

Fettleber und Lipidstoffwechsel

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung ist ein Merkmal des metabolischen Syndroms. Sie zeichnet sich durch eine Akkumulation von Triglyzeriden in der Leber aus, die auf verschiedensten Ursachen beruht. Neben vermehrter Produktion und vermindertem Abbau von Fetten spielen auch deren Zufuhr über Nahrungsmittel, Störungen in verschiedenen Stoffwechselwegen sowie angeborene und erworbene Erkrankungen des Fettstoffwechsels eine Rolle.

NAFLD – eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung („nonalcoholic fatty liver disease“, NAFLD) ist als Lebererkrankung definiert, die durch eine makrovesikuläre Leberverfettung gekennzeichnet und nicht durch übermäßigen Alkoholkonsum bedingt ist [1]. Ebenso müssen alternative Ätiologien, wie Virushepatitiden, ausgeschlossen werden. Das Spektrum der Erkrankung umfasst eine einfache Fetteinlagerung, d. h. eine hepatische Fettdeposition ohne begleitende entzündliche Vorgänge, ebenso wie progressive Manifestationen, die durch zusätzliche entzündliche Infiltrate (nichtalkoholische Steatohepatitis, NASH) und fibrotischen Umbau bis zur Zirrhose gekennzeichnet sind. Die Bedeutung der NAFLD beruht insbesondere auch darauf, dass sie eine wichtige Manifestation endemischer Stoffwechselerkrankungen wie der Adipositas, des Typ-2-Diabetes und des assoziierten metabolischen Syndroms darstellt.

Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 10–24% beziffert, bei Übergewichtigen beträgt sie 55–75%.

In der Pathogenese der Erkrankung wird der Insulinresistenz, die mit einem erhöhten Fluss freier Fettsäuren zur Leber sowie einer gesteigerten hepatischen De-novo-Lipogenese, also der Triglyzeridneusynthese aus Kohlenhydratvorstufen, einhergeht, eine große Bedeutung zugeschrieben [25]. Am Beginn der Erkrankung steht nachgewiesenermaßen die Triglyzeridakkumulation in der Leber.

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Veränderungen des Lipidstoffwechsels und die Begleitmerkmale, die zu einer Lebersteatose führen können und somit Wegbereiter der NAFLD und ihrer Folgeerkrankungen sind, beschrieben.

Herkunft des Fetts in der Leber

Eine vermehrte hepatische Triglyzeridablagerung kann prinzipiell reultieren aus:

- einem vermehrten Angebot freier Fettsäuren an die Leber,
- einer gesteigerten Triglyzeridneusynthese im Rahmen der De-novo-Lipogenese oder
- einer vermehrten hepatischen Aufnahme triglyzeridreicher Lipoproteine.

Auch eine Störung des Exports hepatischer Lipoproteine kann mit einer Triglyzeridakkumulation in der Leber einhergehen (▣ Abb. 1).

Neue Erkenntnisse klinischer Studien, die auf der kombinierten Anwendung von stabilen Isotopen und Leberbiopsien beruhten, ergaben, dass bei übergewichtigen

Patienten mit einer NAFLD etwa 59% der hepatischen Triglyzeride aus wiederveresterten freien Fettsäuren entstehen, 26% im Rahmen der De-novo-Lipogenese neu gebildet werden und die verbleibenden 15% Nahrungstriglyzeriden entsprechen, die mit triglyzeridreichen Remnants rezeptorvermittelt aufgenommen werden (▣ Abb. 2) [10].

Die hepatische Lipoproteinproduktion wird v. a. durch das Substratangebot bestimmt

Interessanterweise zeigte die Analyse der Herkunft der Triglyzeride in den hepatisch sezernierten Very-low-Density-Lipoproteinen (VLDL) eine gleichartige Verteilung, was mit der Ansicht übereinstimmt, dass die hepatische Lipoproteinproduktion v. a. durch das Substratangebot, also durch hepatische Triglyzeride, und in geringerem Ausmaß auch durch Cholesterinester bestimmt wird (▣ Abb. 2) [13].

Freie Fettsäuren

Die Assoziation erhöhter Konzentrationen freier Fettsäuren mit der Insulinresistenz ist seit langem bekannt und auch bei Patienten mit NAFLD nachgewiesen [25]. Pathophysiologisch liegt die Insulinresistenz der Lipolyse zugrunde, d. h., dass die Fettsäurenfreisetzung aus Adipozyten durch Insulin nicht adäquat supprimiert wird. Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF α und Interleukin 6 (IL-6), deren Produktion und Konzentration bei Patienten mit metabolischem Syndrom erhöht sind, steigern die Lipolyse in Adipozyten [30]. Die quantitative Extraktion freier Fettsäuren aus dem portalvenösen

Hier steht eine Anzeige.



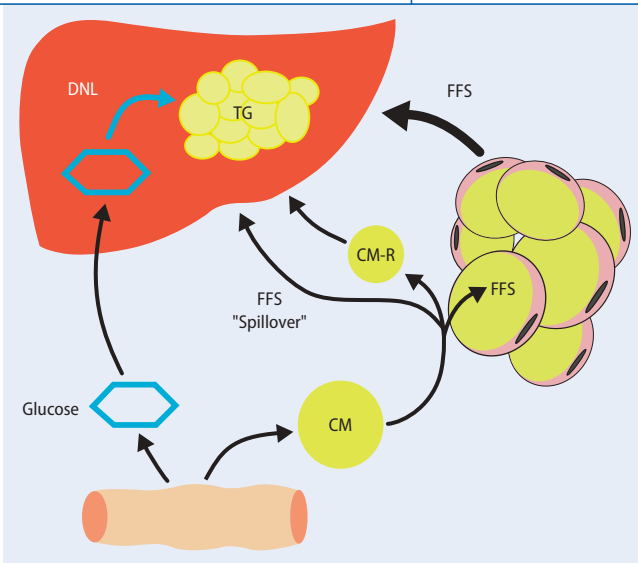


Abb. 1 ◀ Herkunft der in der Leber bei einer NAFLD vermehrt abgelagerten Triglyceride, FFS freie Fettsäuren; CM Chylomikronen; CM-R Chylomikronen-Remnants; DNL De-novo-Lipogenese; TG Triglyceride

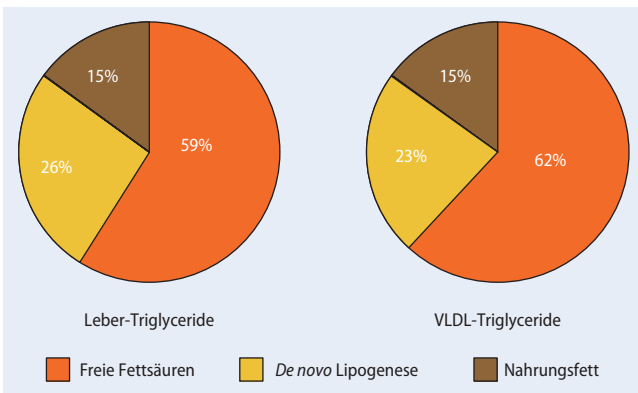


Abb. 2 ◀ Quantitative Zusammensetzung der Leber- und VLDL-Triglyceride bei Patienten mit NAFLD nach ihrer Herkunft

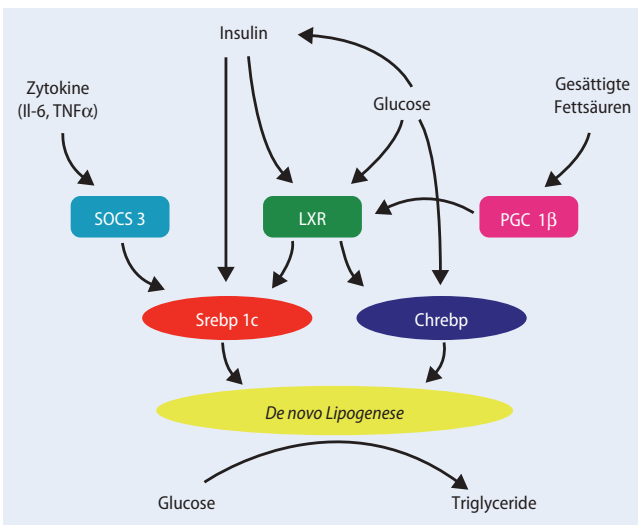


Abb. 3 ◀ Molekulare Grundlagen der gesteigerten De-novo-Lipogenese in verschiedenen Lebersteatosemodellen, Erklärung und Abkürzungen s. Text

Blut ist nicht limitiert, sodass der Fettsäurenfluss aus dem subkutanen und v. a. dem viszeralen Fettdepot bestimmend für die hepatische Fettsäureaufnahme ist. In Übereinstimmung hiermit konnte bei übergewichtigen Männern mit einer Lebersteatose eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Steatose und der

Konzentration freier Fettsäuren während eines oralen Glukosetoleranztests nachgewiesen werden [14].

In der Leber werden die Fettsäuren oxidiert oder hauptsächlich zu Triglyceriden, weniger zu Cholesterinestern, verestert. Diese werden in der Leber abgelagert oder in Form von Lipoproteinen expor-

tiert [13]. Ebenso bestimmt die hepatische Verfügbarkeit dieser beiden unpolaren Lipide, die durch das mikrosomale Triglyceridtransferprotein (MTTP) auf Apolipoprotein B100, das strukturell wichtigste Apoprotein der VLDL, übertragen werden, die VLDL-Sekretionsrate. Als Folge geht die NAFLD oft mit einer gesteigerten Triglyceridproduktion und Hypertriglyceridämie einher [13].

Kohlenhydrate

Der 2. bedeutende Stoffwechselweg, der zur hepatischen Fettsäureakkumulation führen kann, ist die hepatische De-novo-Lipogenese (DNL), also die Umwandlung von Glukose in Fettsäuren, die dann zu Triglyceriden verestert werden.

Die gesteigerte De-novo-Triglyceridsynthese aus Kohlenhydraten ist pathogenetisch wichtig

Resultate neuerer Studien zeigten, dass Erkrankungen, die durch eine Insulinresistenz und somit in der Regel auch durch eine NAFLD gekennzeichnet sind, oft mit einer gesteigerten DNL einhergehen [9]. Dies stellt eigentlich ein Paradox dar, da die DNL einen durch Insulin stark stimulierten Vorgang darstellt, der hepatische und periphere Glukosestoffwechsel von Patienten mit metabolischem Syndrom aber insulinresistent sind. Somit liegt hier eine so genannte „gemischte hepatische Insulinresistenz“ vor: Einerseits kann die hepatische Glukoseproduktion durch Insulin nicht adäquat supprimiert werden, andererseits steigert die aus der Insulinresistenz resultierende Hyperinsulinämie die immer noch insulinempfindliche DNL, sodass ein Circulus vitiosus vorliegt. Dieses Phänomen ist durch molekularbiologische und tierexperimentelle Untersuchungen gut belegt [23].

Rolle von Srebp 1c und Chrebp

In klassischen insulinresistenten Mausmodellen, die auch eine Lebersteatose zeigen, ist der wichtigste Transkriptionsfaktor der DNL, das Srebp 1c („sterol-regulatory-element-binding protein 1c“) hochreguliert, obwohl gleichzeitig die Signalübertragung

vom Insulinrezeptor zu wichtigen Signalmolekülen des hepatischen Glukosestoffwechsels vermindert ist [17, 23].

Das Substrat der DNL, Glukose selbst, kann unabhängig von seiner Wirkung auf die Insulinsekretion über die Aktivierung des nukleären Rezeptors LXR („liver X receptor“) einerseits Srebp 1c, andererseits das „carbohydrate response element binding protein“ (Chrebp), welches ebenfalls ein wichtiger Regulator der Glykolyse und DNL ist, hochregulieren und die hepatische Triglyzeridneusynthese steigern [4, 6, 18]. Die Bedeutung von Chrebp als pathogenetischer Faktor in der Entstehung der NAFLD wird dadurch unterstrichen, das die Downregulation der Chrebp-messenger-RNA in der Leber von leptindefizienten ob/ob-Mäusen, einem wichtigen NAFLD-Modell, die Lebersteatose und die hepatische Insulinresistenz verbessert (■ Abb. 3) [8].

► Srebp 1c und Chrebp sind an der Regulation der De-novo-Lipogenese beteiligt

Auch die überhöhte Zufuhr von Fruktose, die einen Bestandteil des Haushaltszuckers (Saccharose) darstellt und vielfach als Süßungsmittel eingesetzt wird (fruktosereicher Maissirup), führt zumindest im Tiermodell über eine Steigerung der DNL zu einer NAFLD [2]. Zudem können proinflammatorische Zytokine wie TNF α über SOCS 3 („suppressor of cytokine signaling 3“) und Srebp 1c die DNL stimulieren und so eine Lebersteatose und Insulinresistenz hervorrufen (■ Abb. 3) [24]. Schließlich konnte auch bei Patienten mit einer NAFLD in der Leber eine gesteigerte Expression von Genen der DNL nachgewiesen werden [19].

Adiponektin und NAFLD

Als potenziell wichtiger pathogenetischer Faktor in der Entstehung der NAFLD wurde das Fettgewebeshormon Adiponektin identifiziert, dessen Konzentration bei Patienten mit NAFLD erniedrigt ist [3]. Erniedrigte Adiponektinwerte sind mit Insulinresistenz assoziiert, und die Behandlung mit Adiponektin führt in lipodystrophen Mausmodellen zu einer Abnahme der Lebersteatose [28].

Zusammenfassung · Abstract

Diabetologe 2007 · 3:184–191 DOI 10.1007/s11428-007-0129-z
© Springer Medizin Verlag 2007

S. Bilz · U. Keller

Fettleber und Lipidstoffwechsel

Zusammenfassung

Die hepatozelluläre Anreicherung von Triglyzeriden ist das wichtigste und auch initiale Kennzeichen einer Gruppe von Erkrankungen, die unter dem Begriff „nichtalkoholische Fettlebererkrankung“ zusammengefasst und als Merkmal des metabolischen Syndroms erkannt wurden. Die Insulinresistenz bei diesem Syndrom betrifft auch das Fettgewebe, weshalb die Lipolyse gesteigert ist; zudem sind die Masse v. a. von viszeralem Fett und die Serumkonzentration lipolytisch wirksamer Zytokine erhöht. All diese Faktoren steigern die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren, was zur Fetтанlage in der Leber Anlass gibt. Weiterhin werden durch die begleitende Hyperinsulinämie

die De-novo-Lipogenese stimuliert und damit vermehrt Kohlenhydrate in Fette umgewandelt. Zudem gelangen mit zirkulierenden Lipoproteinen Triglyzeride in die Leber. In den letzten Jahren konnten wichtige molekulare Mechanismen, die der Dysregulation des Glukose- und Fettstoffwechsels beim metabolischen Syndrom zugrunde liegen und zur hepatischen Triglyzeridablagerung führen, identifiziert werden.

Schlüsselwörter

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung · Metabolisches Syndrom · Hepatozelluläre Triglyzeride · Lipidmetabolismus · Glukosemetabolismus

Fatty liver disease and lipid metabolism

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease is characterized by hepatocellular triglyceride accumulation and has been identified as a novel feature of metabolic syndrome. Both peripheral and hepatic insulin resistance are important pathogenetic traits. Free fatty acids released from adipose tissue due to enhanced lipolysis are the quantitatively most important triglyceride precursors. The hyperinsulinemia associated with insulin resistance promotes de novo hepatic lipogenesis from carbohydrate

molecules. Circulating triglyceride rich lipoproteins are a further source of hepatic fat. A network of transcription factors and molecular mechanisms resulting in dysregulation of hepatic glucose and lipid metabolism have been characterized and are briefly discussed.

Keywords

Nonalcoholic fatty liver disease · Metabolic syndrome · Hepatocellular triglycerides · Lipid metabolism · Glukose metabolism

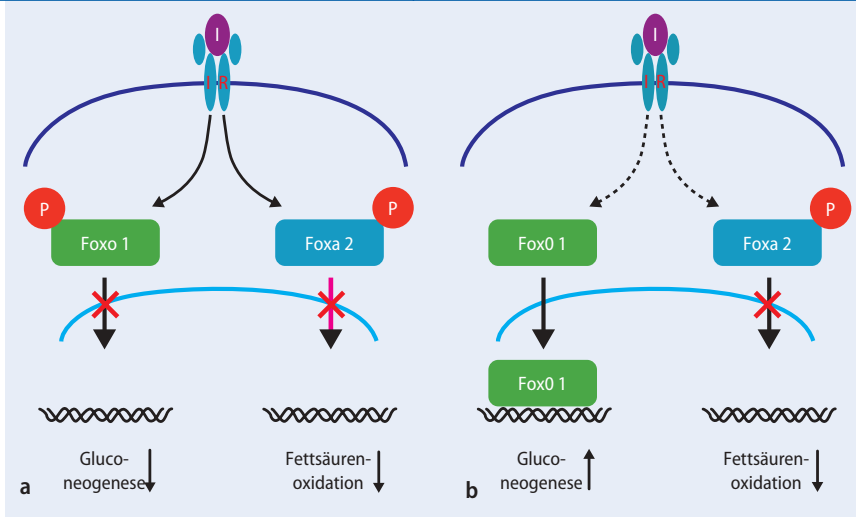


Abb. 4 ▲ Rolle von Foxo1 und Foxa2 in der Regulation der hepatischen Glukoseproduktion und Fettsäureoxidation bei Insulinresistenz, *I* Insulin, *IR* Insulinrezeptor

Adiponektin wirkt zumindest z. T. über die Aktivierung der AMP-Kinase, welche wiederum die Acetyl-CoA-Carboxylase, das Schrittmacherezym der DNL, hemmt [29].

Foxo1 und Foxa2 – wichtige Regulatoren der Glukoneogenese und Fettsäureoxidation

Als weitere wichtige Signalmoleküle, die die gemischte hepatische Insulinresistenz unterhalten, konnten die „forkhead transcription factors“ Foxo1 und Foxa2 identifiziert werden. Sie werden nach Bindung von Insulin an seinen Rezeptor und Aktivierung des Insulinsignalwegs phosphoryliert, was zur Folge hat, dass sie nicht aus dem Zytoplasma in den Zellkern gelangen können, um dort die Genexpression zu modulieren (■ **Abb. 4a**).

Die Abschwächung des Insulinsignals bei Insulinresistenz führt dazu, dass Foxo1 nicht phosphoryliert wird. Es kann folglich in den Zellkern wandern und dort Gene der Glukoneogenese aktivieren, wodurch die hepatische Glukoseproduktion gesteigert wird. Foxa2, ein Regulator der Fettsäureoxidation, ist „insulinempfindlicher“ und wird trotz des abgeschwächten Insulinsignals phosphoryliert und im Zytoplasma festgehalten. Die Fettsäureoxidation wird nicht aktiviert, was ebenfalls zur hepatischen Triglyzeridakkumulation beiträgt (■ **Abb. 4b**) [27].

Nahrungsfett und Fettleber

Eine wichtige Rolle in der Entstehung der NAFLD spielt auch das zugeführte Nahrungsfett. In Triglyzeriden veresterte Fettsäuren aus intestinal sezernierten Chylomikronen können im Rahmen der Lipolyse in peripheren Geweben durch einen Prozess, der als „spillover“ bezeichnet wird, in den Pool zirkulierender freier Fettsäuren und somit zur Leber gelangen. Ebenso werden triglyzeridreiche Chylomikronen-Remnants rezeptorvermittelt in die Leber aufgenommen (■ **Abb. 1**) [10].

Im Tiermodell kann bereits nach 3-tägiger Zufuhr einer fettreichen Diät eine NAFLD induziert werden. Hierbei gleicht das Fettsäureprofil in der Leber der Ratten jenem des zugeführten Nahrungsfetts. Interessanterweise tritt in diesem Experiment früh eine isolierte hepatische Insulinresistenz bei noch normaler peripherer Insulinsensitivität auf. Dies weist darauf hin, dass in diesem Modell die NAFLD nicht Folge der peripheren Insulinresistenz und der daraus resultierenden Hyperinsulinämie ist, sondern die gesteigerte Fettzufuhr primär zu einer Lebersteatose führt, welche dann die Insulinresistenz begünstigt [21]. Neue, experimentelle Daten ergaben zudem, dass gesättigte Fettsäuren die DNL über die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren PGC-1 β „(peroxisome proliferator activated receptor coactivator 1 β)“, LXR und Srebp 1c induzieren können, sodass trotz einer erhöhten

exogenen Fettzufuhr noch eine vermehrte hepatische Fettsynthese induziert wird (■ **Abb. 3**) [15].

Nahrungscholesterin – Progression der NAFLD zur NASH

In neueren tierexperimentellen Untersuchungen wurde gefunden, dass eine exzessive diätetische Cholesterinzufuhr zu einer mitochondrialen Cholesterinüberladung führt, die die Sensitivität der Hepatozyten gegenüber der zytotoxischen und proinflammatorischen Wirkung von LPS und TNF α deutlich erhöht und die Bildung freier Sauerstoffradikale fördert.

Die Cholesterinüberladung könnte somit ein Teilfaktor sein, der den Übergang einer simplen Lebersteatose in eine Steatohepatitis bedingt.

Sie hat eine Depletion des wichtigen Radikalfängers Glutathion zur Folge. Entsprechend konnte in diesem Experiment die Repletion der Hepatozyten mit Glutathion das Auftreten einer TNF α -induzierten Steatohepatitis verhindern. Auch in den Lebern von ob/ob-Mäusen konnten eine erhöhte mitochondriale Konzentration freien Cholesterins und erniedrigte Glutathionspiegel nachgewiesen werden. Interessanterweise wurden nachfolgend durch eine Therapie mit dem Cholesterinsynthesemmer Atorvastatin die freie Cholesterinkonzentration in den hepatischen Mitochondrien gesenkt, die mitochondriale Glutathionkonzentration angehoben und die Steatohepatitis verbessert [16].

NAFLD außerhalb des metabolischen Syndroms

Lipodystrophien

Alle bislang beschriebenen Mechanismen stellen Charakteristika der mit dem metabolischen Syndrom assoziierten NAFLD dar. Daneben gibt es weitere Lipidstoffwechselstörungen, die scheinbar paradoxerweise das Auftreten einer NAFLD begünstigen.

Lipodystrophien sind angeborene oder erworbene Erkrankungen, die durch eine Umverteilung von subkutanem Fettge-

Hier steht eine Anzeige.



webe der Extremitäten und des Gesichts an den Stamm, nach intraabdominal und auch in die Leber und Skelettmuskulatur gekennzeichnet sind. Die HIV-Infektion – bzw. die Therapie mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) – stellt die bedeutendste sekundäre Form der Lipodystrophien dar.

— **Gemeinsam ist den erworbenen und genetisch bedingten Formen, dass eine Störung der Adipogenese ein wichtiger pathogenetischer Faktor ist.**

Mutationen der Gene der AGPAT (Acylglyzerolphosphat-Acyl-Transferase), einem wichtigen Enzym der Triglyzeridsynthese, des PPAR γ (Peroxisomenproliferator-aktivierter-Rezeptor γ), dem bedeutendsten Transkriptionsfaktor in der Regulation der Adipogenese und der Lamina, deren Funktion in der Adipogenese nicht letztlich geklärt ist, konnten als molekulare Grundlage von Lipodystrophien identifiziert werden. Die ektope Fettdeposition in diesen insulinempfindlichen Organen ist oft mit einer massiven Insulinresistenz assoziiert [12].

Primäre Hypertriglyzeridämien

Die familiär kombinierte Hyperlipidämie (FCHL) und die familiäre Hypertriglyzeridämie (FHTG) sind relativ prävalente (1:200–500) primäre Hypertriglyzeridämien, deren molekulare Grundlagen nicht geklärt sind. Wie beim metabolischen Syndrom führt auch bei diesen Erkrankungen ein vermehrtes hepatisches Substratangebot (Triglyzeride, Cholesterinester) zur VLDL- und somit Triglyzeridüberproduktion. Patienten mit einer FCHL sind oft auch insulinresistent.

➤ **Auch primäre Hypertriglyzeridämien sind mit einer Fettleber assoziiert**

Eigene, unveröffentlichte Untersuchungen zeigten, dass Betroffene häufig eine Lebersteatose aufweisen. Bei Patienten mit FHTG konnte interessanterweise eine verminderte ileale Gallensäurenresorption nachgewiesen werden [11]. Der hepatische Gallensäurenrezeptor (FXR, Far-

nesoid-X-Rezeptor) ist ein wichtiger negativer Regulator der De-novo-Lipogenese, sodass ein verminderter Gallensäurenfluss zur Leber möglicherweise zu einer gesteigerten DNL und somit einer Fettleber führt [26]. Umgekehrt resultiert die Aktivierung von FXR mit Chenodeoxycholsäure, welche ein potenter FXR-Agonist ist, in einer verminderten DNL und hepatischen Triglyzeridproduktion [2].

Hepatischer Triglyzeridexport und Fettleber

Nicht nur eine vermehrte hepatische Triglyzeridproduktion, sondern auch eine Störung des Lipidexports kann mit einer NAFLD einhergehen. Dies wird durch den Nachweis einer Lebersteatose bei Patienten mit familiären Hypobetalipoproteinämien, von denen ein Teil auf Mutationen im Apolipoprotein-B100-Gen beruht, unterstützt [22].

Auch bei der Abetalipoproteinämie, deren molekulare Grundlage Mutationen im mikrosomalen Triglyzeridtransferprotein (MTTP) sind, wurden Zeichen einer Leberverfettung gefunden [20]. Dies wird durch aktuelle Daten untermauert, die nachwiesen, dass auch die pharmakologische Hemmung des MTTP zu einer Leberverfettung führt [7]. Schließlich konnten auch bei nicht selektionierten Patienten mit einer NAFLD eine verminderte hepatische Apo-B-Produktion als Hinweis für die wichtige Rolle des Lipidexports in der Genese der Erkrankung gefunden werden [5].

Fazit für die Praxis

Aus dem Fettgewebe freigesetzte Fettsäuren, im Rahmen der De-novo-Lipogenese synthetisierte sowie mit Remnant-Lipoproteinen aufgenommene Triglyzeride können in der Leber zu einer vermehrten Fettdeposition führen und Wegbereiter der NAFLD sein. Die periphere Insulinresistenz, die mit einem erhöhten Fettsäurenfluss aus dem Fettgewebe einhergeht, die resultierende Hyperinsulinämie sowie erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine, die v. a. im Fettgewebe und in der Leber gebildet und freigesetzt werden, sind wichtige pathogenetische Mediatoren der NA-

FLD. Das metabolische Syndrom ist die klinisch bedeutsamste Erkrankung, die durch die beschriebenen Veränderungen des Lipidstoffwechsels charakterisiert ist und mit einer NAFLD einhergeht. Auch die so genannten Lipodystrophien und primäre Hypertriglyzeridämien sind wichtige Ursachen der NAFLD.

Korrespondierender Autor

Dr. S. Bilz



Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel Petersgraben 4, 4031 Basel sbilz@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Angulo P (2002) Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221–1231
- Bilz S, Samuel V, Morino K et al. (2006) Activation of the farnesoid X receptor improves lipid metabolism in combined hyperlipidemic hamsters. *AJP Endocrinol Metab* 290: E716–E722
- Bugianesi E, Pagotto U, Manini R et al. (2005) Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3498–3504
- Cha JY, Repa JJ (2007) The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis: the carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 282: 743–751
- Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D et al. (2002) Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 35: 898–904
- Chen G, Liang G, Ou J et al. (2004) Central role for liver X receptor in insulin-mediated activation of Srebp-1c transcription and stimulation of fatty acid synthesis in liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 11.245–11.250
- Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. (2007) Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 356: 148–156
- Dentin R, Benhamed F, Hainault I et al. (2006) Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes* 55: 2159–2170
- Diraison F, Moulin P, Beylot M (2003) Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 29: 478–485

10. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115: 1343–1351
11. Duane WC (1995) Abnormal bile acid absorption in familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 36: 96–107
12. Garg A (2004) Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 350: 1220–1234
13. Ginsberg HN (2000) Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106: 453–458
14. Holt HB, Wild SH, Wood PJ et al. (2006) Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia* 49: 141–148
15. Lin J, Yang R, Tarr PT et al. (2005) Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell* 120: 261–273
16. Mari M, Caballero F, Colell A et al. (2006) Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab* 4: 185–198
17. Matsumoto M, Ogawa W, Akimoto K et al. (2003) PKC λ in liver mediates insulin-induced SREBP-1c expression and determines both hepatic lipid content and overall insulin sensitivity. *J Clin Invest* 112: 935–944
18. Mitro N, Mak PA, Vargas L et al. (2007) The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* 445: 219–223
19. Nakamuta M, Kohjima M, Morizono S et al. (2005) Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 16: 631–635
20. Partin JS, Partin JC, Schubert WK et al. (1974) Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 67: 107–118
21. Samuel VT, Liu ZX, Qu X et al. (2004) Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 279: 32.345–32.353
22. Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA et al. (2003) Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis. *J Lipid Res* 44: 470–478
23. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE et al. (2000) Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 6: 77–86
24. Ueki K, Kondo T, Tseng YH et al. (2004) Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10.422–10.427
25. Utzschneider KM, Kahn SE (2006) The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4753–4761
26. Watanabe M, Houten SM, Wang L et al. (2004) Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 113: 1408–1418
27. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E et al. (2004) Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 432: 1027–1032
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941–946
29. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288–1295
30. Yudkin JS (2003) Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord [Suppl 3]* 27: 25–28

September 2007

Ludwigshafen 05.09.2007

Wiss. Symposium Diabetes mellitus

Auskunft: Frau Gaby Kneissler, Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Bremerstr. 79, 67063 Ludwigshafen,
Fon: 0621 - 503 4111,
Fax: 0621 - 503 4112,
kongressmc@t-online.de

Wien 13.-15.09.2007

45. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Themen: Endokrinologie und Diabetes, Neuropädiatrie, Schlaf, Kardiologie, Allergologie
Auskunft: Ärztezentrale Med.Info, Helfferstorferstrasse 4, 1014 Wien, Österreich,
Fon: (+43/1) 531 16 - 33,
Fax: (+43/1) 531 16 - 61,
azmedinfo@media.co.at

Berlin 26.-29.09.2007

33rd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

Diabetes in Motion in the Year of the Child
Auskunft: K.I.T. GmbH, Kurfürstendamm 71, 10709 Berlin,
Fon: 030/246 030,
Fax: 030/246 03200,
ispad2007@kit-group.org,
www.kit-group.org

Innsbruck 27.-29.09.2007

38. Jahrestagung der Österr. Ges. für Innere Medizin

Themen: Update Diabetestherapie, Nosokomiale Infektionen, Venöse Thromboembolie, Multimodale Therapie in der Onkologie
Auskunft: Ärztezentrale Med.Info, Helfferstorferstrasse 4, 1014 Wien, Österreich,
Fon: (+43/1) 531 16 - 32,
Fax: (+43/1) 531 16 - 61,
azmedinfo@media.co.at,
www.oegim.at



Weitere Termine finden Sie
im Internet unter
www.DerDiabetologe.springer.de