

Nicht-alkoholische Fettleber und Steatohepatitis

Hepatische Manifestationen des metabolischen Syndroms

Christine Bernsmeier, Markus H. Heim

Quintessenz

- NAFLD und NASH zählen zu den häufigsten chronischen Hepatopathien in der westlichen Bevölkerung, sie stellen die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms dar. Patienten mit Insulinresistenz und anderen Manifestationen des metabolischen Syndroms sollten regelmässig auf das Vorliegen der NAFLD/NASH gescreent werden.
- Wahrscheinlich ist mit einem schweren Krankheitsverlauf nur bei der NASH, nicht aber der NAFLD zu rechnen. Eine Unterscheidung von NAFLD und NASH und die Erfassung des Schweregrades sind nur durch eine Leberbiopsie möglich.
- Im Spätstadium der Erkrankung kann eine Leberzirrhose mit ihren möglichen Folgen (Leberversagen und Hepatozelluläres Karzinom) eintreten.
- Eine jährliche Kontrolle der Patienten mit NAFLD oder NASH inkl. Bestimmung der Leberwerte und Screening für weitere Manifestationen des metabolischen Syndroms ist daher empfohlen.
- Die Pathophysiologie ist nicht abschliessend aufgeklärt, so dass bisher keine kausale Therapie etabliert wurde. Die erfolgreiche Gewichtsreduktion kann jedoch zur Besserung bzw. Heilung der Erkrankung führen.
- Medikamentöse Therapieansätze mit Metformin, Pioglitazon oder Vitamin E sind in Einzelfällen zu erwägen, aber nicht allgemein empfohlen.

Definitionen

Bei der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung unterscheidet man zwei Formen: die «Nonalcoholic Fatty Liver Disease» (NAFLD) (Abb. 1A ) , gekennzeichnet durch die reine übermässige Steatose des Lebergewebes (Verfettung von >5% der Hepatozyten), es liegen weder Entzündung noch Fibrose vor. Bei der «Nonalcoholic Steatohepatitis» (NASH) (Abb. 1B ) liegt neben der Steatose auch eine Entzündung des Lebergewebes vor mit oder ohne Fibrose. Eine Unterscheidung von NAFLD und NASH ist nur histologisch möglich. Andererseits ist die Abgrenzung zur Alkoholischen Steatohepatitis (ASH) (Abb. 1C ) nur durch die Erhebung der Alkoholanamnese möglich, da die Erkrankungen NASH und ASH sich histologisch identisch präsentieren. Eine NAFLD/NASH besteht per definitionem dann, wenn anamnestisch glaubhaft kein oder ein nur geringer täglicher Alkoholkonsum von <20 g/d bei Frauen und <30 g/d bei Männern vorliegt [1].

Eine Steatosis hepatis kann auch spezifische «nicht-alkoholische» Ursachen haben. Die «Virus-associated

steatohepatitis» (VASH) kommt bei Virushepatitiden, typischerweise bei der chronischen Hepatitis C mit Genotyp 3, vor. Chemotherapeutika können zur sogenannten «Chemotherapy-associated steatohepatitis» (CASH) führen, die bei bis zu 85% der Patienten nach systemischer Chemotherapie beobachtet wird. Weiterhin führen Hormone und Hormon-modulierende Therapien, v.a. Tamoxifen, sowie andere Medikamente (HAART, Methotrexat, Amiodaron u.a.) zur Medikamenten-assoziierten Steatosis hepatis. Selten sind angeborene Enzymdefekte, die ebenfalls zur Steatosis hepatis führen können (z.B. Gykogenosen).

Zudem kann die NAFLD/NASH auch gleichzeitig mit anderen chronischen Hepatopathien vorliegen, was laborchemisch und histologisch differenziert werden kann.

Epidemiologie

Die Prävalenzen von NAFLD und NASH sind weltweit steigend, bedingt durch die zunehmende Häufigkeit des metabolischen Syndroms. Sie zählen zu den häufigsten chronischen Hepatopathien und treten in Europa mit einer Prävalenz von 20 bis 30% auf [2, 3]. Die in Studien angegebenen Zahlen sind approximativ und beruhen auf sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Ultraschall, Histologie, MR-Spektroskopie). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist die NAFLD/NASH mehr als doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung. Unter Patienten mit Fettleber findet sich in fast 50% der Fälle eine NASH. Risikofaktoren für eine NAFLD/NASH sind Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes, eine Familienanamnese für NAFLD/NASH, Übergewicht, Hypertriglyzeridämie und Hypertonie. Aufgrund dieser Beobachtungen und der pathophysiologischen

Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BMI	Body Mass Index
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NAS	NAFLD activity score
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
VLDL	Very low density lipoprotein



Christine Bernsmeier

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Mechanismen ist die NAFLD/NASH als eine phänotypische Manifestation der Insulinresistenz bzw. des Metabolischen Syndroms anzusehen.

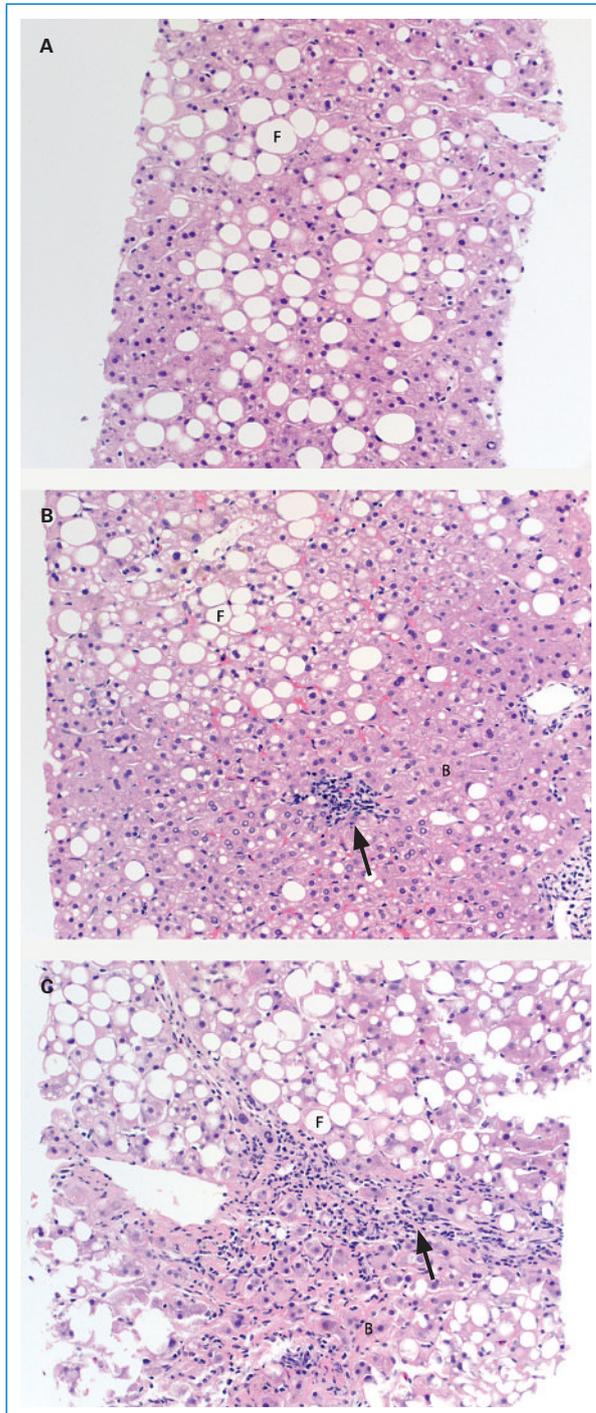


Abbildung 1

Histologie der Steatohepatitis.

- A NAFLD. Steatose der Leber. Makrovesikuläre Verfettung von 60% der Hepatozyten (F). Keine Entzündung, keine Fibrose.
- B NASH. Steatose mit makrovesikulärer Verfettung (F), Ballooning der Hepatozyten (B) und leichtem gemischtem Entzündungsinfiltrat im Portalfeld (Pfeil).
- C ASH. Rein histologisch nicht von der NASH zu unterscheiden. Makrovesikuläre Verfettung (F), Ballooning der Hepatozyten (B) und gemischtes Entzündungsinfiltrat (Pfeil). HE-Färbung, 20x.

Pathophysiologie

Das klassische Modell für die Entstehung der NAFLD/NASH ist die sogenannte «2-Hit-Hypothese», die 1998 von Day et al. beschrieben wurde. Es wurde angenommen, dass der erste «Hit», der die Leber trifft, die Leberzellverfettung ist und anschliessend ein zweiter «Hit», wie oxidativer Stress oder Zytokine, dann sekundär zur Entzündung und Fibroseentwicklung führt [4]. Die Hypothese wird inzwischen angezweifelt, da die Reihenfolge der «Hits» nicht zuzutreffen scheint.

Die Fettakkumulation in der Leber ist Studien zufolge auf den vermehrten Fluss von freien Fettsäuren, durch vermehrte Zufuhr in der Ernährung, vermehrte Freisetzung aus dem Fettgewebe und gesteigerte De-novo-Synthese zurückzuführen. Störungen der Fettsäureoxidation oder der VLDL-Synthese spielen eine untergeordnete Rolle [5]. Es wurde gezeigt, dass auch oxidativer mitochondrialer Stress, endoplasmatischer Stress und Zytokine (TNF α , IL-6) zur Leberzellverfettung führen können. Diese Faktoren und die Lipotoxizität durch freie Fettsäuren können nicht nur zur Steatosis hepatis, sondern auch zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, führen. Der fortlaufende Zelluntergang wiederum unterhält die chronische Entzündung des Leberparenchyms. Für die sekundäre Fibroseentwicklung spielen zahlreiche intra- und extrahepatische Faktoren eine Rolle. Im Wesentlichen beteiligt sind Kupferzellen, Sternzellen und T-Zellen in der Leber sowie die Aktivierung von Wachstumsfaktoren durch Insulinresistenz und Hyperglykämie. Interessanterweise spielen auch bakterielle Produkte von Darmkeimen und Adipokine aus dem viszeralen Fett (Adiponektin, Leptin) eine Rolle [2].

Krankheitsverlauf

NAFLD, die alleinige Leberzellverfettung, wird als benigne Hepatopathie eingestuft. Die Lebenserwartung wird durch diese Erkrankung der Leber nicht eingeschränkt. Ob eine NAFLD im Verlauf in eine NASH und eine fortgeschrittene Erkrankung mit Fibroseentwicklung und Zirrhose übergehen kann, ist nicht bekannt, hierzu fehlen langfristige Beobachtungsdaten.

NASH wird als fortgeschrittene Hepatopathie angesehen. Bei Diagnosestellung einer NASH findet sich bereits bei 10–15% der Patienten eine Leberzirrhose. Bei Patienten mit Steatohepatitis mit fehlender oder milder Fibrose kann es im Verlauf zur Fibroseprogression bzw. Zirrhose kommen (Abb. 2 ) , wobei der beste Prädiktor für eine Progression die Entzündungsaktivität in der Biopsie bei Diagnosestellung darstellt. Es ist nicht genau bekannt, welche anderen Faktoren eine Fibroseprogression vorhersagen lassen. Es ist auch nicht sicher, wie häufig eine NASH tatsächlich zu einer Zirrhose führt. Gesichert ist aber, dass die Häufigkeit von Lebertransplantationen aufgrund einer fortgeschrittenen NASH zunimmt. In den USA werden ca. 7% aller Lebertransplantationen aufgrund einer NASH notwendig, entsprechende Zahlen für Europa liegen nicht vor. Das Risiko, andere Erkrankungen des metabolischen

Syndroms zu entwickeln, ist bei Patienten mit NAFLD/NASH deutlich erhöht. So ist z.B. das Diabetesrisiko 2,5fach erhöht. Man nimmt inzwischen an, dass die Verfettung der Hepatozyten ein Faktor ist, der zur Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz führen kann. Damit ist es möglicherweise so, dass die Steatosis hepatis den Erkrankungen des metabolischen Syndroms vorausgeht und nicht nur sekundäre hepatische Manifestation desselben ist [6]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass NAFLD/NASH unabhängige Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind. Das Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, war unter Patienten mit NAFLD/NASH zweifach erhöht [7].

Vorgehen im klinischen Alltag

Diagnostik

Eine chronische Hepatopathie besteht per definitionem bei erhöhten Transaminasen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten. Die in der hausärztlichen Praxis aufgefallene chronische Hepatopathie sollte stets eine weiterführende fachärztliche Diagnostik nach sich ziehen, auch wenn die Diagnosen NAFLD und NASH in der Wohlstandsgesellschaft häufig sind und entsprechende Risikofaktoren vorliegen. Diese beinhaltet ein laborchemisches Hepatopathie-Screening zum Ausschluss von Virushepatitiden (Hepatitis B und C, Impfschutz gegen Hepatitis A und B), autoimmunen Leber- oder Gallenwegserkrankungen (AIH, PSC, PBC) und chronischen Speicherkrankheiten der Leber (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel), eine Oberbauchsonographie und eine Leberbiopsie.

Andererseits sollten Patienten mit Insulinresistenz und assoziierten Erkrankungen (Adipositas, Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie, Polyzystische Ovarien) als Risikopopulation wahrgenommen und periodisch auf eine NAFLD/NASH gescreent (Bestimmung von Transaminasen und Sonographie der Leber) und, falls pathologisch, weiter abgeklärt werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren, die sich elektiven Abdominaloperationen unterziehen (z.B. Bariatriche Chirurgie, Cholezystektomie), ist eine intraoperative Leberbiopsie empfohlen. Die Leberbiopsie ist von grossem diagnostischem Wert, da sie die Steatose, den Leberzellschaden, die Entzündung und Fibrose nachweisen und eine Abgrenzung zu anderen chronischen Hepatopathien zeigen kann. Sie

ist daher der Goldstandard zur Diagnosestellung der NAFLD/NASH. Ein international akzeptiertes Grading-System besteht nicht, am häufigsten wird der NAS (NAFLD activity score) genutzt. Der NAS wurde 2005 von Kleiner et al. vom «Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network» entwickelt und veröffentlicht. Er schliesst im Wesentlichen folgende histologische Parameter ein: Steatose, lobuläre Entzündungsaktivität, Ballooning der Hepatozyten und Fibrose [8]. Nichtinvasive Serumtests zur Abschätzung des Fibrosestadiums, der Steatose oder der Steatohepatitis sind in der Entwicklung und zum Teil in kleineren Studien validiert. Sie ersetzen den diagnostischen Wert der Biopsie nicht und können deshalb bislang zur Diagnosestellung nicht empfohlen werden. Ultraschall, CT und MRI können ebenfalls eine Steatose >20% nachweisen, jedoch nicht die NAFLD von der NASH unterscheiden oder den Grad der Fibrose bestimmen. Bei hochgradigem Verdacht auf NAFLD/NASH und fehlenden Zeichen der fortgeschrittenen Fibrose sonographisch kann zunächst ein abwartendes Verhalten von 6 Monaten gerechtfertigt werden, in der man den Patienten zu

Während die alleinige Leberzellverfettung als benigne Hepatopathie eingestuft wird, ist NASH als fortgeschrittene Hepatopathie anzusehen

Gewichtsreduktion motiviert. Bei Persistenz der Hepatopathie nach erfolgreicher Gewichtsreduktion ist im Verlauf eine Leberbiopsie empfohlen.

Sollte sich die Diagnose einer NAFLD oder NASH anhand einer Biopsie definitiv stellen lassen, ist eine regelmässige, mindestens jährliche Verlaufskontrolle indiziert. Diese sollte die Kontrolle der Transaminasen und Lebersyntheseparameter, der Insulinresistenz (Glukose, Insulin, HOMA-Index) und bei NASH mit Fibrose evtl. einen Fibroscan beinhalten. Weiterhin sollte ein regelmässiges Screening für andere Erkrankungen des Metabolischen Syndroms erfolgen. Die Kontrollen können im Allgemeinen in der hausärztlichen Praxis erfolgen. Bei persistierender oder progredienter Hepatopathie ist nach spätestens 5 Jahren eine erneute Leberbiopsie zur Verlaufskontrolle erforderlich.

Bei bereits eingetretener Leberzirrhose ist ein regelmässiges 6-monatliches Screening für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit Sonographie der Leber und AFP-Bestimmung sowie ein regelmässiges Varizenscreening indiziert.

Therapie

Eine etablierte medikamentöse Therapie der NAFLD und NASH gibt es bislang nicht [2, 9]. Die Therapie der Wahl ist bis heute die langfristige Gewichtsreduktion durch Diät, Sport und Integration von körperlicher Aktivität in den Alltag, sogenannte «life style modifications». Alle Patienten mit NAFLD/NASH sollten in der ärztlichen Praxis über diese nicht-medikamentöse Therapie beraten werden und konkrete Hilfestellungen erhalten (ärztliche Aufklärung, Ernährungsberatung, Sportvereine, Analyse der körperlichen Alltagsaktivität). Der Erfolg dieser Therapie, gemessen an der Normalisierung der Transaminasen, der Reduktion der Steatose und Entzündung, konnte in verschiedenen

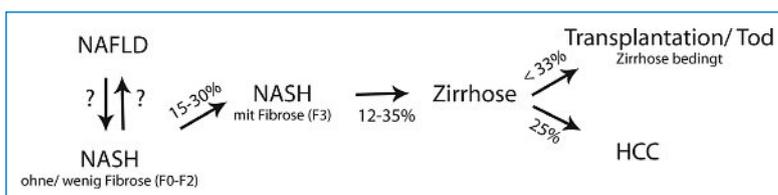


Abbildung 2

Epidemiologie der NAFLD/NASH. Ob NAFLD und NASH ineinander übergehen können oder zwei verschiedene Erkrankungen sind, ist nicht bekannt. Eine NASH kann im Verlauf zu einer zunehmenden Fibrosierung bis hin zur Zirrhose führen. Der weitere Verlauf kann durch eine Dekompensation der Leberzirrhose oder auch durch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) kompliziert werden (modifiziert nach [9]).

Studien belegt werden. Resultierend aus den Ergebnissen dieser unterschiedlichen Studien wird international eine Gewichtsreduktion von mindestens 7% vom Ausgangsgewicht empfohlen. Leider erreichen viele Patienten dieses Therapieziel dennoch häufig nicht. Nur 15% aller Patienten reduzieren ihr Gewicht um mehr als 10%, die meisten nehmen nach wenigen

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard zur Diagnosestellung der NAFLD/NASH

Monaten wieder an Gewicht zu. Die Art der Diät spielt keine Rolle. Es wird empfohlen, auf sogenannte «Soft-drinks» wie Limonaden und Cola usw. zu verzichten, da diese Süsstoffe mit einem hohen Fruktosegehalt beinhalten. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass der Konsum von Fruktose die Insulinresistenzentwicklung und NAFLD/NASH fördert [10]. Bei den Fettsäuren spielt das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-ungesättigten Fettsäuren eine Rolle, die Steigerung von Omega-3- im Verhältnis zu Omega-6-ungesättigten Fettsäuren durch Umstellung der Diät und Substitution führte in Studien zu einer Verbesserung der NAFLD/NASH und kann daher empfohlen werden. Nach internationalen Empfehlungen, abgeleitet von Studien zur Diabetes-Prävention, ist eine moderate körperliche Aktivität (z.B. schnelles Gehen) von 2,5 Stunden/Woche und eine hohe körperliche Aktivität (z.B. Jogging) von 75 min/Woche empfohlen. Weiterhin empfohlen sind die Senkung des Alkoholkonsums auf ein Minimum (<20 g/d) zur Vermeidung einer fortschreitenden Inflammation. Eine Evaluation des Therapieerfolges sollte spätestens nach 6 Monaten erfolgen.

Zusätzliche Therapieziele sind die Optimierung begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren. Hierzu gehört je nach begleitenden Erkrankungen die Pharmakotherapie mit Statinen, Antihypertensiva und Antidiabetika. Unter Therapie mit Statinen sollten regelmässige Kontrollen der Leberwerte durchgeführt werden, eine NAFLD/NASH ist aber keine Kontraindikation zur Therapie einer Dyslipidämie mit Statinen [11]. Zudem indiziert ist die Impfung gegen Hepatitis A und B zur Prävention additiver Hepatopathien.

Bei schwerer Adipositas (BMI >40 kg/m²) und bestehender NASH konnte gezeigt werden, dass eine bariatrische Operation mit folgendem deutlichen Gewichtsverlust zur Verbesserung der Steatose und Entzündung

Die Therapie der Wahl sind bis heute «life style modifications»

führte. Hieraus kann keine allgemeingültige Empfehlung abgeleitet werden, die Indikation muss individuell erwogen werden. Die Patienten müssen sorgfältig selektioniert werden, eine fortgeschrittene Zirrhose (Stadium Child B oder C) z.B. schliesst diese Therapieoption aus.

Bei fehlender Besserung unter nicht-medikamentöser Therapie sind bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (NASH mit Fibrosestadium nach Kleiner ≥ 2) zusätzliche, experimentelle Therapieansätze zu erwägen. Als mögliche Therapieoptionen stehen Insulinsensitizer und Vitamin E zur Verfügung.

Zu Thiazolidinedionen (Rosiglitazon und Pioglitazon) wurden insgesamt 5 Studien durchgeführt, die eine Reduktion der Transaminasen und der histologischen Entzündungsaktivität der NASH zeigen konnten, aber keine Besserung der Fibrose. Insgesamt war Pioglitazon im Vergleich zu Rosiglitazon überlegen [2, 12]. Nach Therapieende zeigte sich jedoch ein Rebound der NAFLD/NASH-Aktivität, so dass die Therapiedauer nicht determiniert ist. Ein Therapieversuch mit Pioglitazon (30 mg/d) kann erwogen werden. Ggf. ist aber eine Langzeittherapie notwendig, zu der keine Daten bezüglich Therapieerfolg und Sicherheit vorliegen.

Entsprechend einer Cochrane-Datenbank-Analyse von 2007 führt Metformin im Vergleich zur Gewichtsreduktion signifikant häufiger zur Normalisierung der Transaminasen und zur Verbesserung der Steatose in bildgebenden Verfahren, die Daten zur histologischen Verbesserung von Entzündung und Fibrose sind nicht konklusiv [13]. Aufgrund der langjährigen Erfahrungen mit Metformin als Antidiabetikum und dem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist ein Therapieversuch mit Metformin gerechtfertigt, zur Therapiedauer liegen keine Empfehlungen vor.

Eine neuere plazebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Vitamin E und Pioglitazon evaluierte, konnte eine Besserung des histologischen Scores (NAS) in bei-

NAFLD/NASH ist als phänotypische Manifestation der Insulinresistenz bzw. des Metabolischen Syndroms anzusehen

den Behandlungsgruppen feststellen, allerdings kam es in beiden Gruppen zum Wiederanstieg der Transaminasen auf den Ausgangswert, so dass man davon ausgehen muss, dass nur eine Dauertherapie mit diesen Medikamenten eine langfristige Verbesserung erzielt. Insgesamt war Vitamin E in dieser Studie dem Pioglitazon überlegen. Relevante Nebenwirkungen unter Vitamin E traten nicht auf [14]. Hiermit ist auch ein Therapieversuch mit Vitamin E (800 E/d) zu rechtfertigen.

Orlistat, Ursodesoxycholsäure, Betaine, Pentoxifylline, Rimobabant und Probuocol wurden in Studien geprüft und können aufgrund von fehlendem Behandlungsvorteil oder inakzeptablen Nebenwirkungen bislang nicht empfohlen werden.

Ausblick Studien und experimentelle Therapieansätze

Ziel aktueller wissenschaftlicher Studien zur NAFLD/NASH ist es in erster Linie, die Pathophysiologie genauer zu verstehen, um Schlüsselpunkte der Pathogenese als Therapieziele zu definieren. Aufgrund der hohen Prävalenz ist die Differenzierung der Erkrankungsformen NAFLD und NASH durch nichtinvasive Methoden bzw. die Identifikation von Parametern für die Fibroseprogression ein weiteres Ziel. Dies könnte eine Risikostratifizierung innerhalb der Patienten mit NAFLD/NASH ermöglichen, um Patienten mit erhöhtem Fibrosesrisiko selektiv nachzukontrollieren und zu behandeln. Die Endpunkte zukünftiger Studien sind da-

her die Entwicklung histologischer Parameter und Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf.

Eine Reihe von Substanzen hat bislang *in vitro* und im Tierversuch zur Verbesserung der NAFLD/NASH geführt. In klinischer Erprobung befindliche Medikamente sind aktuell unter anderem Omega-3-ungesättigte Fettsäuren, Acarbose, Exenatide, Statine, Resveratrol, Losartan und Aderlasstherapie.

Therapeutisches Ziel ist es, neben der Behandlung der Insulinresistenz und Fettleibigkeit gleichzeitig eine anti-entzündliche Therapie zu etablieren, die den Einfluss freier Fettsäuren und Zytokine auf die Entzündung und Fibroseentwicklung in der Leber blockiert.

Danksagung

Wir danken Herrn PD Dr. med. Luigi Tornillo, Gastrointestinale Pathologie, Institut für Pathologie, Universität Basel, für die Auswahl der histologischen Abbildungen.

Korrespondenz:

Prof. Markus H. Heim
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
markus.heim@unibas.ch

Empfohlene Literatur

- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84.
 - Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med.* 2008;14:72–81.
 - Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
 - Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49:306–17.
- Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Nicht-alkoholische Fettleber und Steatohepatitis: hepatische Manifestationen des metabolischen Syndroms /

Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique: Manifestations hépatiques du syndrome métabolique

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112–7.
- 2 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–84.
- 3 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42:44–52.
- 4 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
- 5 Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med.* 2008;14:72–81.
- 6 Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:861–7.
- 7 Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947–53.
- 8 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
- 9 Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010;42:272–82.
- 10 Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:993–9.
- 11 Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:349–56.
- 12 Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49:306–17.
- 13 Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005166.
- 14 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–85.