

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) umfassen ein Spektrum von Leberpathologien, an dessen einem Ende eine reine Fettleber steht. Beim Auftreten zusätzlicher Entzündungsinfiltrate spricht man von einer Steatohepatitis, und in einigen Fällen liegt eine progressive Lebererkrankung vor, die zu einer Fibrose und Zirrhose mit allen Komplikationen führt. Die Diagnose kann nur nach Ausschluss anderer Ursachen einer Lebersteatose gestellt werden, wobei die Abgrenzung gegenüber der alkoholbedingten Lebererkrankung zum Teil schwierig ist. Der Stellenwert der Leberbiopsie, die als einzige Untersuchung den Schweregrad der NAFLD feststellen kann, ist umstritten, zumal keine für die NAFLD spezifische Therapie besteht. Zentral in der Pathogenese der NAFLD ist die Insulinresistenz. Entsprechend ist die Erkrankung bei mit Insulinresistenz assoziierten Erkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes prävalent. Massnahmen, die die Insulinresistenz verbessern, wie eine Gewichtsreduktion oder eine

antidiabetische Therapie mit Metformin oder Glitazonen, können die NAFLD verbessern.

Stefan Bilz

NAFLD: Definition, Spektrum und Epidemiologie

Die NAFLD ist als Lebererkrankung definiert, bei der die Fettmenge in der Leber mehr als 5 Prozent des Lebergewichtes ausmacht, wobei spezifische Ursachen einer Leberschädigung wie beispielsweise Virushepatitiden, die Hämochromatose und ein gesteigerter Alkoholkonsum (Frauen > 20 g/Tag, Männer > 40 g/Tag) ausgeschlossen sein müssen. Hierbei umfasst die NAFLD ein weites Spektrum, an dessen einem Ende eine reine Fettakkumulation in den Hepatozyten steht. Kommt es zusätzlich zu entzündlichen Veränderungen, spricht man von einer Steatohepatitis («nonalcoholic steatohepatitis», NASH). Die NASH kann auch mit fibrotischen Veränderungen des Leberparenchyms einhergehen und schliesslich auch zu einer Leberzirrhose fortschreiten (1; 2).

Bezüglich der Prävalenz der NAFLD liegen keine exakten Daten vor. Man geht davon aus, dass etwa 10 bis 24 Prozent der Gesamtbevölkerung betroffen sind. Die NAFLD ist somit die häufigste Ursache von Leberenzym erhöhungen in der Bevölkerung. Besonders betroffen sind Übergewichtige und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. In diesen Gruppen beträgt die Prävalenz der NAFLD 55 bis 90 Prozent. Bedeutend ist ebenso, dass bei 22 bis 53 Prozent der übergewichtigen Kinder eine NAFLD gefunden werden konnte. Die NAFLD wird aufgrund ihrer Assoziation mit Übergewicht und Diabetes heute als weitere Komponente des metabolischen Syndroms gesehen (2; 3).

Über den natürlichen Verlauf der NAFLD ist nur wenig bekannt:

Eine in den USA durchgeführte Studie zeigte, dass bei 22 Patienten mit einer NASH nach einem medianen Be-

obachtungszeitraum von 5,7 Jahren bei 45 Prozent eine Verbesserung der Histologie zu beobachten war, bei 36 Prozent keine Veränderung auftrat und bei 18 Prozent eine Progression der Lebererkrankung vorlag. Bei Patienten, die bei Studienbeginn bereits eine Fibrose aufwiesen, wurde bei 50 Prozent ein stationärer Verlauf gefunden, und eine Verschlechterung des histologischen Befundes wurde bei 32 Prozent dokumentiert (4).

Etwa 15 Prozent aller hepatozellulären Karzinome (HCC), deren Entwicklung eine Komplikation jeder Leberzirrhose ist, entstehen auf dem Boden einer NASH. Lediglich die chronische Hepatitis C ist eine häufigere Ursache eines HCC als die NASH (39%), wogegen eine alkoholische Leberschädigung nur bei 10 Prozent als Ursache identifiziert werden konnte (5).

Ebenso wurde gezeigt, dass Patienten mit bei Diagnose der NAFLD bereits fortgeschrittenen histologischen Leberveränderungen eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen und häufiger eine Zirrhose entwickeln oder an deren Komplikationen versterben (6).

Die NAFLD ist klinisch meist asymptomatisch:

Ausser in fortgeschrittenen Stadien mit bereits schwerer Leberschädigung ist die NAFLD in der Regel klinisch asymptomatisch. Richtungsweisend sind meist diskret erhöhte Transaminasen (1,5- bis 2-fach), wobei die Alaninaminotransferase (ALAT) typischerweise höher als die Aspartataminotransferase (ASAT) ist (ALAT/ASAT > 1). Das Ausmass der Transaminasenerhöhung korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der Leberschädigung (2). Hingegen wurde gezeigt, dass die Anzahl von Komponenten des metabolischen Syndroms mit dem Fibrosegrad der Leber korreliert (7) (*Abbildung 1*).

Nur die Leberbiopsie kann eine Steatohepatitis oder Fibrose feststellen

Der Leberfettgehalt kann durch verschiedene bildgebende Verfahren zumindest semiquantitativ beurteilt werden. Hierzu gehören Ultraschall,

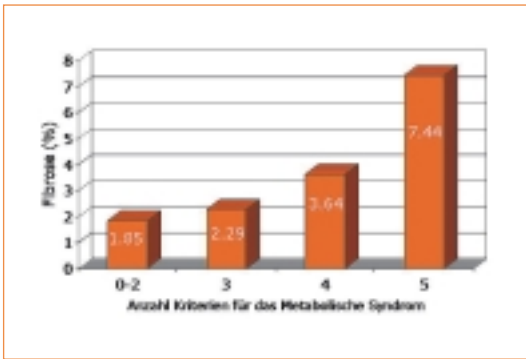


Abbildung 1: Die Anzahl der das metabolische Syndrom definierenden Kriterien (Definition der Amerikanischen Diabetesgesellschaft: Nüchternblutglukose > 5,6 mmol/l, Blutdruck > 130/80 mmHg, Bauchumfang > 88 cm (F)/102 cm (M), Triglyzeride > 1,7 mmol/l, HDL-Cholesterin < 1,3 mmol/l (F)/1,1 mmol/l (M)) ist bei Patienten mit NAFLD mit dem Schweregrad der Leberfibrose assoziiert (7).

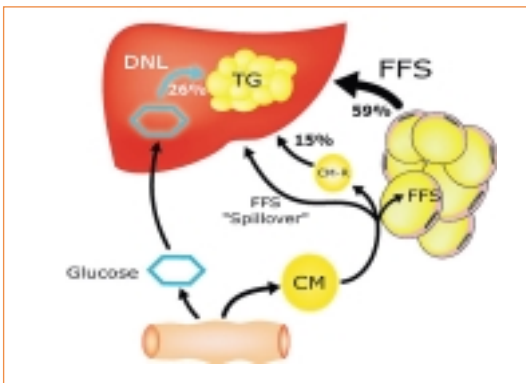


Abbildung 2: Die bei der NAFLD in der Leber abgelagerten Triglyzeride stammen aus wiederveresterten Fettsäuren, die insbesondere aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzt wurden, aus im Rahmen der De-novo-Lipogenese (DNL) aus Kohlenhydraten in der Leber neusynthetisierten Fettsäuren und aus Nahrungstriglyzeriden, die mit Chylomikronen in die Leber aufgenommen werden. Bei der Hydrolyse triglyzeridreicher Lipoproteine gelangen ebenfalls (im Rahmen des sogenannten «spillover») Fettsäuren ins Blut und somit zur Leber.

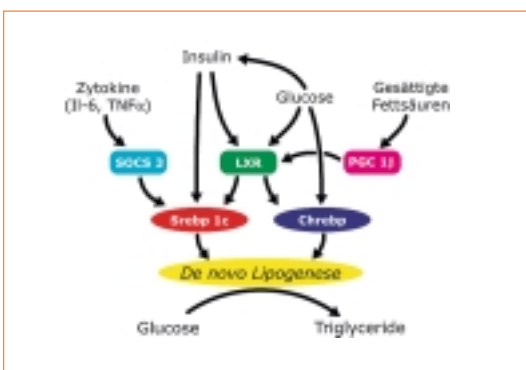


Abbildung 3: Die De-novo-Lipogenese (DNL) wird durch Insulin, Glukose, inflammatorische Zytokine und gesättigte Fettsäuren stimuliert. Die Regulation erfolgt durch ein Netzwerk von Transkriptionsfaktoren.

Computertomografie und die MR-Bildgebung. Eine spezielle MR-Technik, die MR-Spektroskopie, erlaubt es, das

Leberfett zu quantifizieren, wird jedoch nicht in der Routinediagnostik eingesetzt. Demgegenüber gibt es keine bildgebende oder klinische Methode, die das Vorliegen entzündlicher oder fibrotischer Veränderungen erfasst, sodass die Leberbiopsie die einzige Untersuchung ist, die das Stadium der NAFLD beurteilen kann (2; 8). Die Rolle der Leberbiopsie ausserhalb von klinischen Studien ist jedoch umstritten, da bei Übereinstimmen von klinischem Befund resp. Anamnese (Adipositas oder metabolisches Syndrom), Bildgebung (sonografischer Nachweis einer Lebersteatose) und nach Ausschluss weiterer Lebererkrankungen (Virushepatitiden, Hämochromatose, Mb. Wilson, medikamentöse Hepatitis) die Diagnose meist mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann. Als weiteres Argument gegen den Einsatz der Leberbiopsie wird die fehlende therapeutische Konsequenz genannt, da es bisher keine spezifische Therapie für die NAFLD gibt.

Die Abgrenzung der NAFLD von der alkoholbedingten Lebererkrankung ist oft schwierig

Schwierig ist hingegen die Abgrenzung gegenüber der alkoholischen Leberschädigung, wobei hier auch die Leberbiopsie nicht hilfreich ist. Die Anamnese ist entscheidend und der Übergang zwischen alkoholischer und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung fließend. Als schädlicher Alkoholkonsum wird hier meist eine Einnahme von > 20g/Tag bei Frauen und 40 g/Tag bei Männern genannt. Ein ASAT/ALAT-Quotient > 1 und eine wechselnde Erhöhung der GGT sind für einen alkoholbedingten Leberschaden hinweisend

Pathophysiologie der NAFLD – woher kommt das Fett?

Neue Erkenntnisse klinischer Studien, die auf der kombinierten Anwendung von stabilen Isotopen und Leberbiopsien beruhen, zeigen, dass bei übergewichtigen Patienten mit einer NAFLD etwa 59 Prozent der hepatischen Triglyzeride aus wiederveresterten freien Fettsäuren entstehen, 26 Prozent im Rahmen der De-novo-Lipogenese (DNL) neu gebildet werden und die verbleibenden 15 Prozent Nahrungstriglyzeriden entsprechen, die mit triglyzeridreichen Remnants rezeptorvermittelt aufgenommen werden (9) (Abbildung 2).

Freie Fettsäuren und Adipozytokine aus dem viszeralen Fettdepot sind pathogenetisch wichtig

Eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren ist Folge der gesteigerten Lipolyse bei Insulinresistenz. Beim metabolischen Syndrom resp. Typ-2-Diabetes sind insbesondere die viszeralen Fettdepots vermehrt, aus denen die Fettsäuren direkt zur Leber gelangen, wo sie zu Triglyzeriden verestert werden. Proinflammatorische Zytokine wie TNF α und Interleukin 6 (IL-6), deren Konzentrationen bei Patienten mit metabolischem Syndrom erhöht sind, steigern die Lipolyse in Adipozyten (10). Daneben werden im viszeralen Fettgewebe auch sogenannte Adipozytokine gebildet, die direkten Einfluss auf den Leberstoffwechsel haben. So ist die Plasmakonzentration von Adiponektin bei Patienten mit NAFLD erniedrigt. Erniedrigte Adiponektinkonzentrationen sind mit Insulinresistenz assoziiert, und die Behandlung mit Adiponektin führt in lipodystrophen Mausmodellen zu einer Abnahme der Lebersteatose. Adiponektin wirkt zumindest zum Teil über die Aktivierung der AMP-Kinase, die wiederum die Acetyl-CoA-Carboxylase, das Schrittmacherenzym der DNL, reguliert (11–13).

De-novo-Lipogenese und hepatische Insulinresistenz – neue pathogenetisch bedeutsame Faktoren

Auch eine gesteigerte Triglyzeridneusynthese aus Kohlenhydraten, die de-novo-Lipogenese, spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der NAFLD. Bei Patienten mit NAFLD konnte in Leberbiopsien eine gesteigerte Expression von Genen der DNL nachgewiesen werden (14). 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 sogenannte «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 hier ein Circulus vitiosus vorliegt.

Molekulare Regulation der De-novo-Lipogenese – LXR, Srebp 1c, Chrebp und SOCS

In klassischen insulinresistenten Mausmodellen, die auch eine Lebersteatose zeigen, ist der wichtigste Transkriptionsfaktor der DNL, das Sterol-regulatory-element-binding protein 1c (Srebp 1c), hochreguliert, obwohl gleichzeitig die Signalübertragung vom Insulinrezeptor zu wichtigen Signalmolekülen des hepatischen Glukosestoffwechsels vermindert ist (15).

Das Substrat der DNL, Glukose selbst, kann unabhängig von seiner Wirkung auf die Insulinsekretion über die Aktivierung des nukleären Rezeptors LXR (Liver X receptor) sowohl Srebp 1c als auch das «Carbohydrate-response-element-binding protein» (Chrebp), das ebenso ein wichtiger Regulator von Glykolyse und DNL ist, hochregulieren und die hepatische Triglyzeridneusynthese steigern (16; 17). Die Bedeutung von Chrebp als pathogenetischer Faktor in der Entstehung der NAFLD wird dadurch unterstrichen, dass die Inaktivierung des Chrebp-Gens in der Leber von leptindefizienten ob/ob-Mäusen, einem wichtigen NAFLD-Modell, die Lebersteatose und hepatische Insulinresistenz verbessert (18) (Abbildung 3).

Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , deren Bildung beim metabolischen Syndrom erhöht ist, können über SOCS 3 (Suppressor of cytokine signalling 3) und Srebp 1c die DNL stimulieren und so eine Lebersteatose und Insulinresistenz hervorrufen (19) (Abbildung 3).

Ernährung und NAFLD: Fruktose und gesättigte Fette sind besonders ungünstig

Auch die überhöhte Zufuhr von Fruktose, die einen Bestandteil des Haushaltszuckers (Saccharose) darstellt und vielfach als Süßungsmittel eingesetzt wird (fruktosehaltiger Mais-

sirup), führt zumindest im Tiermodell über eine Steigerung der DNL zu einer NAFLD (20). In einer finnischen Studie konnte bei Frauen eine Korrelation der Zufuhr gesättigter Fette mit dem Leberfettgehalt gefunden werden (21). Neue, experimentelle Daten zeigen 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 hierdurch – trotz einer erhöhten exogenen Fettzufuhr – auch noch eine vermehrte hepatische Fettsynthese induziert wird (22) (Abbildung 3).

Nahrungsfett wird in Chylomikronen direkt zur Leber transportiert

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 (9) (Abbildung 2). Im Tiermodell kann bereits nach dreitägiger Zufuhr einer fettreichen Diät eine NAFLD induziert werden. Hierbei gleicht das Fettsäurenprofil in der Leber der Ratten jenem des zugeführten Nahrungsfettes. 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, die dann die Insulinresistenz begünstigt (23).

Wie die NAFLD zur NASH wird: Zytokine, Sauerstoffradikale und Cholesterin

Welche Faktoren im Einzelfall den Übergang einer reinen Fettleber in eine Steatohepatitis und Leberfibrose auslösen, ist letztlich nicht bekannt. Wichtig ist, dass das Ausmass der metabolischen Störungen, also die Insulinresistenz und die Anzahl der Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms, den Schweregrad der NAFLD bestimmen (7). Auf molekularer Ebene konnte gezeigt werden, dass im Fettgewebe oder in der Leber pro-

duzierte Entzündungsmediatoren und freie Sauerstoffradikale sowohl die Entzündungsvorgänge als auch die Bindegewebsbildung in der Leber unterhalten (24). Schliesslich unterstützen experimentelle Arbeiten, dass mit der Nahrung zugeführtes Cholesterin die Konzentration des Radikalfängers Glutathion vermindert, die Empfindlichkeit gegenüber Entzündungsmediatoren erhöht und so die Inflammation und Fibrosebildung unterhält (25).

Therapie der NAFLD – Ernährungstherapie und Gewichtsreduktion

Aus den geschilderten Erkenntnissen zur Pathophysiologie der NAFLD ergibt sich, dass eine Reduktion der Kalorienzufuhr, besonders eine Verminderung der Zufuhr von gesättigten Fetten, einfachen Kohlenhydraten (Glucose und besonders Fructose) und Nahrungscholesterin, einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der NAFLD zeigen sollte. Eine nicht kontrollierte Studie zeigte, dass die Abnahme von etwa 50 Prozent des Übergewichts durch eine Magenbandoperation bei adipösen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der histologischen Zeichen der NASH führte (26). Interessanterweise war die Verbesserung der Histologie bei Patienten mit metabolischem Syndrom am stärksten ausgeprägt. Ebenso konnte dokumentiert werden, dass eine nur moderate Gewichtsabnahme bei Patienten mit Typ-2-DM den Leberfettgehalt normalisieren und die hepatische Insulinresistenz deutlich verbessern kann (27). Es existieren jedoch keine randomisierten, kontrollierten Studien, die den positiven Effekt einer ernährungstherapeutischen Intervention auf den Verlauf der NAFLD nachweisen (28). Kleinere Studien und Fallserien suggerieren ebenso einen möglichen günstigen Effekt von Orlistat, das über eine Hemmung intestinaler Lipasen zu einer verminderten Fettabsorption führt. (29; 30).

Antioxidanzien zur Behandlung der NAFLD

Mehrere Studien haben einen möglichen Nutzen der Behandlung mit Vitamin E untersucht, ohne dass jedoch ein nachhaltig günstiger Effekt auf die NAFLD nachgewiesen werden konnte. Aufgrund möglicher ungünstiger Wirkungen einer hochdosierten Vitamin-E-Therapie kann diese aktuell nicht empfohlen werden (31).

Für andere antioxidativ wirksame

Substanzen wie Betain, Probuco und N-Acetylcystein existieren kleinere Fallserien, in denen Verbesserungen der Transaminasen oder auch der Histologie (Betain) nachgewiesen wurden. Auch für diese Substanzen liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Einsatz rechtfertigen würden (32).

Ursodeoxycholsäure: bei NAFLD nicht wirksam

Der Effekt der zytoprotektiv wirksamen Gallensäure Ursodeoxycholsäure wurde bei Patienten mit histologisch gesicherter NASH im Rahmen einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie geprüft. Es konnte kein günstiger Effekt dieser Intervention nachgewiesen werden (33).

Lipidsenker beeinflussen auch das Leberfett

Fibrate sind Agonisten des PPAR alpha (Peroxisome proliferator activated receptor alpha) und senken die Plasmatriglyzeridkonzentration beim Menschen insbesondere über eine Steigerung des intravaskulären Triglyzeridabbaus. Die Resultate hinsichtlich der Effekte auf die NAFLD sind widersprüchlich. Eine Studie konnte bei mit Gemfibrozil behandelten Patienten eine Verbesserung der Transaminasen nachweisen, eine andere Untersuchung konnte dagegen keinen günstigen Effekt von Clofibrat auf die Transaminasen und Leberhistologie nachweisen (34, 35).

Ebenso konnte in einer Untersuchung eine Senkung der Transaminasen von Patienten mit NAFLD nach einer Behandlung mit Atorvastatin gefunden werden. Der günstige Effekt von Atorvastatin ist möglicherweise auf die Senkung der hepatozellulären Konzentration freien Cholesterins und in der Folge einen Anstieg der intrazellulären Konzentration des Radikalfängers Glutathion zurückzuführen (25; 36).

Metformin und Glitazone – die bisher wirksamsten Therapien der NAFLD

Das zur Wirkstoffklasse der Biguanide gehörende Metformin wird aufgrund seiner dokumentiert günstigen Wirkung auf die Blutzuckereinstellung, den Gewichtsverlauf und kardiovaskuläre Ereignisse als Standardtherapeutikum des Typ-2-Diabetes mellitus betrachtet. Als molekularer Wirkmechanismus wird die Aktivierung der AMP-Kinase, eines wichtigen Sensors

des zellulären Energiestoffwechsels, diskutiert (37). Die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin beruht vor allem auf einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion (38). Zudem liegen mehrere Studien vor, die die Wirksamkeit einer Metformintherapie bei Patienten mit NAFLD getestet haben (31). In der grössten dieser Untersuchungen konnte Metformin in Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung bei signifikant mehr Patienten mit NASH die Transaminasen normalisieren als bei ausschliesslich mit Ernährungstherapie behandelten. Zusätzlich wurden in einer Subgruppe auch die histologischen Zeichen der NASH, nämlich Steatose, Inflammation und Fibrose, deutlich reduziert (39).

Glitazone sind Agonisten des sogenannten PPAR gamma (Peroxisome proliferator activated receptor gamma) und werden ebenso als orale Antidiabetika beim Typ-2-Diabetes eingesetzt. Die Aktivierung des PPAR gamma führt zu einer Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität und zur Umverteilung von Fett aus der Leber, dem Skelettmuskel und viszeralem Fettdepots in das subkutane Fettdepot (40). Neben mehreren kleineren Untersuchungen konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie bei Patienten mit NAFLD zeigen, dass die Behandlung mit Pioglitazon den Leberfettgehalt reduziert, den hepatischen Glukosestoffwechsel verbessert und auch die Transaminasen und die histologischen Veränderungen der NAFLD verbessert (41).

Metformin und Glitazone stellen somit aktuell die wirksamste medikamentöse Therapie der NAFLD dar. Ob die Prognose der behandelten Patienten verbessert wird, also das Auftreten einer Leberzirrhose mit deren Komplikationen verhindert werden kann, ist jedoch unklar. Es existieren bisher keine Empfehlungen, Metformin und Glitazone auch bei nichtdiabetischen Patienten mit einer NAFLD einzusetzen. Hingegen unterstützen diese Daten die gängige Praxis, bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und klinischen Zeichen einer NAFLD, die durch die Ernährungstherapie keine akzeptable Blutzuckereinstellung erreichen, bevorzugt Metformin und eventuell auch Glitazone einzusetzen. ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stefan Bilz
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Universitätsspital Basel
4031 Basel
E-Mail: sbilz@uhbs.ch

Referenzen:

1. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1702–4.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221–31.
3. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107: 450–455.
4. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2042–47.
5. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Njeevaram 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.
6. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1413–19.
7. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. Associations between Liver Histology and Severity of the Metabolic Syndrome in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1222–24.
8. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2467–74.
9. 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. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115: 1343–51.
10. Utzschneider KM, Kahn SE. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2006; 91: 4753–61.
11. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R et al. Plasma Adiponectin in Nonalcoholic Fatty Liver Is Related to Hepatic Insulin Resistance and Hepatic Fat Content, Not to Liver Disease Severity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2005; 90: 3498–504.
12. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002; 8: 1288–95.
13. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941–46.
14. Nakamuta M, Kohjima M, Morizono S, Kotoh K, Yoshimoto T, Miyagi I et al. Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2005; 16: 631–35.
15. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decrease

- sed IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell*. 2000; 6: 77–86.
16. Chen G, Liang G, Ou J, Goldstein JL, Brown MS. 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 U S A*. 2004; 101: 11245–50.
17. Mitro N, Mak PA, Vargas L, Godio C, Hampton E, Molteni V et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature*. 2007; 445: 219–23.
18. Dentin R, Benhamed F, Hainault I, Fauveau V, Foufelle F, Dyck JRB et al. Liver-Specific Inhibition of ChREBP Improves Hepatic Steatosis and Insulin Resistance in ob/ob Mice. *Diabetes*. 2006; 55: 2159–70.
19. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 10422–7.
20. Bilz S, Samuel V, Morino K, Savage D, Choi CS, Shulman GI. Activation of the farnesoid X receptor improves lipid metabolism in combined hyperlipidemic hamsters. *AJP – Endocrinology and Metabolism*. 2006; 290: E716–E722.
21. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes*. 2003; 52: 701–7.
22. Lin J, Yang R, Tarr PT, Wu PH, Handschin C, Li S et al. Hyperlipidemic Effects of Dietary Saturated Fats Mediated through PGC-1[β] Coactivation of SREBP. *Cell*. 2005; 120: 261–73.
23. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004; 279: 32345–53.
24. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115: 209–18.
25. Mari M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metabolism*. 2006; 4: 185–98.
26. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004; 39: 1647–54.
27. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 603–8.
28. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med*. 2003; 115: 554–59.
29. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 623–28.
30. 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.
31. Bugianesi E, Marzocchi R, Villanova N, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 1105–16.
32. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004; 39: 179–87.
33. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39: 770–778.
34. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31: 384.
35. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996; 23: 1464–67.
36. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17: 713–18.
37. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*. 2001; 108: 1167–74.
38. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, LeBon V, Chandramouli V et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 2063–69.
39. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Devci S, Tuzun A et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 537–44.
40. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1106–18.
41. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297–307.

Schweizerische Diabetes-Stiftung Forschungspreis 2007

Die Schweizerische Diabetes-Stiftung verleiht jährlich ihren Preis im Wert von 10 000 Franken für wissenschaftliche Arbeiten aus der Schweiz im Fachbereich der Diabetologie.

Dieser Preis wird Autorinnen/Autoren zugesprochen, die in den vergangenen zwei Jahren eine bedeutende diabetologische Arbeit publiziert haben. Der Inhalt der Arbeit soll einen ausserordentlichen Beitrag zur Aufklärung darstellen, sei es über die Ursachen, über die medizinischen oder sozialen Folgen oder zur Verbesserung der Vorbeugung und Behandlung des Diabetes mellitus.

Bewerber/Bewerberinnen senden ihren Antrag für den Preis unter Beilage der Publikation(en) und des Curriculum vitae bis zum 21. September 2007 an das Sekretariat der Schweizerischen Diabetes-Stiftung, Sennweidstrasse 46, 6312 Steinhäusern.

Die Verleihung des Preises erfolgt anlässlich der Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie im Spätherbst 2007.