지질 함량이 5-10% 이상이면 NAFLD라 볼 수 있으므로(Adams et al., 2005), 간내지질함량의 감소는 곧 NAFLD 상태의 호전을 의미한다고 볼 수 있어 중재의 효과를 직접적으로 나타내주는 타당한 지표라 할 수 있을 것이다. 마지막으로 간생검 지표는 NAFLD의 병태생리 과정에서 나타나는 간실질조직의 변성을 근거로 병기(staging)와 등급(grading)을 나눈 Brunt's criteria에 따라(Brunt, Janney, Di Bisceglie, Neuschwander-Tetri, & Bacon, 1999) 지방간, 염증, 섬유화, 풍선변성, NAS, 간실질의 밀도 정도를 측정하여 제시하였다. 그러나 간생검은 침습적인 방법이라 간손상의 정도, 전반적인 간구조의 변화, 염증과 섬유화 정도 등에 대한 중요한 정보를 제공해 주지만 침습적인 방법이라 고비용과 합병증의 위험으로 인해(Feldstein & Nobili, 2010; Rahimi & Landaverde, 2013) 중재의 효과 측정 지표로 이용하기 위해서는 충분한 고려가 있어야 할 것이다.

현재까지 NAFLD 환자에게 선택적인 약물은 개발되어 있지 않으며, 인슐린 저항성을 개선하는 약물이나 항산화제와 같은 약물을 투여한 후 그 효과를 검증하고 있으나 아직까지 생활양식 개선 이상으로 효과를 나타내는 제제는 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 NAFLD에 초점을 맞춘 간호중재를 개발하고 적용하여 점차 증가하는 NAFLD 환자들을 위한 간호성과를 축적해 나갈 필요가 있다.

결론 및 제언

본 연구는 NAFLD에 대한 개념을 소개하고 NAFLD 대상자에게 제공된 비약물적 중재 논문을 분석한 연구로, 연구결과 비약물적 중재로는 운동과 식이조절의 2가지 방법이 적용되었으며, 중재의 효과측정은 질병의 병태생리 기전에 근거한 다양한 지표들을 이용하였음을 알 수 있었다. 여기에는 신체계측지표, 생화학적 지표, 체지방 지표, 간생검 지표 등이 포함되었으며, 특히 생화학적 지표에는 혈중지질지표, 간효소지표, 혈당대사관련 지표, 염증관련 지표, 세포자멸사 지표 등을 포괄적으로 측정함으로써 중재의 효과뿐만 아니라 그 효과가 어떠한 기전으로 나타나는지를 설명하고자 한 것으로 보인다. 타 학문분야에서의 이러한 노력은 우리에게도 시사하는 바가 크며, 추후 NAFLD 환자를 위한 간호중재 개발 및 효과검증 연구계획시에 이를 적극적으로 검토할 필요가 있다. 또한 선행연구에서 NAFLD 대상자를 위한 사회심리적 중재가 거의 이루어지지 않았으므로 간호학 분야에서 이러한 부분을 보완한 간호중재의 개발 및 효과 검증 연구를 수행해 볼 것을 제언한다.

REFERENCES

Adams, L. A., Sanderson, S., Lindor, K. D., & Angulo, P. (2005). The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of Hepatology, 42*, 132-138. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.

Adams, L. A., Waters, O. R., Knuiman, M. W., Elliott, R. R., & Olynyk, J. K. (2009). NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *American Journal of Gastroenterology, 104*, 861-867. DOI: 10.1038/ajg.2009.67.

Brunt, E. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M., Neuschwander-Tetri, B. A., & Bacon, B. R. (1999). Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *American Journal of Gastroenterology, 94*, 2467-2474. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x.

Byun, Y. S. (2010). The analysis of research about adiponectin. *Journal of Korean Biological Nursing Science, 12*(3), 175-185.

Cho, Y. K. (2010). Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD/NASH. *Clinical and Molecular Hepatology, 16*(4s), S67-S54.

Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hit"?. *Gastroenterology, 114*, 842-845. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2.

De Piano, A., de Mello, M. T., Sanches, P. de L., da Silva, P. L., Campos, R. M., Carnier, J., et al. (2012). Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 24*(11), 1313-1324. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835793ac.

Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 41*(2), 459-471. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181949333.

Fealy, C. E., Haus, J. M., Solomon, T. P., Pagadala, M., Flask, C. A., McCullough, A. J. et al. (2012). Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Applied Physiology, 113*(1), 1-6. DOI: 10.1152/japplphysiol.00127.2012.

Feldstein, A., Nobili, V. (2010). Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a new era in diagnosis and staging of disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 51*(4), 378-379. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ecf3d4.

Foster, G. D., Wyatt, H. R., Hill, J. O., Makris, A. P., Rosenbaum, D. L., Brill, C., et al. (2011). Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. *Annals of Internal Medicine, 153*, 147-157. DOI: 10.1059/0003-4819-153-3-201008030-00005.

Hsiao, P. J., Kuo, K. K., Shin, S. J., Yang, Y. H., Lin, W. Y., Yang, J. F., et al. (2007). Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *Journal of Gastroenterology & Hepatology, 22*(12), 2118-2123. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x.

Jou, J., Choi, S. S., & Diehl, A. M. (2008). Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease, 28*(4), 370-379. DOI: 10.1055/s-0028-1091981.

Keating, S. E., Hackett, D. A., & George, J. (2012). Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology, 57*(1), 157-166. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023.

Kugelmas, M., Hill, D. B., Vivian, B., Marsano, L., & McClain, C. J. (2003). Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology, 38*(2), 413-419. DOI: 10.1053/jhep.2003.50316.

Lazo, M., Solga, S. F., Horska, A., Bonekamp, S., Diehl, A. M., Brancati, F. L., et al. (2010). Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care, 33*(10), 2156-2163. DOI: 10.2337/dc10-0856.

Lee, S. J., Bacha, F., Hannon, T., Kuk, J. L., Boesch, C., & Arslanian, S. (2012). Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys. A randomized controlled trial. *Diabetes, 61*, 2787-2795. DOI: 10.2337/db12-0214.

Lee, S. S. (2012). Effect of aerobic exercise and Gym-ball exercise on the liver function test index, adipokines, and cardiovascular risk factors on obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Life Science, 22*(9), 1261-1267. DOI: 10.5352/JLS.2012.22.9.1261.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *The British Medical Journal, 339*, b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700.

Marra, F., Bertolani, C. (2009). Adipokines in liver diseases. *Hepatology, 50*, 957-969. DOI: 10.1002/hep.23046.

Ministry of Food and Drug Safety Data. (2013. January 30). Influence of dietary intake on non-alcoholic fatty liver disease in Korean. Retrieved January 30, 2013, from http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=56&seq=19618&cmd=v.

Musso, G., Cassader, M., Rostina, F., & Gambino, R. (2012). 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 randomized trials. *Diabetelogia, 55*, 885-904. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4.

Rahimi, R. S., & Landaverde, C. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: clinical implications and treatment. *Nutrition in Clinical Practice, 28*(1), 40-51. DOI: 10.1177/0884533612470464.

Reynoso, E., & Lavine, J. E. (2012). The role of exercise in treating NAFLD. Nature Reviews. *Gastroenterology & Hepatology, 9*(6), 368-370. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.98.

Rodriguez-Hernandez, H., Cervantes-Huerta, M., Rodriguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2011). Decrease of aminotransferase levels in obese women is related to body weight reduction, irrespective of type of diet. *Annals of Hepatology, 10*(4), 486-492.

Sohn, J. H., Kim, T. Y. (2010). Recent update on pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Korean Journal of Internal Medicine, 79*(5), 461-474.

Sullivan, S., Kirk, E. P., Mittendorfer, B., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology, 55*(6), 1738-1745. DOI: 10.1002/hep.25548.

Yamaguchi, K., Yang, L., McCall, S., Huang, J., Yu, X. X., Pandey, S. K., et al. (2007). Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology, 45*(6), 1366-1374. DOI: 10.1002/hep.21655.

Yoo, J. S., An, J. H., Kim, D. R., & Chu, S. H. (2010). Raloxifene and lipid profiles in postmenopausal women: A systematic review. *Journal of Korean Biological Nursing Science, 12*(1), 63-72.

Younossi, Z. M., Stepanova, M., Afendy, M., Fang, Y., Younossi, Y., Mir, H., et al. (2011). Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 9*(6), 524-530. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.