

Fettlever vid metabola syndromet och typ 2-diabetes

ANNA KOTRONEN, ROBERT BERGHOLM OCH HANNELE YKI-JÄRVINEN

Överviktsepidemin har lett till ökad förekomst av metabola syndromet och typ 2-diabetes. Det är dock mindre känt att den icke ej alkoholutlösta fettlevern (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), som hör ihop med metabola syndromet (insulinresistensen) är den vanligaste formen av fettlever. Metabola syndromet utvecklas kanske inte utan en fettlever. Elva prospektiva studier har visat att fettlever predisponerar för typ 2-diabetes oberoende av övervikt. En fettlever kan inflammas och utveckla en ej alkoholrelaterad leversteatos (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), som i sin tur kan leda till cirros. I USA uppskattar man att cirros som orsakats av NAFLD blir den vanligaste orsaken till levertransplantation år 2020. Leverns fettmängd kan effektivt minskas genom viktminskning, behandling med glitazon samt eventuellt med fettsnål diet och till någon grad med insulinbehandling. Pioglitazon ser ut att förhindra progressionen av NASH.

Kärnbudskap

- Den ej alkoholrelaterade fettlevern (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) som hör ihop med metabola syndromet (insulinresistensen) är den vanligaste orsaken till fettlever.
- Leverns fettprocent är avsevärt högre hos personer med metabola syndromet och typ 2-diabetes, oberoende av ålder, kön och kroppsvikt.
- NAFLD kan utvecklas till steatohepatit och vidare till cirros.
- En person med metabola syndromet eller typ 2-diabetes löper 3–4 gånger högre risk att utveckla en steatohepatit.
- Om en NAFLD-patient visar tecken på fibrosförändringar i levern bör patienten remitteras till en gastroenterolog.

Inledning

Flera epidemiologiska studier har visat att risken för hjärt- och kärlsjukdomar är förhöjd speciellt hos överviktiga personer som har anlag för att lagra extra intraabdominellt fett och som visar tecken på insulinresistens, som hyperinsulinemi, hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol, hypertension eller hyperglykemi (1). Detta är orsaken till att det i den nuvarande definitionen av metabola

syndromet ingår bukfetma (midjeomfång) i stället för viktindex som ett kriterium (2). Feta lider oftare av metabola syndromet eller typ 2-diabetes, men det betyder inte att alla feta är insulinresistenta. Även normalviktiga kan vara insulinresistenta (3).

Insulin förhindrar normalt produktionen av glukos och VLDL i levern. I en lever med förhöjd fettmängd (steatos) fungerar insulinet sämre, (4–6), vilket leder till ovannämnda

FÖRFATTARNA

MK **Anna Kotronen** (disp.) forskar i Hannele Yki-Järvinens forskningsgrupp vid Minerva.

MD **Robert Bergholm** är klinisk forskare i prof. Hannele Yki-Järvinens grupp och specialiserar sig i invärtesmedicin. Han är för tillfället också chef för läkarföretaget Doctagons trygghetsläkartjänst.

MD, FRCP **Hannele Yki-Järvinen** är professor i invärtesmedicin och överläkare för diabeteskliniken vid HUCS. Yki-Järvinen forskar vid Medicinska Forskningsinstitutet Minerva och vid Helsingfors universitet om cellulära och molekylära mekanismer vid typ 2 diabetes.

manifestationer av insulinresistens. Levern producerar även många andra kardiovaskulära riskfaktorer, som CRP, plasminogenaktivatorhämmare 1 (PAI-1), fibrinogen, och koagulationsfaktorer (7). En fettlever producerar för mycket även av dessa faktorer och är möjligen därför en gemensam nämnare för metabola syndromet, typ 2-diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar.

Diagnostisering av insulinresistensrelaterad fettlever

Definitionen av ej alkoholrelaterade fettlever innefattar hela skalan från ren ej alkoholrelaterad fettlever till ej alkoholrelaterad steatoshepatit och levercirros. Diagnosen förutsätter att andra vanliga orsaker som kan leda till steatos har uteslutits på basis av anamnesen (alkoholkonsumtionen över 20 g dagligen, läkemedel, andra toxiska ämnen) och laboratorieprover (8). Man talar om fettlever då andelen fett i levern histologiskt överstiger 5–10 procent av leverns vikt eller då triglyceridkoncentrationen mätt med protonspektroskopi överstiger 5,6 procent (9). Fettmängden i levern kan också uppskattas med MRI, datortomografi och ultraljud, men protonspektroskopi är den tillförlitligaste och känsligaste noninvasiva metoden, även om den inte lämpar sig för rutinbruk. Leverbiopsi är den enda tillförlitliga metoden för att konstatera inflammations- och fibrosförändringar.

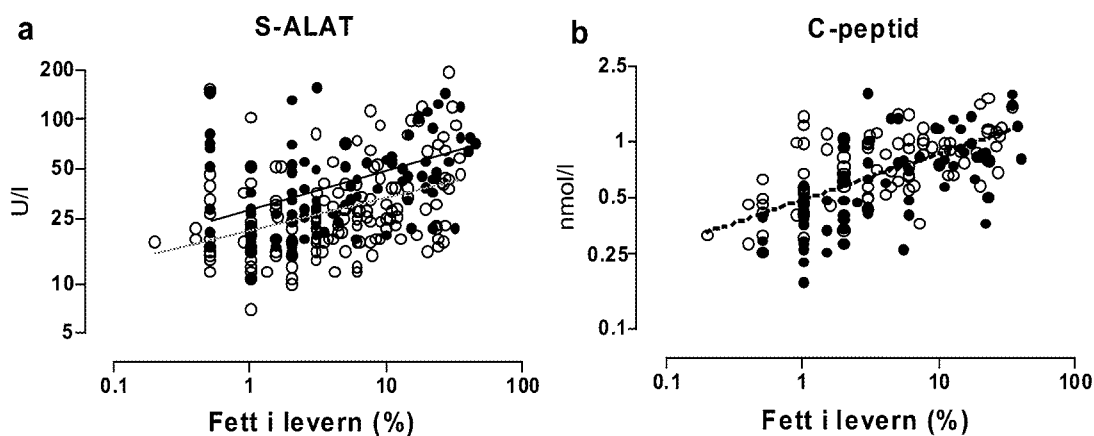
För tillfället finns det inget lätt och bra sätt att uppskatta leverns fetthalt på en

mottagning. Koncentrationerna av alaninaminotransferas i serum (S-ALAT) korrelerar positivt med leverns fettprocent mätt med protonspektroskopi (Figur 1), men variationen i ALAT-nivåerna förklarar endast ca 20 procent av variationerna i leverns fettprocent. Aspartataminotransferas (ASAT) och gammaglutamyltransferas (γ -GT), korrelerar positivt med leverns fettmängd oberoende av fetma (7). I en omfattande och relativt färsk amerikansk studie hade 79 procent av personer med fettlever normala ALAT-koncentrationer (10). Fettlever går med andra ord inte att utesluta med normala levervärden. ASAT/ALAT-förhållandet är högre vid alkoholutlöst fettlever.

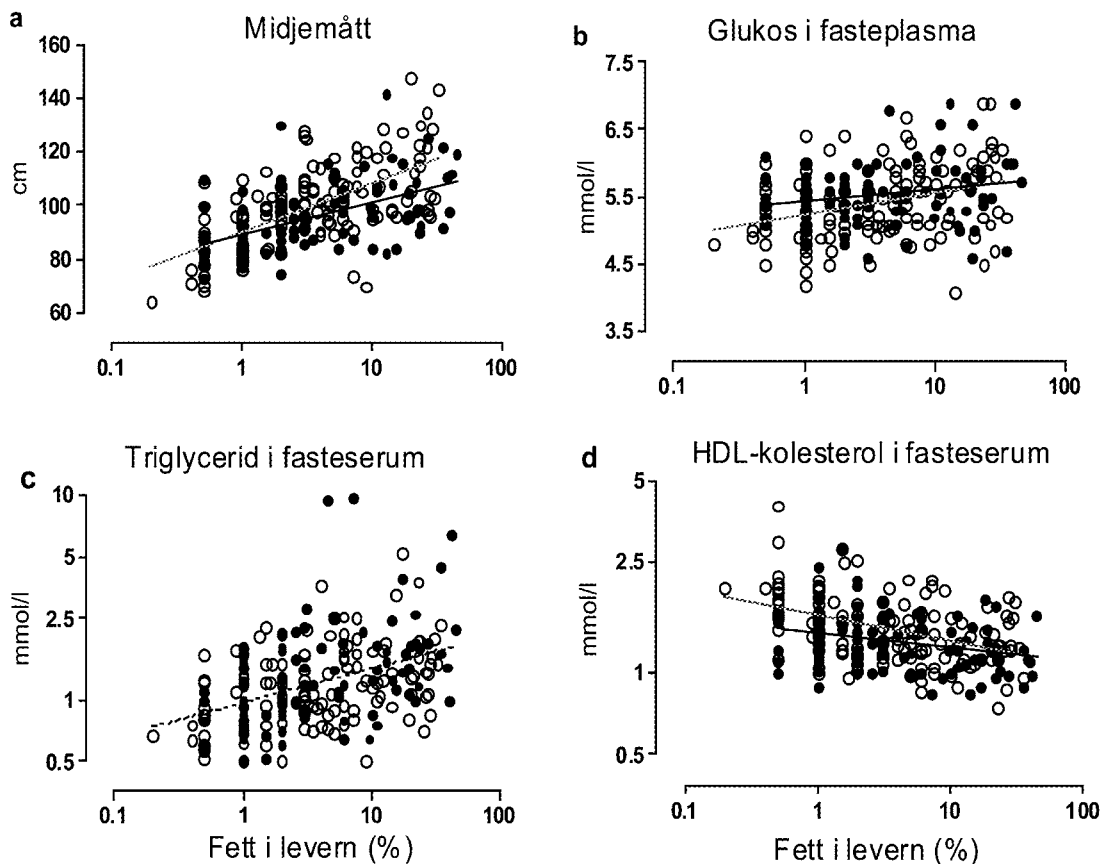
Förekomsten av NAFLD och sjukdomens förlopp

Studien Dallas Heart Study visade att 34 procent av totalt 2 349 undersökta personer hade fettlever mätt med protonspektroskopi (9). NHANES III-studien, som gjordes för 15 år sedan, kom fram till att förekomsten av NAFLD var 5,4 procent på basis av ALAT och ASAT (11). Då man beaktar levervärdernas inexakthet (10), kan man uppskatta att förekomsten av NAFLD är åtminstone fem gånger så hög (27 %) – det är alltså lika vanligt som metabola syndromet. Motsvarande siffror finns inte att tillgå för de nordiska länderna.

Ren NAFLD har en bättre prognos än alkoholutlöst fettlever, men även den kan utvecklas till steatohepatit (NASH) och vidare till cirros. Det finns endast få, kvalitativa



Figur 1. Leverns fettprocent i förhållande till **a**) S-ALAT-koncentrationer hos kvinnor ($n = 162$, $r = 0,39$, $p < 0,0001$; grått streck och vita cirklar) män ($n = 109$, $r = 0,44$, $p < 0,0001$; svart streck och svarta cirklar) och **b**) C-peptid ($r = 0,62$, $p < 0,0001$ både kvinnor och män, streckad linje) (18).



Figur 2. Förhållandet mellan leverns fettprocent och de olika komponenterna i metabola syndromet i ett studiematerial bestående av 271 personer (19). Leverns fettprocent korrelerar a) mycket signifikant med midjemåttet hos kvinnor ($r = 0,59$) och män ($r = 0,56$), b) mycket signifikant med fasteblodssockret hos kvinnor ($r = 0,32$) och signifikant med fasteblodssockret hos män ($r = 0,22$), c) mycket signifikant med triglycerider ($r = 0,40$ kvinnor och $r = 0,44$ män) och d) HDL-kolesterol ($r = -0,44$ kvinnor och $r = -0,31$ män). Symbolerna: se Figur 1. Streckade linjen: både män och kvinnor.

prospektiva studier i ämnet. I en nyligen publicerad svensk studie hade 55 procent av patienterna med konstant förhöjda levervärden NASH då de undersöktes med leverbiopsi (12). Av dessa utvecklade 10 procent levercirros inom 14 år. I en motsvarande norsk studie var förekomsten av NASH 50 procent (13). Enligt levertransplantationsstatistiken från Mayo-kliniken kommer NASH att vara den allmänaste orsaken till levertransplantationer år 2020 (14).

Patogenes

Kateteriseringsstudier har visat att största delen av de fria fettsyrorna i fastetillstånd kommer till levern från det subkutana fettet, medan det viscerala fettet endast står för ca 5–10 procent hos personer med normalvikt

och för ca 30 procent hos personer med abdominal fetma (15). Efter en måltid får levern fettsyror från lipolysen av kylomikroner i de perifera vävnaderna och kylomikronrester (16). Produktionen av triglycerider (de novo lipogenes) och lipolysen i fettvävnaden är förhöjd vid NAFLD jämfört med friska kontrollpersoner (16). Man har hittat förändringar i gen- och proteinuttrycket i samband med fettlever, men resultaten är för varierande för att man ska kunna dra konklusioner av dem (7). Fettlevers genetik är mycket dåligt undersökt.

Personer med fettlever har en inflammation i den subkutana fettvävnaden (17). Makrofagernas antal och genuttrycket av inflammationsmarkörer och makrofagmarkörer är förhöjda hos personer med fettlever jämfört med personer som i samma ålder,

med samma könsfördelning och viktindex men normal fettmängd i levern (17). En person med fettlever frisätter mera fettsyror men mindre adiponektin från sin fettvävnad (6). Båda förändringarna kan öka ansamlingen av fett i levern.

Fettlever och metabola syndromet

Leverns fettprocent är fyra gånger så hög (~ 8,0 mot 2,0 %) hos personer med metabola syndromet enligt IDF-kriterierna (bukfetma och minst två av följande: förhöjda fastglukos- och triglyceridvärden, lågt HDL-kolesterol och förhöjt blodtryck (2) jämfört med personer utan syndromet (18). Den förhöjda mängden fett i levern är oberoende av ålder, kön, och viktindex. Alla komponenter vid metabola syndromet korrelerar signifikant med graden av fetthalten i levern (Figur 2). I vår egen studie bestående av 271 personer korrelerade fasteinsulin och C-peptid i serum bättre med leverns fetthalt än med komponenterna i metabola syndromet (Figur 1) (18). Sambandet verkade vara oberoende av ålder, kön och viktindex. Det starka sambandet mellan fasteinsulin och fettlever kan delvis förklaras med att fettlever försämrar insulinclearance (19). Av våra organ är det främst levern som avlägsnar insulin från blodloppet. Eftersom C-peptid inte bryts ner i levern, återspeglar C-

peptid och fettmängden i levern bäst leverns insulinresistens hos icke-diabetiker (7).

Leverns insulinresistens leder som sagt till ökad glukos- och VLDL produktion (4–6). Den förhöjda glukosproduktionen stimulerar insulinutsöndringen, som delvis korrigerar hyperglykemin. Slutresultatet är hyperinsulinemi i kombination med hyperglykemi eller normalt fastblodssocker. Den ökade VLDL-produktionen leder till hypertriglyceridemi och härav följer sänkt HDL-kolesterol. Midjemåttet är ett grovt mått på mängden visceralt fett, som med magnetundersökning mätt korrelerar en aning bättre med fetthalten i levern än midjemåttet. Underhudsfettet (det subkutana fettet) korrelerar däremot rätt dåligt med leverns fettprocent (18). Dessa faktorer kunde förklara varför ej alkoholrelaterad fettlever ökar risken för metabola syndromet 4–11-faldigt oberoende av ålder, viktindex och alkoholkonsumtion (20).

Fettlever och typ 2-diabetes

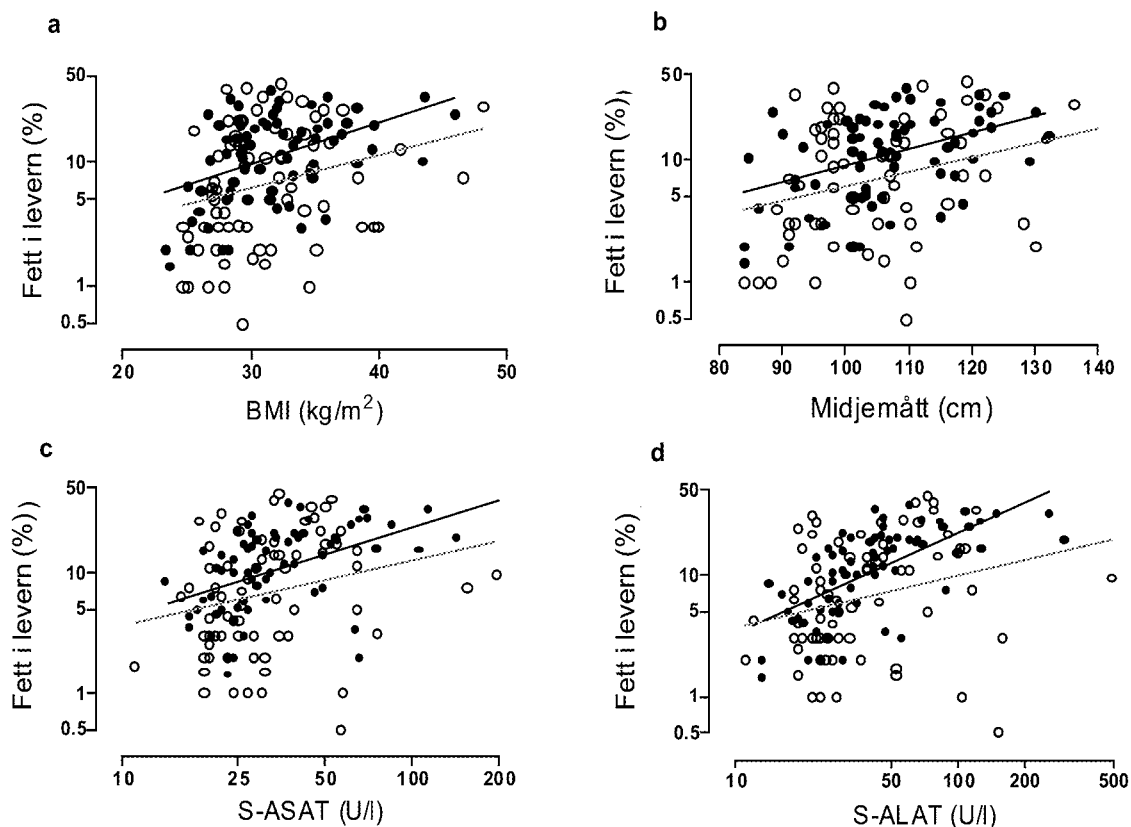
Omkring 70–80 procent av typ 2-diabetiker har fettlever (21, 22). Flera epidemiologiska studier har visat att förhöjda levervärden förutsäger typ 2-diabetes oberoende av fetma. Dessa studier har samlats i Tabell I. Typ 2-diabetiker har 80 procent högre fettmängd i levern jämfört med icke-diabetiker i samma

Tabell I.

Prospektiva studier som visar att leverenzymerna predisponerar för typ 2-diabetes oberoende av viktindex eller kroppsvikt.

Sampel	Sampelstorlek	Uppföljningstid (år)	Predisponerande levervärde*
Svenska män	766	13,5	ALAT
Pima indianer	451	6,9	ALAT
WOSCOPS	5 974	4,9	ALAT
Mexico City-diabetesstudien	1 441	7	ASAT
British Regional Heart Study	7 458	12,8	GGT
D.E.S.I.R.	4 201	3	GGT
Finländska män och kvinnor	20 158	12,7	GGT
CARDIA-studien	4 844	5,5 och 15	GGT
IRAS	906	5,2	ALAT och ASAT
British Regional Heart Study	3 500	5	ALAT och GGT
Japanska män	6 217	7	ALAT, ASAT och GGT

* korrigerat för viktindex



Figur 3. Fettprocenten i levern i förhållande till **a**) viktindex ($r = 0,45$, $p < 0,0001$ typ 2-diabetiker [svarta cirklar, svart streck]; $r = 0,26$, $p = 0,029$ icke-diabetiker [vita cirklar, grått streck]), **b**) midjeomfång ($r = 0,45$, $p = 0,0001$ typ 2-diabetiker; $r = 0,29$, $p = 0,017$ icke-diabetiker), **c**) S-ASAT ($r = 0,49$, $p < 0,0001$ typ 2-diabetiker; $r = 0,24$, $r = 0,043$ icke-diabetiker) och **d**) S-ALAT? ($r = 0,66$, $p < 0,0001$ typ 2-diabetiker; $r = 0,26$, $p = 0,027$ icke-diabetiker) (18).

ålder, av samma kön och med samma viktindex (23). Skillnaden i leverns fettansamling växer med ökande viktindex och midjeomfång (Figur 3). Levervärdena ser ut att underskatta leverns fettansamling hos typ 2-diabetiker. För varje ALAT- eller ASAT-värde har en typ 2-diabetiker betydligt mera fett i levern än en icke-diabetiker (Figur 3). Denna skillnad växer med stigande levervärden.

Fettlever och hjärt-kärlsjukdomar

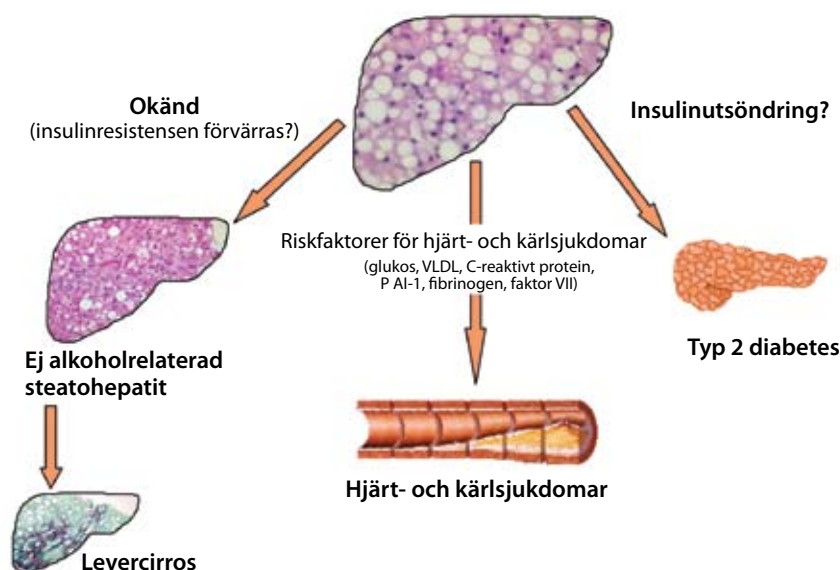
Förhöjda levervärden har konstaterats predisponera för hjärt-kärlsjukdomar oberoende av traditionella riskfaktorer, som LDL-kolesterol och förhöjt blodtryck (22-24). I den nederländska Hoorn-studien där 1 439 personer i åldern 50–75 år deltog, ökade förhöjd ALAT-koncentration i serum risken att insjukna i koronarsjukdom inom 10 år, även då övriga riskfaktorer beaktades (glukostolerans, HbA_{1c}, systoliskt blodtryck, LDL-kolesterol och viktindex) (24). En person med NAFLD löper en

dubbelt så stor risk att dö i hjärt-kärlsjukdomar som normalbefolkningen (12).

Hur blir man av med fettlever?

Bantning är utan tvekan ett effektivt sätt att minska mängden fett i levern. Minskningen av fett i levern sker snabbare och proportionellt sett i mycket högre grad än förändringen i kroppsvikt (25). Exempelvis leder en viktminskning på 8 procent till att 50 procent av fett i levern försvinner (25). Bantning har sannolikt gynnsamma effekter på inflammations- och fibrosförändringar i levern, men här saknas än så länge slutgiltigt bekräftelse.

Diet och motion. Leverns fetthalt stiger redan efter en stor måltid. Tvärsnittsstudier har visat att leverns fetthalt är högre ju mera mättade fetter det finns i födan (25). Det finns inga interventionsstudier där man skulle ha undersökt hur föda med varierande sammansättning men med samma energiinnehåll påverkar leverns fettmängd. I vår



Figur 4. Ej alkoholrelaterad leversjukdom (NAFLD) hör intimt ihop med metabola syndromet och predisponerar för typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och ej alkoholrelaterad steatohepatit (NASH), som kan leda till levercirros.

egen småskaliga studie kom vi fram till att en isokalorisk högfettdiet (56 % av energin från fett) ökade leverns fettprocent med 35 procent medan en lågfettdiet (16 % av energin från fett) minskade fettet i levern med 20 procent inom 2 veckor (26). Stort intag av snabbmat, så som i filmen *SuperSize Me* (viktökning med 10 % på 3 veckor), tredubblade fettmängden i levern i en svensk studie (27). Motion ökar musklernas insulinkänslighet, men hur motion påverkar leverns insulinkänslighet och fettmängd oberoende av vikten är oklart.

Läkemedelsbehandling. Fettlever är inte en sjukdom och behöver inte skötas i och för sig. I vården av en typ 2-diabetiker har leverns fetthalt en klar betydelse för behandlingen. Vid fettlever verkar insulinet dåligt, och studier har visat att leverns fetthalt förutsäger behovet av insulin, oberoende av vikt och blodsockerbalansen i initialskedet (5, 28). Av de läkemedel som används för behandling av hyperglykemi sänker speciellt glitazonerna leverns fetthalt med 40 procent inom 4–6 månader (19). Patienter, som har ett stort insulinbehov på grund av fettlever, ser ut att dra nytta av glitazoner, när man mäter nyttan av förbättrad sockerbalans och minskat insulinbehov (29). Insulinbehandling i sig minskar leverns fettmängd en aning hos typ 2-diabetiker (30). Med tanke på kardiovaskulära händelser kan pioglitazon vara ett tryggare alternativ än rosiglitazon (31). Hjärtinsufficiens och koronarsjukdom bör uteslutas innan behandlingen inleds. Hur behandlingen med glitazon

påverkar patienternas prognos är dock okänt. Metformin ökar leverns insulinkänslighet men påverkar inte fetthalten (32).

Viktminskning sänker fetthalten i levern hos NASH-patienter (Tabell II), men om bantningen påverkar graden av inflammation eller fibros är okänt. Hos NASH-patienter har pioglitazon nyligen påvisats minska fetthalten i levern samtidigt som tecknen på inflammation minskade vid leverbiopsi (33). Minskningen av fibros uppnådde inte riktigt statistisk signifikans.

När ska man misstänka NASH?

Om patienten lider av metabola syndromet eller typ 2-diabetes är risken för NASH 3–4-faldig (34). Fettlever som verifierats med ultraljud eller andra radiologiska metoder innebär stöd för en misstanke om NASH, även om fetthalten i levern sjunker när cirros utvecklas. Vi saknar fortfarande en bra noninvasiv metod för att känna igen inflammatorisk fettlever. I en rätt färsk internationell studie kunde man utifrån biopsiutlåtanden om 733 NAFLD-patienter, patientuppgifter och blodprovresultat utveckla en räkneformel för uppskattning av fibrosrisken vid NAFLD (35). Om patientens ålder, viktindex, ASAT/ALAT-förhållandet, albumin- och trombocytvärdena samt glukos i serum är kända, kan fibros förutspås med upptill 90 procents säkerhet. Genom att tillämpa denna formel kunde man

Tabell II.
Effekten av bantning och läkemedelsbehandling på leverns fettmängd.

Intervention	Diagnos	N	Behandlingstid	Förändring i leverns fettmängd
BANTNING				
-8 % av kroppsvikten	Kvinnor med övervikt	23	3–6 månader	-49 % (¹ H-MRS)
-10 % av kroppsvikten	Typ 2-diabetes	8	3–12 veckor	-81 % (¹ H-MRS)
-10–14 % av kroppsvikten	kvinnor och män med övervikt	48	6 månader	-44–58 % (¹ H-MRS)
GLITAZONER				
Rosiglitazon jämfört med placebo	Typ 2-diabetes	33	4 månader	-45 % (¹ H-MRS)
Rosiglitazon jämfört med metformin	Typ 2-diabetes	20	4 månader	-51 % (¹ H-MRS)
Pioglitazon jämfört med placebo	NASH + IGT eller typ 2-diabetes	55	6 månader	-54 % (¹ H-MRS), graden av steatos ↓ (leverbiopsi)
ÖVRIGA				
UCDA jämfört med placebo	NASH	166	2 år	Ingen förändring i graden av steatos (leverbiopsi)
KOMBINATIONS-BEHANDLING				
Vitamin E jämfört med vitamin E + pioglitazon	NASH	20	6 månader	Graden av steatos ↓ (leverbiopsi) i båda grupperna
UCDA jämfört med UCDA + vitamin E jämfört med placebo	NASH	48	2 år	Graden av steatos ↓ (leverbiopsi) med UCDA + behandling med vitamin E

¹H-MRS, protonspektroskopi
IGT, försämrad glukostolerans
UDCA, ursodeoxycholsyra

i studien undvika leverbiopsier i 75 procent av fallen. Om fibrosförändringar misstänks i levern, ska patienten skickas till en gastroenterolog för bedömning. NASH kunde vara en tilläggsindikation för att remittera patienter till viktminskande operationer.

Slutord

En fettlever är resistent mot insulin, vilket leder till ökad fett- och sockerproduktion i levern. Även om övervikt ökar sannolikheten för att levern ansamlar fett, verkar det som om kännetecknen för insulinresistens och metabola syndromet utvecklas endast hos patienter med extra fett i levern. Hos dessa personer är fettvävnaden inflammerad. Midjeomfånget är ofta förstorat hos personer med fettlever, men

huvuddelen av fettet härstammar ändå från underhudsfettet och från nybildning av fettsyror i levern. Orsaken till att vissa personer utvecklar fettlever medan andra med samma vikt inte gör det, är oklar. Den grundläggande orsaken till insulinresistensen i levern kan ligga i vilket organ som helst, men levern är ett organ som i slutändan producerar de flesta riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdomar. En fettlever kan inflammeras och då ökar risken för allvarlig leverskada.

MD Robert Bergholm
Medicinska Forskningsinstitutet Minerva
Biomedicum 2 U
Stockholmsgatan 8
00290 Helsingfors
robert.bergholm@hus.fi

Referenser

1. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *European heart journal* 2002;23:706-713.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
3. Reaven GM. Banting lecture Role of insulin resistance in humandisease. *Diabetes*1988;37:1595-1607.
4. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Hakkinen A, Olofsson SO, Yki-Järvinen H, Boren J. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006;49:755-765.
5. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, Yki-Järvinen H. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:749-758.
6. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87: 3023-28.
7. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008;28:27-38.
8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2003; 37: 1202-1219.
9. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2005; 288: E462-8.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nurenberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2004;40:1387-95.
11. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98:960-967.
12. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2006;44: 865-873.
13. Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, Azimov S, Marit Loberg E, Haaland T, Birkeland K, Bjoro K. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2005;40:1469-77.
14. Charlton M. "Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact", *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004; 2: 1048-58.
15. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1582-88.
16. 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. *The Journal of clinical investigation* 2005;115: 1343-51.
17. Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wagsater D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Häkkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Oresic M, Yki-Järvinen H. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1960-68
18. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:3490-97.
19. Kotronen A, Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Bergholm R, Yki-Järvinen H. Effect of liver fat on insulin clearance. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2007; 293: E1709-15.
20. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine* 2005;143: 722-728.
21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine* 2002;346:1221-31.
22. Targher G., Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2007;30:1212-8.
23. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, Yki-Järvinen H. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes care* 2008;31:165-169.
24. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-396.
25. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Häkkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Järvinen H. 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;52:701-707.
26. Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Järvinen H. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:2804-09.
27. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindstrom T, Nystrom FH. Fast food based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008; pp. 649-654.
28. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levanen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-451.
29. Juurinen L, Kotronen A, Graner M, Yki-Järvinen H. Rosiglitazone reduces liver fat and insulin requirements and improves hepatic insulin sensitivity and glycemic control in patients with type 2 diabetes requiring high insulin doses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:118-124.
30. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes - An Interim Analysis. *The New England journal of medicine* 2007;357:28-38.
31. Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen AM, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2007; 292:E829-35.
32. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-76.
33. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldello A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R., Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine* 2006;355:2297-2307.
34. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2003; 37: 917-923.
35. Angulo P, Hu JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2007;45: 846-854.