

■ 연구회 모임

비만과 cytokines

서 영 성

계명대의대 가정의학교실

초 록

비만은 만성 염증성 질환으로 알려져 있다. 비만환자에서는 염증표지자인 CRP, IL-6, TNF- α 과 같은 proinflammatory cytokine은 정상체중자에 비해 혈중치가 높으며 이들이 심혈관 질환 및 비 심혈관성 질환의 발생과 깊은 관계가 있을 것으로 추정하고 있다. 즉 이들 물질들은 비만환자에서 제2형 당뇨병, 심장병, 동맥경화증의 발병이 높아지는 이유를 설명할 수 있는 열쇠가 된다. 또한 이들은 dopamine, serotonin, NPY, leptin, acetylcholine, NO, 인슐린 등과 상호 작용하여 식욕조절에도 관여한다. acetylcholine과 인슐린은 proinflammatory cytokine의 합성을 방해한다. 최근에는 statin, PPAR γ agonist, NSAID, infant formulas supplemented with LCPUFAs등이 비만환자에서 염증반응을 억제하므로 비만 합병증의 예방과 치료에 도움이 되는지 연구되고 있다.

본 강좌에서는 비만에서 proinflammatory cytokine의 작용과 proinflammatory cytokine과 식욕관련 신경전달물질과의 상호작용에 대하여 알아보려고 한다.

서 론

비만은 미만성 전신성 염증성 질환으로 당뇨병, 고혈압, 심혈관계질환, 퇴행성관절염, 비만관련 악성종양, 담석증, 담낭염, 호흡기능장애 등의 원인이 된다.¹⁾ 즉 비만은 인슐린저항성, 고인슐린 혈증, 고혈당을 일으키는 원인으로 작용할 뿐만 아니라 동맥경화성 이상지혈증의 원인이 된다.

최근 여러 연구 결과 지방세포는 에너지 저장기관으로서의 역할 뿐만 아니라 중요한 내분비 기관으로 알려졌다.²⁾ 비만환자에서는 염증성 표지물질인 C-reactive protein(CRP), interleukin 6(IL-6), tumor necrotic factor- α (TNF- α) 등이 증가하고 이들이 심혈관계질환과 깊은 연관성을 가진다.

지방세포는 TNF- α IL-6와 같은 proinflammatory cytokines과 plasminogen activator inhibitor-1과 같은 섬유소용해 조절인자를 분비하여 혈관 내피기능에 영향을 주고 동맥경화발생 초기과정에서 중요한 chemokine과 adhesion molecule의 혈관내피세포 발현을 유도한다.^{3,4)} IL-6는 염증 표지자인 CRP의 합성을 조절하며⁵⁾, CRP는 동맥경화증의 발병에서 염증이 관여함을 암시하므로 건강한 사람이라도 혈중 CRP가 높다면 심혈관 질환의 발병 가능성이 높다는 것을 예견할 수 있다.⁶⁾ 즉, 지방세포는 만성염증, 혈액응고, 섬유소용해에서 중심적인 역할을 한다.⁷⁾

CRP in Obesity

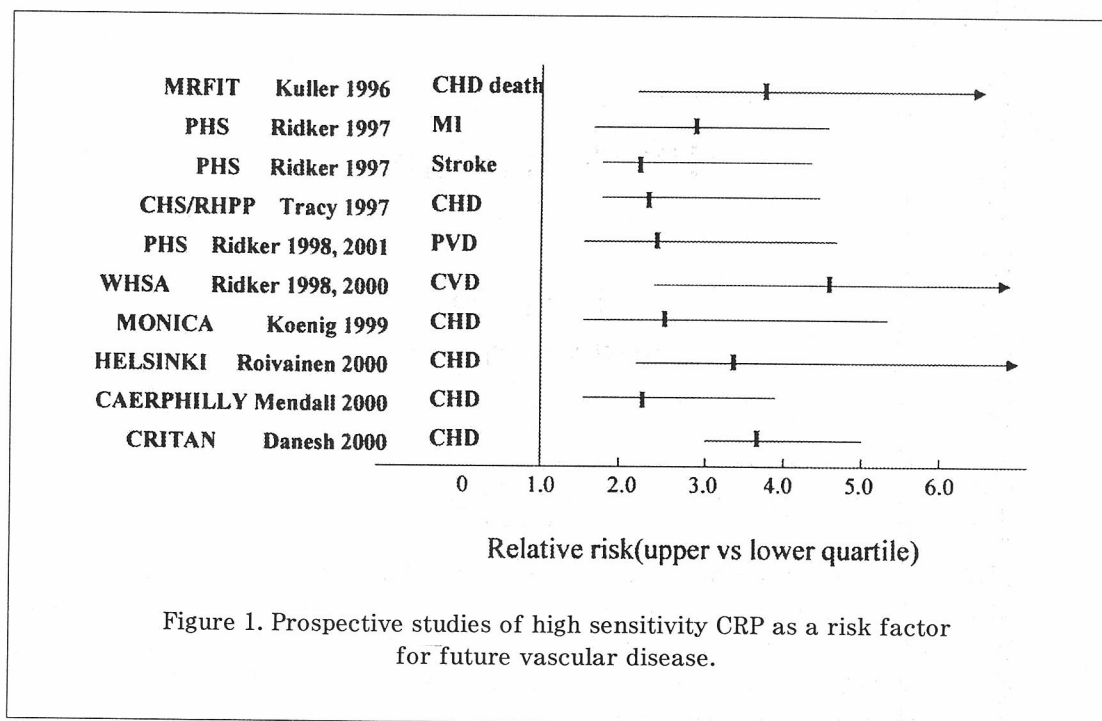


Figure 1. Prospective studies of high sensitivity CRP as a risk factor for future vascular disease.

C-reactive protein(CRP)는 IL-6의 자극으로 분비되는 pentraxin계의 단백질로 1930년 록펠러대학에서 발견했다. 처음 발견될 당시 페렴구균의 C-polypeptide와 반응한다고 하여 C-reactive protein이라 명명하였다.⁸⁾ CRP는 inflammatory cytokine의 반응에 따라 간에서 합성되며 조직손상, 감염, 염증시 증가하고 병적인 상태가 호전되면 급격하게 감소한다. 따라서 혈중 CRP의 측정은 염증상태와 치료 반응을 나타내는 표지자로 이용되고 있다. 또한 흡연이나 HRT를 시행하면 CRP가 증가한다.^{9,10)} CRP는 Fc 수용체에 결합하는 보체 (complement)를 활성화 시켜 옵소닌 (opsonin)으로 작용하며, proinflammatory cytokine의 생산을 유도하게 된다.⁸⁾

Body mass index(BMI)와 CRP의 관련성에 대한 연구는 소아를 대상으로 한 Cook 등¹¹⁾과 Visser 등¹²⁾의 연구결과 비만할수록 혈중 CRP가 높았고, 섬유소원 (fibrinogen), HDL-cholesterol, 심박수, 수축기 혈압과 같은 심혈관계 질환위험인자들과 높은 관련성이 있는 것으로 보아 동맥경화 및 심혈관 질환의 발병에 중요한 역할을 한다고 주장하였다.

성인을 대상으로 한 연구에서도 흡연과 건강위험인

자가 많은 군에서 정상 체중자에 비해 CRP가 높으며 BMI와 독립적으로 waist-hip ratio(WHR)에 따라서도 CRP가 높았다.¹³⁾ 남아시아인을 대상으로 한 연구에서 유럽인들에 비해 복부 내장 지방량과 더 높은 연관성이 있었으며¹⁴⁾, 한국인을 대상으로 한 연구에서 체지방량과 비례하여 CRP가 높았다.¹⁵⁾ CRP와 혈중지질과의 관계는 몇몇 연구결과 혈중지질 중 HDL-cholesterol과 중성지방만이 대체로 연관성이 있었다 (Figure 1).^{16,17)}

비만한 여성을 대상으로 연구한 결과 혈중 CRP는 BMI와 허리둘레에 비례하고 저열량 또는 초저열량식으로 체중감량 후 CRP가 감소하였다.^{18,19)}

IL - 6 in Obesity

IL-6는 스트레스, 감염, 흡연, 비만 등을 통해 대식세포, 임파구, 지방세포 등과 같은 여러 세포에서 생산하며, 간에서 CRP 합성을 증가시키도록 하는 proinflammatory cytokine으로 혈중 IL-6의 30%는 지방세포에서 생산한다고 알려져 있다.²⁰⁾

감염이외에도 흡연이 백혈구에서 IL-6의 분비를

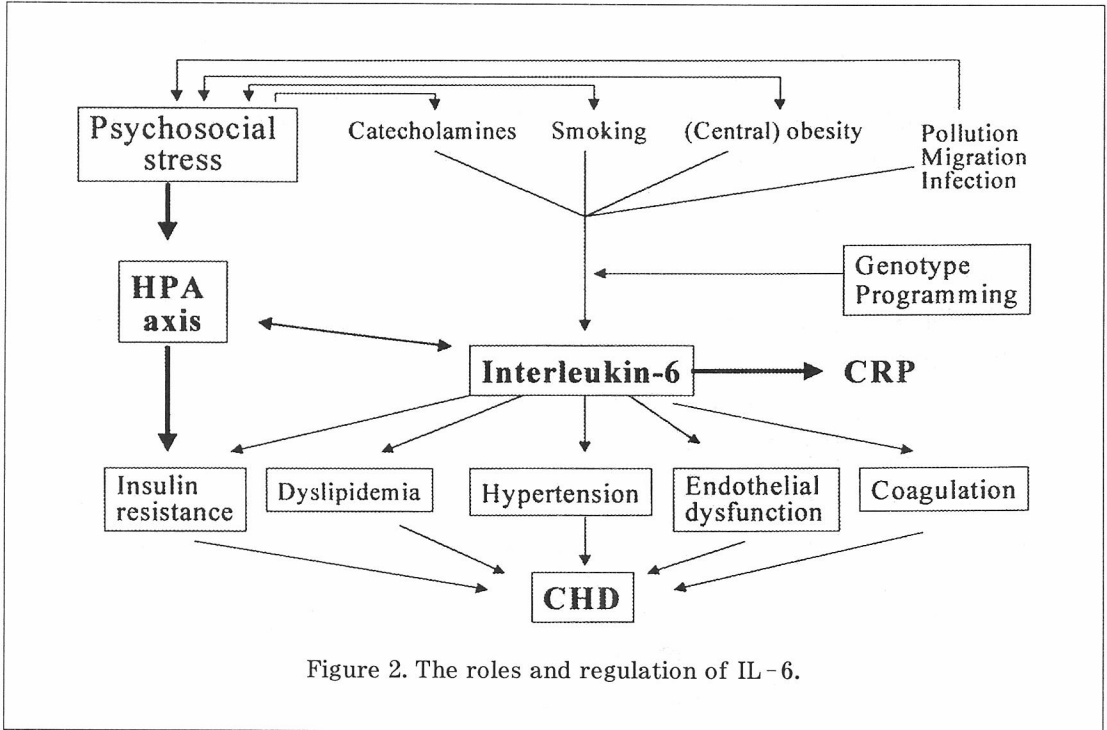


Figure 2. The roles and regulation of IL-6.

증가시킨다. 관상동맥질환과 계절, 치아질환, 균혈증에 대한 역학조사결과 염증으로 IL-6가 많아지면 동맥경화를 촉진한다는 것이 밝혀졌다.²¹⁾ 스트레스는 HPA axis 자극을 통해 IL-6를 증가시키며 복부비만, 인슐린저항성, 이상지혈증을 유발시킨다(Figure 2).²²⁾

IL-6는 면역세포, 섬유아세포, 혈관내피세포 근육세포 및 여러 내분비세포에 영향을 주어 다양한 기능을 한다. TNF- α 처럼 lipoprotein lipase의 활성도를 감소시켜 지방분해를 일으켜 악성증양에서 악액질(cachexia)을 유도한다.²³⁾ 또한, IL-6는 basal glucose uptake를 증가시키고, 인슐린 감수성을 변화시키며²⁴⁾, 혈관내피세포에서 생산되는 adhesion molecule의 생산을 증가시키도록 하고²⁵⁾, 간에서 섬유소원의 합성을 증가시키고, 혈소관의 응혈촉진 효과를 가지도록 한다. 비만환자에서 혈중 IL-6의 증가는 심혈관질환의 또 다른 독립위험인자인 혈중 CRP도 증가하게 한다.²⁶⁾

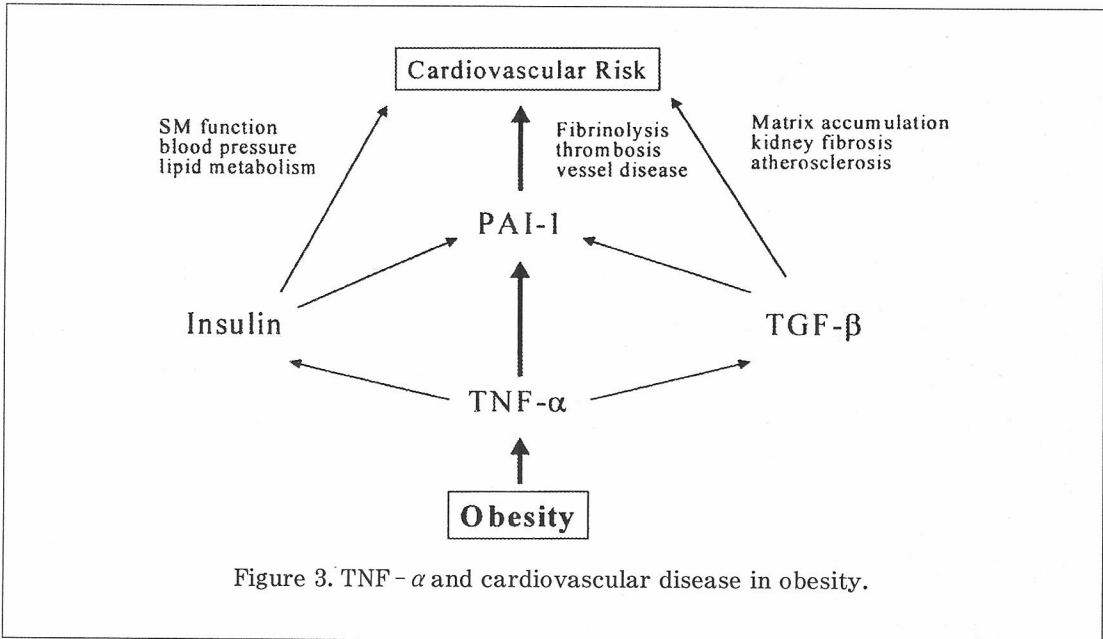
1997년 Vgontzas 등²⁷⁾이 BMI와 IL-6와의 관련성을 보고한 후 비록 내장지방량이 전체 지방량의 10%이내에 불과하나 피하지방세포보다 내장지방세포에서

IL-6를 3배 더 많이 분비하며²⁸⁾, 혈관내피세포 활성화 지표도 총 체지방량보다는 지방분포가 혈중 cytokines과 혈관내피세포의 기능에 더 큰 영향을 미친다고 하였다. IL-6가 직접 간을 자극하여 중성지방의 합성을 증가시켜 복부비만에서 고중성지방 혈증을 일으키게 한다.²⁹⁾

Ziccardi 등³⁰⁾은 여성 비만 환자에서 체중감량 후 IL-6 및 TNF- α 등의 cytokine과 동맥경화를 조장하는 adhesion molecule인 vascular adhesion molecule-1(VCAM-1) 및 intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1), 심근경색증의 독립위험인자인 p-selectin도 감소하며, 체중감량 후 내장지방량의 감소가 많았던 비만환자 군에서 혈관내피세포 기능이 더 많이 향상되었고 cytokines치도 더 많이 감소했다고 보고했다.

TNF- α in Obesity

tumor necrosis factor (TNF)는 1975년 쥐의 실험에서 endotoxin으로 유도된 혈청내 어떤 물질이 중앙



을 피사시키므로 이물질 혈청에서 발견하여 tumor necrosis factor (TNF)로 이름 붙여졌다.³¹⁾ TNF- α 는 단핵구세포 대식세포와 같은 면역 관련 세포뿐만 아니라 지방세포에서도 26 kDa의 transmembrane pro-hormone으로 합성된 후 단백질분해되어 17 kDa의 용해성 분자로 만들어진다.³²⁾

TNF- α 는 lipopolysaccharide와 같은 endotoxin (Gram (-) bacteria의 cell wall) (pyrogen)의 자극에 의해 분비되어 acute phase reactant로서 뿐만 아니라 지질대사 및 지방세포의 기능에도 영향을 미친다.³³⁾

따라서 TNF- α 는 hormone sensitive lipase 자극에 의한 lipolysis 증가, lipoprotein lipase 저해, 지방아세포의 분화억제, 지방세포의 고사 (apoptosis) 유도, 인슐린저항성을 일으킨다.³⁴⁻³⁶⁾ 즉 TNF- α 는 당대사 (말초 조직의 지방섭취 방해)와 지질대사를 변화시킬 수 있고 (혈중 중성지방 증가), 인슐린 저항성에서 중요한 역할을 하며 혈관내피세포를 손상시켜 응혈축진과 섬유소 침착을 조장하여 동맥경화를 일으킨다 (Figure 3).³⁷⁾

동물실험에서 TNF- α 를 antiserum으로 중화시키면 인슐린감수성이 호전되었으나 사람을 대상으로 한 연구에서는 효과가 없었고³⁸⁾, 사람에서 운동이나 체중 감량으로 혈중 TNF- α 는 감소한다.³⁹⁾ 한편으로 TNF-

α 는 local adipostat로 작용하며, TNF- α 에 의한 인슐린저항성은 adipocyte lipid accumulation을 막아 지방저장을 감소시키는 것으로도 생각할 수 있다.⁴⁰⁾

Cytokines and Neurotransmitters in Obesity

감염, 손상 및 염증은 식욕 감소, thermogenesis, 발열을 발생시키므로 negative energy balance가 일어나 체중이 감소한다. 동물실험결과 TNF- α 와 endotoxin을 복강내 주사한 결과 뇌에 norepinephrine이 증가하였다.⁴¹⁾ 또한, IL-1과 TNF- α 는 leptin gene의 발현을 증가시켜 혈중 leptin 농도를 증가시켰고⁴²⁾, leptin을 투여하면 TNF- α , IL-6, IL-12가 증가했다.⁴³⁾ IL-6는 장근신경총 (myenteric plexus)에서 위장관 운동을 항진시키는 excitatory modulator로 작용하며 acetylcholine (ACh)의 분비를 저해하고, 반대로 미주신경이 자극되면 ACh이 분비되어 TNF- α 합성을 저해하고 anti-inflammatory cytokine (IL-10)의 분비를 증가시킨다.⁴⁴⁾

serotonin, dopamine, neuropeptide Y (NPY) 및 leptin은 뇌에서 ACh 분비를 변화시켜 proinflammatory cytokine의 합성과 분비에 영향을 준다.⁴⁵⁾ 따라서 ACh은 뇌에서 항염증물질로 작용하는 것으로 추정한다

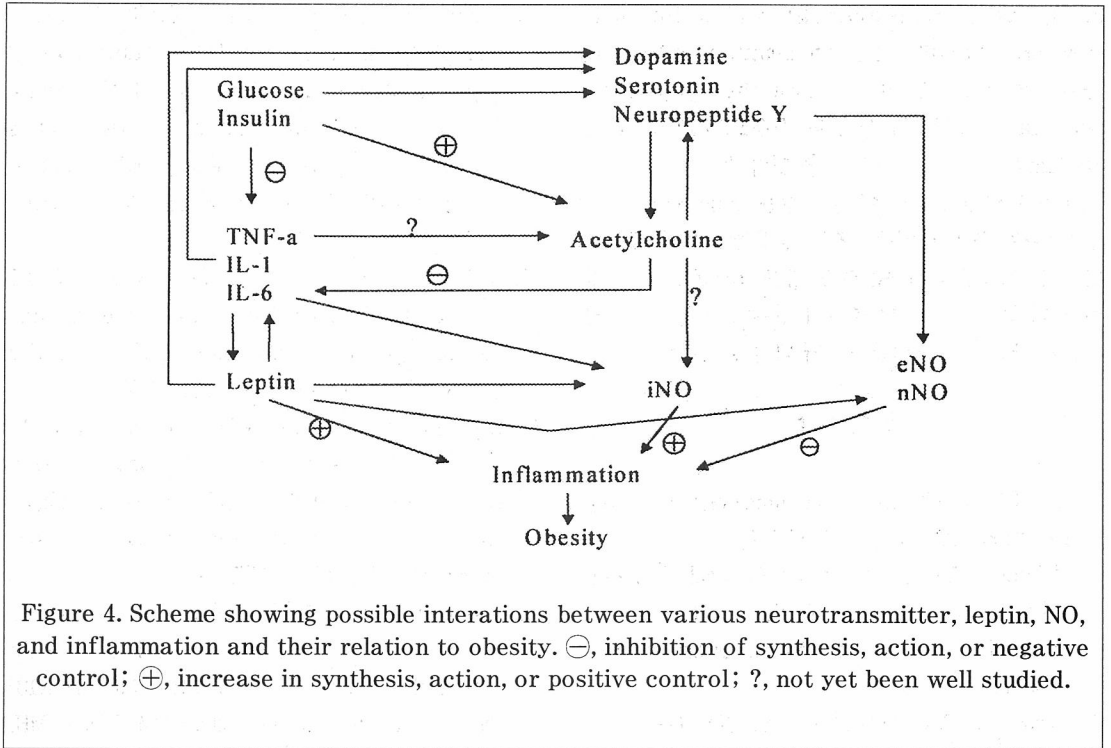


Figure 4. Scheme showing possible interactions between various neurotransmitter, leptin, NO, and inflammation and their relation to obesity. ⊖, inhibition of synthesis, action, or negative control; ⊕, increase in synthesis, action, or positive control; ?, not yet been well studied.

다. dopamine이 감소하면 식욕이 증가하는데 ACh는 dopamine의 합성을 감소시킨다. ACh는 뇌에서 proinflammatory cytokine의 생산을 억제하여 신경을 보호한다. 인슐린은 TNF-α로부터 신경세포를 보호하며 인슐린이 부족하거나 인슐린저항성이 있을 경우 proinflammatory cytokine의 생산이 많아진다(Figure 4).

Cytokine and Feeding

식욕조절에 관여하는 cytokine으로 IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-α, leptin 등이 있다. 일반적으로 급성 감염시 일시적인 식욕저하는 미세영양소 및 대영양소의 섭취를 감소시켜 박테리아의 성장을 막으므로 급성 감염시 많이 먹이면 사망률이 증가하며, 만성질환으로 장기간 식욕이 감소하면 악액질(cachexia)로 사망하게 된다.⁴⁶⁾

중추신경계를 통해 식욕을 조절하는 cytokine으로 식욕감소를 유발하는 물질은 IL-1, IL-6, IL-8, leptin, TNF-α, IFN-α가 있으며 이들은 말초에서도 위 배출력 및 위장관 운동력의 조절에 관여한다. 뇌에는

proinflammatory cytokine(IL-1b, IL-6, TNF-α)과 anti-inflammatory cytokine(IL-1 receptor 길항제, IL-4, IL-10)이 뇌하수체 식욕중추(VMN, PVN)에 작용하여 식욕조절에 관여한다. NPY는 cytokine induced anorexia를 차단하며 반대로 IL-1b, IFN-α, leptin, ciliary neurotropic factor 등은 NPY의 작용을 차단시킨다.⁴⁷⁾ proinflammatory cytokine은 강력한 식욕억제효과가 있는 corticotropin releasing hormone(CRH)을 분비하게 한다. 즉 식욕조절에 관여되는 물질들인 cytokine-leptin-NPY-CRH-Glucocorticoid은 상호 조절된다.⁴⁸⁾

결론

3-hydroxy-3-methylglutaryl(HMG) CoA reductase inhibitor나 statin은 혈관확장효과가 있는 endothelial nitric oxide(eNO)의 합성을 증가시키며 proinflammatory cytokines과 CRP의 생산을 저해한다.^{49,50)} 즉 statin은 항염증작용을 하며 비만환자에서 미만성 염증증과정을 억제시킬 수 있다. Troglitazone과 같은

PPAR γ agonist와 nonsteroidal anti-inflammatory drug들도 TNF- α 와 같은 inflammatory cytokine의 분비를 억제시킬 수 있다.⁵¹⁾ Long chain polyunsaturated fatty acid(LCPUFA)와 운동도 inflammatory cytokine의 분비를 억제시킬 수 있다.⁵²⁾

향후 비만환자에서 이상과 같은 proinflammatory cytokine의 분비를 억제시키는 방법들이 비만관련 합병증의 빈도를 낮춰주는지에 대한 연구가 필요하며, 비만 치료영역에서 식욕조절에 관여하는 cytokine들을 이용한 새로운 치료법들이 연구되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17(11-12):953-66.
2. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(12):1145-58.
3. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95(5):2111-9.
4. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96(9):3042-7.
5. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265(3):621-36.
6. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med*. 2000;45:391-418.
7. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C25-30.
8. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000;32(4):274-8.
9. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG,ushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2167-76.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999 17;100(7):713-6.
11. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children:relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149(1):139-50.
12. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107(1):E13.
13. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-5.
14. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(9):1327-31.
15. 서영성, 이승은, 김대현. 폐경기 여성에서 혈중 CRP와 체지방분포. 대한임상건강증진학회 춘계 학술대회, 2002.
16. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors:a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312(7038):1061-5.
17. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104(1):63-7.

18. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):968-70.
19. C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105(5):564-9.
20. Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995;102(1):217-23.
21. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349(9062):1391-2.
22. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997;40(11):1341-9.
23. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52(15):4113-6.
24. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271(5249):665-8.
25. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6(3):315-25.
26. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99(16):2221-2.
27. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive, daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-6.
28. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):847-50.
29. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136(5):2143-9.
30. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105(7):804-9.
31. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(9):3666-70.
32. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10(1):19-29.
33. Sewter CP, Digby JE, Blows F, Prins J, O'Rahilly S. Regulation of tumour necrosis factor- α release from human adipose tissue in vitro. *J Endocrinol* 1999;163(1):33-8.
34. Xing H, Northrop JP, Grove JR, Kilpatrick KE, Su JL, Ringold GM. TNF α -mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPAR- γ without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology* 1997;138(7):2776-83.
35. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, et al. Tumour necrosis factor- α induces apoptosis of human adi-

- pose cells. *Diabetes* 1997;46(12):1939-44.
36. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95(5):2409-15.
 37. Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians India* 1999;47(4):431-5.
 38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α :direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
 39. Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, Zurakowski A. Serum concentrations of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(11):1392-5.
 40. Skolnik EY, Marcusohn J. Inhibition of insulin receptor signaling by TNF:potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7(2):161-73.
 41. Cho L, Tsunoda M, Sharma RP. Effects of endotoxin and tumor necrosis factor alpha on regional brain neurotransmitters in mice. *Nat Toxins*. 1999;7(5):187-95.
 42. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels:potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185(1):171-5.
 43. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12(1):57-65.
 44. Kelles A, Janssens J, Tack J. IL-1beta and IL-6 excite neurones and suppress cholinergic neurotransmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12(6):531-8.
 45. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405(6785):458-62.
 46. Plata-Salaman CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition* 1996;12(2):69-78.
 47. Turrin NP, Flynn MC, Plata-Salaman CR. Neuropeptide Y counteracts interferon- α -induced anorexia. *Neuroimmunomodulation* 1999;6(5):361-6.
 48. Plata-Salaman CR. Cytokines and feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 5):S48-52.
 49. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353(9157):983-4.
 50. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353(9147):118-9.
 51. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391(6662):82-6.
 52. Das UN. Essential fatty acids and osteoporosis. *Nutrition* 2000;16(5):386-90.