

ÜBERSICHTSARBEIT

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie

Johannes Weiß, Monika Rau, Andreas Geier

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Aufgrund der globalen Adipositasepidemie nehmen auch Fettlebererkrankungen zu. Die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) liegt derzeit in der Normalbevölkerung bei 14–27 %.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed nach Publikationen aus dem Zeitraum 1995–2013.

Ergebnisse: Unter dem Begriff „nichtalkoholische Fettlebererkrankung“ wird ein großes Erkrankungsspektrum zusammengefasst. Dies reicht von der blauen Fettleber ohne Inflammation mit keiner oder geringer Progression bis zur nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) mit entzündlichen Reaktionen und Hepatozytenschäden – mit oder ohne Fibrose. Etwa 5 bis 20 % der Patienten mit NAFLD entwickeln eine NASH, die in 10 bis 20 % der Fälle in eine höhergradige Fibrose übergeht. Bei < 5 % entwickelt sich aus der Fibrose eine Zirrhose. Basierend auf diesen Abschätzungen kann von einer Zirrhoseprävalenz von 0,05 bis 0,3 % in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen werden. Jährlich erkranken etwa 2 % der Zirrhosepatienten an einem hepatozellulären Karzinom. Pathologisch erhöhte Werte von Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALAT) und die Ultraschalluntersuchung liefern Hinweise auf eine Leberverfettung. Bei milder Steatose beträgt der positive Vorhersagewert der Ultraschalluntersuchung maximal 67 %. Der NAFLD-Fibrosis-Score berücksichtigt die Parameter Alter, Body-mass-Index, Diabetes, ASAT, ALAT, Thrombozyten und Albumin und weist einen positiven beziehungsweise negativen Vorhersagewert von 82–90 % und 88–93 % auf. Die Leberbiopsie ist der Goldstandard der Diagnostik. Ihr Einsatz sollte jedoch aufgrund der seltenen, aber lebensbedrohenden Komplikationen wie Blutungen sorgfältig abgewogen werden. Die Therapie von NAFLD und NASH beschränkt sich primär auf Änderungen des Lebensstils und der Ernährung.

Schlussfolgerung: Die Erkrankung ist prinzipiell rückbildungsfähig, wobei eine Gewichtsreduktion von mindestens 3 bis 5 % erforderlich ist.

► Zitierweise

Weiß J, Rau M, Geier A: Non-alcoholic fatty liver disease—epidemiology, clinical course, investigation and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 447–52. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447

Unter dem Begriff „nichtalkoholische Fettlebererkrankung“ (NAFLD, „nonalcoholic fatty liver disease“) versteht man eine Steatose der Leber mit einem Fettanteil von mehr als 5–10 % des Lebergewichts oder eine Makrosteatose der Hepatozyten gleichen Ausmaßes, die nicht maßgeblich durch erhöhten Alkoholkonsum (Frauen: ≤ 20 g/d, Männer ≤ 30 g/d) bedingt ist. Mischformen zwischen NAFLD und der alkoholischen Fettlebererkrankung sind möglich. Um die Diagnose zu stellen, muss durch bildgebende oder histologische Untersuchungen eine Lebersteatose nachgewiesen werden, wobei kein anderer Grund für eine sekundäre Steatose vorliegen darf (*Kasten*). Der Oberbegriff NAFLD umfasst zum einen die einfache oder blande Fettleber (NAFL, „nonalcoholic fatty liver“), bei der histologisch neben der klein- oder grobtropfigen Verfettung keine entzündlichen Veränderungen nachweisbar sind, zum anderen die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH, „nonalcoholic steatohepatitis“), die durch eine entzündliche Reaktion mit Hepatozytenschäden wie Ballonierung und Nekroapoptose mit oder ohne Fibrose charakterisiert ist (1).

Epidemiologie

Sowohl in Europa als auch in den USA ist die nichtalkoholische Fettleber nicht zuletzt auch bei zunehmendem Problembewusstsein mittlerweile die am häufigsten diagnostizierte Ursache einer chronischen Lebererkrankung (2, 3). Laut Daten des US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) stieg der Anteil einer NAFLD an den chronischen Lebererkrankungen zwischen 1988 und 2008 von 47 % auf 75 %. Ursächlich hierfür dürfte die Zunahme der metabolischen Risikofaktoren, auch im Zusammenhang mit der Alterung der Bevölkerung, sein. Im gleichen Zeitraum stieg die Prävalenz der Faktoren des metabolischen Syndroms nämlich ebenfalls stark an:

- Adipositas von 21 auf 33 %
- viszerale Adipositas von 35 auf 51 %
- Typ-2-Diabetes von 5,6 auf 9,1 %
- Insulinresistenz von 23 auf 35 %
- arterielle Hypertonie von 22 auf 34 % (2).

Die NAFLD ist bekanntermaßen eng mit diesen Faktoren assoziiert. Bei Fettleberpatienten beträgt die Prävalenz einer Adipositas zwischen 30 und 100 %, die eines Typ-2-Diabetes mellitus liegt zwischen 10 und 75 % (4). Laut Daten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD, Orga-

KASTEN

Ursachen für eine sekundäre Lebersteatose (nach [1])

● **Makrovesikuläre Steatose**

- erhöhter Alkoholkonsum
- Hepatitis C (V.a. Genotyp 3)
- Morbus Wilson
- Lipodystrophie
- Hungerzustände
- parenterale Ernährung
- Abetalipoproteinämie
- Medikamente (zum Beispiel Amiodaron, Methotrexat, Steroide)

● **Mikrovesikuläre Steatose**

- Reye-Syndrom
- akute Schwangerschaftsfettleber
- HELLP-Syndrom
- Stoffwechselstörungen (zum Beispiel Lecitin-Cholesterin-Acyltransferase[LCAT]-Mangel)
- Medikamente (zum Beispiel Valproinsäure, antiretrovirale Substanzen)

nisation for Economic Kooperation and Development) waren im Jahr 2010 in Deutschland 14,7 % der Erwachsenen adipös (Body-mass-Index [BMI] > 30 kg/m²) – eine deutliche Steigerung gegenüber dem Jahr 2000 (11,5 %) (5).

In Europa beträgt die Häufigkeit der NAFLD in der Bevölkerung schätzungsweise 20–30 % (3). Unter Berücksichtigung von Verzerrungseffekten selbst bei der aktuellsten Ultraschalltechnologie (Sensitivität 88 %, Spezifität 91 %; [e1]) ergibt sich eine angepasste Prävalenz von 13,9–26,6 %, die nahelegt, dass die tatsächliche Prävalenz unter der mit Ultraschall beobachteten liegen könnte. Betrachtet man spezielle Subgruppen der Allgemeinbevölkerung, ergibt sich eine erhebliche Bandbreite der beobachteten Prävalenz von 2 % bei unselektierten Kindern bis zu 44 % in selektierten Risikogruppen wie Typ-2-Diabetikern (3). Zur Prävalenz der fortgeschrittenen NAFLD beziehungsweise Zirrhose gibt es derzeit keine verlässlichen Zahlen.

Eine starke Zunahme der NAFLD wurde zuletzt vor allem bei Jugendlichen und im höheren Lebensalter beobachtet: In einer australischen Kohorte bestand bereits bei Jugendlichen eine Prävalenz von 12,8 %, wobei diese bei Mädchen deutlich höher lag als bei Jungen (16,3 % versus 10,1 %) (6). Holländische Daten erbrachten bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 76 Jahre) eine Rate von 35 % (7).

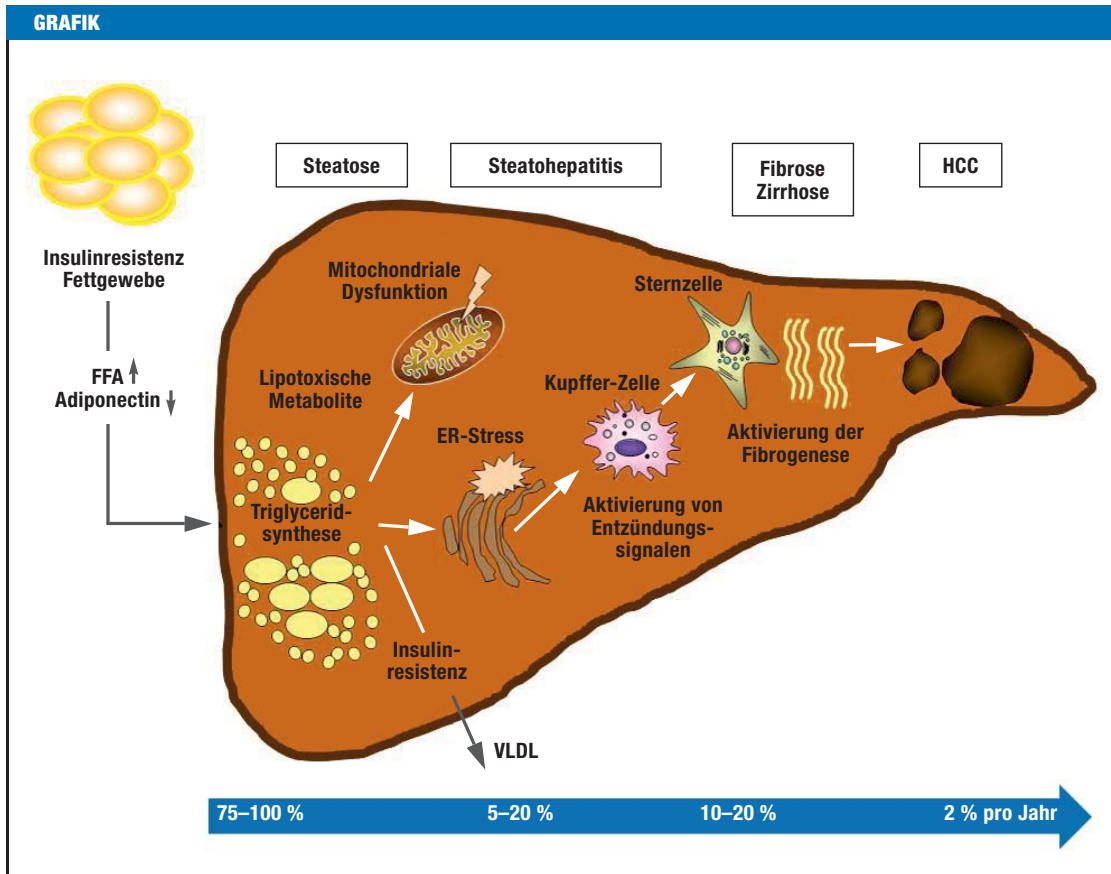
Abhängig ist die Prävalenz neben der untersuchten Population auch von der verwendeten Untersuchungsmethode mit teils beträchtlichen Unterschieden. So zeigten zwei Studien bei potenziellen Lebend-Leber Spendern eine histologisch bestätigte NAFLD in 20 beziehungsweise 51 % der Fälle (8, e2). Sonographisch variierte die Diagnoserate je nach der untersuchten Population zwischen 17 und 46 % (9, e3). Weltweit geht man in der Allgemeinbevölkerung von einer Prävalenz der NAFLD zwischen 6 % und 33 % mit einem Median von 20 % aus, die geschätzte Prävalenz der NASH liegt mit 3–5 % deutlich niedriger (9).

Ein bekannter Risikofaktor für eine NAFLD ist die Adipositas, wobei sowohl ein hoher BMI als auch eine viszerale Adipositas das Risiko steigern. Bei Patienten mit morbidem Adipositas (BMI > 40 kg/m²), die sich einem bariatrisch-chirurgischen Eingriff unterziehen, kann die Prävalenz der NAFLD sogar 90 % überschreiten (1). Jüngst wurde allerdings auch klar, dass körperliche Konstitution und Fettverteilung die Mortalität besser abbilden als der reine BMI (10, e4).

Höher als in der Normalbevölkerung ist der NAFLD-Anteil auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (9). In einer ultraschallbasierten Studie zeigte sich bei Typ-2-Diabetikern eine Prävalenz von 69 % (11). Auch der Fettstoffwechsel scheint einen nicht unerheblichen Einfluss zu haben. So beobachtet man bei diesen Patienten häufig erhöhte Triglyzerid- und erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel. Bei Patienten einer Fettstoffwechselambulanz mit Dyslipidämie betrug die Prävalenz einer NAFLD 50 % (e5). Interessanterweise steigt das Risiko einer NAFLD unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mit jedem einzelnen metabolischen Risikofaktor (4). Eine Abhängigkeit findet sich ebenso von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Ethnizität. Männliches Geschlecht, höheres Alter und eine hispanische Abstammung bringen ein signifikant erhöhtes Risiko mit sich, an einer NAFLD zu erkranken (9, e6).

Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die Pathogenese und der natürliche Verlauf der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung sind in der Grafik dargestellt. Patienten mit NAFLD lassen sich prognostisch in zwei Gruppen unterteilen. Dabei zeigen Patienten mit einfacher NAFL keine oder nur eine geringe Progression der Erkrankung. Die Leberschäden bei NASH sind qualitativ nicht von den durch Alkohol verursachten zu unterscheiden, wenngleich die Progression bei der NASH langsamer verläuft und die histologischen Veränderungen geringer ausfallen (12). Einschränkung gilt jedoch, dass es zum natürlichen Verlauf und den histologischen Veränderungen über die Zeit bei NAFL und NASH zwar zahlreiche Studien gibt, diese jedoch meist nur über geringe Patientenzahlen und relativ kurze Beobachtungszeiträume verfügen. Höchstwahrscheinlich beruht ein beträchtlicher Anteil der früher als „kryptogen“ eingestufteten Leberzirrhosen auf einer NAFLD beziehungsweise einer NASH. Hierzu passt, dass Patienten mit kryptogener Zirrhose überproportional häufig metabolische Risikofaktoren wie



Pathogenese und natürlicher Verlauf der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung. Angegeben sind die Häufigkeiten der einzelnen Krankheitsstadien (modifiziert nach [e18]). Pathogenese: Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) spielen Insulinresistenz, oxidativer Stress und die Entzündungskaskade. Nach der „Multiple-Hit“-Theorie führt die Hyperinsulinämie im Rahmen der Insulinresistenz in einem ersten Schritt zu einer vermehrten Freisetzung freier Fettsäuren aus Adipozyten und Muskelzellen, die dann von der Leber aufgenommen werden, dort akkumulieren und zur Steatose führen. Diesem initialen Schritt folgt dann eine Reihe komplexer Interaktionen zwischen Hepatozyten, Kupferschen Sternzellen, Fettgewebszellen, Entzündungsmediatoren und Sauerstoffradikalen. Es entsteht die Steatohepatitis. Dabei werden in Mitochondrien, Peroxisomen und Mikrosomen freie Fettsäuren oxidiert, wodurch reaktive Nebenprodukte gebildet werden. Die chronische Entzündung trägt zu Leberzellschäden und langfristig zur Fibrose- und Zirrhoseentstehung bei. Bedeutsam zu sein scheinen dabei unter anderem die Entzündungsmediatoren Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) und Interleukin-1 beta (IL-1beta) sowie Adiponectin, ein Hormon aus Fettgewebszellen, das die Fettsäureoxidation vermindert und die hepatische Gluconeogenese hemmt. Mit einer Inzidenz von circa 2 % pro Jahr entsteht ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), das grundsätzlich auch in einer nichtzirrhotischen Leber möglich ist (e16–e18).

Typ-2-Diabetes, Adipositas oder metabolisches Syndrom aufweisen, und in den Leberbiopsien finden sich häufig Charakteristika einer NASH (13, e7). Zwischen 5 und 20 % der Fettleberpatienten entwickeln im Verlauf eine NASH, bei etwa 10–20 % geht diese in eine höhergradige Fibrose über, bei < 5 % schreitet diese zu einer Zirrhose voran (14). Eine sequenzielle Schätzung unter Annahme der Bandbreite dieser Progressionsfrequenzen ergibt eine Prävalenz der NAFLD-Zirrhose von 0,05–0,3 % der Allgemeinbevölkerung. Auch der direkte Übergang einer einfachen NAFL in eine Zirrhose ist beschrieben (15). Patienten mit einer NAFLD haben ferner ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), wobei dieses Risiko meist auf diejenigen mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose beschränkt bleibt (16). Liegt eine Zirrhose vor, besteht ein Risiko von etwa 2 %/Jahr für ein HCC (13). Allerdings

wurden zuletzt auch HCCs bei nichtzirrhotischen NAFLD-Patienten beschrieben (15). Internationalen Schätzungen zufolge wird sich die HCC-Inzidenz aufgrund der massiven Zunahme nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen bis zum Jahr 2020 annähernd verdoppeln (die Inzidenz für Deutschland im Jahr 2010 betrug 8 330) (17, e8, e9). Eine NAFLD ist abgesehen davon aber auch ein von den klassischen Risikofaktoren unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor (18). NASH-Patienten weisen darüber hinaus verglichen mit einer bezüglich Risikofaktoren angepassten Kontrollpopulation im Gegensatz zu Patienten mit einer blanden Steatose (NAFL) eine erhöhte Gesamtmortalität auf (Überleben 70 versus 80 % bei einer mittleren Beobachtungszeit von 13,7 Jahren) (19). Ebenso ist bei Patienten mit NASH, nicht jedoch mit NAFL, die leberspezifische Mortalitätsrate erhöht (1). Die häufigs-

ten Todesursachen sind Malignome gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen, an dritter Stelle liegt mit 13 % die Leber-assoziierte Mortalität (20).

Die NAFLD ist prinzipiell reversibel, eine wesentliche Rolle spielt hierbei die Gewichtsreduktion. So konnten zwei retrospektive und eine prospektive Studie zeigen, dass sich bei einem Großteil morbid-adipöser Patienten, die sich einem bariatrisch-chirurgischen Eingriff unterzogen, die Leberverfettung wieder zurückbildete und auch der Anteil an Patienten mit Fibrose sank. Ebenso zeigte sich eine Veränderung verschiedener Serummarker, unter anderem der Fetuin-A Expression (21, e10, e11). Der Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Inzidenz beziehungsweise Gewichtsreduktion und Rückbildung der Leberverfettung konnte prospektiv über sieben Jahre belegt werden (22). Interessanterweise ist dabei bereits eine moderate Gewichtsreduktion von bis zu 4 % des Körpergewichts ausreichend, um bei 56 % der Patienten eine Reduktion der Leberverfettung zu bewirken (22). Günstig scheinen sich auch der Konsum von Kaffee (nicht jedoch Espresso) und sogar auch geringen Mengen Alkohol (< 20 g/d) auszuwirken. So erwies sich Kaffeekonsum bei NASH bezüglich einer Fibrose als unabhängiger protektiver Faktor (Odds Ratio [OR]: 0,75; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,58–0,98), mäßiger Alkoholkonsum reduzierte bei NAFLD das Risiko für NASH (OR: 0,56; 95%-KI: 0,39–0,84), Fibrose (OR: 0,56; 95%-KI: 0,41–0,77) und Hepatozytenballonierung (OR: 0,66; 95%-KI: 0,48–0,92) (23, 24).

Klinik und Diagnostik

Bei einer NAFLD sind die Befunde eher unspezifisch. Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose keine Beschwerden oder Anzeichen einer Lebererkrankung, manche klagen über vermehrte Müdigkeit oder ein Druckgefühl im rechten Oberbauch. Laborchemisch können pathologische Werte von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (Aspartat-Amintransferase [ASAT]) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (Alanin-Aminotransferase [ALAT]) auffallen, wobei die GPT meist führend beziehungsweise oft isoliert erhöht ist (4). Allerdings schließen selbst normale Werte für Transaminasen eine Zirrhose nicht aus und erhöhte Werte sind bei Ausbildung einer NASH teils wieder normalisiert (25). Ein erhöhter Ferritinspiegel findet sich bei etwa der Hälfte der Patienten, eine erhöhte Transferrin-Sättigung bei 6–11 %. Der Eisengehalt der Leber liegt im Gegensatz zur Situation bei Hämochromatose aber typischerweise im Normbereich (4). Darüber hinaus gibt es kommerzielle kombinierte Testverfahren und Apoptosemarker (Cytokeratin-18-Fragmente [e12]), die im klinischen Alltag bisher keine größere Bedeutung haben.

In der Diagnostik der NAFLD ist die Leberbiopsie immer noch der Goldstandard, denn eine NASH lässt sich formal nur histologisch diagnostizieren. Allerdings ist die Biopsie invasiv und birgt – wenn auch sehr selten – das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Komplika-

tionen in sich wie beispielsweise Blutungen (e13). Es gilt zu beachten, dass bei bis zu einem Drittel der Patienten eine NASH fälschlicherweise nicht erkannt wird und eine Über-/Unterschätzung des Fibrosegrades möglich ist (26).

Da die Patienten in der Regel beschwerdefrei und die Laborparameter häufig normal sind, stellt sich im klinischen Alltag die Frage, bei welchen Patienten man nach einer NAFLD suchen soll. Hier ist eine umsetzbare Empfehlung dringend notwendig. Die aktuelle US-amerikanische NAFLD-Leitlinie rät aufgrund der fehlenden Evidenz eines Nutzens und relativ hoher Kosten derzeit zu keinem generellen NAFLD-Screening, auch nicht bei Risikogruppen wie adipösen Patienten oder Diabetikern (1). Die deutsche S3-Leitlinie Leberzellkarzinom trägt dagegen den oben aufgeführten Risikofaktoren Rechnung und empfiehlt ein allgemeines Sonographie-Follow-up nicht nur bei Zirrhose, sondern auch bei NASH-Patienten (27). Dies setzt im Prinzip eine Leberbiopsie bei allen Patienten mit Fettleber voraus, um Risikopatienten mit NASH oder höhergradiger Fibrose zu erkennen. Dieses Vorgehen ist natürlich unter Abwägung von Nutzen und Eingriffsrisiko nur für Patienten mit erhöhtem primärem Risiko für das Vorliegen einer NASH beziehungsweise Fibrose zu rechtfertigen, da diese mit der Entwicklung einer Leberzirrhose und ihrer Komplikationen (unter anderem HCC) assoziiert sind. Zur Indikationsstellung einer Leberbiopsie bei NAFLD gibt es bis heute keine klaren Angaben in der Literatur.

Die sicherlich am meisten geeignete nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Erkennung der Leberverfettung ist der Ultraschall (Sensitivität 60–94 %, Spezifität 66–97 %), allerdings nimmt die Genauigkeit bei geringeren Steatosegraden ab (28). Nach den verfügbaren Studiendaten liegt der positive Vorhersagewert (PPV) insbesondere bei milder Steatose nur bei maximal 67 % (28). Außerhalb von Studien dürfte dieser Vorhersagewert noch tiefer liegen. Der Fibrosegrad der Leber kann mittlerweile über verschiedene Techniken der Elastographie (unter anderem Fibroscan und „Acoustic Radiation Force Impulse [ARFI] nichtinvasiv abgeschätzt werden (e14). Die Fibroscan-Untersuchung lässt zwar eine Unterscheidung von Fibrose (F1–F3) und Zirrhose zu (29), stößt jedoch bei morbidem Adipositas an ihre Grenzen.

Für den klinischen Alltag bleibt die Frage bestehen, wie Risikopatienten mit vertretbarem apparativem Aufwand und interventionellem Risiko identifiziert werden können. Hier wurde jüngst für eine Reihe einfacher klinischer Risikoscores eine sehr gute Übereinstimmung zum Fibrosegrad der Fettleberpatienten gezeigt (30). Das günstigste Ergebnis erzielte dabei der NAFLD Fibrosis Score (<http://naflscore.com>), der sich aus den Parametern Alter, BMI, Diabetes, GOT, GPT, Thrombozyten und Albumin zusammensetzt (positiver Vorhersagewert 82–90 %, negativer Vorhersagewert 88–93 %). Ein erhöhtes Risiko einer höhergradigen Fibrose wurde für Patienten mit BMI > 32 kg/m², Alter > 45 Jahre, Diabetes und einem GOT/GPT-Verhältnis

> 1 beschrieben (31). Neue genetische Marker wie Varianten des PNPLA3 (Adiponutrin), die ein erhöhtes Progressionsrisiko hin zu NASH, Fibrose und HCC anzeigen, sind noch nicht im klinischen Alltag etabliert (32, 33, e15).

Zusammen mit dem Sonographie- beziehungsweise Elastographiebefund können diese klinischen Scores dazu beitragen, Patienten für eine klärende Leberbiopsie beziehungsweise eine engmaschige klinische und sonographische Verlaufskontrolle (halbjährlich bei NASH) zu identifizieren. Die hohe Koinzidenz von Typ-2-Diabetes und NAFLD rechtfertigt ein routinemäßiges Diabetesscreening (HBA1c, gegebenenfalls oraler Glucosetoleranztest).

Therapie

Die Therapiemöglichkeiten bei NAFLD und NASH sind derzeit vor allem auf die Intervention bei Ernährung und Lebensstil beschränkt. Ein langfristig wirksames Medikament, das den Fibroseverlauf günstig beeinflussen würde, gibt es bisher nicht. Die effektivste Behandlung besteht in einer Gewichtsreduktion und einer intensiven Lebensstilmodifikation mit Bewegungssteigerung, was die histologischen Befunde nachweislich verbessern kann (1). Eine Erhöhung der körperlichen Aktivität auf circa 200 Minuten pro Woche mit mäßiger Intensität führte in einer randomisierten, kontrollierten Studie innerhalb von 48 Wochen zu einem Gewichtsverlust von 9 % sowie einer signifikanten Verbesserung von Steatose und Nekroinflammation in der Leberhistologie (34). Generell scheint eine Gewichtsreduktion von mindestens 3–5 % erforderlich zu sein, um die Steatose positiv zu beeinflussen, bezüglich der Nekroinflammation ist ein höherer Gewichtsverlust von mindestens 9 % nötig (1).

In den vergangenen Jahren wurden auch verschiedene medikamentöse Ansätze in randomisierten placebo-kontrollierten Studien untersucht. Keinen wesentlichen Effekt scheint Metformin zu haben. Eine Metaanalyse zeigte kürzlich, dass eine sechs- bis zwölfmonatige Behandlung mit Metformin kombiniert mit einer Lebensstilintervention im Vergleich zu einer alleinigen Lebensstilintervention weder Transaminasen noch Leberhistologie verbesserte (9). Eine weitere Metaanalyse sowie eine Fall-Kontroll-Studie in Kombination mit einer In-vitro-Untersuchung deuten jedoch an, dass Metformin eventuell einen günstigen Effekt auf die HCC-Inzidenz haben könnte (35, 36). Eine positive Wirkung scheint Pioglitazon zu haben, das in verschiedenen Studien sowohl die Steatose als auch die Inflammation verbessern konnte (37, 38). Der Effekt auf die Fibrose ist umstritten. Zudem fehlen Daten zur Langzeitwirkung und -sicherheit bei diesen Patienten (1, 9).

Da oxidativer Stress bei der Leberzellschädigung im Rahmen einer NASH eine zentrale Rolle zu spielen scheint, wurde auch der Einfluss des Antioxidans Vitamin E auf die Erkrankung untersucht. In der randomisierten, placebo-kontrollierten PIVENS-Studie bei nichtdiabetischen Patienten konnte Vitamin E nach 2 Jahren die Transaminasen senken und histologisch auch

die Steatose und Inflammation verbessern, nicht jedoch den Fibrosegrad (38). Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt Vitamin E daher bei nichtdiabetischen Patienten mit histologisch nachgewiesener NASH, rät aber bis zum Vorliegen belastbarer Daten vom Einsatz bei Diabetikern, fehlender Histologie, NASH-Zirrhose oder kryptogener Zirrhose ab (1).

Bei NAFLD Patienten besteht eine vom Grad der Fibrose und Nekroinflammation abhängige Vitamin-D-Defizienz (39). In Anbetracht günstiger metabolischer und antiinflammatorischer Effekte erscheint eine Substitution bei diesen Patienten prinzipiell sinnvoll und wird derzeit in Studien untersucht (40).

Fazit

Mit zunehmender Prävalenz der Adipositas ist die NAFLD mittlerweile sowohl in Europa als auch in den USA die häufigste chronische Lebererkrankung, mit der Ärztinnen und Ärzte in Klinik und Praxis zunehmend konfrontiert werden dürften. Risikopatienten können über eine Kombination aus Klinik, Sonographie (gegebenenfalls mit Elastographie) und validierten Risikoscores für eine engmaschige Verlaufskontrolle identifiziert werden, wobei gerade den niedergelassenen Kollegen eine wichtige Steuerungsfunktion zukommt.

KERNAUSSAGEN

- Die Prävalenz der NAFLD liegt in der Normalbevölkerung bei 20–30 %, die einer NASH bei 3 %, bei Risikofaktoren wie dem metabolischen Syndrom können diese Raten auf bis zu 75 % beziehungsweise 15–50 % ansteigen.
- Die NAFLD ist mittlerweile in Europa und den USA die häufigste chronische Lebererkrankung.
- Liegt eine NASH oder bereits eine Fibrose vor, ist die Mortalität dieser Patienten signifikant erhöht.
- Eine komplette Rückbildung ist möglich, wobei die Gewichtsreduktion die wichtigste Rolle spielt.
- Medikamentöse Therapieansätze sind nicht für alle Patientengruppen etabliert, ebenso fehlt bisher der Nachweis eines Langzeiteffekts auf die Fibroseprogression.

Interessenkonflikt

Prof. Geier bekam Sachmittelunterstützungen von der Firma Burgerstein Vitamine (Studienmedikation SASL34) und von der Velux-Foundation (Drittmittel SASL34-Studie)

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 27. 12. 2013, revidierte Fassung angenommen: 15. 4. 2014

LITERATUR

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al.: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.

2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al.: Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524–30.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F: The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. *European Association for the Study of the Liver* 2013. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
4. Angulo P: Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–31.
5. OECD Health Data 2012; Eurostat Statistics Database. WHO Global Infobase. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en> (last accessed on 15 April 2014).
6. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, et al.: Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 800–9.
7. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, et al.: Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: Results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012; 57: 1305–11.
8. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al.: Prevalence and risk factors of non alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47: 239–44.
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–85.
10. Ahima RS, Lazar MA: The Health risk of obesity—better metrics imperative. *Science* 2013; 341: 856–8.
11. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR: Prevalence and associated factors in non alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113–9.
12. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP: The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714–9.
13. Caldwell SH, Crespo DM: The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578–84.
14. Bataller R, Rombouts K, Altamirano J, Marra F: Fibrosis in alcoholic and non alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 231–44.
15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN: The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972–8.
16. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al.: Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436–43.
17. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA: The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817–23.
18. Stepanova M, Younossi ZM: Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646–50.
19. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al.: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–73.
20. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al.: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–21.
21. Moretto M, Kupski C, da Silva VD, Padoin AV, Mottin CC: Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg* 2012; 22: 1044–9.
22. Zelber-Sagi F, Lotan R, Shlomai A, et al.: Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012; 56: 1145–51.
23. Anty R, Marjoux S, Ianneli A, et al.: Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012; 57: 1090–6.
24. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al.: Modest alcohol consumption is associated with decreased steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012; 57: 384–91.
25. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al.: Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease in normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48: 792–8.
26. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al.: Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 874–80.
27. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF: Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 101–6.
28. Machado MV, Cortez-Pinto H: Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58: 1007–19.
29. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, et al.: Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 64–71.
30. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, et al.: Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 782–9.
31. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–62.
32. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al.: Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–5.
33. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, et al.: Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology* 2013; doi: 10.1002/hep.26767 (Epub ahead of print).
34. Pomrath K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–9.
35. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al.: Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606–15.
36. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK: Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 78–87.
37. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al.: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–307.
38. Sanyal AJ, Chalasani L, Kowdley KV, et al.: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–85.
39. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al.: Associations between serum 25-hydroxy vitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517–24.
40. Geier A: Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 273–5.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Andreas Geier
 Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Schwerpunkt Hepatologie, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg
 geier_a2@ukw.de

Zitierweise

Weiß J, Rau M, Geier A: Non-alcoholic fatty liver disease—epidemiology, clinical course, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447–52. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2614 oder über QR-Code

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de



ÜBERSICHTSARBEIT

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie

Johannes Weiß, Monika Rau, Andreas Geier

eLITERATUR

- e1. Soresi M, Giannitrapani L, Florena AM, et al.: Reliability of the bright liver echo pattern in diagnosing steatosis in patients with cryptogenic and HCV-related hypertransaminasaemia. *Clin Radiol* 2009; 64: 1181–7.
- e2. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al.: Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 2410–15.
- e3. Williams CD, Stenger J, Asike MI, et al.: Prevalence of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis among a largely middle aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124–31.
- e4. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI: Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71–82.
- e5. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929–34.
- e6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–7.
- e7. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL: Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 292–8.
- e8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds.): *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9th edition. Berlin: Robert Koch-Institut 2013; 40.
- e9. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485–91.
- e10. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al.: Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 788–93.
- e11. Kahraman A, Sowa JP, Schlattjan M et al.: Fetuin mRNA expression is elevated in NASH compared with NAFL patients. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 391–400.
- e12. Canbay A, Feldstein A, Kronenberger B, Schulze-Osthoff K, Bantel H: Zytokeratin-18 als Marker zur nicht invasiven Diagnostik und Prognose akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 290–5.
- e13. Tannapfel H, Dienes HP, Lohse AW: The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 477–83.
- e14. Wiegand J, Berg T: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series of liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 85–91.
- e15. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al.: Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1209–17.
- e16. Lewis JR, Mohanty SR: Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560–78.
- e17. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–95.
- e18. Cusi K: Role of obesity and lipotoxicity in the development of non-alcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711–25.