http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2014.15.2.65

비알코올성 지방간(Non-alcoholic Fatty Liver Disease)의 정의, 병인, 자연경과

경북대학교 의학전문대학원 내분비대사내과
전재한, 박근규

Definition, Pathogenesis, and Natural Progress of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jae-Han Jeon, Keun-Gyu Park
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is emerging as a world-wide health problem and is currently recognized as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. It is an umbrella term to describe a wide range of diseases from simple steatosis to non-alcoholic hepatosteatosis (NASH) and NSAH-related liver cirrhosis. NAFLD is mainly associated with insulin resistance which allows increased free fatty acid (FFA) flux to the liver by increasing lipolysis from adipose tissue, triggering macrophage/immune activation, decreasing skeletal muscle glucose uptake, and increasing de novo lipogenesis. Increased FFA pool in the liver, in turn, increases lipotoxic intermediates, such as ceramides, diacylglycerols, and lysophosphatidylcholines, which are responsible for mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress, resulting in inflammation of the liver. When inflammation is severe enough to affect stellate cells, hepatic fibrosis can be induced. (J Korean Diabetes 2014;15:65-70)

Keywords: Free fatty acid, Insulin resistance, Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity

서 론

비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 만성 간 질환 중에서 가장 흔한 질환으로, 제2형 당뇨병, 비만 및 대사증후군과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다[1]. 지역마다 다소 빈도의 차이는 있으나 전 세계적으로 적게는 6.3%, 많게는 33%, 평균 약 20%의 환자가 이 질환에 이환된 것으로 보고되어 있으며, 이 중 일부에서는 지방간염의 단계를 거쳐 간경변으로 진행하는 것으로 밝혀져 있다[2]. 서구화된 식습관 및 비만, 당뇨병 인구의 증가로 우리나라에서도 비알코올성 지방간질환 환자가 급격하게 증가하고 있어 이로 인한 막대한 사회적 비용의 증가가 예상된다. 본 연제에서는 비알코올성 지방간질환의 정의 및 자연 경과 그리고 병인에 대하여 다루고자 한다.

본 론

1. 비알코올성 지방간질환의 정의 및 자연 경과

비알코올성 지방간질환은 간 내에 중성 지방이 과다하게 축적되어 있는 상태로 단순 지방증(simple steatosis)에서부터 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 나아가 간경변증까지를 포함하는 광의의 개념이다[1]. 비알코올성 지방간의 정확한 정의를 위해서는 다량의 알코올 섭취 혹은 간 내 지방 축적을 유발하는 약제 등의 이차적인 원인이 배제되어야 한다. 비알코올성 지방간질환의 가장 초

교신저자: 박근규, 대구 중구 동덕로 130 경북대학교병원 내분비내과, E-mail: kpark@knu.ac.kr

기 단계는 단순 지방증이며 건강하고 마른 사람들 사이에서 간 내의 중성지방 함량이 상위 95% 이상에 해당되거나 간 세포 내에서 세포질 내의 중성지방 입자 비율이 5% 이상일 때로 정의한다[1,3]. 단순 지방증은 대부분 저절로 호전되는 경과를 보이나 일부에서는 비알코올성 지방간염으로 진행하는 양상을 보인다. 반면, 비알코올성 지방간염은 단순 지방증과 달리 팽창성 변성(ballooning degeneration) 및 세포 사멸, 염증성 침윤 등의 병리학적 소견을 보이며 콜라겐 축적 등의 섬유화 소견을 보일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다[2].

비알코올성 지방간질환 중 단순 지방증이 비알코올성 지방간염으로 진행하는지 혹은 비알코올성 지방간염이 단순 지방증과 명백하게 다른 질환인지의 여부는 확실하지 않으나 일반적으로 단순 지방증이 느린 조직학적 진행을 보임에 반해 비알코올성 지방간염은 보다 빠른 조직학적 진행을 보이며 간경변으로 진행할 수 있음은 잘 알려져 있다[1]. 비알코올성 지방간염 환자의 10~29%는 10년 이내 간경변이 발생하며, 간경변 환자 중 4~27%는 간암으로 진행한다[4,5]. 비알코올성 지방간질환 환자들은 건강한 대조군과 비교하여 사망률이 높으며, 가장 높은 사망 원인은 심혈관 질환이다[6-9]. 또한 비알코올성 지방간염 환자들은 단순 지방증 환자들과 달리 간질환 관련 사망률이 높음이 밝혀져 있다[8].

2. 비알코올성 지방간질환의 병인

1) 인슐린 저항성과 지방 독성(Insulin resistance and lipotoxicity)

비알코올성 지방간질환은 비만, 당뇨병, 이상지질혈증 등과 더불어 대사증후군의 중요한 요소로 인식되고 있으며 대사증후군 환자 대부분에서 비알코올성 지방간질환이 동반된다[3]. 비알코올성 지방간질환은 일반적으로 간에서의 중성 지방 합성량이 중성지방 이화량을 초과할 때 발생하는데 간에서의 유리 지방산 흡수가 증가하거나 탄수화물대사로부터 중성지방의 생합성이 증가하는 경우가 이에 해당한다[10]. 간에서 일어나는 중성 지방 합성의 원료가 되는 유리 지방산은 식이, 체내에서의 생합성, 그리고 지방 조직으로부터 유리되어 간으로 유입된 것이다[11].

탄수화물은 혈중 인슐린을 증가시킴으로써 아세틸 조효소 A (acetyl-coenzyme A)로부터 유리 지방산의 합성을 촉진한다[1,12]. 비만이나 인슐린 저항성 등에서 관찰되는 고인슐린혈증은 AKT2, liver receptor X, mTOR의 활성을 증가시킴으로써 지방합성의 중요한 전사인자인 sterol regulatory binding protein-1c (SREBP-1c)의 활성을 증가시킨다[13-15]. 포도당은 또한 carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP)의 활성을 증가시켜 지방산 합성에 작용하는 경로를 강화시키고[16,17], 간 타입의 피루베이트 키나아제(liver-type pyruvate kinase)의 활성을 증가시켜 지방산 합성에 필요한 원료를 제공한다[16].

지방세포에서 지방산 유리는 간으로 유입되는 유리지방산의 가장 많은 비중(~60%)을 차지한다. 정상적으로 지방세포의 중성 지방 분해에 관여하는 adipocyte TG hydrolase (ATGL) 및 hormone sensitive lipase (HSL)의 활성은 인슐린에 의해 억제된다[18]. 그러나, 인슐린 저항성이 발생하여 지방조직에서 지방분해가 촉진되면 간으로 유입되는 지방산은 증가하고 비알코올성 지방간질환이 유발된다. 이는 간에서 인슐린 저항성을 증가시키는 결과를 가져 온다[19-21]. 또한 지방세포는 아디포넥틴(adiponectin)을 포함한 아디포카인(adipokine)을 분비함으로써 대사를 조절하는데 인슐린 저항성은 이러한 지방세포의 내분비 기능을 변화시키고 지방세포 주위의 대식세포(macrophage)의 분극화(polarization)를 변화시켜 염증성 사이토카인의 분비를 촉진시켜 비알코올성 지방간질환을 악화시킨다[22,23]. 이에 대해서는 아래에서 다시 살펴보기로 한다.

한편 혈중 유리 지방산의 증가는 골격근에서의 인슐린 저항성을 유발한다. 정상적으로 인슐린은 골격근 세포의 인슐린 수용체와 결합하여 IRS-1 (insulin receptor substrate-1)의 티로신(tyrosine) 기를 인산화시킴으로써 PI3K-Akt 신호를 거쳐 GLUT4를 세포 내에서 막으로 이동시켜 골격근에서 포도당 흡수를 증가시킨다[24]. 그러나 근육 세포 내에 지질 유도체, 예를 들어 diacylglycerol, ceramide 혹은 불완전 산화에 의해 발생한 acylcarnitine 등은 protein kinase C (PKC) 및 Iκβ/ NF-κβ 경로를 통해 IRS-1의 세린(serine) 인산화를 증가시켜 정상적인 티로신 인산화를 억제함으로써 인슐린에 의한 근육의 포도당 흡수를 방해한다[25]. 또한 아미노산, 유리 지방산, 포도당이 근육에 과량 공급되면 mTOR-S6 kinase 신호를 매개하여 IRS-1의 세린 인산화를 증가시킨다[26]. TNF-α, IL-1, IL-6 등의 염증성 사이토카인은 IKK/JNK 경로를 통해 IRS-1을 억제하고 iNOS를 증가시켜 근육 세포의 인슐린 매개 포도당 흡수를 억제한다[27]. 한편, 장기간의 영양 과잉으로 인하여 지방세포에서 만성 염증이 발생하면 지방분해가 증가되어 혈중 지방산 및 중성지방이 증가하고 한편으로 대식세포가 지방세포에 침윤되어 대표적 염증성 사이토카인인 TNF-α를 분비하게 된다. 이로 인해 골격근 내로 지방산 유입이 증가하여 골격근에 축적된 지방량이 증가하고 근육에서 인슐린 저항성을 초래된다[28]. 이상을 요약하면 인슐린 저

항성이 발생하면 지방조직에서 지방 분해가 촉진되고 지방산 유리가 증가되어 간세포로 지방산 유입이 증가하고 근육세포에서 포도당 이용의 장애가 생겨 간세포로의 포도당 유입이 증가하며 고인슐린 혈증과 더불어 지방신생합성(de novo lipogenesis)이 증가되어 간 내 지방 축적을 더욱 증가시킨다.

2) 지방세포의 내분비 기관으로서의 역할 및 대식세포의 염증 반응

기질 혈관 분획(stromal vascular fraction, SVF)은 전체 지방 조직 중 지방세포를 제외한 나머지 30%를 차지하는 부분으로 내피세포, 섬유아세포, 지방 전구 세포 그리고 대식 세포 등으로 구성되어 있으며 지방 대사의 자가분비(autocrine), 곁분비(paracrine)에 중요한 역할을 담당한다. 지방 세포와 기질 혈관 분획은 당 및 지질 대사에 관계된 호르몬(angiotensin II, estrogen, glucocorticoid, PPARs, leptin, visfatin, resistin 등), 보체, 사이토카인(TNF-α, IL-1, IL-6), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), MIF (macrophage inhibitory factor), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 등을 포함한 다수의 아디포카인을 분비한다. 이 중 특히 아디포넥틴의 분비가 비만 개체에서 감소되어 있으며 이는 간의 인슐린 민감도와 관계된다[29]. 아디포넥틴이 결핍된 고지방 식이 유도 비만 쥐 모델에서 아디포넥틴 투여에 의해 간 지방증 및 염증이 호전된 연구 결과가 있다[30]. 비알코올성 지방간염에서 지방 세포로부터의 아디포넥틴의 분비가 감소해 있고 이것이 지방간염 및 간 섬유화 발생에 관계되어 있으며 반대로 비알코올성 지방간염 환자에서 thiazolidinedones (TZDs) 투여에 의해 지방조직 인슐린 저항성 및 혈중 아디포넥틴이 회복되며 지질독성(lipotoxicity)과 지방간염이 호전됨이 보고되어 있다[31].

지방 세포뿐 아니라 주위 기질 혈관 분획에 위치한 대식 세포도 비알코올성 지방간 질환 발병에 기여함이 보고 되었다[29]. MCP-1, MIF 및 괴사된 지방세포는 대식 세포를 불러오는 역할을 하며[32], 이 대식 세포는 사이토카인을 분비하여 지방 세포의 기능 부전, 지방세포의 인슐린 저항성 및 염증 반응을 촉진한다. 비만 환자나 고지방 식이 동물 모델에서는 염증 반응을 매개하는 사이토카인을 주로 분비하는 M1 대식 세포가 항염증 작용을 하는 M2 대식 세포에 비해 상대적으로 그 비율이 증가한다[33]. 한편, 간에서 대식 세포의 역할을 하는 Kupffer cell은 유리지방산의 증가에 의해 활성화되어 여러 가지 사이토카인을 분비할 뿐 아니라 성상세포(stellate cell)를 활성화하여 간의 섬유화를 일으킨다[29].

이상에서와 같이 지방 세포와 간 사이에서는 crosstalk이 존재하는데 그 매개체는 PPARγ이다. PPARγ는 지방 세포, 대식 세포 및 기질 혈관 분획뿐 아니라 간에서도 고루 존재한다. PPARγ 효현제인 thiazolidinediones을 투여 시에 지방세포의 사립체 생성 및 산화 능력 향상, 아디포텍틴 유전자 발현 증가 등의 기전으로 지방 세포 및 전신의 인슐린 감수성이 호전되고 Kupffer cell을 표적으로 하여 비알코올성 지방간염에서 항염증 효과를 얻을 수 있는 것은 이 때문이다[34,35].

3) 비중성지방 지방산 중간 대사체(Nontriglyceride fatty acid metabolites)

일반적으로 비알코올성 지방간질환의 병인은 two-hit hypothesis로 설명되어 왔는데 첫 번째 hit은 인슐린 저항성 및 유리 지방산 증가에 의한 간에서의 중성지방 침착이고, 두 번째 hit로서 산화 스트레스가 지방의 과산화를 초래하여 괴사염증 변화를 일으켜 조직학적으로 비알코올성 지방간염이라 알려진 변화를 유발한다고 알려져 있다[36]. 그러나 최근의 연구에 의하면 간 내 중성 지방의 축적이 반드시 세포 손상과 염증을 촉발시키지 않기에 간 내 중성 지방의 축적은 비알코올성 지방간질환에서 단순히 동반되는 현상으로 보는 견해가 많으며 산화 스트레스와 지방의 과산화가 지방간염의 발생에 필수불가결한 요소가 아니라는 의견 또한 제시되고 있다[21,37]. 한 예로 DGAT를 과발현 시켜 간에서의 중성 지방 침착을 유발한 동물 모델에서 소포체(endoplasmic reticulum) 스트레스 마커인 PERK가 증가하였으나 인슐린 저항성과 비알코올성 지방간염에서 증가되는 것으로 잘 알려진 JNK와 NF-κβ 경로는 활성화되어 있지 않았다[38]. 더욱이 최근에는 오히려 이러한 중성 지방 지질 입자 형성이 다른 지방산 유래 대사물들의 지질독성으로 부터 간을 보호하기 위한 기전이라는 연구 결과들이 발표되고 있다[39,40].

지질중간대사체에는 유리 지방산, ceramide, diacylglycerol (DAG), lysophosphatidylcholine (LPC)가 있다. 유리 지방산은 일반적으로 생물학적으로 독성이 있으므로 대부분 혈중에서는 알부민과 결합하고, 세포 내에서는 fatty acid binding protein (FABP)과 결합된 형태로 존재한다. 포화 지방산은 toll-like receptor 4 (TLR4)를 활성화시켜 세포 사멸을 유발하며[41], 다른 연구에서는 TLR-4를 억제한 쥐 모델에서 지방간염이 호전되었다[42]. 또한 유리 지방산은 리소좀막을 불활성화시켜 cathepsin B를 유리하여 세포 사멸을 유발한다[43]. Ceramide는 acyl-CoA

로부터 생성되는 지방산 대사체로서 지방독성에 의한 세포 손상에 중요한 역할을 할 것이라고 생각되어 왔으나 췌도 세포에서는 ceramide 유발 세포 독성이 확인되었으나 다른 세포에서는 관찰되지 않았다[44]. 예를 들어 ceramide 합성 억제제는 palmitate 유도 간세포 사멸을 막을 수 없었으며[45], 포화 지방산 유도 소포체 스트레스 및 간세포 사멸은 ceramide와 무관하게 진행되는 것으로 밝혀져[46], ceramide와 간질환 사이의 관계 규명을 위해서는 추가적인 연구가 필요하다. DAG은 protein kinase C를 활성화시키는 리간드로 잘 알려져 있으며, 간의 지방 독성의 주요 기여 인자로 인식되어 왔다[47]. 실제 비알코올성 지방간질환 환자의 간 생검에서 DAG가 정상군에서 증가되어 있으나 지방간염이 있는 군과 없는 군 사이에 간 내 DAG 차이가 나지 않아 지방간염 발생에서 세포 손상에 실제 기여할 가능성은 낮은 것으로 생각된다[48]. 즉, DAG가 상승되어 있음이 지방산의 간으로의 유입이 증가를 시사하는 소견은 될 수 있으나 지방간염을 일으키는 직접적 원인이 될 수 있는지에 대해서는 논의가 필요하다[21].

4) 소포체 스트레스(ER stress)

지질중간대사체가 간 세포 손상 및 독성을 나타내는 대표적인 기전으로 소포체 스트레스와 산화 스트레스가 있다. 적절하게 구조가 변형되지 못한 단백질(unfolded protein)이 소포체에 축적이 되면 unfolded protein response (UPR)을 유발하여 IRE1, ATF6, PERK를 활성화시킨다. 이러한 반응을 통해 NF-κB, c-Jun N-terminal kinase, 산화 스트레스 경로가 활성 되며 이러한 경로들이 단순 지방증에서 지방간염으로의 진행에 기여하는 것으로 밝혀져 있다[10]. 간 특이적으로 PERK 경로를 제거하면 4개월 간의 고지방식이에도 불구하고 체중이 감소하고 간의 중성 지방 함량이 감소하였고[49], 반대로 고지방식이는 간 내 지방 함유량을 증가시키면서 동시에 PERK 하부 경로인 eIF2α를 증가시켜 소포체 스트레스가 비알코올성 지방간질환 발병을 매개함이 밝혀졌다[50]. 소포체 스트레스 외에 사립체 기능 부전, 산화 스트레스 및 염증 유발 경로 등이 지방산 중간체들에 의한 단순 지방증에서 지방간염으로의 진행에 관여하는 인자로 밝혀지고 있다.

결 론

현재까지 인슐린저항성이 비알코올성 지방간질환의 중요 병인으로 제시되었으나 간세포 손상에 대한 주요 기전은 명확하지 않다. 최근 지질독성의 개념이 제시되어 활발히 연구가 진행되어 지질 중간대사체들이 소포체 스트레스, 염증 반응 및 세포자멸사(apoptosis) 등의 지질독성을 유발하여 비알코올성 지방간염으로의 진행을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 하지만, 아직까지 지방간에 의한 간 손상에 대한 정확한 기전은 모르는 상태로 지방간질환의 이해와 치료를 위해서는 간 손상의 발생 기전에 대한 추가적 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. Science 2011;332:1519-23.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol 2012;107:811-26.
3. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:E462-8.
4. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009;13:511-31.
5. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology 2010;51:1820-32.
6. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113-21.
7. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44:865-73.
8. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:234-8.
9. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. Gut 2010;59:1410-5.
10. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology 2014;59:713-23.

11. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Prog Lipid Res 2009;48:1-26.
12. Menezes AL, Pereira MP, Buzelle SL, Dos Santos MP, de França SA, Baviera AM, Andrade CM, Garófalo MA, Kettelhut Ido C, Chaves VE, Kawashita NH. A low-protein, high-carbohydrate diet increases de novo fatty acid synthesis from glycerol and glycerokinase content in the liver of growing rats. Nutr Res 2013;33:494-502.
13. Laplante M, Sabatini DM. mTORC1 activates SREBP-1c and uncouples lipogenesis from gluconeogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:3281-2.
14. Ferré P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. Diabetes Obes Metab 2010;12 Suppl 2:83-92.
15. Foufelle F, Ferré P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. Biochem J 2002;366(Pt 2):377-91.
16. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. Biochimie 2005;87:81-6.
17. Iizuka K, Horikawa Y. ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. Endocr J 2008;55:617-24.
18. Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS. Adipose triglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. Diabetes 2006;55:148-57.
19. Zhai W, Xu C, Ling Y, Liu S, Deng J, Qi Y, Londos C, Xu G. Increased lipolysis in adipose tissues is associated with elevation of systemic free fatty acids and insulin resistance in perilipin null mice. Horm Metab Res 2010;42:247-53.
20. Choi SM, Tucker DF, Gross DN, Easton RM, DiPilato LM, Dean AS, Monks BR, Birnbaum MJ. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. Mol Cell Biol 2010;30:5009-20.
21. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology 2010;52:774-88.
22. Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. Diabetes 2007;56:16-23.
23. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. Immunol Lett 2007;112:61-7.
24. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science 2003;300:1140-2.
25. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. Diabetes 2006;55 Suppl 2:S9-S15.
26. Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. Biochimie 2005;87:99-109.
27. Schmitz-Peiffer C, Whitehead JP. IRS-1 regulation in health and disease. IUBMB Life 2003;55:367-74.
28. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol 2008;9:367-77.
29. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology 2012;142:711-725.e6.
30. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest 2003;112:91-100.
31. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. Drugs 2013;73:1-14.
32. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005;46:2347-55.
33. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest 2011;121:2111-7.
34. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 2000;11:362-8.
35. Enomoto N, Takei Y, Yamashima S, Ikejima K, Kitamura T, Sato N. Protective effect of pioglitazone against endotoxin-induced liver injury through prevention of Kupffer cell sensitization. Alcohol Clin Exp Res 2005;29(12 Suppl):216S-9S.
36. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998;114:842-5.
37. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis 2008;28:370-9.
38. Monetti M, Levin MC, Watt MJ, Sajan MP, Marmor S, Hubbard BK, Stevens RD, Bain JR, Newgard CB, Farese RV Sr, Hevener AL, Farese RV Jr. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. Cell Metab 2007;6:69-78.
39. Garbarino J, Sturley SL. Saturated with fat: new perspectives on lipotoxicity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:110-6.
40. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009;13:545-63.
41. Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor

signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol 2009;20:379-85.
42. Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Haub S, Bischoff SC, Bergheim I. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. Hepatology 2009;50:1094-104.
43. Li Z, Berk M, McIntyre TM, Gores GJ, Feldstein AE. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. Hepatology 2008;47:1495-503.
44. Novgorodov SA, Szulc ZM, Luberto C, Jones JA, Bielawski J, Bielawska A, Hannun YA, Obeid LM. Positively charged ceramide is a potent inducer of mitochondrial permeabilization. J Biol Chem 2005;280:16096-105.
45. Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291:E275-81.
46. Listenberger LL, Ory DS, Schaffer JE. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. J Biol Chem 2001;276:14890-5.
47. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 2008;118:2992-3002.
48. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, Sargeant C, Contos MJ, Sanyal AJ. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2007;46:1081-90.
49. Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. Cell Metab 2008;7:520-32.
50. Birkenfeld AL, Lee HY, Majumdar S, Jurczak MJ, Camporez JP, Jornayvaz FR, Frederick DW, Guigni B, Kahn M, Zhang D, Weismann D, Arafat AM, Pfeiffer AF, Lieske S, Oyadomari S, Ron D, Samuel VT, Shulman GI. Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha (eIF2alpha) endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. J Biol Chem 2011;286:36163-70.