

Pathogenese des metabolischen Syndroms

Die Bedeutung der ektopen Fettablagerung in Leber und Skelettmuskulatur

Charakteristisch für das metabolische Syndrom ist die Kombination von Dyslipoproteinämie, Bluthochdruck, Hyperinsulinämie und viszeraler Fettsucht. Auch in der Leber und der Skelettmuskulatur finden sich bei diesen Patienten pathologische Fettablagerungen, die – wie man heute weiss – das Stoffwechselgeschehen beeinflussen und kausal an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt sind.

Stefan Bilz

Lipodystrophien – «Fett am falschen Ort» als Ursache der Insulinresistenz

Neben dem in industrialisierten Ländern endemischen metabolischen Syndrom gibt es eine Reihe seltener, monogenetisch vererbter Krankheitsbilder, so genannte Lipodystrophien, die durch das teilweise oder vollständige Fehlen von subkutanem Fettgewebe, eine ausgeprägte Insulinresistenz und weitere Kennzeichen des metabolischen Syndroms geprägt sind und dieses gewissermassen in überspitzter Form karikieren. Die Gene und ihre Mutationen, die zu diesen Erkrankungen führen, sind zum Teil bekannt, jedoch besteht hinsichtlich Funktion der einzelnen Genprodukte vielfach noch Unklarheit. Bei einer Untergruppe von Patienten mit einer so genannten kongenitalen generalisierten Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) konnte ein Defekt im AGPAT2-Gen (1-Acylglycerol 3-phosphat O-Acyltransferase), einem wichtigen Enzym der Triglyzerid- und Phospholipidsynthese, beschrieben werden. Mutationen im Gen für den Transkriptionsfaktor PPAR- γ , der eine wichtige Rolle in der Adipogenese, der Entwicklung des weissen Fettgewebes,

spielt und Angriffspunkt der Glitazone, einer heute bereits breit eingesetzten Klasse oraler Antidiabetika, ist, sind mit einer partiellen Form der Lipodystrophie assoziiert. Diese genetischen Defekte resultieren in einer «Dystrophie» von Teilen des Fettgewebes, während andere Fettgewebsabschnitte hypertrophieren können. Da die Speicherkapazität für Fett im «dystrophen» Fettgewebe beschränkt ist, kommt es in anderen Organsystemen, wie Muskel, Leber und dem retikuloendothelialen System, zu Fettablagerungen. Klinisch äussert sich dies als Hepatosteatose und Hepatomegalie, Splenomegalie und eruptive Xanthome. Eine Dyslipidämie, gekennzeichnet durch erhöhte Triglyzeride und tiefe HDL-Cholesterinkonzentrationen, die Hyperinsulinämie als Folge der Insulinresistenz und ein Leptinmangel aufgrund der verminderten Fettgewebsdepots sind laborchemische Charakteristika dieser Gruppe von Erkrankungen. Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit antiretroviralen Medikamenten, insbesondere so genannten Proteasehemmern, kann ein ähnliches klinisches Bild hervorrufen. Gemeinsam ist allen Krankheitsbildern, dass es in den insulinempfindlichen Geweben Leber und Skelettmuskulatur zu einer ektopen Fettablagerung kommt und dies mit einer ausgeprägten Insulinresistenz dieser Gewebe einhergeht. Im Gegensatz zum metabolischen Syndrom führt bei Patienten mit Lipodystrophien eine Leptintherapie zu einer Abnahme des Triglyzeridgehaltes in Leber und Muskel und einer Verbesserung der peripheren und hepatischen Insulinsensitivität, was einen kausalen Zusammenhang zwischen

Fettakkumulation und Insulinresistenz nahe legt (1, 2).

Insulinresistenz – zentrales Merkmal des metabolischen Syndroms

Die Insulinresistenz, das heisst die verminderte Empfindlichkeit insulin-sensibler Gewebe auf bestimmte Stoffwechseleffekte von Insulin, stellt das zentrale pathophysiologische Merkmal des metabolischen Syndroms dar. In der Skelettmuskulatur ist die insulininduzierte Steigerung des Glukosetransportes vermindert, in der Leber wird die supprimierende Wirkung von Insulin auf die hepatische Glukoseproduktion abgeschwächt. Wenn die kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen nachlässt und somit die Insulinresistenz nicht mehr überwinden kann, resultieren ein Anstieg der Blutzuckerwerte und in der Folge ein manifester Typ-2-Diabetes mellitus (3).

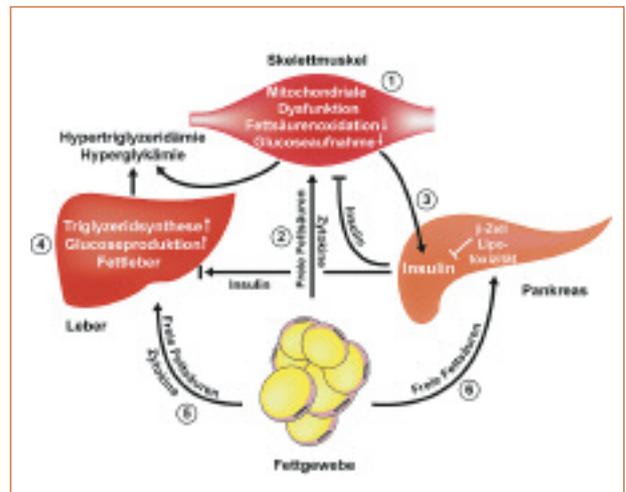


Abbildung 1: Durch die mitochondriale Dysfunktion in der Skelettmuskulatur von Nachkommen von Typ-2-Diabetikern ist die Fettsäuren-Oxidationskapazität eingeschränkt. Vermehrt anfallende Fettsäurenmetaboliten führen zum Auftreten der Insulinresistenz und einer in der Folge verminderten Glukoseaufnahme (1). Auch aus dem Fettgewebe freigesetzte Fettsäuren und Zytokine begünstigen die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur (2). Kompensatorisch kommt es zu einer vermehrten Insulinausschüttung aus den β -Zellen des Pankreas (3). Die Hyperinsulinämie fördert jedoch in der Leber die De-novo-Lipogenese, obwohl die Glukoseproduktion der Leber selbst durch die erhöhten Insulinspiegel nicht mehr unterdrückt werden kann («gemischte hepatische Insulinresistenz» [4]). Auch vermehrt aus dem Fettgewebe freigesetzte Fettsäuren und Zytokine fördern die Entstehung einer Fettleber und die hepatische Insulinresistenz (5). Schliesslich werden auch die pankreatischen β -Zellen durch die erhöhten zirkulierenden Fettsäuren geschädigt («Lipotoxizität» [6]), und bei nachlassender Insulinsekretion kommt es zum Auftreten eines manifesten Diabetes.

Fettablagerungen in Leber und Muskel beim metabolischen Syndrom (Abbildung 1)

Pathologische Fettablagerungen lassen sich auch in der Leber und der Skelettmuskulatur von Patienten mit metabolischem Syndrom nachweisen. Die so genannte «nichtalkoholische Fettlebererkrankung» ist als eigenständige Komponente des metabolischen Syndroms etabliert und die Erhöhung der Transaminasen ein häufiger laborchemischer Nebenbefund. Die Bedeutung dieses Krankheitsbildes besteht auch darin, dass ein bisher nicht genau zu beziffernder Prozentsatz Erkrankter eine progrediente Lebererkrankung aufweist, die in eine Leberzirrhose übergehen kann (4). Die hepatische Fettakkumulation ist mit einer verminderten hepatischen Insulinsensitivität assoziiert, das heißt, die hepatische Glukoseproduktion kann durch Insulin nicht mehr ausreichend supprimiert werden, was wiederum das Auftreten einer Hyperglykämie begünstigt. Umgekehrt gehen Therapiemaßnahmen, die zu einer Abnahme des Leberfettes führen, mit einer Verbesserung des hepatischen Glukosestoffwechsels einher (5, 6). Ebenso ist dokumentiert, dass der intramyozelluläre Triglyzeridgehalt, der bei Patienten mit Typ-2-Diabetes einer der besten Prädiktoren der peripheren Insulinempfindlichkeit ist, beim Menschen in erster Linie durch die Insulinempfindlichkeit der Skelettmuskulatur determiniert wird. Diese Korrelation konnte auch für Patienten mit metabolischem Syndrom gezeigt werden (7). Der kausale Zusammenhang zwischen Triglyzeridakkumulation in insulinsensitiven Geweben und gewebespezifischer Insulinresistenz wird auch durch tierexperimentelle Befunde unterstrichen. Die gewebespezifische Überexpression der Lipoproteinlipase, welche die Hydrolyse zirkulierender Triglyzeride und die Aufnahme der freigesetzten Fettsäuren mediiert, führt sowohl in der Leber als auch in der Muskulatur von Mäusen zu einer pathologischen Fettakkumulation und konsekutiv zu einer gewebespezifischen Insulinresistenz (8).

Pathogenese der fettinduzierten Insulinresistenz (Abbildung 2)

Triglyzeride werden in Leber und Muskelzellen in Fetttropfchen abgelagert, sind dort wahrscheinlich relativ inert und führen nicht per se zu einer Störung des Glukosestoffwechsels. Jedoch kann auch durch eine intra-

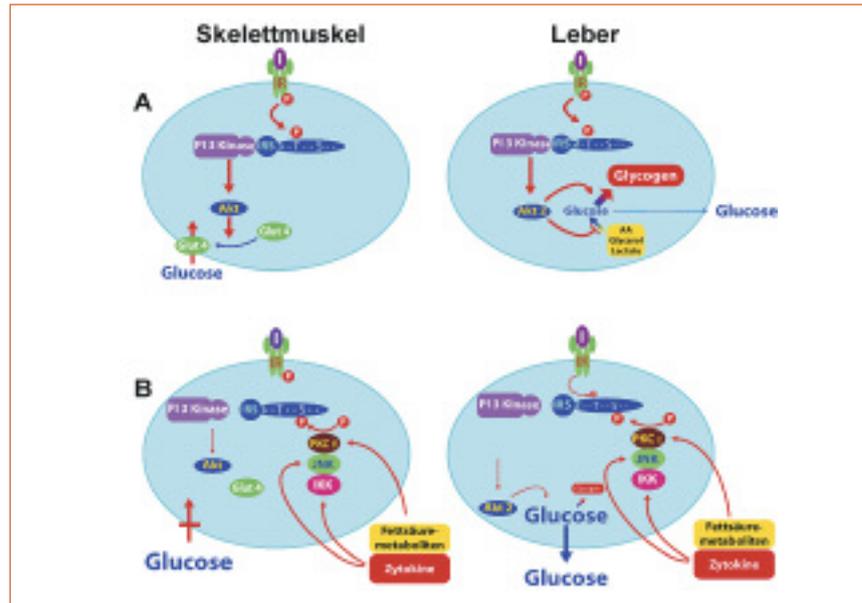


Abbildung 2:

A: Insulin-Signalübertragung: Insulin bindet an den Insulinrezeptor. Hierdurch wird das Insulin-Rezeptor-Substrat-Protein (IRS) an so genannten Tyrosinresten phosphoryliert und kann hierdurch mit der PI3-Kinase interagieren, sodass das Insulinsignal auf weitere Effektoren, zum Beispiel Akt, übertragen werden kann. In der Skelettmuskulatur kommt es dann zur Rekrutierung von Glukosetransportern (GLUT4) an die Zellmembran und zum insulininduzierten Glukoseeinstrom. In der Leber wird die Glykogensynthese aktiviert und die Glukosefreisetzung gehemmt.

B: Fettsäuren und inflammatorische Zytokine können Proteinkinasen, zum Beispiel PKC, IKK oder JNK, aktivieren. Diese Kinasen phosphorylieren die IRS-Proteine vorwiegend an Serinresten und nicht wie der Insulinrezeptor an Tyrosinresten. Hierdurch können die IRS-Proteine nicht mehr mit der PI3-Kinase in Kontakt treten, und das Insulinsignal kann nicht weiter übertragen werden. Es kommt zur Insulinresistenz. In der Skelettmuskulatur ist die insulinabhängige Glukoseaufnahme vermindert. In der Leber wird weniger Glukose in Glycogen umgewandelt, und gleichzeitig wird aus Glukosevorläufern (Aminosäuren, Lactat, Glyzerol) mehr Glukose synthetisiert (Glukoneogenese) und dann freigesetzt. Beide Mechanismen begünstigen die Hyperglykämie.

venöse Infusion von freien Fettsäuren innerhalb von wenigen Stunden eine Insulinresistenz der Skelettmuskulatur erzeugt werden. Hierbei kommt es in der Muskulatur zu einem Anstieg bestimmter Fettmetaboliten, die in spezifischer Weise die Übertragung des Insulinsignals verhindern, welches durch die Bindung von Insulin an den Insulinrezeptor an der Zelloberfläche ausgelöst wird. Fettmetaboliten hemmen durch die Aktivierung so genannter Proteinkinasen (PKC) die Insulin-Signalübertragung auf der Ebene der «Insulin-Rezeptor-Substrat-Proteine» (IRS). Hieraus resultiert, dass die insulinvermittelte Translokation von Glukosetransportern (GLUT 4) an die Muskelzellmembran verhindert wird und weniger Glukose in die Muskelzelle aufgenommen wird (9). Durch einen gleichartigen Mechanismus wird in der Leber der insulinvermittelte Einbau von Glukosemolekülen ins Glykogen gehemmt, sodass die Leber mehr Glukose freisetzt (10). Somit sind erhöhte Gewebetriglyzeride ein Marker der Insulinresistenz in den betroffenen Geweben, die Insulinresistenz

wird jedoch durch die Wirkung von Triglyzeridmetaboliten auf die Insulin-Signalübertragung bedingt.

Mitochondriale Dysfunktion und gemischte hepatische Insulinresistenz – neue pathophysiologische Aspekte

Erst vor kurzem konnte gezeigt werden, dass eine verminderte mitochondriale Funktion eine wichtige Ursache der Akkumulation von Triglyzeriden und ihren Metaboliten in der Skelettmuskulatur ist. Mitochondrien sind die so genannten «Kraftwerke der Zellen», die durch die Verbrennung von Substraten, unter anderem von Fett, Energie erzeugen. Nachkommen von Patienten mit Typ-2-Diabetes, die bereits insulinresistent sind, haben in ihrer Skelettmuskulatur weniger Mitochondrien und eine eingeschränkte mitochondriale Funktion und können somit dort weniger Fett verbrennen. Die resultierende Fettakkumulation in den Skelettmuskelzellen führt dann über den geschilderten Mechanismus zum Auftreten einer peripheren Insulinresistenz (11). Ein weiteres Charakteristikum des metabolischen Syndroms ist

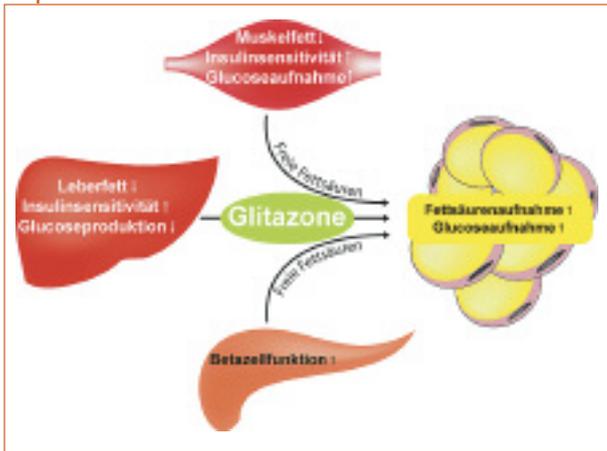


Abbildung 3: Glitazone begünstigen eine Umverteilung von Fettsäuren in subkutane Fettdepots, wo sie auch die Lipogenese stimulieren. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des Fettgehaltes in Leber und Muskel, verbunden mit einer Abnahme der hepatischen Glukoseproduktion und einer Zunahme der Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur. Ebenso wird eine Verbesserung der β -Zellfunktion, möglicherweise als Resultat der verminderten Lipotoxizität, erreicht. Welche langfristigen Auswirkungen die Zunahme der subkutanen Fettdepots hat, ist noch unklar.

die Erhöhung der im Blut zirkulierenden freien Fettsäuren. Freie Fettsäuren können von der Leber sehr effizient aufgenommen und dort zu Triglyzeriden verestert werden. Dies ist ein wichtiger Mechanismus der Triglyzeridakkumulation in der Leber. Zudem scheint bei Patienten mit metabolischem Syndrom auch die so genannte De-novo-Lipogenese, also die Fettsynthese aus Kohlenhydratvorstufen, gesteigert zu sein. Dies ist interessant, da die De-novo-Lipogenese auch ein von Insulin regulierter Prozess ist und gegenüber der Insulinwirkung nicht resistent scheint (12). Vielmehr wird durch die aus der peripheren Insulinresistenz resultierende kompensatorische Hyperinsulinämie die Fettsynthese in der Leber sogar angetrieben, sodass trotz des bereits erhöhten Fettgehaltes der Leber und der erhöhten zirkulierenden freien Fettsäuren weiter Fett gebildet wird. Gerade aber die im Rahmen der Triglyzeridsynthese anfallenden Intermediärmetaboliten wie Diacylglycerole oder langkettige aktivierte Fettsäuren wurden als Aktivator der Proteinkinase C und somit als Mediatoren der Insulinresistenz identifiziert.

Inflammatorische Veränderungen beim metabolischen Syndrom

Weiterhin wurde in den letzten Jahren erkannt, dass das metabolische Syndrom mit subklinischen inflammatorischen Veränderungen assoziiert ist. Vermehrt gebildete Zytokine, die bei Entzündungsreaktionen im Körper

eine wichtige Rolle spielen, wie zum Beispiel Tumornekrosefaktor (TNF) α oder Interleukin-6, stimulieren im Fettgewebe die Lipolyse und führen so zur vermehrten Fettsäurefreisetzung, steigern die Lipogenese in der Leber und können – in Analogie zu den Fettsäuren – die Signalübertragung vom Insulinrezeptor direkt hemmen (Abbildung 2). Diese Effekte begünstigen einerseits die Fettdeposition in Leber und Muskel und können die Insulinresistenz auch direkt verstärken (13). Interessanterweise treten bei Mäusen, die mit einer hyperkalorischen, fettreichen Diät ernährt werden, zunächst inflammatorische Veränderungen im Fettgewebe auf,

bevor sich Zeichen einer systemischen Insulinresistenz zeigen. Dies hat zur Hypothese geführt, dass inflammatorische Veränderungen des Fettgewebes als Folge der Überernährung möglicherweise ein früher Schritt in der Entstehung des metabolischen Syndroms sind (14). Durch eine hoch dosierte Therapie mit Acetylsalicylsäure kann die so genannte «Inhibitor κ -B-Kinase (IKK)», ein wichtiger Mediator vieler entzündlicher Reaktionen, gehemmt werden. Bei Typ-2-Diabetikern ist die Hemmung der IKK durch Acetylsalicylsäure mit einer Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels und einer Abnahme der Insulinresistenz verbunden, was die Bedeutung subklinischer inflammatorischer Vorgänge in der Pathogenese des metabolischen Syndroms unterstreicht (15).

Lipotoxizität – Schädigung der Betazellen durch Fettsäuren

Wie eingangs erwähnt, tritt ein manifester Diabetes nur dann auf, wenn die Insulinresistenz durch die kompensatorische Insulinmehrsekretion aus den Betazellen des Pankreas nicht überwunden werden kann. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass auch die Betazellen durch freie Fettsäuren respektive deren Metaboliten geschädigt werden können, ein Prozess, der auch als «Lipotoxizität» bezeichnet wird. Somit begünstigt die ektope Fettablagerung nicht nur das Auftreten der peripheren und hepatischen Insulinresistenz, sondern trägt

auch zum Betazellversagen bei und ist der wesentliche pathogenetische Faktor in der Entstehung des Diabetes mellitus (16).

Dyslipidämie beim metabolischen Syndrom

Die beschriebenen Störungen des Fettmetabolismus begünstigen nicht nur das Auftreten eines Diabetes mellitus, sondern sind auch für das Entstehen der für das metabolische Syndrom typischen Dyslipidämie massgeblich, die wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko Betroffener beiträgt. Die hepatische Produktion triglyzeridreicher Lipoproteine wird wesentlich durch das Substratangebot, das heisst die Verfügbarkeit in der Leber gebildeter Triglyzeride, gesteuert und ist somit gesteigert; es entsteht eine Hypertriglyzeridämie. In der Folge kommt es über Wechselwirkungen mit anderen zirkulierenden Lipoproteinen, mediiert durch das Cholesterinester-Transferprotein, zu Veränderungen der «low density»-Lipoproteine (LDL), die dann besonders klein und atherogen sind. Auch die «high density»-Lipoproteine (HDL), die Cholesterin aus peripheren Geweben zur Leber transportieren, wo es zu Gallensäuren abgebaut und in den Darm ausgeschieden wird, werden in ihrer Zusammensetzung verändert und in der Folge vermehrt abgebaut. Es entsteht ein proatherogener Lipoproteinphänotyp, gekennzeichnet durch erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL und zwar in normaler Zahl vorhandene, aber in ihrer Zusammensetzung veränderte LDL (17).

Neue Therapieansätze

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich, dass durch Massnahmen, die zu einer Verminderung der Fettablagerung in Muskel und Leber führen, eine Verbesserung des Glukose- und Lipidstoffwechsels bei Patienten mit metabolischem Syndrom erreicht werden kann. Daten hierzu sind vor allem für die nichtalkoholische Fettlebererkrankung verfügbar. Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität sind in der Prävention und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bewiesenermassen wirksam. Obwohl die Rolle der Gewichtsreduktion in der Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung nicht abschliessend belegt ist, kann bei Adipösen durch eine Gewichtsabnahme eine Reduktion des Leberfettgehaltes erreicht werden (18, 19). Es muss noch geklärt werden, ob

die Nahrungszusammensetzung unabhängig von der zugeführten Kalorienzahl, also beispielsweise ein hoher Anteil gesättigter Fette oder aber eine anteilmässig vermehrte Kohlenhydratzufuhr, die Entstehung einer Fettleber und somit die hepatische Insulinresistenz besonders fördert (19, 20). Unter den pharmakologischen Therapien konnte insbesondere für Glitazone eine Verbesserung der Lebersteatose und damit einhergehend eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität nachgewiesen werden (6). Medikamente dieser Substanzklasse führen zu einer Umverteilung von Fett aus Leber und Muskel in das Fettgewebe, wo zusätzlich die Lipogenese gesteigert ist, sodass trotz einer Zunahme der Fettmasse und somit des Körpergewichts eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels erreicht werden kann (Abbildung 3). Ebenso konnte bei Diabetikern nach Behandlung mit Glitazonen eine Erholung der Betazellfunktion nachgewiesen werden, möglicherweise als Ausdruck einer verminderten «Lipotoxizität» infolge einer Reduktion der zirkulierenden freien Fettsäuren. Zusätzlich besitzen die Glitazone antiinflammatorische Eigenschaften, deren klinische Bedeutung aktuell noch nicht beurteilt werden kann (21). Metformin führt konsistent zu einer Senkung der hepatischen Glukoseproduktion, die Effekte auf die Lebersteatose sind jedoch wechselnd ausgeprägt, sodass Metformin den hepatischen Glukosemetabolismus zum Teil unabhängig von der Beeinflussung der Fettleber zu verbessern scheint (6). Leptin verbessert die Lebersteatose und den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie und in lipodystrophen Tiermodellen. Bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie scheint dieser Effekt zumindest zum Teil aus einer verminderten Kalorienzufuhr als Folge eines gesteigerten Sättigungsgefühls nach Leptingabe zu resultieren (22). Es existieren jedoch auch experimentelle Daten, die eine direkte periphere Wirkung von Leptin auf die hepatische De-novo-Lipogenese nachweisen (23). Studien bei Patienten mit metabolischem Syndrom liegen nicht vor. Für zahlreiche weitere medikamentöse Therapien, zum Beispiel Lipidsenker (Fibrate, Statine), Fettabsorptionshemmer (Orlistat), Probiotika und antiinflammatorische Substanzen (Anti-TNF- α -Antikörper) konnten in kleineren Studien mögliche günstige

Effekte bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung nachgewiesen werden. Der Beweis eines langfristigen Nutzens eines dieser Präparate in kontrollierten Studien muss jedoch noch erbracht werden.

Fazit

Die ektope Fettablagerung in Muskel und Leber stellt ein wichtiges Merkmal des metabolischen Syndroms dar. Fettmetaboliten sind in diesen Geweben kausal an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt, die das zentrale pathophysiologische Merkmal des Syndroms ist. In der Skelettmuskulatur stellt eine eingeschränkte mitochondriale Funktion einen wichtigen Wegbereiter der Fetttakkumulation und daraus resultierenden peripheren Insulinresistenz dar. Die kompensatorische Hyperinsulinämie propagiert in der Leber jedoch die Fettsynthese weiter und verstärkt so die Lebersteatose und die assoziierte Dyslipidämie. Schliesslich ist eine hyperkalorische, fettreiche Ernährung, zumindest im Tiermodell, mit dem Auftreten inflammatorischer Veränderungen assoziiert, welche die Fettdeposition in Muskel und Leber und die Insulinresistenz in diesen Geweben weiter verstärken. Massnahmen, die mit diesen Pathomechanismen interferieren, stellen neue Ansätze in der Behandlung und Prävention des metabolischen Syndroms und der assoziierten Komplikationen dar. ■

Autor:

Dr. med. Stefan Bilz
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und
Klinische Ernährung
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
E-Mail: sbilz@uhbs.ch

Referenzen:

1. Garg A, 2004: Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 350: 1220-1234.
2. Hegele RA, 2003: Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 14: 371-377.
3. Reaven GM, 1988: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607.
4. Angulo P, 2002: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221-31.
5. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Hala-vaara J and Yki-Jarvinen H, 2002: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of Glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3023-3028.
6. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S and Yki-Jarvinen H, 2004: Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clea-

rance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 2169-2176.

7. Krssak M, Falk PK, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M and Shulman GI, 1999: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42: 113-116.

8. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Py-paert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg U et al. 2001: Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 7522-7527.

9. Shulman GI, 2000: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 171-176.

10. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ and Shulman GI, 2004: Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 279: 32345-32353.

11. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R and Shulman GI, 2004: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350: 664-671.

12. Diraison F, Moulin P and Beylot M, 2003: Contribution of hepatic de novo lipogenesis and re-esterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 29: 478-85.

13. Hotamisligil GS, 2003. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 Suppl 3: 53-5.

14. Lehrke M and Lazar MA, 2004: Inflamed about obesity. *Nat Medicine* 10: 126-127.

15. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE and Shulman GI, 2002: Mechanism by which high-dose aspirin improves Glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 109: 1321-1326.

16. Unger RH and Zhou YT, 2001: Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes* 50 Suppl 1: 118-121.

17. Ginsberg HN, 2000: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106: 453-458.

18. Wang RT, Koretz RL and Yee HF, Jr., 2003: Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 115: 554-559.

19. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Ris-sanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, Teramo K and Yki-Jarvinen H, 2003: Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes* 52: 701-707.

20. Solga S, Alkhuraishi AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM and Magnuson T, 2004: Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 49: 1578-1583.

21. Yki-Jarvinen H, 2004: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351: 1106-1118.

22. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P. et al: 2002: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 109: 1345-1350.

23. Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hud-gins LC, Ntambi JM and Friedman JM, 2002: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 297: 240-243.