In der westlichen Welt ist die NAFLD zu einer eigentlichen Volkskrankheit geworden!

Zur Genetik der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller[a], Prof. Dr. med. Rémy Meier[b]

[a] Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Kantonsspital Graubünden, Chur, [b] Gastrozentrum Obach AG, Solothurn

Die nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen umfassen ein Spektrum histopathologisch gut charakterisierter hepatischer Veränderungen von der einfachen Steatose bis zur Steatohepatitis, ohne dass die Betroffenen exzessiv Alkohol einnehmen. In dieser Übersicht wird die Vielgestaltigkeit der Veranlagungen aufgezeigt, die dazu prädisponieren können.

Einleitung

Eine Fettlebererkrankung tritt als Komplikation einer Reihe seltener monogener Erbkrankheiten auf. Die Fettleber manifestiert sich jedoch weit häufiger als Vertreter der komplexen, multifaktoriell verursachten Krankheiten, die aus einem Missverhältnis zwischen einer polygenen Veranlagung und Umwelteinwirkungen, daraus resultierenden epigenetischen Modifikationen und wahrscheinlich auch Einflüssen der Mikrobiota resultieren. Die «nonalcoholic fatty liver disease» (NAFLD) ist eine hepatische Komplikation des multifaktoriell verursachten metabolischen Syndroms. Ein NAFLD-Patient kann jedoch keine oder nur einzelne Komponenten des metabolischen Syndroms aufweisen respektive vom metabolischen Syndrom betroffene Individuen müssen keine NAFLD entwickeln. In der westlichen Welt ist die NAFLD zu einer eigentlichen Volkskrankheit geworden; nahezu jede dritte Person dürfte davon betroffen sein. Die Diagnostik, Prävention oder Therapie von Fettlebererkrankungen und ihrer Folgen sind somit häufige Herausforderungen im ärztlichen Praxis- und Klinikalltag.

Hansjakob Müller

Definitionen

Die nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen werden je nach ihrer Verursachung in eine primäre und eine sekundäre Form aufgeteilt [1, 2]. Zu den primären Ursachen zählt man die hepatischen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms (Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Insulinresistenz, hoher Blutdruck, Hypercholesterinämie sowie Hypertriglyzeridämie) [3], zu den sekundären neben monogenen Erbkrankheiten eine ganze Reihe auch nichtgenetischer Ursachen, die ihrerseits je nach der Veranlagung einer Person eine Fettlebererkrankung zur Folge haben können [4]. Dazu gehören: eine totale parenterale Ernährung, intestinale (jejuno-ileale) Bypass-Operationen, das Hungern oder ein zu rascher Gewichtsverlust. Im Weiteren sind als sekundäre Ursachen die Einnahme bestimmter Medikamente (HAART [«nucleoside reverse transcriptase inhibitor»], Amiodaron, Tamoxifen, Methotrexat, Kortikosteroide oder Tetrazykline), Vergiftungen (durch Pilze [*Amanitaphalloides*], Bakterientoxine [*Bacillus cereus*], Phosphor oder Petrochemikalien) sowie eine Hepatitis-C-Infektion, speziell Genotyp 3, zu beachten. Der Begriff «NAFLD» wird in dieser Review ausschliesslich für die primäre Form der nichtalkolholischen Fettlebererkrankungen verwendet.

Bereits die Unterscheidung zwischen nichtalkolholischer und alkoholischer Fettlebererkrankung ist letztlich arbiträr. Neben der täglichen eingenommenen absoluten Alkoholmenge (≥30 g für Männer; ≥20 g für Frauen [1] oder mehr [5]) sind auch die Art des Alkoholgetränks, das Trinkverhalten, die Dauer der Exposition und individuelle genetisch bestimmte Unterschiede des Alkoholmetabolismus für die Pathogenese der alkoholischen Form von Bedeutung [6]. Zudem haben neue Forschungsergebnisse ergeben, dass die gleichen genetischen Faktoren bei nichtalkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankungen mit im Spiel sein können (siehe unten).

Diagnose und Verlauf einer Fettlebererkrankung

Von einer Leberverfettung spricht man, wenn mehr als 5% der Hepatozyten verfettet, von einer Fettleber (Steatose), falls über 50% davon betroffen sind. Die Steatose

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

per se ist in der Regel asymptomatisch und bleibt daher oft lange unbemerkt. Nur einzelne Betroffene klagen über unspezifische Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitverlust oder Schwindel. Sie lässt sich aufgrund von mässig aussagekräftigen biochemischen Serummarkern (erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase [ALT], der Asparat-Aminotransferase [AST], der Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) vermuten [7]. Die Bildgebung (Ultraschall, allenfalls Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT]) dient als Screening-Untersuchung und der Fibroscan zum Abschätzen des Ausmasses der Leberfibrosierung [8, 9]. Diagnostischer Goldstandard ist jedoch die histologische Auswertung einer Leberbiopsie [10, 11]. Deren Entnahme ist ein nicht ganz ungefährlicher Eingriff und somit als Screening-Verfahren wenig geeignet, zumal die histologische Evaluation zusätzliche Kosten verursacht. Dank aktueller Forschungsbemühungen dürfte in Zukunft die molekulargenetische Analytik, zum Beispiel mittels Gen-Panels, die Erfassung von bestimmten Risikopersonen für eine Steatose und deren Folgen erleichtern.

Individuell unterschiedlich – auch diesbezüglich spielt die Veranlagung eine Rolle – treten bei einem Teil der Betroffenen neben der Fetteinlagerung vermutlich durch toxische Lipidmetabolite induziert Zeichen eines Leberzellschadens und einer Entzündung (nichtalkoholische Steatohepatitis = NASH) mit und ohne Fibrose sowie später eine Zirrhose auf [12]. Zur histologischen Diagnose der NAFLD und der NASH wird der SAF-Score nach Bedossa et al. (2012) [11] verwendet. Die NASH respektive die NASH-assoziierte Leberzirrhose kann die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms («hepatocellular carcinoma» [HCC]) begünstigen [13].

Veranlagungen für Fettlebererkrankungen

Im Hinblick auf das Verständnis und die Diagnostik genetischer Risikofaktoren für Fettlebererkrankungen bewährt es sich, zwischen durchschlagskräftigen monogenen und polygenen Veranlagungen zu unterscheiden, obwohl es Überschneidungen gibt. Bei den monogenen genügt im Prinzip die Mutation eines einzelnen mutierten Gens, damit eine Erbkrankheit ausbrechen kann. Bei den polygenen Veranlagungen interagieren eine Vielzahl von Varianten einzelner Gene und weiterer DNA-Sequenzen (Der etablierte Begriff «polygen» greift somit bereits zu kurz!) sowie deren epigenetischen Modifikationen kumulativ und in unterschiedlichen Kombinationen mit nichtgenetischen Einflüssen aus der Umwelt (inkl. Mikrobiota), damit eine Person erkrankt. Dieses komplexe Zusammenspiel von krankheitsbegünstigenden Einflüssen («multihit model») führt zu den multifaktoriell verursachten Erkrankungen, zu denen auch die NAFLD gehört.

Monogene Veranlagungen

Eine isolierte monogen vererbte Fettlebererkrankung gibt es trotz früherer Fallberichte (OMIM Nr. 228100) kaum. Seltene monogen verursachte Störungen des Lipidstoffwechsels (Beispiele siehe Tab. 1), die sich meist früh im Leben manifestieren, haben neben anderen Symptomen typischerweise auch eine Steatose zur Folge. Sie wären im Gegensatz zur gängigen Terminologie [1, 2, 4] eigentlich als Ursachen einer primären hepatischen Steatose zu klassifizieren.

Die Hypobetalipoproteinämie und die Abetalipoproteinämie [14] manifestieren sich klinisch neben der hepatischen Steatose durch Diarrhoe, Hypovitaminose, retinale Degeneration, Neuro-/Myo- und Koagulopathien. Im Plasma sind die Lipoproteine deutlich erniedrigt. Die Behandlung umfasst eine fettarme Diät ergänzt mit essentiellen Fettsäuren und die Verabreichung fettlöslicher Vitamine [15].

Die familiäre kombinierte Hyerlipidämie wird durch eine Überproduktion von apoB-100 verursacht, was zu einer gesteigerten Produktion des «very-low-density lipoprotein» (VLDL) und als Folge zur Fettleber führt. Eine fettarme Diät, mehr Bewegung, eine Gewichtsabnahme, ein Verzicht aufs Rauchen sowie HMG-CoA-Reduktasehemmer können die Hyperlipidämie reduzieren [16].

Die Glykogenspeicherkrankheiten sind Stoffwechselstörungen des Glykogenetabolismus. Davon gibt es mindestens 12 Formen, von denen einige mit einer Fettleber assoziiert sind. Beim Typ 1a kommt es zu einer gesteigerten De-novo-Lipogenese, was zu einer massiven hepatischen Steatose führt. Die Behandlung umfasst eine regelmässige Nahrungsaufnahme er-

Tabelle 1: Monogen vererbte Störungen des Lipidstoffwechsels, die mit einer Fettleber assoziiert sind.

Erbkrankheit	Mutiertes Gen	Erbgang
Familiäre Hypobetalipoproteinämie OMIM 107730/615558	*APOB*	AR
Abetalipoproteinämie OMIM 200100	*MTP (MTTP)*	AR
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie OMIM 101523/602491	*USF1*	AD
Glykogenspeicherkrankheiten IXa1/b OMIM 30600	*PHKA2, PHKB*	AR
Lipopodystrophie OMIM 608594/603100; 269700/606158; 612526; 613327	*AGPAT2, BSCL2, CAV1, CAVIN1*	AR

AR = autosomal-rezessiv; AD = autosomal-dominant.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

gänzt durch Kornstärke (langsam absorbierte Glukose), eventuell die Transplantation von Leberzellen [17] respektive heute – falls erforderlich – regulär eine Lebertransplantation.

Unter einer Lipodystrophie versteht man eine abnorme Verteilung des Fettgewebes im Körper oder sogar dessen Fehlen (Lipoatrophie). Die kongenitale generalisierte Form ist mit einer schweren hepatischen Steatose assoziiert [18]. Alle Formen sind auf insulinresistenten Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie, Hypertriglyzeridämie und hohe Spiegel des «high-density lipoprotein» (HDL) zurückzuführen. Falls sich der Lipidspiegel nicht durch Diätrestriktion regulieren lässt, muss medikamentös (z.B. mit Metformin) behandelt werden. Das Anheben des etwas reduzierten Leptinspiegels führt zu einer Verbesserung der oft ausgeprägten Hypertriglyzeridämie und der Fettleber sowie deren Folgen [19].

Bei zahlreiche weiteren monogen vererbten Stoffwechselkrankheiten inklusive der Zystischen Fibrose (CF) ist auch die Leber betroffen, obwohl sie nicht deren primäres Zielorgan zu sein braucht. Mutationen des lysosomalen saure Lipase-Gens *(LIPA)* führen zum Morbus Wolman, wenn sie einen Funktionsverlust des Enzyms zur Folge haben, respektive zur Cholesterinester-Speicherkrankheit, wenn noch dessen Restaktivität erhalten bleibt [20]. Bei beiden Formen kommt es zu einer Steatose. Lang ist die Liste der Erbkrankheiten, die mit NASH und/oder einer Hepatomegalie als mögliche Komplikation einhergehen. MPS VI (Matoteaux-Lamy-Syndrom), Morbus Gaucher Typen I, II und III oder Niemann-Pick A/B und C1/C2 gehören dazu. Die Citrullinämie Typ II, eine weitere autosomal-rezessiv vererbte Krankheit mit der Fettleber als häufige Komplikation [21], bricht in der Regel erst im Erwachsenalter mit sich wiederholenden Episoden von Hyperammonämie und neuropsychiatrischen Symptomen aus.

Beim Morbus Wilson wird Kupfer wegen einer Mutation des *ATP7B*-Gens, das die Kupfer-transportierende ATPase kodiert, nicht mit der Galle ausgeschieden; es kommt zu einer Akkumulation von Kupfer in verschiedenen Zellen, so auch in Hepatozyten. Dadurch werden mitochondriale Funktionen und auch die Beta-Oxidation von Fettsäuren beeinträchtigt; eine Steatose ist die Folge [22].

Diese Stoffwechselkrankheiten müssen bei der Differentialdiagnostik einer Fettlebererkrankung – gerade bei Kindern und Jugendlichen – im Auge behalten werden. Mittels Gentest lässt sich heute die klinische Verdachtsdiagnose einer monogenen Erbkrankheit vielfach zuverlässig verifizieren, was für das medizinische Management der Betroffenen, aber auch für die genetische Beratung von Angehörigen oft sehr bedeutungsvoll ist.

Am Übergang von monogen und multifaktoriell verursachten Krankheiten

Die häufige I148M-Variante (rs738409) des *PNPLA3*-Gens (Adiponutrin) zeigt eine starke Assoziation mit einer hepatischen Steatose, NASH und Leberfibrose [23, 24], auch dann, wenn ihre Träger nicht adipös sind [25]. Diese Genvariante hat einen Verlust der Triglyzerid- und Retinyl-Palmitat-Esterase-Aktivität zur Folge, was zu einer erhöhten Produktion und einem erniedrigtem Abbau von Fett in der Leber führt: Sie macht diese zudem empfindlicher gegenüber Umweltbelastungen [26]. So scheint sie als genetischer Faktor auch die alkoholische Leberverfettung zu begünstigen [27–29]. Personen mit dieser Variante haben ein erhöhtes Risiko einer Zirrhose und eines HCC [30], wobei das diesbezügliche Risiko bei Anlageträgern innerhalb und zwischen Familien beachtlich variieren kann. Personen, bei denen die Mutation auf beiden elterlichen Chromosomen Nr. 22 (Homozygotie) vorkommt, sind etwas stärker betroffen als die heterozygoten Träger [31, 32]. Im Gegensatz zum Beispiel zur hereditären Hämochromatose, die auf Mutationen des *HFE*-Gens zurückzuführen ist, gilt die *PNPLA3*-assoziierte Steatohepatitis (PASH) – noch – nicht als monogene Erbkrankheit [33]. Der *PNPLA3*-Gentest wird bereits kommerziell angeboten. Da jedoch dessen Nutzen zur Diagnostik einer NAFLD oder NASH nicht belegt ist, sollte er im Hinblick auf eine a priori Risikoevaluation möglichst bei einer in der engeren Familie daran bereits erkrankten Person vorerst vorgenommen werden. Dies, um die klinische Bedeutung einer allfällig nachgewiesene Mutation besser abschätzen zu können.

Die E167K-Variante (rs58542926 C>G) des *TM6SF2*-Gens *(«*transmembrane 6 superfamily member 2*»)* reduziert die Sekretion von VLDL, was zur intrahepatischen Retention von Triglyzeriden führt [34] und die Progression zur hepatischen Fibrosierung begünstigt [35]. Sie scheint auch das Risiko für kardiovaskuläre Folgen zu beeinflussen [36].

Akute Schwangerschaftsfettleber: fatale Interaktion zwischen der Veranlagung der Mutter und des Fetus

Die akute Schwangerschaftsfettleber («hepatic lipidosis of pregnancy» [HLP]) ist eine seltene, jedoch für Mutter und Kind lebensbedrohliche Komplikation der Schwangerschaft, die sich meistens im letzten Trimester manifestiert [37]. Auch hier sind genetische Faktoren mit im Spiel. Die HLP wird auf einen gestörten Metabolismus der Fettsäuren in den Mitochondrien zurückgeführt, der wegen eines Mangels der Langketten-3-Hydroxyacyl-Coenzym A-Dehydrogenase (LCHAD) resultiert [38]. Wenn der Fetus davon betroffen ist, tre-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

ten nichtmetabolisierte Fettsäuren in den mütterlichen Kreislauf über und überfordern die Beta-Oxidationsenzyme der Mutter [39]. Es kommt zu einer starken mikrovesikulären Verfettung der Hepatozyten. Die häufige E474Q-Mutation des *LCHAD*-Gens wird autosomal-rezessiv vererbt [40]. Durch eine rasche Entbindung kann die mütterliche Letalität beachtlich gesenkt werden; die fetale Morbidität bleibt hoch.

Polygene Veranlagungen: NAFLD und assoziierte multifaktoriell ausgelöste Krankheiten

Die NAFLD gehört nach Ausschluss der oben erwähnten monogen vererbten Stoffwechselkrankheiten und der anderen umschriebenen «sekundären» Risikofaktoren zur Gruppe der multifaktoriell verursachten, komplexen Krankheiten [41]. Familien- und Zwillingsuntersuchungen [42–45], aber auch das unterschiedliche Vorkommen der Fettleber in verschiedenen Ethnien, wobei geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen [46–50], deuteten bereits auf die kausative Bedeutung der Veranlagung bei der Entstehung und dem Verlauf der NAFLD hin [48]. Je nach Studiendesign wird eine Heritabilität (= Anteil an einer Krankheitsdisposition, der durch Erbfaktoren bestimmt wird) zwischen 22 und 50% geschätzt [51, 52].

Man findet eine NAFLD häufig beim metabolischen Syndrom [2, 4]. Diese dürfte meist mehr als ein blosses Epiphänomen sein und vielmehr eine ursächliche Bedeutung haben [53]. Eine NAFLD ihrerseits erhöht das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronische Nierenleiden [54–56], was eine entsprechende ärztliche Überwachung der NAFLD-Patienten notwendig macht [57, 58]. Sie tritt zudem als Komplikation weiterer chronischer Krankheiten wie Schlafapnoe, Kolorektalkrebs, Osteoporose, Psoriasis oder auch Endokrinopathien (z.B. polyzystisches Ovarsyndrom) auf [59]. Die jeweiligen pathophysiologischen Mechanismen werden noch ungenügend verstanden. Die an der Auslösung all dieser Krankheiten beteiligten genetischen Risikofaktoren müssen bei der Erforschung der NAFLD-Ursachen im Auge behalten werden.

Die NAFLD resultiert aus einem hepatischen Ungleichgewicht zwischen Fettaufnahme und -speicherung, Lipidsynthese, Fettsäureoxidation sowie Fettausschleusung. Vorerst beschränkte man sich bei der molekulargenetischen Suche auf «candidate gene association studies», das heisst nach genetischen Determinaten von möglichen pathophysiologischen Mechanismen. Die Kandidatgene werden jeweils aufgrund der vermuteten Rolle ihrer Genprodukte bei der Pathogenese ausgewählt (Abb. 1). Dabei übersah man genetische Faktoren (DNA-Sequenz-Varianten), deren diesbezüglicher Einfluss nicht respektive weniger offensichtlich ist.

Dank technologischen Fortschritts wurde die Analyse des gesamten Exoms («whole exome sequencing und exome-wide association studies») respektive der gesamten DNA («genome-wide association studies» [GWAS]) einer einzelnen Person immer einfacher, rascher und kostengünstiger. Mit diesen Verfahren sucht man entweder in allen Eiweiss-kodierenden DNA-Sequenzen (Exom) oder über das gesamte Genom hinweg nach krankheitsassoziierten Unterschieden mit besonderem Interesse für das unterschiedliche Vorkommen von «single nucleotide polymorphisms» (SNP) zwischen NAFLD/NASH-Patienten und Kontrollpersonen [60–62].

Zahlreiche Genvarianten [63–65] tragen über verschiedene pathophysiologische Wege und mit einer beachtlichen individuellen Variabilität zur Entstehung einer NAFLD und/oder ihrer Folgen bei. Die einzelne Genvariante steuert meist nur eine geringe Risikoerhöhung bei; das relative Risiko (RR) bleibt daher jeweils begrenzt [63]. So verändert die rs2228603(T)-Variante des *NCAN*-Gens den Lipidmetabolismus und prädisponiert zu Steatohepatitis und Fibrose [66]. Die rs780094-Variante des *GCKR*-Gens aktiviert die hepatische Glukoseaufnahme, die rs12137855-Variante des *LYPLAL1*-Gens stört den Triglyzeridmetabolismus. Die Variante rs641738 des *MBOAT7*-Gens, dessen Genprodukt in die Reazetylierung von Phospholipiden involviert ist, prädisponiert zur NAFLD und auch zu deren Progression bis zum HCC [67, 68]. Der mTORCA2-Proteinkomplex, der die Neusynthese von Lipiden ankurbelt, fördert das Fortschreiten der NAFLD zu aggressiven Lebertumoren [69].

Diese und eine Auswahl weiterer Gene, deren Varianten/Polymorphismen mögliche genetische Risikofaktoren darstellen, werden in Abbildung 1 wiedergegeben, dies, um die Komplexität der NAFLD-/NASH-Veranlagungen zu illustrieren. Eingehende Informationen über die Funktion der einzelnen Genprodukte und deren Lokalisation innerhalb der Zellen sowie über weitere «Risikogene» können einer Reihe von einschlägigen Reviews [60, 63–65, 70, 71] entnommen werden. Das Vorkommen einzelner SNP und auch deren Einfluss auf die NAFLD-Pathophysiologie kann in verschiedenen Ethnien unterschiedlich sein [72].

Die Ergebnisse der meisten der bisher veröffentlichen Assoziationsstudien sind wegen ungenügenden Designs und unpräziser Krankheitsdefinition, zu geringer Probandenzahl, tiefer statistischer Aussagekraft oder fehlender Validierung der ethnischen Herkunft der Probanden nur begrenzt aussagekräftig. Zudem ist noch wenig geklärt, ob überhaupt beziehungsweise wie weit verschiedenen Risiko-SNP untereinander [70] respektive mit epigenetischen Modifikationen (siehe

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

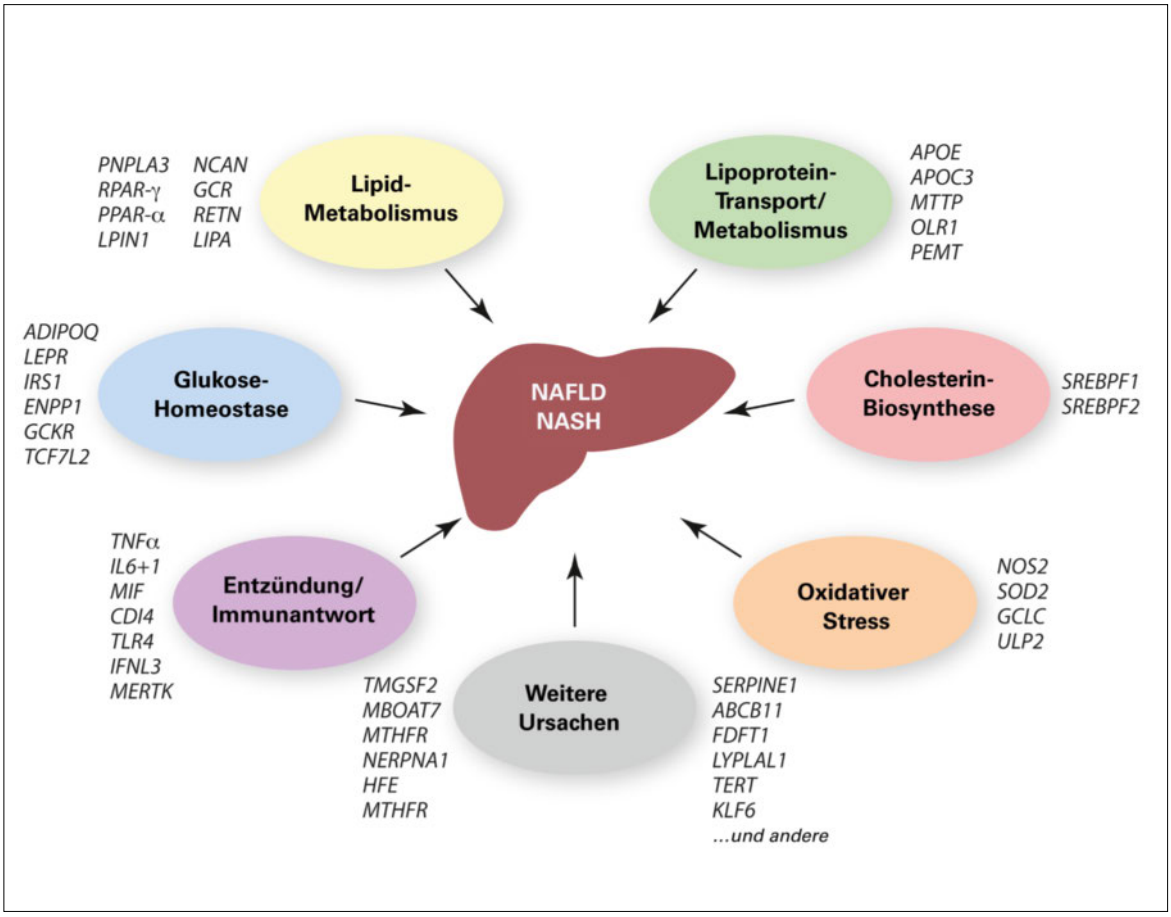

Abbildung 1: Auswahl von Genen (Symbole in Schrägschrift), deren Mutationen/Varianten die Entstehung der multifaktoriell verursachten NAFLD/NASH über verschiedene pathophysiologische Wege begünstigen (z.T. sollen) zur Illustration der Komplexität der Veranlagungen. NAFDL = «nonalcoholic fatty liver disease», NASH = nichtalkoholische Steatohepatitis.

unten) sowie mit Umwelteinflüssen, speziell Nahrungsbestandteilen, interagieren können. GWAS haben auch ihre methodischen Grenzen [73]. Daher sind deren Ergebnisse bisher generell noch von geringem klinischem Nutzen. Die Analyse der Genexpressionen in Gewebeproben wird einen vertieften Einblick in die genetischen Mechanismen eröffnen, die der NAFLD-Pathogenese/-Progression zugrunde liegen [74]. Der Nachweis von Varianten des *PNPLA3*- und des *TMSFS2*-Gens (siehe oben) deutet immerhin darauf hin, dass sich dank der modernen Analytik klinisch bedeutungsvolle genetische Risikofaktoren identifizieren lassen [75].

Epigenetik

Unter Epigenetik versteht man diejenigen Veränderungen im Erbgut, welche die Genexpression beeinflussen können, ohne dass deren Nukleotidsequenz der DNA verändert ist. Dazu gehören (1.) die Methylierung von Cytosinbasen, speziell im Promotorbereich (CpG-Inseln), (2.) die chemische Modifikation von Histonproteinen, die zur Verpackung der DNA dienen, (3.) die sogenannte RNA-Interferenz, das heisst die Interaktion mit microRNA-Molekülen auf verschiedenen Ebenen der Genexpression (prä- und postranskriptionell, translationell) und (4.) die noch schlecht erforschte jeweilige Positionierung der Gene/Chromosomen innerhalb des Zellkerns. Das sich im Aufschwung befindende Gebiet der Epigenetik eröffnet neue Einblicke in die komplexen, facettenreichen Pathogenesemöglichkeiten gerade auch von NAFLD/NASH und deren Folgen [71, 76, 77].

Da die NAFLD häufiger bei übergewichtigen Kindern und Erwachsenen als bei normalgewichtigen vorkommt, dürfte die Dysregulation des Energiestoffwechsels durch epigenetische Einflüsse eine bedeutungsvolle Rolle bei deren Verursachung und ihrer Progression spielen [78, 79]. Die Steatose könnte eine adaptive Antwort «gestresster» Hepatozyten sein; potentiell toxische freie Fettsäuren werden dann dort als Triglyzeride eingelagert. Eine epigenetische Dysregulierung wurde als Auslöser der Karzinogenese von Hepatozyten und Ursache des HCC postuliert [80].

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Prof. em. Dr. med.
Hansjakob Müller
Medizinische Genetik
Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
hansjakob.mueller[at]
unibas.ch

Die Erforschung der epigenetischen Mechanismen, die in die Pathogenese der NAFLD und der NASH involviert sind, steckt allerdings noch in den Kinderschuhen [81]. Sehr viele diesbezügliche Erkenntnisse wurden vorerst an Mausmodellen erzielt, die nur begrenzt die menschlichen Verhältnisse widerspiegeln. Da es sich grundsätzlich um reversible Vorgänge handelt, dürften epigenetische Modifikatoren einmal zur Zielscheibe wirkungsvoller präventiver Massnahmen oder therapeutischer Agenzien werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei der Suche nach der möglichen Ursache einer Fettlebererkrankung sind die monogenen Veranlagungen (Erbkrankheiten), aber auch die pharmakologischen und ernährungsbedingten sogenannt «sekundären» Ursachen zu berücksichtigen, denn sie können unterschiedliche präventive und therapeutische Massnahmen nach sich ziehen.
- Der Verdacht auf das Vorliegen einer monogenen Veranlagung lässt sich zuverlässig durch einen Gentest überprüfen. Ein solcher sollte von einer damit erfahrenen Fachperson veranlasst werden.
- Die «nonalcoholic fatty liver disease» (NAFLD) ist die häufigste Leberkrankheit von Erwachsenen und auch von Kindern. Zahlreiche genetische Faktoren, darunter Genmutationen, DNA-Varianten oder epigenetische Modifikationen können ihre Entstehung und Progression begünstigen.
- Die dank der modernen genetischen Analytik gewonnenen Ergebnisse über Genvarianten (genetische Modifikatoren) dürften einmal zu verlässlicheren individuellen Risikoprognosen für eine NAFLD-Erkrankung oder deren Progression führen. Vorerst sind sie jedoch vor allem für die hepatologische Forschung von Interesse. Immerhin kann z.B. der Nachweis einer *PNPLA3*-Variante dazu beitragen, besonders gefährdete Personen frühzeitig zu erfassen, dies mit dem Ziel, rechtzeitig die Leberveränderungen einzuschränken oder gar rückgängig zu machen.
- Das durch die genetische und epigenetische Forschung gewonnene Wissen über die NAFLD und nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) – besonders wenn die jeweilige Interaktion mit den Mikrobiota miterfasst wird – ist von grosser Bedeutung für die Entwicklung von individuell angepassten diätischen Massnahmen, aber auch von neuen Medikamenten und innovativen Therapien.
- Neben der Veranlagung spielt zweifelsohne der Lebensstil bei der Entstehung der NAFLD eine Hauptrolle. Ungesunde Ernährungsgewohnheiten (zuviel Zucker) und Bewegungsmangel haben zu einer Zunahme der Fettleibigkeit und damit der NAFLD geführt, was generell für die vermehrte Durchsetzung von Empfehlungen für die Ernährung und vermehrter körperliche Aktivität gerade bei Übergewicht spricht.

Mikrobiota, NAFLD und genetische Eigenschaften der Betroffenen

Mikroorganismen (Mikrobiota), die in und auf uns leben, spielen für unsere Gesundheit eine grössere Rolle als lange angenommen wurde. Die modernen Verfahren der molekulargenetischen Analytik wurden zur treibenden Kraft ihrer Erforschung. Die Mikobiota schützen uns vor Krankheiten, indem sie pathogene Keime unterdrücken oder Metabolite mit antinflammatorischer oder antioxidativer Wirkung sowie Vitamin B_{12} bilden; sie sind aber auch eine Quelle von Toxinen und Entzündungsmediatoren. Gemäss neuen Studien können Mikrobiota über verschiedene Mechanismen zur Pathogenese der NAFLD beitragen [82–84]. Die von Darmbakterien produzierten Lipopolysaccharide (Endotoxine) scheinen eine Rolle bei der Progression zur NASH zu spielen [85]. Ihr Gleichgewicht ist abhängig von der Veranlagung ihrer Träger, aber auch von verschiedenen Umwelteinflüssen wie speziellen Ernährungsformen oder Medikamenten (Antibiotika). Eine Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota könnte dazu beitragen, eine Steatohepatitis zu verhindern. Mehrere diesbezügliche Studien mit Prä- und Probiotika werden unternommen, die zeigen sollten, ob überhaupt und – falls ja – welche therapeutische Modifikationen der intestinale Bakterienflora die Entstehung der NAFLD und deren Folgen günstig beeinflussen können.

Versuche mit Inzucht-Mausstämmen unterstützen die Vorstellung, dass die Entwicklung von Übergewicht, metabolischem Syndrom und NAFLD das Resultat einer Interaktion von Mikrobiota, Ernährungsweise, aber auch der Veranlagung der betroffenen Lebewesen sein kann [86, 87]. Konkrete Belege über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Veranlagung, der individuell vorkommenden Mikrobiota sowie der Entstehung einer NAFLD beim Menschen fehlen noch [88].

Verdankung
Herzlichen Dank an Prof. Sven Cichon, Basel, für das kritische Gegenlesen und dem Reviewer für praxisrelevante Anmerkungen.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html