

Fettleber

Johanna Müller-Leisse^{a,b}, Jean-François Dufour^{a,b}

Universität Bern, Schweiz

^a Hepatologie, Departement Klinische Forschung; ^b Universitätsklinik für viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital

Quintessenz

- Die NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) ist eine sehr häufige Erkrankung, deren Prävalenz weiter ansteigt. Sie ist stark mit dem metabolischen Syndrom assoziiert und sollte in dieser Patientengruppe bedacht werden.
- Die NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) ist im Gegensatz zur einfachen Steatose mit einer deutlich höheren leberassoziierten sowie Gesamtmortalität verbunden.
- Die Biopsie ist der diagnostische Goldstandard. Sie sollte bei Verdacht auf fortgeschrittene Erkrankung in der Laborchemie (ALT, HOMA, BMI, Ferritin, M30) und Elastographie durchgeführt werden.
- Die wichtigste Therapie bleibt bis heute die Gewichtsreduktion durch Lebensstilumstellung. Unter Vorbehalt kann bei nichtdiabetischen Patienten mit NASH Vitamin E (800 IU/Tag) empfohlen werden.
- Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit ist die Therapie des begleitenden metabolischen Syndroms entscheidend.

Überblick

Die nichtalkoholische Fettleber (engl. *non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) bezeichnet ein häufiges und zunehmend fokussiertes Krankheitsbild, dessen Prävalenz in westlichen Ländern zwischen 10 und 40% liegt, ähnlich hoch wie die der arteriellen Hypertonie. Ihr Spektrum reicht von der einfachen Steatose über die Steatohepatitis (engl. *non-alcoholic steatohepatitis* [NASH]) und Fibrose bis hin zur Leberzirrhose, wobei die Unterscheidung zwischen diesen Stadien zur Risikostratifizierung entscheidend ist. So ist die Progredienz bei der einfachen Steatose gering, während Patienten mit NASH ein 10-fach erhöhtes Risiko haben, an leberassoziierten Komplikationen zu versterben. Vielerorts steht die NAFLD bereits heute an erster Stelle der Ursachen für erhöhte Leberwerte sowie für die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms und wird 2020 voraussichtlich die häufigste Grunderkrankung bei Lebertransplantationen in der westlichen Welt darstellen.

Als nicht weniger relevant gilt jedoch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Patientengruppe, welches die meisten Todesfälle verursacht. Die NAFLD ist stark mit dem metabolischen Syndrom assoziiert und stellt möglicherweise nicht nur eine Manifestationsform dar, sondern spielt auch in dessen Pathogenese eine Rolle. Insbesondere die NASH wird zunehmend als unabhängiger Risikofaktor für diabetische Komplikationen und die

kardiovaskuläre sowie Gesamtmortalität angesehen. Die NAFLD erlangt somit auch als Systemerkrankung Aufmerksamkeit und sollte dementsprechend gewichtet werden.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der NAFLD ist nicht vollständig verstanden. Ihr liegt ein Überangebot an freien Fettsäuren in der Leber zugrunde, welche hauptsächlich aus viszeralem Fettgewebe stammen. Die gesteigerte Zufuhr durch die Nahrung dagegen spielt eine untergeordnete Rolle. Metabolische Dysfunktionen von Hepatozyten, Adipozyten und Muskelzellen tragen zum Überangebot an freien Fettsäuren und zur Speicherung von Triglyzeriden in der Leber bei. Hierzu gehören unter anderem Dysregulationen von Lipogenese und β -Oxidation und insbesondere die Insulinresistenz. Die entzündliche Komponente der NASH wird zum einen durch Zytokine aus dem Fettgewebe getriggert; zum anderen wird durch die generelle Entzündungsreaktion, direkte Lipotoxizität und den oxidativen Stress durch β -Oxidation auch der proinflammatorische NF κ B-Signalweg in den Hepatozyten, Kupffer- und Stellate-Zellen der Leber selbst aktiviert, wodurch es zu Apoptose, Nekrose und schliesslich Fibrosierung kommt. Mit dieser lebereigenen Entzündungsreaktion, in deren Rahmen auch proatherogene Mediatoren ausgeschüttet werden, wird auch der mögliche Beitrag der NAFLD und insbesondere der NASH an der Ätiologie des metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Ereignisse erklärt.

Die Zusammenhänge zwischen NAFLD und metabolischem Syndrom sind jedoch bidirektional und Kausalitäten nicht ausreichend belegt. So stellt das metabolische Syndrom wiederum den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung der NAFLD dar und fördert auch deren Progression. Bei Diabetikern – im Gegensatz zu Nichtdiabetikern mit NAFLD – entwickelt sich ein hepatozelluläres Karzinom einigen Studien zufolge gar mit zwei- bis dreifacher Wahrscheinlichkeit. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung der NAFLD gelten eine fetthaltige Ernährung sowie der Konsum von fruktosehaltigen Getränken. Fruktose wird insulinunabhängig verstoffwechselt, wodurch das Sättigungsgefühl ausbleibt und die De-novo-Lipogenese und Triglyzeridsynthese in der Leber gefördert werden. Zudem scheint Fruktose einen Einfluss auf die Darmflora zu haben, welche ihrerseits an der Ätiologie der Fettlebererkrankung beteiligt ist. Mögliche Mechanismen hierfür sind die Produktion von Lipopolysacchariden durch gramnegative Bakte-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

rien und die Fermentation von Polysacchariden, welche zu verstärkter Lipogenese und Glukoneogenese führen, sowie Einflüsse auf den Gallensäurestoffwechsel. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle bei der Pathogenese der NAFLD. Proinflammatorische Proteine wie C-reaktives Protein und Interleukin-6 sowie proatherogene Mediatoren wie *plasminogen activator inhibitor 1* weisen bei Patienten mit NAFLD erhöhte mRNA-Expressionen auf. Es wurden mehrere Gene definiert, welche Fettstoffwechsel, Entzündungsreaktion oder Fibrosierung regulieren, von denen das meistuntersuchte das Gen *Patatin-like phospholipase domain containing 3* (PNPLA3) darstellt. Das kodierte Protein ist mit der wichtigsten Triglyzerid-Hydrolase im Fettgewebe verwandt und die Genmutation mit erhöhter Fettansammlung in der Leber assoziiert.

Diagnostik

Die Diagnose der meist asymptomatischen NAFLD ist trotz ihrer zunehmend anerkannten klinischen Relevanz nach wie vor aufwendig. Alternativen zur Biopsie werden erprobt, doch bis heute bleibt sie der Goldstandard als das einzige Verfahren, das auch die Unterscheidung zwischen einfacher Lebersteatose und NASH ermöglicht. Dies ist prognostisch wichtig, da die NASH im Gegensatz zur einfachen Steatose mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht. In der Biopsie finden sich per definitionem Fettansammlungen in >5% der Hepatozyten (mit zunehmender Fibrosierung können diese jedoch rückläufig werden). Andere Ursachen für eine Verfettung wie signifikanter Alkoholkonsum (>210 g/Woche für Männer, >140 g/Woche für Frauen) müssen ausgeschlossen werden. Besteht zusätzlich eine Leberzellschädigung in Form von Ballonierung, liegt eine NASH vor. Aufgrund der Invasivität der Biopsie fällt die Abwägung von Kosten, Risiko und Nutzen meist nur bei Verdacht auf fortgeschrittene Erkrankung für die Untersuchung aus.

Bildgebende Verfahren können ebenfalls eine Steatose aufdecken. In der Sonographie, der Untersuchung erster Wahl, manifestiert sie sich jedoch erst ab einer Verfettung von ca. 30% der Hepatozyten, jedoch ohne Erfassung einer Hepatitis oder Fibrosierung. Bessere Sensitivität bieten die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Spektroskopie, welche jedoch aufgrund der hohen Kosten nicht standardmässig angewandt werden können. Die Häufigkeit der Erkrankung verlangt vielmehr nach einer nicht-invasiven und kostengünstigen Diagnostik, weshalb mehrere Kombinationen von Blutparametern auf ihre Aussagekraft diesbezüglich untersucht wurden. So geht die Lebersteatose, insbesondere die Steatohepatitis, häufig mit einer Erhöhung der γ -GT und ALT einher, und es finden sich meist ein erhöhter BMI, Dyslipidämie und Insulinresistenz. Der NAFLD-Fibrose-Score (Alter, BMI, ASAT/ALAT, Albumin, Thrombozyten, Diabetes mellitus) hat sich als diagnostisches Kriterium bei fortgeschrittener NAFLD (Fibrose/Zirrhose) erwiesen (<http://nafldscore.com>), und der Spiegel zirkulierender Fragmente des Cytokeratin-18 hat gewisse Korrelationen mit der NASH gezeigt. Als weiteres Verfahren kann die Elastographie zur Evaluation einer Fibrose und Zirrhose dienen. Sie ist bei anderen chronischen Lebererkrankungen bereits etabliert, hat jedoch bei adipösen Patienten verminderte Aussagekraft.

Die Biopsie bleibt bisher trotz aller Bemühungen der Goldstandard für die Diagnose und Einteilung der NAFLD und sollte bei Patienten mit Verdacht auf fortgeschrittene Lebererkrankung erwogen werden, so bei abnormaler Elastographie sowie Labor constellation mit pathologischen metabolischen Werten (HOMA-Score, Diabetes mellitus, BMI), Entzündungszeichen (Hyperferritinämie) und Apoptose- (M30) und Nekrosemarkern (ALT). Der NAFLD-Fibrose-Score kann ebenfalls herangezogen werden. Zwar ergibt sich meist keine medikamentös-therapeutische Konsequenz aus der Diagnose; sie ist jedoch prognostisch entscheidend und verstärkt die Notwendigkeit der Lebensstiländerung (Abb. 1 )

Therapie

Die wichtigste und einzige nachgewiesene effektive Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung ist die Gewichtsreduktion durch Ernährungs- und Lebensstilumstellung. Hierbei scheint bereits die Reduzierung des Körpergewichts um 3–5% einen Effekt auf die Steatose zu erzielen und die Reduzierung von 10% auf die Hepatitis. Zudem hat Ausdauertraining wahrscheinlich einen von Gewichtsverlust unabhängigen, positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf, was mit positiven Einflüssen auf die Insulinresistenz und den Fettstoffwechsel erklärt wird.

Bariatrische Operationen als invasive Massnahmen der Gewichtsreduktion sind ebenfalls effektiv, werden zurzeit aber nicht zur spezifischen Therapie der NAFLD empfohlen und müssen bezüglich ihres Nutzen-Risiko-Profiles weiter beleuchtet werden. Als Ansatz einer medikamentösen Therapie wurden unter anderem den Fettstoffwechsel beeinflussende Antidiabetika untersucht.



Abbildung 1

Für Ärzte in Praxis ist die Frage entscheidend, wann ein Patient zur weiteren Abklärung zu überweisen ist. Die Abbildung zeigt verschiedene Parameter, die den Verdacht auf eine fortgeschrittene NAFLD rechtfertigen und zur Entscheidung herangezogen werden sollten. Die Diagnostik mittels Leberbiopsie ermöglicht wichtige Aussagen zur Prognose und eröffnet ggf. Therapiemöglichkeiten.

Pioglitazon hat sich als wirksam sowohl gegen Steatose als auch gegen Entzündung erwiesen, geht jedoch mit der unliebsamen Nebenwirkung der Gewichtszunahme einher und bedarf weiterer Erprobung. Für Metformin konnte nach zahlreichen Studien keine sichere Wirkung nachgewiesen werden. Ursodeoxycholsäure stellt aufgrund ihrer Effekte auf Apoptose, Insulinresistenz und Entzündung eine weitere vielversprechende Substanz dar. Als Monotherapie konnte zwar keine hinreichende Wirkung nachgewiesen werden; die Kombination mit Vitamin E zeigte jedoch bessere Ergebnisse und wird in neuen Studien evaluiert werden. Die Wirksamkeit von Vitamin E als Monotherapie wurde bereits belegt, zuletzt in der PIVENS-Studie mit NASH-Patienten bei einer Dosis von 800 IU/Tag über einen Zeitraum von 96 Wochen. Es gibt jedoch Hinweise auf eine erhöhte Gesamtmortalität sowie erhöhte Prävalenz von Prostatakarzinomen. Vitamin E wird bei NASH somit unter Vorbehalt empfohlen, und nicht für Patienten mit Diabetes, einfacher Steatose oder Zirrhose. Es zeigte zudem keinen Vorteil, wenn eine Gewichtsreduktion erzielt wurde. Ein weiteres Antioxidans, Vitamin D, scheint bei vielen Patienten mit NAFLD erniedrigt zu sein und mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren. Erste Tierexperimente mit Vitamin-D-Substitutionstherapie haben Erfolge verzeichnet, so dass diese ungefährliche Substanz eine weitere attraktive Therapieoption bilden könnte, wie eine aktuelle therapeutische Studie in der Schweiz zurzeit untersucht (www.sasl.ch). Zusammenfassend besteht, trotz mehrerer erfolgversprechender Ansätze, zurzeit keine spezifische medikamen-

töse oder invasive Therapie der NAFLD ausserhalb von Studien und bleibt die Motivation zum Gewichtsverlust die wichtigste Massnahme. Aus diesem Grunde ist trotz hoher Prävalenz bei Risikopatienten derzeit keine Screening-Untersuchung auf das Vorhandensein der NAFLD indiziert. Besteht die Diagnose, sollte aufgrund des deutlich erhöhten kardiovaskulären Risikos dieser Patienten hingegen der Diagnostik und Therapie des metabolischen Syndroms besondere Priorität beigemessen werden. So wird bei nichtdiabetischen Patienten auch ein Diabetes-mellitus-Screening empfohlen.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jean-François Dufour
 Universitätsklinik für viszerale Chirurgie und Medizin
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[jean-francois.dufour\[at\]insel.ch](mailto:jean-francois.dufour[at]insel.ch)
www.swissliver.ch

Empfohlene Literatur

- Balmer ML, Dufour JF. [Non-alcoholic steatohepatitis – from NAFLD to MAFLD]. *Ther Umsch.* 2011;68(4):183–8.
- Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):233–48.
- Burgi AC, Dufour JF. [Treatment of nonalcoholic steatohepatitis]. *Rev Prat.* 2012;62(10):1425–7.
- Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: End of the story? *J Hepatol.* 2011;54(5):856–8.
- Dufour JF. Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: ready for prime time? *Hepatology.* 2010;52(2):789–92.