

비만, 인슐린 저항성과 비알코올성 지방간의 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실
윤혜진, 이용호, 차봉수

Causal Relationship of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Obesity and Insulin Resistance

Hye-jin Yoon, Yong-ho Lee, Bong-Soo Cha

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

Abstract

Obesity has reached epidemic proportions in the world. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects around one-third of Western countries, with an incidence that continues to also increase in other parts of the world, especially in Asia. NAFLD is frequently associated with obesity, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia. Epidemiologic studies show that obesity and insulin resistance are the most prevalent risk factors for NAFLD, and insulin resistance is an essential requirement for the development of NAFLD. Hyperinsulinemia directly promotes fat accumulation in hepatocytes. In addition, the pathogenesis of hepatic steatosis is complex, with visceral fat, adipokines, and inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α all appearing to be involved to some extent. An alternative hypothesis is that excess triglycerides in the liver may cause insulin resistance. NAFLD can promote lipotoxicity and adipose tissue inflammation and can influence development of insulin resistance. Thus, insulin resistance should be taken into consideration to elucidate the pathogenesis of NAFLD. (J Korean Diabetes 2014;15:76-81)

Keywords: Obesity, Nonalcoholic fatty liver disease, Insulin resistance, Adipokines

서론

전 세계적으로 비만인구는 증가하는 추세이다[1]. 비알코올성 간질환은 서구 세계 인구의 1/3에서 이완되어 있으며 다른 지역에서도 발병률이 증가하고 있다[2]. 비알코올성 지방간은 간에 지방이 축적되는 흔한 질환이다. 이는 알코올성 지방간과 조직학적 소견은 동일하지만, 알코올 섭취의 병력이 없이도 발병하는 것이 특징이다. 비알코올성 지방간은 지방간염으로, 또 간의 섬유화 및 간경화로 발전할 수 있다[3]. 비만(\geq BMI가 25 kg/m²)인구에서 초음파 검진 시 39%에서 지방간이 진단 되었으며, 이 중에 41%는 이미 진단된 당뇨병 환자였고, 32%는 이상지질혈증이 동반되어 있었다는 보고가 있다[4] 여러 역학 연구를 통해, 비알코올성

지방간에서 보이는 간세포 내 지방세포의 이소성 축적이 인슐린 저항성과 밀접한 관련이 있다는 것이 밝혀졌다[5,6]. 비알코올성 간염 환자의 1/3에서 제2형 당뇨병이나 당불내성(glucose intolerance)이 보고된 바 있으며, 이러한 환자들에서는 고지혈증과 고중성지방혈증이 흔하게 동반된다[5,6]. 간초음파를 시행하였을 경우, 제2형 당뇨병 환자의 50~75%에서 간에 지방 축적이 관찰되었다. 이처럼 비알코올성 지방간은 제2형 당뇨병에서 흔하게 동반되는 병이다[7,8]. 비만과 인슐린 저항성은 비알코올성 지방간의 가장 흔한 일반적인 위험인자로 알려져 있으며, 최근 여러 연구를 통해 관련 병인을 규명하려는 노력이 이루어지고 있다. 본론에서는 지방간 형성에 있어서 인슐린 저항성과 비만의 역할에 대해 고찰하였고, 간의 지방변성이 인슐린 저항

성의 원인인지 또는 결과인지에 대한 증거들을 요약해 보았다.

본 론

1. 역학 연구에서의 비만, 인슐린 저항성과 비알코올성 지방간 간의 관계

비만과 제2형 당뇨병은 일반 인구에서 만성 간질환의 발생과 직접적으로 관련이 있는 대표적인 질환이다[9]. 2008년에서 2010년까지 한국 국민건강 영양조사를 통해 남자의 35%, 여자의 29%가 비만(\geq BMI가 25 kg/m²)에 해당하였으며[10], 2010년 자료에서는 남자의 25%, 여자의 24%가 임상적으로 인슐린 저항성 상태를 의미하는 대사증후군의 기준에 해당한다고 보고하였다[11]. 그리고 대사증후군 환자들을 대상으로 시행한 후향적인 분석에서 남자와 여자 모두에서 비만은 대사증후군의 위험인자로 통계적으로 의미 있는 상관관계를 나타내었다[11]. 전 세계적으로 비알코올성 간질환의 유병률은 10%~24%로 추정되며[12] 비만인구에서는 유병률이 57%~74%까지 증가한다[13]. 아시아에서 비알코올성 간질환의 유병률은 12~24%로 추정되며, 최근 10~15년간 중국과 일본 그리고 한국에서, 비만 인구와 비알코올성 간질환의 유병률은 두 배 이상으로 빠르게 증가하고 있다[14,15]. 한국 유전체 및 역학 연구에 등록된 2009년부터 2010년 사이의 환자들을 대상으로 시행한 연구에서, 비알코올성 간질환의 유병률은 22.3% (남자 29%, 여자 17.9%)였으며, 대사증후군의 유병률은 31.9% (남자 29.6%, 여자 33.6%)였다[11]. 다른 연구에서는, 비만과 비알코올성 간질환의 유무에 따라 군을 나누어, 비만과 비알코올성 간질환 그리고 중성지방이나 당불내성과 같은 대사증후군 진단 항목 간의 상관관계를 분석하였다. 비만 유무에 상관없이, 공복혈당, 중성지방, 기저 인슐린, HOMA-IR 수치가, 비알코올성 지방간이 있는 군에서 높게 측정되었다. 이는 남자와 여자 군에서 모두 같은 양상이었다[16]. 그리고 인슐린 저항성, 중성지방, 당불내성 등의 경우 비만 여부에 상관없이 비알코올성 지방간과 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다[17]. 비알코올성 간질환의 유무와 중증도에 따라서 제2형 당뇨병의 유병률을 살펴 보았을 때, 비알코올성 간질환이 없는 환자군의 Odd ratio는 1.0, 높은 섬유화 점수를 갖는 비알코올성 간질환 환자군은 4.97로 나타났다[16]. 이와 같이 비만 및 인슐린 저항성은 비알코올성 간질환과 역학적으로 유의한 양의 상관관계에 있음을 알 수 있다.

2. 비만 및 인슐린 저항성에 의한 간에서의 대사 변화 및 지방축적

간의 지방축적은 유리지방산과 글리세롤의 복합체인 중성지방의 축적과 제거의 불균형으로 인하여 일어나게 된다. 간으로 들어오는 중성지방과 유리 지방산의 증가가 있거나 간으로부터의 유리지방산과 중성지방의 배출이 감소할 때 간의 지방변성이 진행된다. 간의 지방변성에 관여하는 유리 지방산은 세가지 공급 경로가 있다. 혈중에서 순환하는 유리 지방산(59%)으로부터 대부분 공급되며, 간 내 지방 신생 합성(26%)과 식사(15%)를 통하여 일부 공급이 이루어진다[18]. 음식으로 섭취하는 지방은 장에서 중성지방이 풍부한 chylomicron으로 포함되어 전신순환으로 전달된다. 비만 환자에서는 마른 체형의 사람과 비교하여 식사를 통해 섭취하거나, 지방세포로부터 유리된 지방산, 그리고 간 내 지방 신생 합성이 증가함에 따라 간으로 유입되는 유리 지방산의 양이 많다고 보고된 바 있다[4]. 지방뿐만 아니라 탄수화물 섭취도 혈중 인슐린 수치를 올리고 인슐린 신호작용에 의한 인슐린 수용체 단백질의 활성을 높여서 acetyl-coenzyme A (CoA)에 의한 유리 지방산 합성을 촉진한다. 인슐린은 AKT2, LXR, 그리고 mTOR와 관련하여 신호 전달이 이루어지고, 이 신호는 전사인자인 sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c)을 자극한다. 이렇게 자극된 SREBP-1c는 지방생성(lipogenesis)을 촉매하는 효소를 상향 조절한다. 포도당 또한 전사효소인 carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP)을 활성화시켜서 지방생성을 촉진한다[19]. 다른 기전으로는, 고인슐린혈증은 간에서 Foxa2 전사인자를 불활성화시켜 중성지방 축적에 기여한다[20]. Foxa2는 간에서 지방산 산화를 촉진하는 역할을 하나 인슐린 작용 중에 발생하는 IRS1 또는 IRS2 신호전달 체계에 의해서 불활성화된다[20]. 유리지방산은 간으로의 유입도 있지만, 간에서 전신순환으로 유출도 이루어진다. 전신순환으로의 유리 지방산의 유출은 하루에 대략 100 g 정도가 되며 이중에서 20%가 간으로부터 축출되게 된다[21]. 공복상태에서 인슐린 수치의 감소는 지방세포에서 중성지방 가수분해 효소(ATGL)의 작용을 자극하는데, 이는 중성지방 가수분해의 첫 번째 단계이다[21]. 고인슐린혈증이 유발되면 이러한 지방세포의 가수분해 작용에 장애가 오게 되며, 간으로 유입되는 유리지방산에 비하여 간에서 배출되는 유리지방산의 양이 줄어들게 된다. 따라서, 인슐린 저항성이 발생하여 고인슐린혈증이 유발되면 이는 간의 지방변성을 촉진하게 된다.

3. 비만, 아디포넥틴(Adiponectin), 지방세포의 염증반응과 비알코올성 지방간

비알코올성 지방간의 병인에 있어 전반적인 비만이 비알코올성 지방간과 관계되는 것은 사실이지만, 이보다 더 중요한 것이 지방의 분포이다. 비알코올성 지방간에 있어서 과도한 복강 내 지방은 유리지방산의 공급원이 되어 비알코올성 지방간 발생과 인슐린 저항성의 발생에 중요한 역할을 한다[22,23]. 또한 마른 체형의 사람도 내장지방이 많은 경우에는 인슐린 감수성이 감소할 수 있다[23]. 복강 내 지방의 양은 간에 축적된 지방의 양과 양의 상관 관계를 보이지만, 인슐린 저항성에 있어서의 역할은 명확히 같다고 할 수 없다. 전반적으로 피하지방 및 복강 내 지방이 심각하게 부족한 사람에서도 심각한 인슐린 저항성과 간의 지방변성을 보였다는 보고가 있다[24]. 비 당뇨병 환자에서 비슷한 BMI를 가진 두 군에서 간의 지방량이 많은 군과 적은 군을 비교 하였을 때 간의 지방량이 많은 환자에서 인슐린 저항성 증가를 보였다[25]. 간의 지방변성은 복강 내 지방 축적과는 독립적으로 인슐린 저항성 증가와 관련이 있다고 밝혀져 있다[25]. 하지만, 간의 중성지방 축적과 관련된 유전자인 CGI-58변이 쥐 모델에서 심각한 간의 지방축적이 나타났음에도 불구하고, 비만이나 인슐린 저항성을 일으키지 않은 실험 보고가 있다[26]. 이렇게, 복강 내 지방 축적 및 비알코올성 간질환과 인슐린 저항성과의 명확한 관련성은 아직 밝혀지지 않았다. 복강내 지방축적 및 장기의 지방변성과 인슐린 저항성의 관계에서 아디포넥틴의 역할이 최근 여러 연구를 통해 밝혀지고 있다. 지방세포에서 분비되는 아디포넥틴은 복강 내 지방이 증가하면 수치가 감소한다. 아디포넥틴이 넉아웃 된 쥐(adiponectin KO mice) 모델 실험에서 고지방 식이를 시행한 경우에, 대조군에 비하여 심한 지방간염이 발생함이 보고되었다. 이 실험을 통해 아디포넥틴이 비알코올성 지방간의 진행을 막는데 중요한 역할을 한다는 사실을 유추할 수 있다[27]. 그리고, 아디포넥틴의 감소는 인슐린 저항성 증가와 관련이 있다[28]. Fibroblast growth factor 21은 포도당 그리고 지질의 항상성에 관여하는 대사성 호르몬으로, FGF21의 투여 시 아디포넥틴의 생산이 증가하며 혈당과 지질대사의 조절에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 하지만 아디포넥틴 넉아웃 쥐 모델에서는 대조군과 비교시, FGF21을 투여하여도 고혈당이나 고지질혈증, 인슐린 저항성에 변화가 없었다[29]. 아디포넥틴은 지방세포에서 분비하는 아디포카인(adipokine)의 일종으로 포도당의 사용을 증가시키고 유리 지방산 산화를 촉진하며 및 간에서 AMP 활성화와 단백을 활성화 시킨다

[30]. 또한, 지방세포에서 분비되는 염증성 사이토카인 IL-6 와 TNF- α 가 비만 상태에서는 증가하며, 비알코올성 지방간에서는 과 발현 되는 것이 실험을 통해 확인되었다[31]. 따라서, 비만에 의한 복강 내 지방 축적이거나 간의 지방변성, 그리고 인슐린 저항성과의 관계를 고찰할 때에는 아디포넥틴(adiponectin) 및 지방 세포에서 분비하는 염증성 사이토카인들에 대한 작용을 함께 고려해야 한다.

4. 지방간은 인슐린 저항성의 원인인가 아니면 결과인가?

중요한 해결되지 않은 과제중의 하나가 비알코올성 지방간이 인슐린 저항성의 결과 인지 또는 원인 인지에 대한 의문이다. 위에서 언급 하였듯이, 말초 인슐린 저항성은 지방분해(lipolysis)를 억제하여 간으로 유리 지방산의 전달을 늘리고, 고인슐린혈증은 SREBP-1C를 통한 지방생성을 자극하는 기전으로 간의 지방변성에 기여 할 수 있다. 전이성 인슐린 분비 증양(인슐린종)과 췌도 이식을 받은 사람들에서 인슐린종으로 둘러 쌓인 간세포가 중성지방으로 채워지는 변화를 볼 때 이는 인슐린이 직접적으로 간세포의 지방 축적에 관여한다는 증거를 제공한다[32]. 인슐린 작용에 관여하는 AKT2 유전자 돌연변이 환자에서 인슐린 저항성이 지방간을 야기한다는 근거를 확인 할 수 있다[33]. 이러한 환자들은 인슐린 대하여 지방합성 능력은 보존되는 반면에 포도당 조절 역할에는 저항성이 있는 것이 밝혀져 있다. 이러한 인슐린 저항성 중에서도 간에서의 인슐린 저항성이 간의 지방변성 및 이상지질혈증의 발생에 핵심적인 역할을 하는 것으로 보고 있다[34]. 골격근에서 인슐린 수용체를 제거한 쥐 모델의 경우와 간의 인슐린 수용체를 제거한 모델을 비교 하였을 때 간에서의 인슐린 저항성이 유의하게 간의 지방변성 및 말초 인슐린 저항성 악화에 관여하는 것으로 확인되었다[35]. 이렇게 인슐린 저항성은 비알코올성 지방간의 발생에 원인으로 작용한다. 이에 대응하는 가설로서, 간의 지방변성이 인슐린 저항성을 촉진한다는 의견이 있다. 위에서도 언급 하였듯이, 간의 지방변성과 인슐린 저항성이 함께 발생한 사례들은 과도한 간의 중성 지방이 인슐린 저항성을 유발한다는 가설을 지지해준다. Fetuin-A는 간에서 주로 발현하는 단백질로 인슐린 수용체 억제제로 알려져 있다[36]. 또한 fetuin-A는 단백질에서 사이토카인(cytokine) 발현을 억제하고, 지방세포에서도 아디포넥틴 분비를 억제한다[37]. 순환하는 fetuin-A수치는 간의 지방량과 비례하며[38], 이는 인슐린 민감성과의 상관관계를 갖는다[37]. 비알코올성 지방간에서 fetuin-A 수치의 증가는 아디포넥틴 감소 및 인슐린

민감성 감소와 관련되며, 이는 간의 지방변성이 인슐린 저항성의 발생에 기여한다는 가설에 부합한다. 하지만, 위에서도 언급 하였듯이, 지방간의 정도와 인슐린 저항성의 정도가 꼭 비례하지는 않는다. 이러한 불일치는 lipotoxicity로 일부 설명할 수 있다. 지질이 가장 독성이 약한 상태인 중성지방의 형태로 간에 저장되었다가, 보상적인 기전을 초과하게 되면 유리 지방산들이 세포손상 및 대사적 불균형을 유발한다는 것이다[39]. 하지만 위에서 언급하였던 CGI-58변이 쥐 모델의 경우 매우 심각한 지방간 형성에도 불구하고 인슐린 민감성은 유지 되었다[26]. 간의 지방변성이 있더라도, 유리 지방산의 생산 및 이용 또는 산화 과정에 문제가 있거나, 사이토카인 신호 전달 체계에 결함이 있는 경우, 또는 choline생성에 결함이 있는 쥐에서는 인슐린 민감성이 정상이거나 호전되는 양상을 보였다[40,41]. 사람에서의 자연적으로 발생한 돌연변이에 대한 연구가 이러한 인슐린 저항성과 비알코올성 지방간과의 인과관계를 풀어어나가는데 도움이 되기도 한다. APOB에 비활성화된 변이가 있는 경우에 간의 중성지방은 증가하지만 여전히 정상 인슐린 감수성을 보이는 특징을 보였다[42]. 상염색체 열성 유전의 ATGL 또는 CGI58의 변이를 보이는 환자에서도 심각한 간의 지방변성은 있었지만, 인슐린 저항성은 관찰되지 않았다[43]. PNPLA3의 유전적 변이의 경우도, 간의 지방변성과는 관련되지만, 인슐린 저항성과는 관련되지 않는다는 보고가 있다[44]. 이러한 연구들을 근거로, 간의 지방변성과 인슐린 저항성간의 관계에서 간의 지방변성이 인슐린 저항성의 원인이라고 단정짓기에는 아직까지 증거가 충분치 않다. 하지만 단순히 간의 지방 변성이 있는 상태를 넘어서, 간이나 지방 조직에서 지방세포의 염증반응으로 인하여 염증성 대식세포가 지방세포에 침착하거나 염증 유도과 관련된 사이토카인이 생성되는 경우, 인슐린 저항성을 촉진시킬 수 있다[45].

결 론

비만은 세가지 경로를 통하여 간으로의 유리 지방산 유입을 증가시킨다. 인슐린 저항성으로 인하여 발생하는 고인슐린혈증은 AKT2, LXR, mTOR, SREBP-1c 그리고 ChREBP와 같은 전사인자를 자극하여 간에서의 지방축적을 진행시키고, Foxa2를 불활성화 시켜 간에서 지방산 산화를 억제한다. 인슐린 저항성을 호전시키는 경구 혈당 강하제인 thiazolidinedione이나 metformin이 지방간 치료에 효과적이라는 사실 또한 인슐린 저항성과 비알코올성 지방간 사이에 밀접한 관계가 있음을 시사한다. 복강 내 및 간의 과도한 지방축

적은 지방세포에서 분비하는 아디포넥틴의 분비를 감소시키고, 염증성 사이토카인의 분비를 증가시킨다. 아디포넥틴의 감소 및 사이토카인의 증가는 인슐린 저항성 유도 및 간 내 지방 축적을 증가시킬 뿐만 아니라, 지방간에서 지방간염으로의 진행을 촉진한다. 하지만, 여러 가지 유전적 변이에 대한 연구들을 근거로, 간의 지방변성이 인슐린 저항성의 원인이라고 단정 짓기에는 증거가 충분하지 않은 면이 있다. 간의 지방변성에 의한 인슐린 저항성 유발 기전을 이해하는데 있어서, 지방세포의 염증 및 간이나 지방세포에서 분비되는 염증성 사이토카인의 역할이 함께 고려되어야 한다. 비만환자나 당뇨병 환자에서 발생한 비알코올성 간질환의 이해 및 치료에 있어서 인슐린 저항성을 함께 고려하는 것이 중요하겠다.

참고문헌

1. Fitzgerald KR. Review of article: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 by Katherine M. Flegal, PhD; Margaret D. Carroll, MSPH; Brian K. Kit, MD; Cynthia L. Ogden, PhD (JAMA 2012;307:491-7). J Vasc Nurs 2013;31:131-2.
2. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. Hepatol Int 2013;7(Suppl 2):771-781.
3. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. Hepatology 1995;22:1714-9.
4. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Lu YS, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1825-32.
5. Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. Lipids 2001;36:1117-24.
6. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91-100.
7. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? Clin Nutr 1999;18:353-8.
8. Akbar DH, Kawther AH. Nonalcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: prevalence and general characteristics. Diabetes Care 2003;26:3351-2.
9. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol 2014;13:166-78.

10. Lee YH, Lee SG, Lee MH, Kim JH, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. Serum cholesterol concentration and prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2010: Beyond the Tip of the Iceberg. *J Am Heart Assoc* 2014;3:446.
11. Park E, Kim J. Gender- and Age-Specific Prevalence of Metabolic Syndrome Among Korean Adults: Analysis of the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Nurs* 2014 Apr 1 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1097/JCN.0000000000000142>.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
13. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefèbvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-6.
14. Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A; Asia-Pacific Working Party for NAFLD. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:794-800.
15. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J; InterASIA Collaborative Group. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398-405.
16. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861-8.
17. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1852-8.
18. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-51.
19. Uyeda K, Repa JJ. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab* 2006;4:107-10.
20. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 2004;432:1027-32.
21. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, Lass A, Neuberger G, Eisenhaber F, Hermetter A, Zechner R. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004;306:1383-6.
22. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S74-9.
23. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002;51:1005-15.
24. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-34.
25. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3023-8.
26. Brown JM, Betters JL, Lord C, Ma Y, Han X, Yang K, Alger HM, Melchior J, Sawyer J, Shah R, Wilson MD, Liu X, Graham MJ, Lee R, Crooke R, Shulman GI, Xue B, Shi H, Yu L. CGI-58 knockdown in mice causes hepatic steatosis but prevents diet-induced obesity and glucose intolerance. *J Lipid Res* 2010;51:3306-15.
27. Asano T, Watanabe K, Kubota N, Gunji T, Omata M, Kadowaki T, Ohnishi S. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1669-76.
28. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
29. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein SR, Xu A, Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* 2013;17:779-89.
30. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
31. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-51.
32. Bhargava R, Senior PA, Ackerman TE, Ryan EA, Paty BW, Lakey JR, Shapiro AM. Prevalence of hepatic steatosis after islet transplantation and its relation to graft function. *Diabetes* 2004;53:1311-7.
33. Semple RK, Sleight A, Murgatroyd PR, Adams CA,

- Bluck L, Jackson S, Vottero A, Kanabar D, Charlton-Menys V, Durrington P, Soos MA, Carpenter TA, Lomas DJ, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S, Savage DB. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119:315-22.
34. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, Shulman GI. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345-53.
35. Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 2006;68:123-58.
36. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51:2450-8.
37. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, Cauley JA, Harris TB, Cummings SR, Shlipak MG; Health ABC Study. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 2008;300:182-8.
38. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29:853-7.
39. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
40. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, Dziura J, Lifton RP, Shulman GI. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-9.
41. Kozlitina J, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Dissociation between APOC3 variants, hepatic triglyceride content and insulin resistance. *Hepatology* 2011;53:467-74.
42. Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, Schonfeld G. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 2004;45:941-7.
43. Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic determinants of hepatic steatosis in man. *J Lipid Res* 2011;52:593-617.
44. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.
45. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Syed I, Aryal P, Kahn BB. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance. *Cell Metab* 2014;19:512-26.