비알코올성 지방간염의 병태생리와 치료

Pathogenesis and Management of Non-alcoholic Steatohepatitis

박 상 훈 · 박 충 기
한림의대 성심병원 소화기내과
경기 안양시 동안구 평촌동 896
Sang Hoon Park, M.D. · Choong Kee Park, M.D.
Department of Internal Medicine
Hallym University College of Medicine, Sacred Heart Hospital
E-mail : sanghoon@hallym.or.kr · ckp@hallym.or.kr

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been characterized by a wide spectrum of liver damage that spans from steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cryptogenic liver cirrhosis and even to hepatocellular carcinoma. During the last few years, investigation has focused on the group of NASH, a relatively aggressive form of liver disease. One of the main reasons for the explosion of information on NASH provided by clinical and basic science studies is that its risk factors, such as obesity, type II diabetes mellitus, and dyslipidemia, are those of the most prevalent morbidities in the general population. Recently, obesity and type II diabetes mellitus have reached epidemic proportions in Korea. The pathogenesis of NASH is multifactorial. Insulin resistance and increased fatty acid may be important factors in the accumulation of hepatocellular fat, whereas oxidant stress, lipid peroxidation, mitochondrial dysfunction, and adenosine triphosphate (ATP) depletion may be important causes of hepatocellular injury in the steatotic liver. Because not all steatotic livers progress to NASH, some other environmental factors or combined genetic factors are thought to be required for progression to NASH and fibrosis. Life style modification continues to be the cornerstone of therapy. Exercise and diet may be effective means of improving insulin sensitivity. Some insulin-sensitizing agents and antioxidants have shown to be promising. Despite recent gains in the understanding of this disease entity, a number of unresolved issues related to its natural history, pathogenesis and treatment remain to be elucidated.

Keywords : **NASH; Insulin resistance; Oxidative stress; Management**
핵 심 용 어 : 비알코올성 지방간염; 인슐린 저항성; 산화 스트레스; 치료

서 론

비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, 이하 지방간 질환)은 비만, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등이 포함되는 대사 증후군(metabolic syndrome)에서 나타나는 간질환으로 비교적 예후가 좋은 단순 지방증, 진행된 형태의 비알코올성 지방간염, 간경변증, 간부전, 간세포암을 모두 포함한다. 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH, 이하 지방간염)은 1980년 병리학자인 Ludwig 등이 술을 거의 마시지 않는 환자에서 알코올성 간염과 같은 간 조직소견을 보이는 질환을 "비알코올성 지방간염"으로 임시로 명명한 것이 지금까지 사용되고 있다(1). 그러나 최근에는 단순히 술을 마시지 않는 것이 질환의 중요한 요소가

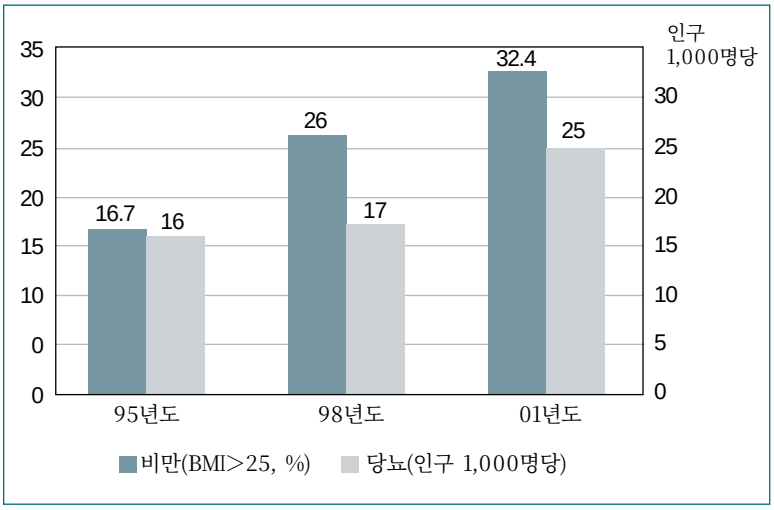
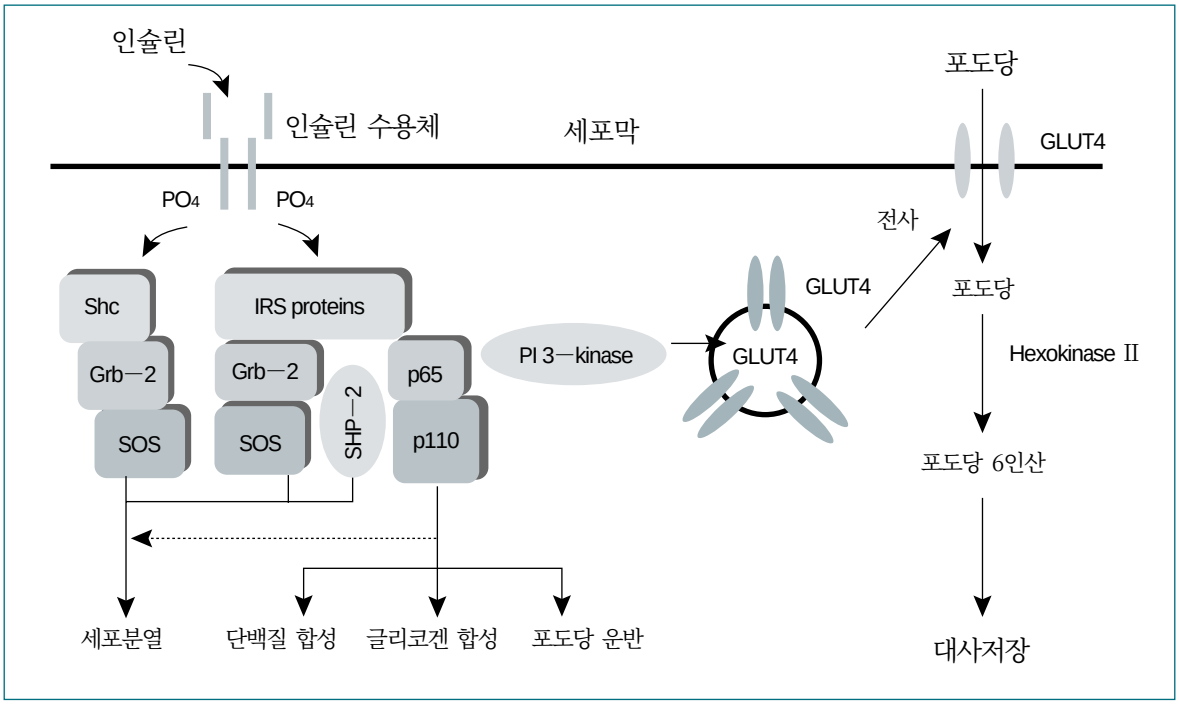


그림 1. 국민건강영양조사(보건복지부)

아니고, 대사 증후군이 비알코올성 지방간염의 기저 질환으로 명백히 밝혀져 '대사 증후군 지방간염(metabolic syndrome steatohepatitis, MSSH or MESH)'으로 불러야 한다는 주장이 제기되고 있다(2, 3). 최근 지방간염에 대한 연구가 활발해진 이유는 서구 선진국에서 기저 질환인 비만, 제2형 당뇨, 고지혈증의 유병률이 증가하면서 지방간염이 점차 증가되어 만성 간질환(간경변증, 간세포암을 포함)의 원인으로 지방간염이 차지하는 비중이 점차 높아지기 때문이다. 미국, 핀란드 등 질병통계가 비교적 양호한 서구에서는 지방간 질환이 전 국민의 20~30%, 지방간염이 대략 2~3%로 생각된다(4, 5). 한국의 경우 2001년 보건복지부에서 시행한 국민건강영양조사에 따르면 체질량지수(body mass index, BMI, kg/m^2)가 25 이상의 비만인 사람의 비율이 1995년 남자 16.7%, 여자 11.0%였으나, 2001년에는 남자 32.4%, 여자 29.4%로 짧은 기간에 비만 인구가 급격히 증가하고, 당뇨병의 유병률도 증가하고 있다(그림 1). 따라서 한국에서도 지방간염의 유병률은 지속적으로 증가할 것으로 생각된다.

지방간염의 진단은 1주에 140gm (소주 2병) 이하의 알코올을 섭취하는 사람으로 간염바이러스 표지자, 자가면역성 간염, 윌슨병, 헤모크로마토시스 등의 알려진 간질환 검사에서 모두 음성이면서 간조직 검사에서 특징적인 소견(지방증, 간세포의 풍선양 변화, 간소엽의 염증 등)을 보이는 경우 진단할 수 있다. 환자의 증상이나 신체검사에서는 비만과 관련된 소견이나 경미한 간종대를 제외하면 특이한 소견은 없다. 혈액검사에서 경미한 간기능 이상소견(ALT, AST, GGT, Alkaline phosphatase)을 보일 수 있으며, 대사 증후군과 관련되어 고혈당이나 고지혈증 등이 나타날 수 있다. 현재까지 지방간염의 진단에서 방사선 검사(초음파, CT, MRI)의 역할은 지방증의 유무와 정도를 알 수는 있으나 단순 지방증과 지방간염의 감별진단에는 도움이 되지 않는다(6). 따라서 지방간염의 진단에 간조직 검사는 꼭 필요하며, 조직 검사 소견에 따라 심한 섬유화나 간경변증으로 진행할 것인지를 간접적으로 알 수 있다(7). 그러나 모든 비알코올성 지방간 질환 환자를 대상으로 지방간염을 확인하기 위해 침습적인 간조직 검사를 시행해야 하는가에 대해서는 결론이 내려져 있지 않다. 또한 부분적인, 소량의 간조직 소견이 간 전체의 조직 소견을 의미하는지 정확치 않은 실정이다(8, 9). 따라서 앞으로 지방간염의 진단에서 조직검사를 대신할 수 있는 비침습적인 검사법이 개발되어야 할 것으로 생각된다.

단순 지방증과 지방간염의 감별이 중요한 이유는 조직검사 당시 단순 지방증은 심한 섬유화나 간경변증으로 진



Fatty acids impair the tyrosine phosphorylation of IRS−1. Tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrates is a general mechanism of insulin action. Deactivating insulin receptor substrates such as IRS−1, leading to insulin resistance.

그림 2. 인슐린 신호전달 경로

행하지 않지만, 지방간염은 5년 이상 추적하면 15%에서 간경변증으로 진행한다는 연구가 있었다(10, 11). 또한 최근 원인미상 간경변증의 약 30~50%가 지방간염에 의해 발생된다는 보고가 있었다(12). 그러나 섬유화가 진행되면서 간경변증이 되면, 지방간염의 진단에 필요한 조직병리소견이 소실되어" burned−out "(병을 일으키고 원인이 사라지는) 간경변증이 된다(13~15). 따라서 지방간염으로 진단받고 장기적으로 추적관찰된 환자에서 간경변증이 발생하였을 경우에는 인과관계를 정확히 알 수 있으나, 후향적 연구로는 정확한 이환율을 알 수 없는 실정이다.

지방간염이 간경변증을 거쳐 간세포암을 일으킬 수 있는가? 원인미상 간세포암 발생에 당뇨병이나 비만이 독립적인 위험인자일 것으로 추정되는 연구가 있었고, 원인미상 간세포암 환자에서 대조군에 비해 지방간염의 임상소견인 당뇨병, 비만, 고지혈증, 인슐린 저항성의 증가 등의 유병률이 유의하게 높았다(15~18). 미국의 한 지역에서는 전체 간세포암의 29%가 원인미상이었고, 이 중 지방간염을 포함한 지방간 질환이 차지하는 비율이 약 50%였다(19). 국내에서도 비만, 당뇨병의 증가와 함께 원인미상 간세포암이 증가한다는 보고가 있었다(20). 따라서 현재까지의 연구를 종합하면 지방간염과 동반된 비만, 인슐린 저항성 등이 직접적인 원인으로 혹은 지방간염이 간경변증으로 진행되어 간세포암이 될 것으로 생각된다. 지방간염 환자의 예후는 동반 질환과 관련이 많으며 5년, 10년 생존율이 각각 67%, 59%로 알려져 있다(21).

지금까지 지방간염의 정의, 역학, 예후 등을 알아보았

표 1. 유리 지방산의 간독성 작용기전

Membrane disruption(detergent effect) at very high concentrations
Inhibition of Na^+/K^+ ATPase
Inhibition of glycolysis
Uncoupling of mitochondrial β-oxidation
Overall disruption of mitochondrial function(dicarboxylic fatty acids)
Protein kinase C activation
Dysregulation of intracellular Ca^{++} homeostasis
Sustained PPAR αactivation
Promiscuous nuclear receptor activation(e.g., THR, SSHR, Fos/Jun)
Genotoxicity of lipid-peroxidation-derived reactive aldehydes
Formation of toxic fatty acid ethyl esters
MAP kinase activation?

THR: thyroid hormone receptor
SSHR: sex steroid hormone receptor
MAP: mitogen-activated protein

다. 아래에서는 비교적 자세하게 지방간염의 병태생리를 알아보고 최근까지 알려져 있는 치료에 대해 살펴보고자 한다.

병 태 생 리

1. 인슐린 저항성

인슐린 저항성은 지방간염을 포함한 지방간 질환의 발병기전에 가장 중요한 역할을 한다. 먼저 비만이나 과도한 탄수화물의 섭취로 증가된 유리 지방산이 인슐린 작용에 직접 연관되는 인슐린 수용체 기질-1(insulin receptor substrate 1, ISR-1)의 티로신 인산화를 방해하여 인슐린 수용체 기질의 불활성화를 유도하고, 증가된 지방산은 근육이나 지방에서 일어나는 포도당 수용체(glucose transporter protein, GLUT4)의 세포 표면으로의 이동을 억제하여 인슐린 저항성을 일으킨다(그림 2)(22~24). 주로 지방조직에서 생산된 염증성 시토카인(cytokine)의 일종인 TNF-α(tumor necrosis factor α)는 인슐린 수용체 기질-1의 기능을 저하시켜 인슐린 저항성을 증가시킨다(25). 지방세포에서 분비되어 당과 에너지 대사 조절에 관여하는 물질의 일종인 렙틴의 결핍이나 혹은 렙틴 저항성이 있는 상태에서는 간에서 미토콘드리아의 β산화를 억제하여 간내 지방의 침착을 유발하여 인슐린 저항성을 증가시킨다(26).

2. 지질 과산화와 산화 스트레스 (Lipid Peroxidation and Oxidative Stress)

산화 스트레스는 지방간염에서 간세포 손상의 주된 기전으로 잘 알려져 있다. 유리 지방산이 간세포에 들어오면 산화작용은 미토콘드리아, 과산화소체(peroxisome), 미세소체(microsome)에서 일어난다(27). 지방산의 유입이 과다하면 미토콘드리아의 β산화 반응이 포화되고, 과산화소체에서 β산화 반응이 일어나면서 활성화된 산소유리기(reactive oxygen species, ROS)가 증가하고, 증가된 산소유리기는 간세포막을 손상시킨다. 미소체 효소의 하나인 시토크롬 P450 2E1(CYP2E1)이 지방산이나 케톤을 분해하는 과정에서도 산소유리기가 발생되고 이러한 지질 과산화 과정에서 생성된 최종산물이 다시 산화 스트레스를 일으키는 악순환이 되풀이 된다(28). 또한 지질 과산화의 최종 산물들은 염증을 유발시키고, 염증성 시토카인의 분비를 유도하여 간 섬유화를 촉진한다.

그 외에 산화 스트레스를 일으키는 원인으로 간내 철분의 증가 등이 있다(29).

3. 유리 지방산과 간 손상

증가된 유리 지방산은 위에서 언급한 대로 근육, 지방조직에서 인슐린 저항성을 일으키는 원인이면서 직접적인 간 손상을 일으키는 원인이 된다. 간내 지방산이 과도하게 유입되면 각종 독성물질로부터 간을 보호하는 여러 작용이 손상되어 간세포가 손상된다(표 1)(3). 그러나 간

세포 내로 유입되는 유리 지방산의 정확한 양을 측정하는 일이 어려워 엄밀한 인과관계를 알기는 어렵다.

4. VLDL(Very Low-Density Lipoprotein)과 간내 지방의 방출

간내로 유입된 혹은 간에서 생성된 유리 지방산의 대부분은 중성지방(triglyceride)으로 전환되어 VLDL 형태로 간세포 밖으로 배출된다. 따라서 간내로 유입되거나 생성된 과도한 유리 지방산의 분비를 책임지는 VLDL의 기능이 소실되거나 부실하면, 간내 중성지방이 과도하게 침착된다. VLDL을 구성하는 중요한 아포지방단백(apolipoprotein)으로 apoB100이 있다(30). 이러한 apoB100을 만드는 *APOB* 유전자의 결함은 VLDL의 감소를 초래하여 지방간을 만든다. 또 다른 아포지방단백인 apoE는 VLDL-apoB의 분비에 관여하며 역시 *APOE* 유전자의 이상은 간내 중성지방을 침착시켜 지방간을 만든다(31, 32). 새로 만들어진 apoB100이 세포질세망(endoplasmic reticulum) 안으로 들어오면 중성지방과 잘 결합할 수 있도록 도와주는 MTP(microsomal triglyceride transfer protein)의 결함도 지방간염이나 간경변증을 일으킬 수 있다(33, 34). 또한, 인슐린 신호전달과정의 하나인 포스파티딜이노시톨키나제(phosphatidylinositol-3, PI-3 kinase)의 활성화는 VLDL의 분해를 촉진하여 간내 지방 방출을 억제한다(그림 2). 따라서 고인슐린혈증이 지방간 질환을 일으키는 원인이 될 수 있는 것이다.

5. 미토콘드리아와 에너지 대사의 장애

미토콘드리아는 세포 내 에너지인 ATP(adenosine triphosphate)를 만드는 기관이다. 이러한 ATP는 세포 생존에 꼭 필요하다. 따라서 간세포에 ATP의 감소는 간세포 손상을 초래한다. 지방간염 환자에서는 이러한 ATP의 감소와 함께 감소된 ATP의 회복이 정상인에 비해 매우 느린 것으로 알려져 있다(35). 또한 미토콘드리아에서 ATP를 만들 때 같은 산소로 적은 ATP만을 만드는 연계분리(uncoupling, uncoupling of oxidative phosphorylation)가 일어난다. 여기에 관여하는 대표적인 물질이 연계분리단백(uncoupling protein, UCP-2)이다. 지방간염이 있는 동물 모델에서는 연계분리단백이 증가되어 있다(36). 그러나 아직도 연계분리단백이 간 손상과 직접적인 관련이 있는가는 추후 연구가 필요하다. 지방간염 환자에서 나타나는 미세한 미토콘드리아의 손상은 미토콘드리아 DNA의 변이나 손상을 초래하여 세포의 사멸이나 괴사를 일으킨다.

6. 시토카인과 아디포카인

지질 과산화의 최종산물에 의해 분비된 염증성 시토카인은 TNF-α, 인터루킨-6, TGF-β등이 있다. 이 중 가장 중요한 역할을 하는 것은 TNF-α로 인슐린 저항성을 지속시키며, 만성 염증과 섬유화에 관여한다. 최근에 지방간염에서 심한 섬유화로 빠르게 진행하는 환자에서 TNF-αpromoter 부위에 특정 유전자의 다형성(polymorphism)이 있다는 보고가 있어 간 손상의 감수성(susceptibility)에 유전적인 영향이 있을 것으로 생각된다(37, 38). 아디포카인(adipokine)은 당의 항상성 유지와 에너지 대사에 관여하는 호르몬으로 렙틴, 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin)이 있다. 이 중 렙틴은 주로 지방세포에서 생성되며 미토콘드리아의 β산화와 중성지방의 생산을 조절하여 체지방을 조절한다. 렙틴의 결핍은 β산화를 감소시켜 간내 지방을 침착시킨다(26). 최근 실험동물 모델에서 렙틴이 간 섬유화로 진행하는 데 꼭 필요한 물질로 밝혀져, 렙틴이 간 섬유화와 연관되었

을 가능성이 있다(39, 40). 그러나 사람에서는 혈중 렙틴의 농도보다는 렙틴의 말초 저항성에 관련이 많은 것으로 생각된다(41, 42). 아디포넥틴은 TNF-α와 구조적으로 매우 유사하나 작용은 정반대로 인슐린 감수성을 증가시키고, 간에서 당의 생산을 감소시키며 고지혈증을 개선하는 역할을 한다(43, 44). 레지스틴은 인슐린과 반대 작용을 하는 것으로 생각되나 정확한 연관성은 밝혀져 있지 않다(45, 46).

치 료

지방간염의 치료에 효과가 입증된 약물이나 치료법은 아직 없다. 따라서 지방간염을 일으키는 기저 질환(대사증후군)의 치료가 중요할 것으로 생각된다. 먼저 운동, 식이요법, 체중감량 등 생활습관의 변화가 필요하고, 그 외에 당뇨 및 인슐린 저항성 치료, 고지혈증 치료, 산화스트레스의 예방 및 치료, 기타 간 보호 약제 등을 사용할 수 있다.

1. 생활습관의 변화(Life Style Modification)

체중은 6개월에 10% 감량을 목표로 설정한다. 식이요법으로는 비중이 적은 음식은 가급적 삼가고 경도 비만(체질량지수 25~29.9 사이)의 경우 매일 500kcal를, 중등도 비만(30~34.5 사이)에는 500~1,000kcal의 음식섭취를 줄여 체중을 1주에 0.5kg 정도 감량한다(47). 운동요법은 중간 강도의 운동을 주 3회 이상, 1회에 60~90분 정도를 권장한다. 식이나 운동요법으로 한계가 있는 환자나 고도 비만인 경우는 약물요법으로 지질분해효소 억제제인 orlistat 등을 2년 이상 사용한다(48, 49). 그 외 비만 수술 요법(bariatric surgery)으로 위 우회술(gastric bypass)이나 흡수 방해술(malabsorptive procedure) 등을 시행할 수 있다(50).

2. 당뇨 및 인슐린 저항성 개선 약물

제2형 당뇨병 치료제는 모두 효과가 있을 것으로 생각된다. 이 중 인슐린과 sulfonylurea는 작용기전에서 인슐린 분비와 관련되므로 효과가 적고, metformin이나 thiazolidinedione(rosiglitazone, pioglitazone 등)은 간 내에서 당 생성을 억제하고 인슐린 감수성을 개선시켜 효과가 좋은 것으로 알려져 있다(51). Thiazolidinedione은 핵전사인자(nuclear transcription factor)의 일종인 PPAR γ(peroxisome proliferator activated receptor γ)를 활성화시키는 약제로 포도당 수용체(GLUT4)를 증가시켜 근육에서 당의 흡수를 촉진하고, 지방세포의 분화를 촉진하며, 지방의 분산을 조절하여 중심 비만(central obesity)을 감소시킨다(52, 53). 따라서 thiazolidinedione은 체중의 변화 없이 인슐린 저항성을 감소시키고 간내 지방 침착을 감소시켜 지방간염의 치료에 효과가 있는 것으로 생각된다. 최근 6개월에서 1년 정도 장기간 사용한 연구에서 인슐린 감수성을 증가시켜 ALT 수치를 호전시키고, 간내 지방침착이 감소한 것으로 보고된 바 있다(54, 55). Metformin은 biguanide 약물로 간과 근육에서 인슐린 감수성을 증가시켜 간 내에서 당 생성을 억제하고 근육 내로 당 흡수를 촉진한다(51, 56). 그 외에 α-glucosidase inhibitor인 acarbose는 탄수화물의 소화, 흡수를 느리게 하여 체내 인슐린 이용을 도와 지방간염 치료에 이용될 수 있다(57).

3. 항산화제 및 간세포 보호제

지방간염 발생기전의 하나인 산화 스트레스의 감소를 위해 항산화제 사용이 연구되어 왔다. 비타민 E는 가장 많이 연구되어 있고, 어느 정도 효과가 있을 것으로 생각

된다(58). Betaine, N-acetylcysteine, S-adenosylmethionine(SAM) 등은 간 내에 자연적으로 존재하는 항산화물인 글루타치온의 전구물질로 치료에 사용될 수 있다(59, 60). Silymarin이나 histamin은 간접적인 항산화 작용이 있을 것으로 생각되나 더 많은 연구가 필요하다(61). 간세포 보호제로 흔히 사용되는 UDCA(ursodeoxycholic acid)는 여러가지 기전으로 지방간염에 도움이 될 것으로 생각되었으나, 최근 다기관 전향적인 연구에서 효과가 없다는 보고가 있었다(62).

4. 고지혈증의 치료 약물

Fibrate은 PPAR α수용체를 통하여 지단백을 조절하고 미토콘드리아 β산화를 증가시켜 효과가 있을 것으로 생각된다(63). Gemfibrozil 사용은 ALT의 호전을 보였으나 간조직 소견은 호전되지 않았다(64). HMG-CoA reductase inhibitor인 atorvastatin은 소규모 연구에서 ALT 및 간조직 소견 모두 호전되었다고 보고되었다(65). 그러나 statin 약물이 근육에서 미토콘드리아에 손상을 준다는 보고가 있어 단순히 지방간 질환 치료에 사용하기에는 적합하지 않은 것으로 생각된다(66).

결 론

지방간염은 인슐린 저항성과 증가된 유리 지방산에 의해 간내 지방 침착이 시작되고 여기에 산화 스트레스 및 지질 과산화가 유도되어 염증과 섬유화가 진행된다. 그러나 산화 스트레스 및 지질 과산화만으로 모든 것을 설명하기에는 부족하며, 알코올성 간염, 간경변처럼 유전적인 요인이 관여할 것으로 생각된다. 지방간염의 치료는 비만, 당뇨 등의 기저 질환 치료와 함께 인슐린 저항성을 개선시키는 약제가 사용될 수 있으며, 항산화제의 장기간 투여도 고려할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434 - 8
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis 2004; 24: 3 - 20
3. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37: 1202 - 19
4. Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 733 - 47
5. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Rizzetto R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37: 917 - 23
6. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Sheridan MJ, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745 - 50
7. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Moreno-Otero R, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. J Hepatol 2000; 33: 716 - 24
8. Talwalkar JA. Motion-all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments for the motion. Can J Gastroenterol 2002; 16: 718 - 21
9. Laurin J. Motion-all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments against the motion. Can J Gastroenterol 2002; 16: 722 - 6
10. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol 1989; 20: 594 - 8
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri

BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103 - 9

12. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664 - 9
13. Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 127 - 30
14. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Boparai M, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transpl 2001; 7: 797 - 801
15. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Rizzetto M, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002; 123: 134 - 40
16. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127 (Suppl 1): S97 - 103
17. Ong JP, Younossi ZM. Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? Gastroenterology 2002; 123: 375 - 8
18. Yoshioka Y, Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Taniai M, Shiratori K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and burnt—out NASH. J Gastroenterol 2004; 39: 1215 - 8
19. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002; 36: 1349 - 54
20. 오길찬, 박상훈, 박진철, 진도균, 박철성, 박충기 등. 한국인에서 원인미상 간세포암은 증가하는가? 대한소화기학회지 2005; 45: 46 - 52
21. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 1995; 108: 1607
22. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with 13C NMR. Science 1991; 254: 573 - 6
23. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A 13C nuclear magnetic resonance study. J Clin Invest 1992; 90: 1323 - 7
24. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell 2001; 104: 517 - 29
25. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor—alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995; 95: 2409 - 15
26. Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. J Clin Invest 1997; 100: 3105 - 10
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221 - 31
28. Robertson G, Leclercq I, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P—450 enzymes and oxidative stress. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281: G1135 - 9
29. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Deugnier Y, et al. Insulin resistance—associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999; 117: 1155 - 63
30. Fisher EA, Ginsberg HN. Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B—containing lipoproteins. J Biol Chem 2002; 277: 17377 - 80
31. Mensenkamp AR, Teusink B, Baller JF, Wolters H, Havinga R, Kuipers F, et al. Mice expressing only the mutant APOE3Leiden gene show impaired VLDL secretion. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1366 - 72
32. Mensenkamp AR, Havekes LM, Romijn JA, Kuipers F. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E. J Hepatol 2001; 35: 816 - 22

33. Leung GK, Veniant MM, Kim SK, Zlot CH, Raabe M, Young SG, et al. A deficiency of microsomal triglyceride transfer protein reduces apolipoprotein B secretion. J Biol Chem 2000; 275: 7515 - 20
34. Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon PJ, Moulin P, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. Diabetologia 2000; 43: 995 - 9
35. Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, Caraccio G, Domenicali M, Altomare E, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. Hepatology 2001; 33: 808 - 15
36. Baffy G, Zhang C—Y, Glickman JN, Lowell BB. Obesity—related fatty liver is unchanged in mice deficient for mitochondrial uncoupling protein 2. Hepatology 2002; 35: 753 - 61
37. Struben VM, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. Am J Med 2000; 108: 9 - 13
38. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Fargion S, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 122: 274 - 80
39. 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 2002; 35: 762 - 71
40. Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Sato N, et al. Leptin receptor—mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. Gastroenterology 2002; 122: 1399 - 410
41. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2004; 41: 943 - 9
42. 김경오, 박상훈, 박철희, 한태호, 유교상, 박충기 등. 비알콜성 지방간에서 간 조직 손상과 혈중 렙틴의 연관성. 대한간학회지 2005; 11(1): (in press)
43. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 84 - 9
44. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF—alpha or adiponectin? Hepatology 2004; 40: 46 - 54
45. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Lazar MA, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307 - 12
46. Wolf G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. Nutr Rev 2004; 62: 389 - 94
47. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998; 6(Suppl 2): S51 - 209
48. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heymsfield SB, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 281: 235 - 42
49. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. Am J Gastroenterol 2003; 98: 926 - 30
50. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. Gastroenterology 2002; 123: 882 - 932
51. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999; 131: 281 - 303
52. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature 1990; 347: 645 - 50
53. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator—activated receptors. Lancet 1999; 354: 141 - 8
54. Neuschwander—Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D,

Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR—gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003; 38: 1008 - 17

55. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Hoofnagle JH, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004; 39 :188 - 96
56. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat Med 2000; 6: 998 - 1003
57. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP—NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072 - 7
58. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr 2000; 136: 734 - 8
59. 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 2001; 96: 2711 - 7
60. Colell A, Garcia—Ruiz C, Morales A, Ballesta A, Ookhtens M, Fernandez—Checa JC, et al. Transport of reduced glutathione in hepatic mitochondria and mitoplasts from ethanol—treated rats: effect of membrane physical properties and S—adenosyl—L—methionine. Hepatology 1997; 26: 699 - 708
61. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. Drug Metab Dispos 2000; 28: 1270 - 3
62. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Colin P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology 2004; 39: 770 - 8
63. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998; 98: 2088 - 93
64. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999; 31: 384
65. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Memik F, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17: 713 - 8
66. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, England JD, et al. Statin—associated myopathy with normal creatine kinase levels. Ann Intern Med 2002; 137: 581 - 5