

# 비만-인슐린 저항성-비알코올성 지방간염-잠복성 간경변-암 -아직 부족한 퍼즐의 여러 조각들-

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 동 준

## 비알코올성 지방간염(NASH)

### 1. NASH와 NAFLD

알코올을 과다 섭취하지 않으면서도 알코올성 간염과 유사한 조직조건을 보이는 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)은 임상적 특징(nonalcoholic)과 조직학적 특징(steatohepatitis)으로 정의되는 질환<sup>1, 2)</sup>으로서 최근 간경변증으로 진행할 수 있다는 사실이 밝혀지면서<sup>3, 5)</sup> 점차 그 임상적 중요성이 커지고 있다. NASH는 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)에 속하는 질환인데 NAFLD는 단순한 지방증(steatosis)에서부터 지방간염(NASH), 간섬유증(fibrosis), 간경변증(cirrhosis)에 이르는 광범위한 범주를 포함한다. NAFLD의 원인으로는 약물을 포함한 다양한 원인<sup>3, 4)</sup>이 있으나 본 논고에서는 인슐린 저항성과 비만이 연관된 일차성 NAFLD에 국한하여 기술하고자 한다. NAFLD의 임상적인 중요성은 크게 두 가지 때문인데, 첫째로, NAFLD는 매우 흔한 질환이며, 둘째로, NAFLD 중 NASH는 단순한 지방증과 달리 간경변증이나 간부전 등으로 진행할 수 있다<sup>6)</sup>는 점이다.

### 2. NAFLD의 위험인자

NAFLD은 여자에서 흔하다(60~83%)는 보고<sup>7, 10)</sup>가 많지만 남자에서 더 많은 보고<sup>11)</sup>도 있다. 비만(30~100%), 제2형 당뇨병(10~75%), 고지혈증(20~92%)은 흔히 NAFLD와 동반<sup>7, 10)</sup>된다. 체질량지수(Body Mass Index, BMI)가 30 이상인 비만에서 NAFLD의 유병율은 4.6배 증가하며, 특히 복부비만(truncal obesity)은 BMI가 정상이라하더라도 NAFLD의 중요한 위험인자<sup>12)</sup>이다. 제2형 당뇨병은 BMI와 관계없이 NAFLD의 독립적인 위험인자이며, 고지혈증 중에서 고중성지방혈증은 고콜레스테롤혈증에 비해 더 큰 위험인자이다. 한편 지방

간염이나 원인미상의 가족력도 NAFLD의 한 위험인자<sup>13, 14)</sup>이다.

### 3. NAFLD의 유병율

현재 미국에서 NAFLD와 NASH의 유병율은 대략 전체인구의 20%와 3%로 각각 추산<sup>3, 4, 15, 17)</sup>되고 있으며, NAFLD는 공혈자의 간기능검사 이상의 흔한 원인이고, 다른 원인이 배제된 상태에서 무증상 aminotransferase 상승의 90%의 원인<sup>18)</sup>이다. NASH는 이상 체중(ideal body weight)의 110% 이하인 정상인의 3%, 비만인의 19%, 병적 비만인의 절반 이상에서 발견<sup>19)</sup>된다. 그러므로 미국에서는 C형 간염 바이러스 감염의 유병율인 1.8%보다 NASH의 유병율이 더 높아 NASH가 가장 흔한 간질환의 원인<sup>4, 16)</sup>이다. 이러한 NAFLD 또는 NASH의 유병율은 현재 미국인구의 54.9%가 과체중이며, 22.5%가 비만이고 2025년에는 비만의 유병율이 40%에 이를 것으로 추산<sup>20, 21)</sup>되는 점을 생각하면 그 중요성은 더 커지리라 여겨진다. 한편 우리나라에서 NAFLD의 유병율을 추산할 수 있는 자료는 없지만 B형 간염 유병율의 감소 및 현재 과체중 및 비만 인구의 증가가 전세계적인 현상임을 고려할 때 향후 우리나라에서도 NAFLD가 중요한 간질환의 하나가 되리라는 것을 예상할 수 있다.

### 4. NAFLD의 임상소견과 검사소견

임상소견은 대부분이 무증상이거나 비특이적인 증상을 나타내며, 진찰소견에서 간비대가 있을 수 있다. 검사소견은 경도 또는 중등도의 AST/ALT의 상승이 가장 흔하다. AST/ALT 비가 보통 1이하인 점을 알코올성 간염과의 감별에 이용<sup>5, 22, 23)</sup>하기도 한다. 그러나 NASH에서 간섬유화가 점차 진행됨에 따라 간세포에서 AST의 청소율이 감소<sup>22)</sup>하여 AST/ALT 비가 점차 증가된다. 혈청 ferritin의 증가(53%~62%)와 HFE 유전자의 변이

가 나타나기도 하지만 철이 NASH의 병인에 관여하는 지에 대해서는 논란이 많다<sup>24)</sup>.

### 5. NAFLD의 영상진단과 조직소견

초음파 검사에서 신장과 비교하여 조영신호가 미만성으로 증가하며, 컴퓨터 단층촬영, 뇌자기공명영상검사 등이 진단에 이용되기도 한다. NAFLD의 조직 소견은 지방증(steatosis), 다핵백혈구와 단핵백혈구가 함께 침윤된 소견(mixed infiltration), 간세포의 풍선확장(ballooning)과 괴사(necrosis), Mallory hyaline 및 섬유화(fibrosis)를 특징으로 하는데, 알코올에 의한 조직 손상과 구별하기 어렵다. 염증반응은 portal tract이 소엽에 비해 덜 심한 것이 특징이나 소아에서는 반대인 경우도 있고, 간섬유화는 보다 진행된 간손상을 의미한다. NAFLD의 간섬유화는 알코올에 의한 간손상 때와 같이 중심정맥 근처 zone 3의 perisinusoidal space에 “닭장 모양(chicken wire)”의 섬유화가 일어나는 것이 특징이다. 최근 NAFLD의 전체적인 조직 소견을 지방증의 정도를 3단계, 간염에 의한 괴사염증의 정도(grade)를 3단계, 간섬유화의 진행정도(stage)를 4단계로 반영량화할 수 있는 체계<sup>25)</sup>와 지방증의 정도를 4단계, 염증정도를 4단계, 섬유화를 4단계로 각각 나누는 체계<sup>26)</sup>가 제시되었다.

### 6. NAFLD의 병인

인슐린 저항성으로 인해 지방증(steatosis)이 초래되

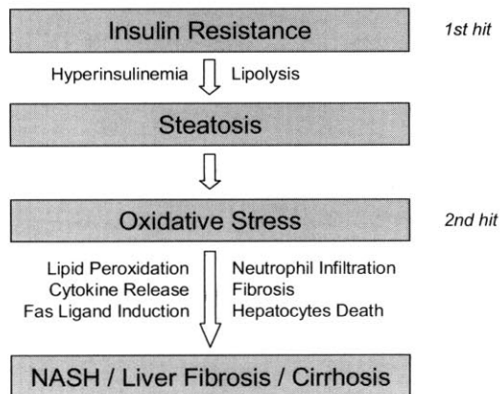


Figure 1. A pathogenetic flow for the development of NASH

고(1st hit), 여기에 다양한 원인에 의해 산화스트레스(oxidative stress)가 발생하여 지방 과산화와 염증성 시토카인이 생성되면서(2nd hit) NASH가 발생<sup>27)</sup>하는 것으로 추정된다 (그림 1). 그러나 왜 어떤 사람에서는 단순한 지방증으로 머물러 있고, 어떤 사람에서는 NASH나 간섬유화로 발전하는지 명확치 않으며, 체지방 분포의 차이, 항산화 시스템이나 유전적 소인의 차이 등이 거론되고 있다.

정상적으로 중성지방은 주로 지방세포에 저장되어 있다가 지질분해효소(hormone-sensitive lipase)에 의해 유리지방산의 형태로 혈중으로 방출된다. NAFLD의 형성에는 중성지방의 간 내 축적이 전제조건인데, 지방산이 간세포에서 산화되거나 재에스테르화(re-esterification)되어 중성지방으로 합성된 후 다시 초저밀도 콜레스테롤(VLDL)의 형태로 방출되는 정상적인 대사과정에 장애가 생기는<sup>3)</sup> 것이다. 인슐린 저항성은 고인슐린혈증(초기)과 지방분해촉진(후기)의 두가지 주된 기전을 통해 사립체(mitochondria)의 지방산 산화를 차단함(초기)으로써 간 내 중성지방과 초저밀도 콜레스테롤의 축적 및 고중성지방혈증을 유발<sup>3)</sup>한다. 바꿔 말하면 인슐린 저항성이 심하지 않고 인슐린 분비가 충분한 경우에는 간세포 내 지방합성이 증가하는 것이 주 기전이고, 인슐린 저항성이 심하고 인슐린 분비가 불충분해지면 지방세포에서의 지질분해증가로 인한 간 내 글리세롤과 유리지방산 유입증가가 고중성지방혈증의 주 기전이다. 이와 함께 말초지방조직의 지단백 분해효소(lipoprotein lipase)의 활성이 감소하여 혈액 내 중성지방 분해능력이 감소하는 것도 고중성지방혈증의 중요한 원인이다. 세포독성을 갖는 dicarboxylic acids의 과잉생산은 microsomal  $\omega$ -oxidation에 의하며, 이는 mitochondrial  $\beta$ -oxidation과 peroxisomal  $\beta$ -oxidation과 밀접히 연관되어 있다. 증가된 간 내의 지방산은 산화스트레스의 한 원인이 되어 사립체에서 reactive oxygen species가 과다하게 형성되고 이로 인해 지방 과산화(lipid peroxidation), 시토카인 분비, Fas 리간드 유도의 세 가지 기전에 의해 지방간염과 간섬유화를 초래한다<sup>3, 28)</sup>.

한편 지방간염이 발생하면 정상인이나 지방간 때는 보이지 않던 cristae의 소실과 multilamellar membrane의 출현 등 매우 비정상적인 형태를 나타내는 megamitochondria와 그 속의 linear paracrystalline inclusion body 들이 관찰<sup>29)</sup>된다.

비만한 사람에서는 혈중 렙틴 농도가 증가되어 있으며 중추신경계에 대한 렙틴 저항성이 존재함이 밝혀졌고 이러한 고렙틴혈증과 렙틴 저항성은 단순 지방증으로부터 NASH로의 진행과 간섬유증의 악화에 결정적인 요인이 될 수 있다<sup>16)</sup>고 알려져 있다.

## 7. NAFLD의 진단

NASH로 진단하기 위해서는 세 가지 조건이 충족되어야 한다. 첫째, 의미있는 음주력(< 40 g/wk 또는 <20 g/d)<sup>2)</sup>이 없어야 하며, 둘째, 바이퍼스성 간염, 약인성 간염, 자가면역성 간염, 혈색소침착증, 윌슨씨 병, 원발성 담즙성 간경변, 독성 간염 등 알려진 원인에 의한 간염이 아니어야 하고, 셋째, 간조직 검사에서 지방증과 더불어 간염의 소견이 있어야 한다. 현재 정의되는 NASH의 조직진단의 기준<sup>16, 36)</sup>은 아직 통일되어 있지 않다. 간 지방증이 있고, 간소엽 내에 염증이 있으면서, zone 3에 간세포의 balloon (acidophilic) degenation, sinusoidal (pericellular) fibrosis, Mallory hyaline 중 하나 이상이 있으면 NASH로 진단하기도 한다. 우리나라에서는 생약제 등 약물남용에 따른 독성간염과 감별이 쉽지 않으며, 단독 anti-HBc 양성군에서는 HBV-DNA PCR 검사를 시행하여 저역가의 B형 간염과 감별이 필요<sup>30)</sup>하다. 또한 우리나라에서는 사회적 음주력의 기회가 많아 정확한 음주력을 가려내는 것이 쉽지 않다<sup>30)</sup>. 만성 C형 간염의 경우 중등도의 지방증이 동반되는 경우가 많으므로 감별이 필요한데, 만성 C형 간염과 NASH가 병발한 경우도 고려<sup>31)</sup>해야 한다.

임상적인 지표들과 간기능 검사의 소견으로 조직학적 등급을 예견할 수 없다. 또한 초음파 검사 등 방사선학적 검사들도 조직 손상과 일치하지 않는다. 그러므로 NASH의 존재 유무나 간섬유화의 유무 및 진행도와 같은 NAFLD의 심한 정도는 간조직 검사에 의해서만이 확진될 수 있다. 그러나 정도의 AST/ALT 상승을 보인 모든 사람에게 간조직 검사가 필요한 것은 아니며, 45세 이상의 나이, 비만(BMI>28 kg/m<sup>2</sup>) 또는 중심성 비만이나 제2형 당뇨병 또는 내당능장애(impaired glucose tolerance)의 존재, ALT>2xUNL, AST/ALT 비>1, 고중성지방혈증, 고혈압 등은 간섬유화나 간경변증 때 자주 나타나는 소견이므로 간조직 검사의 대상으로 선별<sup>3, 16, 17, 22, 26, 32, 33)</sup>할 수도 있다.

## 8. NAFLD의 자연사(natural history)

NAFLD 환자를 3.5~11년 동안 추적검사하여 다시 조직검사를 시행한 연구들<sup>6, 11, 32, 34, 35)</sup>에서 28%는 간손상이 진행되었고, 59%는 변화가 없었으며, 13%에서는 호전되었다. 그러므로, NAFLD의 많은 환자들은 비교적 경한 임상경과를 밟는다. 그러나 오직 15~20%의 환자들만 단순 지방증에서 NASH로 진행하는데, 왜 일부의 환자들만 NASH로 진행하는지는 아직 이유를 모르고 있다<sup>4)</sup>. 반면에 NASH가 되면 10년에 걸쳐 20%~25%가 간경변증으로 진행되며, 8%~10%가 간과 연관되어 사망한다고 추산<sup>5, 17)</sup>된다. NAFLD의 자연사를 다룬 연구들이 조직학적 기준(strict vs. expanded)과 알코올 섭취량의 기준(0~140 g/wk)에서 차이가 있는데<sup>4)</sup> 이는 곧 NAFLD의 진단기준에 해당하므로 앞으로 이에 대한 기준마련이 절실히 필요한 실정이며, 이를 바탕으로 NAFLD의 자연사를 규명하기 위한 전향적인 연구가 시급<sup>23)</sup>하다. NASH의 생존율은 알코올성 간염에 비해 양호하지만 일반인에 비해서는 낮아 더 이상 양성 질환으로 간주되지 않는다.

## 9. NAFLD의 치료

체중을 줄이면 거의 대부분의 NAFLD 환자에서 간기능 검사의 호전을 가져오며, 일부 환자에서 피사염증과 간섬유화 등도 뚜렷이 호전<sup>35)</sup>된다. 그러나 너무 급격히 체중을 감소시키면 오히려 간내 피사염증과 섬유화가 악화될 수 있어 주당 0.45~0.9 kg/wk 정도 또는 6개월에 10% 정도의 점진적인 체중 감소가 안전하고 효과적인 치료방법으로 권장<sup>3, 4, 16)</sup>된다. 현재 식욕억제 약물을 체중감량에 사용하는 경우도 있으나 NAFLD에서의 risk-to-benefit 평가가 아직 불확실하므로 사용에 주의<sup>36)</sup>해야 한다.

체중감소와 무관하게 간손상을 경감시키거나 회복시키는 약물치료는 아직 증명된 바 없다. Gemfibrozil<sup>37)</sup>, 부작용이 적고 값싼 항산화제인 vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol)<sup>38)</sup>, 심한 고깃산혈증을 일으킬 수 있어 심한 간질환에서는 금기로 되어 있는 metformin<sup>39)</sup> 등의 사용으로 간기능 검사의 호전을 보여 주었다. 특히 metformin을 4개월간 사용하여 ALT와 간용적의 감소를 보고한 연구는 매우 흥미로운 것으로 전향적인 연구가 요청<sup>33)</sup>된다. 또 cytoprotective, chemoprotective, antioxidant and immuno-

modulatory properties를 작용기전으로 NAFLD의 치료제로서 가장 좋은 효과를 보여주는 UDCA(13~15 mg/kg/d)는 현재 대규모의 임상시험이 진행 중<sup>40)</sup>이다. 또 choline 대사산물이면서 S-adenosylmethionine 레벨을 증가시키는 betaine<sup>41)</sup>, N-acetylcysteine<sup>36)</sup>, vitamin E<sup>42)</sup>, 드물지만 심한 간독성을 나타낼 수 있어 현재는 사용되지 않는 troglitazone<sup>43)</sup> 등의 사용으로 간기능 검사와 간조직 소견의 호전을 보여준 연구들이 있다. 향후 peroxisome-proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) agonist이면서 내인성 간독성이 덜한 rosiglitazone, pioglitazone 등 2세대 thiazolidinedione(TZDs)은 NAFLD의 치료에 이용될 수 있다. 또 렙틴이 일부 NAFLD 환자에서 치료제로서 사용될 가능성이 있다.

## 10. 요약

(1) NAFLD는 일부 나라에서 이미 가장 흔한 간질환의 원인이며, 우리나라에서도 빠른 속도로 유병율이 증가될 것으로 예상되는 간질환이다. (2) NAFLD는 매우 다른 임상경과를 가지며 다양한 조직소견을 나타내는 질환군으로, 단순한 지방증(steatosis)은 양호한 경과를 밟지만 지방간염(NASH)은 간경변증으로 진행할 수 있으며 간질환과 연관된 사망률을 갖는 질환이다. (3) 간조직 검사는 지방증과 지방간염의 감별과 확진에 필수적이며, 간기능 검사나 초음파 검사 등으로 감별할 수 없다. (4) NASH의 병인에는 인슐린 저항성(1st hit)과 산화스트레스(2nd hit)가 중요하다. (5) NASH의 초기 치료는 비만, 제2형 당뇨병, 고지혈증을 치료하는데 중점을 두어야 하며, UDCA, vitamin E, betaine, silymarin, pentoxifylline, metformin, TZDs 등의 사용은 아직 권고되지 않는다.

## 잠복성간경변(Cryptogenic Cirrhosis)

### 1. 잠복성 간경변의 원인질환

전체 간경변의 5%~30%가 뚜렷한 원인을 밝힐 수 없는 잠복성 간경변인데, 지금까지 잠복성 간경변의 원인으로 occult hepatitis B (isolated anti-HBc 양성), occult alcohol abuse, 원인미상의 바이러스 간염(non-A, non-B, non-C), silent autoimmune hepatitis 등의 가능성이 제시되었었다. 그러나 NAFLD는 "cryptogenic chronic hepatitis"의 70%에서 원인질환이며, 그 비율은

비만환자나 당뇨병이 있는 환자에서는 그 비율이 더 높아 90%에 이른다<sup>15, 44, 46)</sup>. 또한 간기능 검사에서 이상이 있는 과체중 환자(BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>)의 30%가 간섬유증을 가지고 있으며 이중 1/3은 잠복성 간경변이었다는 보고<sup>32)</sup>가 있다. 뿐만 아니라 잠복성 간경변에서 비만, 제2형 당뇨병, 고지혈증 등 NASH의 위험인자가 뚜렷하게 증가되어 있고, NASH 환자에서 반복적인 간조직검사를 시행한 연구들에서 NASH의 약 50%에서 시간이 지남에 따라(9년까지의 추적결과) 간섬유화가 진행되며 약 20%에서 간경변증이 새로이 발생하는 것<sup>5, 11, 34, 35, 47, 50)</sup>이 밝혀지면서, 현재 NASH를 잠복성 간경변의 가장 흔한 원인<sup>51, 52)</sup>으로 추정하고 있다. 곧, 잠복성 간경변은 "burned-out NASH"라 간주<sup>16, 51)</sup>된다. 그러나 NASH로부터 잠복성 간경변이 발생하는 것을 직접적으로 증명하기 위해서는 장기간에 걸쳐 많은 수의 환자에서 반복적인 간조직 검사를 시행하는 전향적인 연구가 필요<sup>32)</sup>하다.

### 2. NASH가 잠복성 간경변으로 진행되었을 때의 조직 변화

NASH가 잠복성 간경변으로 진행되면, 체중감소가 동반되지 않은 상태에서도 간내 지방함량이 급속히 감소<sup>35)</sup>한다. 간경변으로 진행되면 음식 섭취의 저하, 문맥-전신 단락에 의해 문맥으로부터 간으로 들어오는 혈류의 감소, 간섬유화가 진행됨에 따라 sinusoidal capillarization에 의해 혈류 속의 지방이나 단백질이 간 실질세포 내로의 이입 감소 등의 원인으로 간조직에서 과도한 지방 축적(steatosis)이 소실<sup>51)</sup>되어 NASH의 조직학적인 특징이 소실된다.

### 3. NASH와 연관되어 발생하는 잠복성 간경변환자들의 자연사

NASH 환자에서 간경변증의 발생빈도(2/12)는 알코올성 간염의 38%~50%가 간경변으로 진행되는 것에 비하면 매우 낮은데<sup>34)</sup>, NASH는 근본적으로 양호한 질환이나 소량의 알코올 섭취, 식이 단백질 부족, 정상인에서는 문제되지 않는 약물의 복용 등 2차적인 악화 요인을 가지면 간섬유화와 간경변으로 진행된다는 가설이 제안<sup>34)</sup>되었다.

그러나 비만으로 인해 미처 진단되지 않은 NASH 상태로 있다가 자신도 모르게 잠복성 간경변으로 진행하고 이로부터 갑작스럽게 사망에 이르는 아급성 간부전을 초래<sup>53)</sup>하기도 한다. 간부전의 기전으로는 잠복성 간

경변 상태에서 간의 대사 항진이 요구되는 어떤 stress 에 노출(3rd hit)되면 아급성 간부전을 촉진하는 것으로 추론된다. 그러므로 비만 환자는 먼저 진단되지 않은 간 질환이 있을 가능성을 늘 염두에 두어야 한다.

NASH와 연관되어 발생하는 잠복성 간경변 환자들이 간이식을 받은 후의 자연사를 보면, 간이식 후 5년이 지나면 거의 100%에서 이식된 간의 지방증이 발생하며 일부는 지방간염, 간섬유증으로 진행<sup>54, 55)</sup>하므로 잠복성 간경변이 "burned-out" NASH임을 간접적으로 증명해 준다. 또 미국에서 간이식을 받는 환자의 7%가 심한 또는 병적인 비만(BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) 상태로 이들의 5년 생존율은 의미 있게 낮으며, 간이식 후에도 체중증가가 계속 되기도 하므로 이런 점들은 비만이 간이식이 필요한 정도의 간부전을 초래하는 원인이라는 것을 시사한다.

#### 4. 요약

- (1) 잠복성 간경변의 가장 흔한 원인이 NASH이다.
- (2) NASH가 잠복성 간경변으로 진행하면 NASH의 특징적인 조직 소견이 소실된다.

### 암(Cancer)

#### 1. 비만과 암

최근 여러 역학조사에 의하면 비만은 간세포암<sup>56)</sup>, 대장암, 식도의 선암, 유방암, 신장암 등의 독립적인 위험인자이다. 비만한 NAFLD 환자의 첫 번째 사망원인은 암<sup>5)</sup>이며, 간질환과 연관된 사망과 관상동맥질환에 의한 사망이 그 다음이다. 그러므로 간질환과 암은 오랫동안 간과되어온 비만자의 사망원인이라 할 수 있다<sup>50)</sup>. 비만이 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 것은 잘 알려져 있지만, 비만과 암발생과의 연관성에 대해서는 의사들에게조차 덜 이해되고 있다<sup>57, 58)</sup>. 최근 WHO는 비만과 운동부족이 전세계적인 암의 유행(cancer epidemic)과 명백한 연관성이 있으므로, 비만의 유행(obesity epidemic)을 막는 것은 단지 개개인의 문제가 아니며 가족, 교육 시스템, 신문방송, 음식 산업, 여러 국가, 국제 단체의 노력이 모두 필요하다고 보고<sup>59)</sup>하였다.

#### 2. 간세포암의 연관성

NASH와 간경변이 함께 있는 증례에서 간세포암이 발생<sup>35, 50, 60, 62)</sup>되는 것이 알려져 있으며, NASH 환자 108

명에서 5례의 간세포암이 발생하였다는 보고<sup>63)</sup>가 있다. 그러므로 NASH로부터 간섬유증, 잠복성 간경변을 거쳐 간세포암이 발생된다<sup>48)</sup>고 생각된다. 또한 1991년부터 2000년까지의 UNOS 자료를 이용하여 간이식시 적출된 간을 대상으로 한 연구에서 비만은 잠복성 간경변(OR, 11.1)과 알코올성 간경변(OR, 3.2)에서 간세포암의 독립적인 위험인자였다<sup>64)</sup>. 그러나 NASH로부터 잠복성 간경변이나 간세포암의 발생을 직접적으로 증명하기 위해서는 장기간에 걸친 전향적인 코호트 연구가 필요<sup>32, 49)</sup>하다.

#### 3. 간세포암이 발생하는 기전

비만은 인슐린 저항성과 함께 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor, IGF)의 상승을 초래하는데 이러한 인슐린양 성장인자는 세포 증식을 촉진시키는 분열촉진물질(mitogen)이다. 인슐린양 성장인자와 그 수용체 발현의 변화는 만성 B형 간염과 연관된 간세포암의 형성에도 관여<sup>64)</sup>된다고 알려져 있다. 또한 비만과 흔히 동반되는 간 지방증은 지질 과산화가 증가하여 유전자 변이를 초래할 가능성이 높은 자유 라디칼의 생성이 증가<sup>65)</sup>된다. 한편 랩틴 결핍 *ob/ob* mice를 이용한 연구에 의하면 비만과 연관된 대사 장애가 간경변과는 독립적으로 간세포의 과증식을 초래<sup>66)</sup>하였다.

#### 4. 대장암과의 연관성

운동부족, 서구화된 식습관, 당뇨병과 비만의 증가, 심혈관 질환의 증가, 대장암의 증가 등은 서로 연관성<sup>67)</sup>이 있다. 대장암과의 연관성을 조사한 대규모의 연구들에서 남자에서는 연관성<sup>68, 69)</sup>이 뚜렷하였다. 폐경 전에는 연관성이 있으나 폐경 이후에는 연관성이 없다는 연구<sup>70)</sup> 등이 있으나, 전체적으로 여자에서의 연관성에 대해서는 일치하지 않았다<sup>71, 72)</sup>.

#### 5. 대장암이 발생하는 기전

왜 비만이 대장암의 위험도를 증가시키는지, 왜 이런 영향이 폐경 이후에는 약화되는지에 대해 의문이 많으나 여러 호르몬의 농도, 특히 인슐린, 인슐린양 성장인자, 에스트로젠, 렙틴 등이 대장암의 형성에 결정적인 영향을 줄 가능성<sup>63, 73, 74)</sup>을 추론해 볼 수 있다. 고인슐린혈증은 운동부족, 중심성 비만 등과 연관되어 있는데, 이들은 모두 대장암의 위험요인들이다. 인슐린/인슐린양 성장인자 축은 세포 증식과 세포 사멸의 주된 결정 요인

중 하나로서 암의 발생에 영향<sup>67)</sup>을 줄 수 있다. 사람에서 혈중 인슐린 농도가 높은 당뇨병이나 고중성지방혈증과 IGF-1의 농도가 높은 말단비대증 등에서 대장암의 빈도가 증가<sup>67)</sup>된다. 최근 인슐린이 동물 모델에서 대장암의 촉진자로서 작용한다는 연구가 있었으며, 인슐린이 IGF binding protein 1(IGFBP-1)의 level을 낮춰 free IGF-1 level을 증가시키는 것이 기전<sup>80)</sup> 중 하나이다. 반면, 폐경 이후의 혈중 에스트로겐 농도의 증가는 인슐린/인슐린 양 성장인자 축에 반대 영향<sup>78)</sup>을 준다. 렙틴은 많은 세포의 성장인자로서 작용하는데, 대장 상피세포의 성장인자<sup>79)</sup>이기도 하다. 또한, 비만은 사람의 대장 용종 증식에도 촉진자<sup>81)</sup>로 작용한다.

## 6. 그 밖의 다른 소화기 암과의 연관성

최근 이유는 불분명하지만 식도와 위 분문부의 선암이 뚜렷이 증가하고 있는데, 비만과 식도나 분문부 선암과는 뚜렷한 용량의존적 연관성이 있다는 연구<sup>82)</sup>가 있다.

최근 대규모의 코호트 연구<sup>83)</sup>에서 비만과 운동부족은 췌장암의 위험 인자임이 밝혀졌다. 이 결과는 췌장암의 발생기전에 비만과 운동부족으로 인한 고인슐린혈증이 관계됨을 시사하는데, 췌장의 외분비 세포로 가는 혈류는 췌도세포(islet cell) 부위를 지나가게 되므로 매우 높은 농도의 인슐린에 노출되기 때문이다. 췌장암이 생활 습관을 바꿈으로 해서 예방될 수 있다는 가설이 지지 받는 연구가 점차 많아지고 있다. 한편, metformin의 사용으로 췌장암을 예방할 수 있었다는 동물실험<sup>84)</sup>은 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 알려졌으나 정확한 기전이 불분명했던 metformin과 glitazone의 작용기전이 췌도세포 과증식(islet-cell hyperplasia)을 방지함으로써 작용된다는 것을 시사한다. 또한 이 동물실험은 오래 전부터 논의가 되던 당뇨병과 췌장암 사이의 연관성의 기전에 대해 시사하는 점이 많으며, 사람에서도 췌도세포 과증식이 췌장암의 전암병변이라면 인슐린 작용 개선제를 췌장암의 화학적 예방 약물로 사용할 수도 있을 것<sup>85)</sup>이다.

## 7. 소화기 이외의 장기의 암과의 연관성

그밖에 전립선암<sup>86-88)</sup>, 유방암<sup>89, 90)</sup>, 난소암<sup>91)</sup>, 신장암<sup>92, 93)</sup> 등과 비만과의 연관성에 대한 많은 연구가 있다.

## 8. 요약

(1) 암과 간질환은 비만환자의 가장 흔한 사망원인들

이다. (2) 대장암, 식도와 위 분문부 선암, 전립선암, 유방암, 난소암, 신장암 등은 비만환자에서 뚜렷이 증가하며, 비만은 간세포암의 위험인자이기도 하다.

## 인슐린 저항성(Insulin Resistance)

### 1. 인슐린, 인슐린 저항성, 그리고 대사성 증후군 (metabolic syndrome)

고인슐린혈증과 인슐린 저항성을 특징으로 하는 대사성 증후군은 복부비만, 혈중 중성지방의 증가, 고밀도 콜레스테롤의 감소, 고혈압, 고혈당을 특징으로 하는 물질대사 이상 증후군<sup>94)</sup>을 일컫는 용어이다. 정상인에서는 식후에 증가된 혈중 지방산이 인슐린 분비를 자극하고 이 분비된 인슐린은 지질분해효소(hormone-sensitive lipase)의 작용을 억제하여 지방세포로부터 지방산이 유리되는 것을 막는다. 그러나 인슐린 저항성이 있으면 포도당으로의 글리코겐 분해가 촉진됨과 동시에 인슐린의 지질분해 억제효과가 감소하여 혈액 내 지방산의 방출이 증가하는데 그 결과 비만인에서는 인슐린 저항성으로 인한 고인슐린혈증에도 불구하고 지방세포의 인슐린 감수성 감소와 지방세포 수의 증가로 인해 혈액 내 유리 지방산의 농도가 의미 있게 높다. 만일 췌장에서 충분한 양의 인슐린이 분비된다면 내당능(glucose tolerance)은 유지되므로 말초 조직에서 간 내로 유입되는 증가된 지방산으로 인해 비만환자에서 지방간이 초래된다<sup>21)</sup>. 지방세포는 지방의 저장을 위해 지단백 분해효소(lipoprotein lipase)를 통해 혈액 내 존재하는 초저밀도 콜레스테롤의 중성지방을 가수분해하여 유리지방산을 만든 후 지방세포 내로 끌어들이는다. 만약 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성이 있는 경우에는 지방세포의 지단백 분해효소 기능이 감소하므로 초저밀도 콜레스테롤의 제거능이 감소하여 특징적인 고중성지방혈증이 나타나게 된다<sup>21)</sup>.

### 2. 인슐린 저항성과 NASH

Euglycemic-hyperinsulinemic clamp study를 이용한 연구에서 NAFLD의 거의 모든 환자에서 내당능장애 또는 비만의 동반 유무에 관계없이 간과 말초 조직의 인슐린 저항성이 존재<sup>95,96)</sup>하며, 고혈압, 고중성지방혈증, 복부비만, 당뇨병과 고혈압의 가족력이 NAFLD의 위험인자이다. 이런 사실을 바탕으로 NAFLD를 간에 국한된 질환이라기보다는 인슐린 저항성 증후군(또는 대사성

증후군)이 간에서 나타나는 현상으로 보는<sup>23, 95, 97, 100</sup> 것이 더 타당하다는 의견이 제안되었으며 NASH 대신 MSSH(metabolic syndrome steatohepatitis)<sup>101</sup>라는 용어를 사용하기도 한다. 한편 간내 지방증 자체가 인슐린 제거율을 감소시켜 인슐린 저항성을 초래하여 간내 지방증과 인슐린 저항성 사이에는 악순환<sup>33</sup>이 나타난다.

HOMA(homeostasis model assessment)<sup>102, 104</sup>를 이용해 인슐린 저항성<sup>105</sup>을 평가한 연구에서는, NASH의 98%에서 인슐린 저항성이 있고, 87%에서 인슐린 저항성 증후군이 있으므로 NASH와 인슐린 저항성은 비만에 관계없이 거의 보편적인 연관성이 있어, 인슐린 저항성이 NASH의 병인에 중심적인 역할을 하고 있음<sup>103</sup>을 보여주고 있다. 또한 이 연구는 NASH가 왜 마르고 당뇨가 없는 사람에서도 일어나는지에 대해 이해를 도우며, “대사적으로 비만이지만 체중은 정상(metabolically obese, normal weight)”인 사람이 인슐린 저항성 증후군의 범주의 한 끝일 가능성<sup>107</sup>을 시사한다. 이 연구의 다른 NASH 환자는 아시아인에서 비만의 특이 표현형으로써 흔히 관찰되는 복부비만, 즉 “전체체중은 비만이 아니지만 중심형 비만이 있는(generally lean, centrally obese)” 군일 가능성이 높으며, 이들에게 splanchnic fat 은 간의 지방증을 초래하는 중성지방의 중요한 원천이므로 중심성 비만의 역할은 절대적<sup>107, 109</sup>이다.

비만하지 않은 NASH환자를 대상으로 FSIGT(frequently sampled intravenous glucose tolerance test)를 시행한 연구<sup>110</sup>에 의하면 NASH 환자에서 고인슐린혈증과 인슐린 저항성은 일차적인 현상이며 간질환 때문에 hepatic insulin extraction이 낮아져서 생기는 결과가 아님을 보여 주고 있으며, NASH 환자에서 인슐린 저항성을 개선시키기 위해 metformin이나 thiazolidinedione 등을 사용하는 치료가 유용할 수 있음을 시사하고 있다.

### 3. 지방세포와 "adipokines"

지방세포는 단지 지방을 저장하는 공간이 아니며, 렙틴(leptin), adipisin, resistin, adiponectin (Acrp30, adipoQ)<sup>111</sup>, TNF- $\alpha$  등의 "adipokines"<sup>112</sup>를 분비함으로써 지질대사, 식이 섭취, 에너지 평형, 인슐린 감수성 등 여러 대사반응에 관여하는 내분비기관이다. 그러므로 이런 adipokine에 관한 연구는 고혈압, 복부 비만, 내당능 장애 등의 발생을 이해하는데 매우 중요하다.

혈장 렙틴 농도는 체질량지수, 체지방량과 혈장 인슐

린 농도와 상관관계를 보이는데, 결국 인슐린 감수성과 렙틴의 음의 상관 관계는 체중 조절을 위한 기전으로 여겨진다. 한편, 렙틴은 인슐린의 신호전달체계의 하나인 IRS-1의 인산화를 억제하여 인슐린저항성을 일으키며, 렙틴이 직접 췌장에서 인슐린 분비를 억제(adipoinular feedback loop)하여 당뇨병을 유발<sup>113</sup>시킨다는 가설이 유력하게 제시되고 있다.

### 4. NASH의 치료제로서 인슐린 작용 개선제(insulin sensitizer)의 사용

Metformin<sup>39</sup>이나 PPAR $\gamma$  리간드인 troglitazone<sup>43</sup>, rosiglitazone<sup>114</sup> 등 간에서의 인슐린 저항성을 개선하는 약물을 이용한 연구들은 NASH의 치료제로서 당뇨병 치료제가 사용될 가능성을 예견<sup>115</sup>하고 있으나 향후 보다 정교한 임상연구가 필요<sup>116</sup>한 실정이다. 현재 pioglitazone은 미국 NIDDKD 후원으로 대규모 임상시험이 진행 중<sup>107</sup>에 있다.

특히 PPAR $\gamma$ 와 인슐린 저항성 사이의 관계에 대한 연구는 기존 개념을 상당히 바꾸어 놓게 되었다. 즉 PPAR $\gamma$ 가 활성화되면 지방세포의 분화도 촉진되고 지방 축적도 증가되는데 반해 인슐린 저항성은 호전된다. 이는 지방 축적이 인슐린 저항성을 유발한다고 하는 기존의 개념에 대치되며, 이런 역설적 현상의 기전은 아직 잘 모르지만 인슐린에 반응하지 않는 지방세포가 인슐린에 반응하는 지방세포로 분화되기 때문일 것이라는 가설이 유력하고, PPAR $\gamma$ 와 비만 및 인슐린 저항성에 대한 연구를 통해 비만과 인슐린 저항성 사이의 고리에 대한 새로운 기전들이 밝혀질 것으로 기대된다<sup>14, 117</sup>.

### 5. 요약

(1) 인슐린 저항성 증후군(또는 대사성 증후군)과 NASH는 명백한 연관성이 있으며, NASH를 인슐린 저항성 증후군의 하나로 볼 수 있다. (2) 인슐린과 더불어 렙틴, adiponectin 등 adipokines가 NASH의 병인에 중요한 역할을 한다. (3) NASH의 치료제로서 인슐린 작용 개선제가 사용될 가능성이 있다.

## 비만(Obesity)

### 1. 비만과 지방간

비만의 정의는 BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 이상이며, 이를 세

분하여 과체중(BMI 25.0~29.9 kg/m<sup>2</sup>), 경도의 비만(BMI 30.0~34.9 kg/m<sup>2</sup>), 심한 비만(BMI 35.0~39.9 kg/m<sup>2</sup>), 병적인 비만(BMI ≥40 kg/m<sup>2</sup>)으로 나누고 있다<sup>56)</sup>. 아시아인<sup>118)</sup>에서의 과체중은 BMI 23~24.9 kg/m<sup>2</sup>, 비만은 BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>이다. 중심형 비만(central obesity)은 waist/hip ratio (WHR) ≥ 0.90 (남자) 또는 0.85 (여자)로 정의<sup>105, 119)</sup>한다.

미국에서의 비만 유병율은 1980년까지 약 12%로 안정적이었으나 그후 급속히 증가하여 1994년에 23%에 이르렀으며, 이렇게 비만의 유병율이 증가하는 것은 개발도상국을 포함하여 전세계적으로 나타나는 현상(obesity epidemic)<sup>120)</sup>이다. 현재 미국에서의 과체중의 조유병율은 남자의 59.4%, 여자의 50.7%에 이르며, 비만은 22.5%에 이른다<sup>21, 121)</sup>. 지방간은 흔히 비만한 사람에게서 발견되며, 특히 복부 비만(visceral to subcutaneous adipose tissue ratio, V/S ratio ≥0.4)과 연관성이 더욱 깊다<sup>122)</sup>.

## 2. 렙틴과 지방독성(lipotoxicity)과 비만

렙틴은 설치류의 *ob* 유전자(사람의 경우에는 *LEP* 유전자)에서 생성되는 호르몬으로서 음성 되먹이기 기전을 통해 에너지 균형, 음식의 섭취 및 몸의 조성을 조절(afferent signal)하는데 참여하며, 비만의 병태생리에 핵심적인 역할을 하는데, 지방세포 뿐 아니라 체내의 여러 기관(폐, 신장 등)에서 생성<sup>123, 124)</sup>된다. 그러나 인류의 진화과정에서 음식의 과다섭취는 극히 최근의 일이고 인류 역사의 대부분이 굶주림과의 투쟁이었던 점을 생각하면 렙틴의 주된 작용이 비만을 억제하기 위한 것이라고 생각하는 것은 부자연스러운 것<sup>119)</sup>이다. 고지방식을 준 설치류에서 간내 지방축적은 전체 체내 지방 축적에 비해 미미한 반면, 렙틴이 부족(*ob/ob* mice)하거나 렙틴 수용체(Ob-R)의 이상으로 렙틴에 불응성(*db/db* mice, Zucker *fa/fa* rat)인 경우 매우 높은 간내 지방 침착이 있었다는 동물실험<sup>125)</sup>의 결과는 렙틴의 주된 생리적인 작용이 심근, 근육, 체장, 간 등 지방 조직이 아닌 곳에 지방이 침착되어 발생하는 지방독성을 방지하기 위한 것<sup>119, 120, 125, 126)</sup>임을 추측하게 한다. 동물에서 간의 지방증을 포함한 지방독성은 인슐린 저항성을 유발시키는데, 이처럼 지방독성과 인슐린 저항성 사이의 관련성은 NASH의 간염이 간의 지방증에 의한 지방독성의 한 현상이며, 간에 지방증이 있으면 지방독성을 경감시키기

위해 렙틴의 분비가 증가된다고 추론<sup>119)</sup>할 수도 있다.

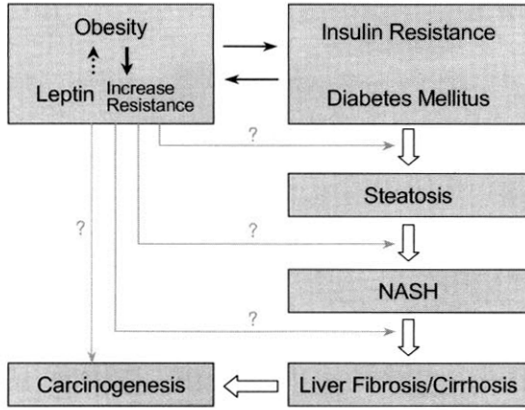
반면 비만인에서 렙틴은 인슐린 저항성을 증가시키고 간세포에서의 인슐린 신호전달을 변화시켜 간의 지방증을 초래한다. 또한 렙틴은 간의 내독소에 의한 손상을 증폭시켜 지방간염으로 진행되는 데에도 작용한다<sup>120)</sup>. 그리고 간성상세포가 활성화되면 렙틴 분비가 증가<sup>127)</sup>하며, 최근 C57Bl/6 mice<sup>128)</sup>, *ob/ob* mice<sup>129, 132)</sup>, Zucker *fa/fa* rat<sup>126, 133)</sup>를 이용한 동물실험을 보면 렙틴이 간섬유화의 발생과 진행에 직접적인 작용을 할 가능성이 높다.

렙틴은 visceral adiposity를 감소시키며 간 내의 인슐린 작용을 증가<sup>134, 135)</sup>시키고, PPAR  $\gamma$ /RXR<sup>136, 138)</sup>, SREBP-1<sup>119, 120, 130)</sup> 등을 통해 lipopenic effect를 나타낸다. 이 lipopenic effect는 간 내에서 지방산의 산화를 촉진시키며 지방생성을 억제시키는 sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1)의 발현을 선택적으로 낮추어 나타낸다. 그런데 인슐린 저항성 또는 다른 기전에 의해 오랫동안 SREBP-1가 과발현되면 간 내에서 지방증이 생기게된다. 그러므로 비만이나 NASH 환자에서 보이는 고렙틴혈증(렙틴 저항성)은 비만이나 간 내의 지방증을 교정하기 위한, 비록 성공적이지는 못하지만, 현상(결과)으로 해석될 수도 있다<sup>119, 120)</sup>.

## 3. 렙틴과 간질환

렙틴은 여자에서 남자보다 혈중 농도가 높으며<sup>119, 140, 142)</sup>, 지방간<sup>143)</sup>과 NASH 환자에서 증가되어 있다<sup>142)</sup>. 혈중 렙틴 농도는 NASH 환자에서 간의 지방증의 정도와 비례하지만 간의 섬유증의 정도와는 무관하다는 연구<sup>119)</sup>도 있으며, 간경변증에서 혈중 렙틴 농도는 남자와 여자 모두 증가되어 있다<sup>141)</sup>, 남자에서는 차이가 있다<sup>144)</sup>. 정상인에 비해 차이가 없다<sup>145)</sup> 등 일정치 않다. 한편, 동맥과 간, 신장, 하지, 상지의 정맥에서 동시에 채혈한 연구<sup>146)</sup>에 의하면 알코올성 간경변 환자에서 혈중 렙틴 농도가 증가되어 있는데 이는 신장에서의 배설 감소와 체지방으로부터의 생성이 증가된 때문이며 간에서의 생성이 증가된 것은 아니라는 연구도 있다. 또 만성 C형 간염에서 지방증과 섬유화의 정도와 렙틴 레벨은 상관이 없으며<sup>140)</sup>, 음주자에서 음주량과 상관이 있으며 알코올성 간질환의 정도와는 상관이 없다<sup>147)</sup>는 연구도 있다.

간경변에서는 식욕 감퇴에 의한 영양실조 뿐 아니라 에너지 소모의 증가에 의한 negative energy balance가 나타나는데, 이 두 가지 모두 렙틴과 연관성이 있다<sup>148)</sup>고



**Figure 2.** A pathogenetic concept for the development of NAFLD

한다. 렙틴은 유리형(free form, FL)과 단백질 결합형(bind form, BL)이 존재하는데 체질량이 정상인 사람에서는 주로 BL이, 비만인에서는 FL이 주된 혈액 내 렙틴 형태라고 알려져 있다<sup>149)</sup>. 간경변증에서도 FL은 체내 지방의 양을 나타내며, BL의 증가에 의해 간경변증 환자의 혈중 렙틴 농도가 상승하는데 이 BL은 간경변증 환자에서 에너지 소모의 지표<sup>148)</sup>로 알려져 있다. 그러나 렙틴의 생물학적인 작용은 단백질과의 결합(렙틴의 free form level), 국소적 작용(autocrine 또는 paracrine effect), 렙틴 수용체의 기능과 수 등에 의해 결정될 수 있으므로, 혈액의 렙틴 level과 간 내에서의 렙틴의 생물학적인 작용과는 연관이 없을 수도 있음<sup>149)</sup>을 염두에 두어야 한다. 그러므로 렙틴과 간질환과의 연관성에서 렙틴이 “hits” 중 하나인지, 단순히 톱니바퀴의 한 톱니인지는 추후 연구가 더 필요하다<sup>150)</sup>(그림 2).

#### 4. 요약

- (1) 비만은 전세계적인 유행을 나타내는 질병이다.
- (2) 동양인에서는 중심성 비만을 나타내는 비만이 많다.
- (3) 렙틴은 비만의 병태생리에 중심적인 역할을 한다.
- (4) 렙틴은 NASH를 비롯한 여러 간질환의 병태생리에 관여한다.

#### 감사의 글

이 정리를 읽고 교정을 해주신 국립암센터 간암센터 박종원 선생님과 한림대의대 내분비내과 이성진 선생님께 감사사를 드립니다.

#### REFERENCES

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55:434-8, 1980
- 2) Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 21:3-16, 2001
- 3) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221-31, 2002
- 4) McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 34:255-62, 2002
- 5) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116:1413-9, 1999
- 6) Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22:1714-9, 1995
- 7) Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 67:811-6, 1979
- 8) Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 82:650-4, 1987
- 9) Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 95:1056-62, 1988
- 10) Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 19:221-9, 1999
- 11) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103-9, 1994
- 12) Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47:699-713, 1998
- 13) Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 108:9-13, 2000
- 14) 박용수, 김태화. 간경변과 당뇨병. *대한간학회지* 8:22-34, 2000
- 15) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122:1649-57, 2002
- 16) Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 35:746-52, 2002
- 17) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 21:17-26, 2001

- 18) Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma GK, Blumenkehl M. *Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol* 94:3010-3014, 1999
- 19) Wanless IR, Lentz JS. *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology* 12:1106-10, 1999
- 20) Kopelman PG. *Obesity as a medical problem. Nature* 404:635-43, 2000
- 21) Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AI. *Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. Hepatology* 32:3-10, 2000
- 22) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology* 30:1356-62, 1999
- 23) Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. *The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol* 94:1018-22, 1999
- 24) Reid AE. *Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology* 121:710-23, 2001
- 25) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol* 94:2467-74, 1999
- 26) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology* 121:91-100, 2001
- 27) Day CP, James OF. *Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology* 114:842-5, 1998
- 28) Chitturi S, Farrell GC. *Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis* 21:27-41, 2001
- 29) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology* 120:1183-92, 2001
- 30) 박종원. 지방간의 진단과 치료. *대한간학회지* 7(suppl 1):64-70, 2001
- 31) 유권. 비알코올성 지방간염. *대한간학회지* 8(suppl 1):66-72, 2002
- 32) Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. *Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology* 118:1117-23, 2000
- 33) Day CP. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? Gut* 50:585-8, 2002
- 34) Lee RG. *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol* 20:594-8, 1989
- 35) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology* 11:74-80, 1990
- 36) Angulo P, Lindor KD. *Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. Semin Liver Dis* 21:81-8, 2001
- 37) Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. *A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol* 31:384, 1999
- 38) Lavine JE. *Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr* 136:734-8, 2000
- 39) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. *Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet* 358:893-4, 2001
- 40) Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology* 23:1464-7, 1996
- 41) Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. *Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol* 96:2711-7, 2001
- 42) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. *Plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 level and efficacy of  $\alpha$ -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther* 15:1667-72, 2001
- 43) Caldwell SH, Hespdenheide FF, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. *A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol* 96:519-25, 2001
- 44) Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C. *Liver in obesity. Gut* 26:133-9, 1985
- 45) Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y, Ohtsuki T, Fukunaga K, Honda M, Ema M, Tohyama T, Sugita S, Saito M, et al. *Liver function in moderate obesity: study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. Int J Obes* 10:349-54, 1986
- 46) Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. *Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol* 85:1349-55, 1990

- 47) Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. *Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol* 20:127-30, 1995
- 48) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. *Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology* 123:134-40, 2002
- 49) Ong JP, Younossi ZM. *Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? Gastroenterology* 123:375-8, 2002
- 50) Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, Giral P, Grimaldi A, Opolon P, Poynard T. *Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. Hepatology* 35:1485-93, 2002
- 51) Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. *Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology* 32(4 Pt 1):689-92, 2000
- 52) Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. *Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology* 29:664-9, 1999
- 53) Caldwell SH, Hespenheide EE. *Subacute liver failure in obese women. Am J Gastroenterol* 97:2058-62, 2002
- 54) Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, Fisher RA, Ham J, Sanyal AJ. *Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. Liver Transpl* 7:363-73, 2001
- 55) Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, Boparai N. *Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transpl* 7:797-801, 2001
- 56) Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. *Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? Hepatology* 36:150-5, 2002
- 57) Josefson D. *Obesity and inactivity fuel global cancer epidemic. BMJ* 322:945, 2001
- 58) Mathe G. *Obesity not only holds cardiovascular diseases, it also hold tumors. Biomed Pharmacother* 54:67-8, 2000
- 59) *The role of weight control and physical activity in cancer prevention. www.iarc.fr/page root/UNITS/Chemoprevention2.html*
- 60) Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. *Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? Am J Gastroenterol* 95:3018-9, 2000
- 61) Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. *Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. Pathol Int* 51:127-31, 2001
- 62) Schafer DF, Sorrell MF. *Hepatocellular carcinoma. Lancet* 353:1253-7, 1999
- 63) Shimada M, Hashimoto E, Hayashi N, Takasaki K. *Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology* 34:459A, 2001
- 64) Su Q, Liu YF, Zhang JF, Zhang SX, Li DF, Yang JJ. *Expression of insulin-like growth factor II in hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma: its relationship with hepatitis B virus antigen expression. Hepatology* 20(4 Pt 1):788-99, 1994
- 65) Cerutti PA. *Oxy-radicals and cancer. Lancet*. 344:862-3, 1994
- 66) Yang S, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM. *Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? Cancer Res* 61:5016-23, 2001
- 67) Giovannucci E. *Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. J Nutr* 131(11 Suppl):3109S-20S, 2001
- 68) Phillips RL, Snowdon DA. *Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. J Natl Cancer Inst* 74:307-17, 1985
- 69) Nilsen TI, Vatten LJ. *Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. Br J Cancer* 84:417-22, 2001
- 70) Terry PD, Miller AB, Rohan TE. *Obesity and colorectal cancer risk in women. Gut* 51:191-4, 2002
- 71) Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. *Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst* 89:948-55, 1997
- 72) Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. *Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. Br J Cancer* 55:687-94, 1987
- 73) Russo A, Franceschi S, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M, Conti E, Giacosa A, Falcini F, Negri E. *Body size and colorectal-cancer risk. Int J Cancer* 78:161-5, 1998
- 74) Slattery ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Coates A, Ma KN, Berry TD. *Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. Cancer Res* 57:75-80, 1997
- 75) Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH,

- Lyu LC. *Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. Cancer Res 57:4787-94, 1997*
- 76) Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP. *Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. Cancer Causes Control 3:349-54, 1992*
- 77) Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. *Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: relation varies by age and cancer site. Br J Cancer 85:346-9, 2001*
- 78) Giovannucci E. *Obesity, gender, and colon cancer. Gut 51:147, 2002*
- 79) Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. *Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. Gastroenterology 121:79-90, 2001*
- 80) Powell DR, Suwanichkul A, Cabbage ML, DePaolis LA, Snuggs MB, Lee PD. *Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. J Biol Chem 266:18868-76, 1991*
- 81) Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. *Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? Am J Gastroenterol 96:2238-46, 2001*
- 82) Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. *Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med 130:883-90, 1999*
- 83) Gapstur SM, Gann P. *Is pancreatic cancer a preventable disease? JAMA 286:967-8, 2001*
- 84) Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, Adrian TE, Pour PM. *Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. Gastroenterology 120:1263-70, 2001*
- 85) Diehl AM. *Sugar pills for pancreatic cancer: the benefits of becoming (insulin) sensitive. Gastroenterology 120:1291-6, 2001*
- 86) Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T. *Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. J Clin Endocrinol Metab 86:1341-5, 2001*
- 87) Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. *Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10:345-53, 2001*
- 88) Coffey DS. *Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens. Urology 57(4 Suppl 1):31-8, 2001*
- 89) Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. *Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. Ann Epidemiol 12:435-44, 2002*
- 90) Manjer J, Kaaks R, Riboli E, Berglund G. *Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmo Preventive Project. Eur J Cancer Prev 10:33-42, 2001*
- 91) Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. *Obesity, weight gain, and ovarian cancer. Obstet Gynecol 100:288-96, 2002*
- 92) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 343:1305-11, 2000*
- 93) Attoub S, Noe V, Pirola L, Bruyneel E, Chastre E, Mareel M, Wymann MP, Gespach C. *Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. FASEB J 14:2329-38, 2000*
- 94) *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 16:285:2486-97, 2001*
- 95) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 50:1844-50, 2001*
- 96) Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 107:450-5, 1999*
- 97) Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. *Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 84:1513-7, 1999*
- 98) Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, Thiry A, Lefebvre PJ. *Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastroplasty-induced weight loss in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 84:4293, 1999*
- 99) Angulo P, Lindor KD. *Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: a cool look into a burning issue. Gastroenterology 120:1281-5, 2001*
- 100) Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. *Metformin reverses fatty liver disease*

- in obese, leptin-deficient mice. Nat Med* 6:998-1003, 2000
- 101) Garcia Monzon C, Fernandez-Bermejo M. *A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology* 122:840-2, 2002
- 102) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-9, 1985
- 103) Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. *Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care* 21:2191-2, 1998
- 104) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10, 2000
- 105) World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications-Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization;1999:20-21*
- 106) Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology* 35:373-9, 2002
- 107) Marchesini G, Forlani G. *NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. Hepatology* 35:497-9, 2002
- 108) Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KT, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. *Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. Korean J Intern Med* 13:12-14, 1998
- 109) Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. *Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. Diabetes* 48:94-8, 1999
- 110) Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M. *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. Hepatology* 35:367-72, 2002
- 111) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med* 7:941-6, 2001
- 112) Saltiel AR. *You are what you secrete. Nat Med* 7:887-8, 2001
- 113) 김용성. 랩틴과 당뇨병. *대한내분비학회지* 14:14-17, 1999
- 114) Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman ML. *Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. J Clin Invest* 106:1221-8, 2000
- 115) Maher J. *Antidiabetic treatment for NASH? Hepatology* 33:1338-9, 2001
- 116) Sanyal AJ. *Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: fat or fiction? Am J Gastroenterol* 96:274-6, 2001
- 117) Kahn CR, Chen L, Cohen SE. *Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. J Clin Invest* 106:1305-7, 2000
- 118) International Diabetes Institute. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia* 2000:54
- 119) Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C, Samarasinghe D, George J. *Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? Hepatology* 36:403-9, 2002
- 120) Kaplan LM. *Leptin, obesity, and liver disease. Gastroenterology* 115:997-1001, 1998
- 121) Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. *Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes Relat Metab Disord* 22:39-47, 1998
- 122) Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, Maeda M, Moriuchi T, Ichikawa T, Hamasaki K, Kato Y, Eguchi K, Yukawa K, Ishii N. *Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. Am J Gastroenterol* 97:1796-801, 2002
- 123) Anania FA. *Leptin, liver, and obese mice-fibrosis in the fat lane. Hepatology* 36:246-8, 2002
- 124) Marra F. *Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. Gastroenterology* 122:1529-32, 2002
- 125) Unger RH, Orci L. *Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. FASEB J* 15:312-21, 2001

- 126) Unger RH, Zhou YT, Orci L. *Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. Proc Natl Acad Sci USA* 2;96:2327-32, 1999
- 127) Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. *Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. Biochem Biophys Res Commun* 244:178-82, 1998
- 128) Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, Sato N. *Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. Hepatology* 34:288-97, 2001
- 129) Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. *Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. Hepatology* 35:762-71, 2002
- 130) Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. *Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. Hepatology* 36:12-21, 2002
- 131) Potter JJ, Mezey E. *Leptin deficiency reduces but does not eliminate the development of hepatic fibrosis in mice infected with Schistosoma mansoni. Liver* 22:173-7, 2002
- 132) Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, Fantuzzi G. *Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. Proc Natl Acad Sci USA* 29;97:2367-72, 2000
- 133) Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. *Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. Gastroenterology* 122:1399-410, 2002
- 134) Barzilai N, Wang J, Massillon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. *Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. J Clin Invest* 15;100:3105-10, 1997
- 135) Barzilai N, She L, Liu L, Wang J, Hu M, Vuguin P, Rossetti L. *Decreased visceral adiposity accounts for leptin effect on hepatic but not peripheral insulin action. Am J Physiol* 277(2 Pt 1):E291-8, 1999
- 136) Lee Y, Yu X, Gonzales F, Mangelsdorf DJ, Wang MY, Richardson C, Witters LA, Unger RH. *PPAR alpha is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue. Proc Natl Acad Sci USA* 3;99:11848-53, 2002
- 137) Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Miki H, Kubota N, Terauchi Y, Tsuchida A, Tsuboyama-Kasaoka N, Yamauchi N, Ide T, Hori W, Kato S, Fukayama M, Akanuma Y, Ezaki O, Itai A, Nagai R, Kimura S, Tobe K, Kagechika H, Shudo K, Kadowaki T. *Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. J Clin Invest* 108(7):1001-13, 2001
- 138) Memon RA, Tecott LH, Nonogaki K, Beigneux A, Moser AH, Grunfeld C, Feingold KR. *Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR-alpha) and PPAR-gamma messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity: troglitazone induces expression of PPAR-gamma-responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice. Endocrinology* 141:4021-31, 2000
- 139) Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang Z, Pan W, Shimomura I, Unger RH. *Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. Proc Natl Acad Sci USA* 18;97:8536-41, 2000
- 140) Giannini E, Ceppa P, Botta F, Mastracci L, Romagnoli P, Comino I, Pasini A, Rizzo D, Lantieri PB, Icardi G, Barreca T, Testa R. *Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol* 95:3211-7, 2000
- 141) McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. *Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology* 115:947-53, 1998
- 142) Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, Deveci MS, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K. *Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol* 95:3584-9, 2000
- 143) Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, Imai A, Matsuura K, Iwasaki Y, Shimomura H, Higashi T, Tsuji T. *Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students. Am J Gastroenterol* 94:3328-35, 1999
- 144) Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. *Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. Eur J Clin Nutr* 55:980-8, 2001
- 145) Onodera K, Kato A, Suzuki K. *Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic*

- diurnal profiles. Hepatol Res 21:205-212, 2001*
- 146) Henriksen JH, Holst JJ, Moller S, Brinch K, Bendtsen F. *Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. Hepatology 29:1818-24, 1999*
- 147) Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Fatjo F, Casamitjana R, Bataller R, Sacanella E, Tobias E, Badia E, Estruch R. *Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 25:83-8, 2001*
- 148) Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Boker KH, Manns MP, Brabant G. *Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. Gastroenterology 119:1656-62, 2000*
- 149) Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. *Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. J Clin Invest 98(6):1277-82, 1996*
- 150) Giannini E, Barreca T, Testa R. *Leptin in nonalcoholic steatohepatitis: is it one of the "hits"? Am J Gastroenterol 96:2519-20, 2001*
-