

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2023
Seite S81–S480
18. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ **Aktualisierte Version 2023**

 **Thieme**

Diabetes und Fettleber

Autorinnen/Autoren

Norbert Stefan^{1, 2, 3}, Michael Roden^{1, 4, 5}

Institute

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Deutschland
- 2 Heisenberg-Proessur und Lehrstuhl für klinisch-experimentelle Diabetologie, Abteilung für Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland
- 3 Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutschland
- 4 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland
- 5 Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S324–S329

DOI 10.1055/a-2076-0145

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2023;

18 (Suppl 2): S324-S329. doi: 10.1055/a-2076-0145

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den

folgenden Artikel: Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber.

Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S311-S315.

doi: 10.1055/a-1853-9763

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Norbert Stefan

Universitätsklinik Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,

72076 Tübingen, Deutschland

norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Dr. h. c. med. univ. Michael Roden

c/o Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ),

Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Deutschland

michael.roden@ddz.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN UND ABWEICHENDE EMPFEHLUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASUNG

Neuerung 1: Zum Screening der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung wurde Bezug genommen zur aktualisierten S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), dem Europäischen Algorithmus der EASL Clinical Practice Guidelines [8, 20] und einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen

Begründung: Neue Empfehlung für ein strukturiertes Screening auf eine Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung für Hausärzte und Diabetologen

Stützende Quellenangabe: [7, 9, 10]

Neuerung 2: Neue Ergebnisse zu pharmakologischen Phase 2 Therapiestudien werden aufgeführt.

Begründung: Damit wurden wichtige neue Erkenntnisse zur möglichen zukünftigen pharmakologischen Therapie der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gewonnen.

Stützende Quellenangabe: [22–25]

Vorbemerkung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) betrifft weltweit mehr als 25 % der erwachsenen Bevölkerung. Nach Analysen für das Jahr 2016 nimmt Deutschland bezüglich der Prävalenz der NAFLD (22,9 % der Gesamtbevölkerung) den 3. Platz hinter Griechenland (41 %) und Italien (25,4 %) ein. Für das Jahr 2030 wurde für Deutschland eine Zunahme der Prävalenz der NAFLD auf 26,4 % berechnet. Mit etwa 70 % ist die Häufigkeit der NAFLD besonders hoch bei Menschen mit Adipositas und/oder Typ-2-Diabetes [1]. Eine NAFLD tritt aber auch bei etwa 7 % der schlanken Menschen auf und ist dann häufiger genetisch bedingt [1]. Es gibt auch erste Hinweise, dass

► **Tab. 1** Ursachen einer Fettleber.

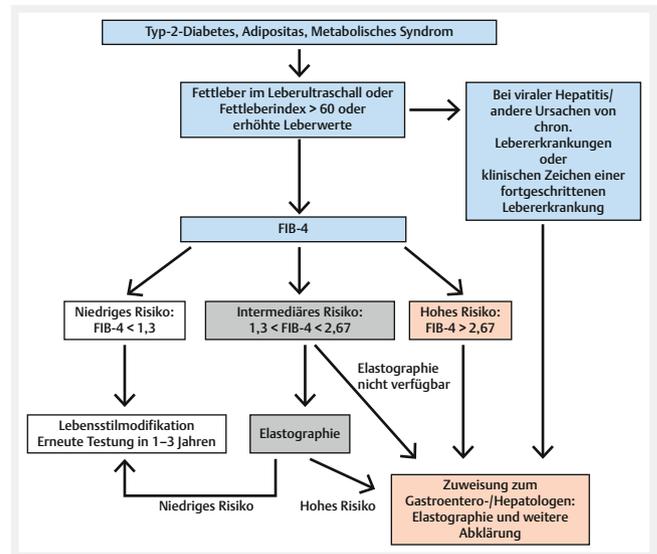
Ursachen	Diagnostik
Nicht-alkoholische Fettleber	Steatose ohne unten genannte Ursachen.
Alkohol	> 21 Standardgetränke ¹ pro Woche bei Männern > 14 Standardgetränke ¹ pro Woche bei Frauen
Medikamente	z. B. Glukokortikoide, Östrogene, Amiodaron, Tamoxifen, Tetracyclin, Methotrexat, Valproinsäure, antivirale Medikamente, Perhexilin-Maleat, Chloroquin
Virushepatitis	Virusserologie
Autoimmunhepatitis	Autoimmunserologie
Hämochromatose	erhöhte Ferritinwerte und Transferrinsättigung im Serum
Morbus Wilson	erniedrigte Coeruloplasminwerte im Serum
Alpha-1-Antitrypsinmangel	erniedrigte Alpha-1-Antitrypsinwerte im Serum
Zöliakie	Gliadin-Antikörper, Anti-Tissue-Transglutaminase
andere	z. B. massive Unterernährung, Hypobetalipoproteinämie, Lipodystrophie, ausgeprägte chronisch entzündliche Darmerkrankungen

¹ Ein Standardgetränk enthält 14 g Alkohol.

eine Therapie mit Checkpointinhibitoren, die zunehmend im Rahmen von Krebsbehandlungen eingesetzt wird, über eine subklinische Entzündung des Unterhautfettgewebes, die u. a. zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führt, eine NAFLD bei schlanken Menschen induzieren kann [2]. Die NAFLD gilt in Europa und den USA als die mittlerweile häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen. Allerdings sterben die meisten Menschen mit einer NAFLD an den Folgen des Diabetes bzw. an kardiovaskulären Erkrankungen. Deshalb gilt es vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, nach dem Vorliegen einer NAFLD und vor allem nach dem Schweregrad der NAFLD zu fahnden und die Therapie entsprechend zu planen [3, 4]. Neue Untersuchungen aus der Deutschen Diabetes-Studie (GDS) weisen darauf hin, dass besonders der schwer insulinresistente Diabetes-Subtyp (Cluster) bereits im Jahr der Diabetesdiagnose eine deutlich erhöhte Prävalenz der NAFLD hat und in den ersten 5 Jahren einen stärkeren Anstieg von Surrogatmarkern der Fibrose zeigt [5].

Definition und Häufigkeit

Eine Fettleber kann viele Ursache haben. Dabei gilt es zunächst systematisch anamnestisch und bei Verdacht auch laborchemisch nach spezifischen Erkrankungen oder medikamentösen Therapien zu fahnden (► **Tab. 1**). Gibt es keine Hinweise für diese Erkrankungen, dann liegt sehr häufig eine NAFLD vor. Die NAFLD umfasst nicht nur die nicht-alkoholische Fettleber (einfache nicht-alkoholische Steatose, NAFL), mit der keine relevanten entzündlichen oder fibrotischen Veränderungen in der Leber einhergehen und



► **Abb. 1** Screeningalgorithmus. FIB-4: Fibrose-4-Index. Daten nach [7, 9, 10].

die etwa 70 % der Menschen mit NAFLD betrifft, sondern auch die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Leberfibrose und -zirrhose ohne andere Genese. Diese stellen fortgeschrittene Stadien der NAFLD dar, wobei NASH bei etwa 30 % der Menschen mit NAFLD vorliegt. Bei Menschen mit einer Fettleber und einem Diabetes liegt die Wahrscheinlichkeit für eine NASH bei > 40 % [4, 6].

Screening

Im April 2022 wurde die aktualisierte S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), welche unter Mitwirken von Vertretern verschiedener Medizinischer Fachgesellschaften, darunter der Deutschen Diabetes Gesellschaft, vertreten durch Michael Roden und Norbert Stefan, veröffentlicht [7]. Darin wird zum Screening auf NAFLD, u. a. wie folgt Stellung genommen: In der Allgemeinbevölkerung wird ein Screening auf NAFLD nicht empfohlen. Eine (nicht-invasive) Abklärung sollte allerdings erfolgen, wenn Risikofaktoren für die Entwicklung einer NASH vorliegen. Ein Screening sollte deshalb vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, Übergewicht/Adipositas oder einer arteriellen Hypertonie durchgeführt werden. Dazu wurde ein Screening-Algorithmus vorgeschlagen), der sowohl Steatose und Fibrosierisiko enthält, nach Verfügbarkeit modifizierbar und in der Hausarztpraxis durchführbar ist. Dieser Algorithmus ist in weitgehender Übereinstimmung mit dem sogenannten Europäischen Algorithmus der European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines [8, 9] und einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen [10]. In der ► **Abb. 1** haben wir die wesentlichen Schritte bei diesem Vorgehen abgebildet.

► **Tab. 2** Diagnose der NAFLD.

Methoden	Charakteristika	Vorteile	Nachteile
Leberbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> Fetttröpfchen in > 5 % der Hepatozyten 	<ul style="list-style-type: none"> bislang Referenzmethode für die Fettbestimmung Referenzmethode für die Bestimmung der Entzündung und der Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> nicht zum Screening geeignet Stichprobenfehler invasiv komplikationsbehaftet
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> Leber- und Nierenechogenität Abgrenzung zum Zwerchfell und den intrahepatischen Strukturen 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Fettleberindex (FLI)	<ul style="list-style-type: none"> BMI Taillenumfang Gamma-GT Nüchtern-Triglyzeride 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Fibroseindizes (nichtkommerziell: NAFLD-FS, FIB-4 Score; kommerziell: ELF, Fibro Test, Fibro Meter)	Formeln aus folgenden Parametern: <ul style="list-style-type: none"> Alter, BMI, Nüchternblutglukose, Diabetesdiagnose, GOT (AST), GPT (ALT), Gamma-GT (GGT), Thrombozyten, Albumin sowie zusätzlich spezifische Blutmarker 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Transiente Elastografie	<ul style="list-style-type: none"> Ausbreitung des Impulses eines Niederfrequenzschallkopfes zur Schätzung des Fettgehalts und des Grades der Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> nichtinvasiv bessere Vorhersagekraft als der Fettleberindex oder die Fibroseindizes 	<ul style="list-style-type: none"> verminderte Sensitivität und Spezifität bei Adipositas relativ teuer
Computertomografie	<ul style="list-style-type: none"> Hounsfield-Einheiten 	<ul style="list-style-type: none"> bessere Vorhersagekraft des Fettgehalts als der Fettleberindex oder die transiente Elastografie 	<ul style="list-style-type: none"> Strahlenbelastung der MR-Bildgebung unterlegen
MR-Bildgebung und -Spektroskopie	<ul style="list-style-type: none"> MR-basierte Messung des Dichtegrades der Protonen der Triglyzeride und des Wassers (MR-PDFF) ¹H-MR-Spektroskopie 	<ul style="list-style-type: none"> sehr präzise zur Diagnose des Fettgehalts geringer Stichprobenfehler 	<ul style="list-style-type: none"> sehr teuer
MR-Elastografie	<ul style="list-style-type: none"> MR-basierte Bildgebung der Anregung des Gewebes durch niederfrequente Schallwellen 	<ul style="list-style-type: none"> relativ gut geeignet zur nichtinvasiven Diagnose der Fibrose geringer Stichprobenfehler 	<ul style="list-style-type: none"> sehr teuer

NAFLD: nichtalkoholische Fettlebererkrankung; BMI: Body-Mass-Index; GOT (AST): Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT (ALT): Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MR: Magnetresonanztomographie.

Diagnostik

Zur Diagnose der NAFLD werden zurzeit die Ultraschalluntersuchung, die Protonen-Magnetresonanztomographie (MRS) und die Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung (MR-Imaging, MRI) herangezogen. Die beiden nichtinvasiven MR-Methoden ermöglichen eine präzise Bestimmung des Fettgehalts der Leber und werden daher mittlerweile zur Quantifizierung des Fettgehalts der Leberbiopsie vorgezogen. Zur Diagnose entzündlicher Veränderungen, also der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH), ist die Leberbiopsie derzeit noch am besten geeignet. Die Leberbiopsie wird auch zur Diagnose der Leberfibrose favorisiert. Ultraschall- oder MR-basierte Techniken wie Fibroscan und MR-Elastografie (MRE) sind recht genaue, aber auch teure, nicht-

invasive Methoden zur Diagnose der Fibrose (► **Tab. 2**). Allerdings stehen auch Tests bzw. Scores zur Verfügung, die anhand von anthropometrischen und laborchemischen Parametern eine Risikoeinschätzung von NASH und Fibrose ermöglichen. Jenseits von Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)/Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)) können auch spezielle Tests die Diagnose vor allem der Stadien 3 und 4 der Fibrose ermöglichen [4, 8, 11, 12], wobei die Treffsicherheit besonders bei Diabetes mellitus eher geringer zu sein scheint [13]. Aktuell gibt es weltweit eine Diskussion unter Experten, ob die Definition der Fettlebererkrankung nicht mehr den Alkoholkonsum, sondern metabolische Risikofaktoren in den Vordergrund stellen soll [14].

► **Tab. 3** Effekte der Intervention auf NAFLD und Diabetes.

Intervention	Effekte auf die Leber	Systemische Effekte
Lebensstil	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
bariatrische Chirurgie	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓ ↓ ↓
Pioglitazon	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ ↓ Gewicht: ↑
GLP-1-Analoga	Steatose: ↓ ↓ Entzündung: ↓ Fibrose: =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
SGLT2-Inhibitoren	Steatose: ↓ Entzündung: ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ Dyslipidämie: = Gewicht: ↓

Dieses Vorgehen beruht vor allem auf der wichtigen Erkenntnis, dass die Pathogenese der NAFLD sehr stark durch Veränderungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels geprägt ist [15, 16]. Die früher vorgeschlagene Definition mit der Änderung der Nomenklatur zu Stoffwechsel-assoziiierter Fettlebererkrankung (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) hat allerdings mehrere Einschränkungen, einschließlich der Tatsache, dass sie wenig zur Bereitstellung einer pathophysiologischen Grundlage für die hepatische Steatose liefert. Eine Änderung der Definition der NAFLD könnte auch das Bewusstsein für die Krankheit und die großen Arzneimittelentwicklungsprogramme, die derzeit für Patienten mit NASH laufen, negativ beeinflussen. Bei der Änderung der Definition von NAFLD zu MAFLD könnte u. a. der mit Fettleber assoziierte Subtyp NASH eliminiert werden [17].

Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen und kardiometabolische Erkrankungen bei der NAFLD

In einer großen Metaanalyse von 11 Studien wurde gezeigt, dass bei Menschen mit einer durch die Leberbiopsie nachgewiesenen NAFLD mit Fibrose über einen Zeitraum von 2145,5 Personnjahren in 33 % eine Progression, in 43 % eine Stabilisation und in 22 % eine Regression der Fibrose beobachtet wurde [18]. Interessanterweise haben aber genauso viele Menschen mit NAFL oder NASH (jeweils etwa 18 %) ohne Fibrose in der ersten Leberbiopsie einen Progress zur fortgeschrittenen Fibrose in der Folgebiopsie [19]. Ebenso kann sich ein hepatozelluläres Karzinom bei NAFLD direkt aus einer NAFL, ohne Durchlauf einer NASH, entwickeln [6].

Menschen mit einer NAFLD haben ein 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen [19]. Dabei ist dieses Risiko besonders hoch, wenn eine Bauchfett-sucht und vor allem wenn eine Insulinresistenz vorliegt. Da mehr Menschen mit einer NAFLD an Komplikationen des Diabetes einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen sterben [6], ist nicht nur die Diagnostik und Prävention von fortgeschrittenen Lebererkrankungen, sondern vor allem von diabetesbedingten und kardiometabolischen Erkrankungen von größter Bedeutung.

Therapie der NAFLD

An erster Stelle der Therapie der NAFLD und der Prävention ihrer Progression steht die Lebensstilmodifikation im Sinne einer kalorienreduzierten ausgewogenen Ernährung und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität (► **Tab. 3**). Grundsätzlich ist die Effektivität der Lebensstilintervention vom Ausmaß der erzielten Reduktion des Körpergewichts abhängig. So bewirkt eine Gewichtsabnahme von etwa 5 % eine etwa 30 %ige Abnahme des Leberfettgehalts. Um aber eine hepatische Inflammation und Fibrose positiv zu beeinflussen, ist wahrscheinlich eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 % notwendig. Hinsichtlich der Nährstoffzusammensetzung ist vor allem eine Verminderung von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten, insbesondere von fruktosehaltigen Produkten, und von gesättigten Fettsäuren effektiv zur Therapie der NAFLD. Hinsichtlich der körperlichen Aktivität sollen Ausdauer- und Kraftsport gleichermaßen additiv zur Ernährungsmodifikation wirksam sein [4].

Bariatrische Chirurgie ausgeprägter Adipositas bzw. moderater Adipositas und Typ-2-Diabetes bewirkt parallel zur Gewichtsabnahme eine ausgeprägte Verminderung des Leberfettgehalts, wobei aber Effekte auf die Entzündung und die Fibrose der Leber noch nicht hinreichend untersucht sind [4]. Ein besonderes Interesse haben kürzlich die Ergebnisse der SPLENDOR-Studie geweckt. In dieser Studie konnte bei Patienten mit NASH und Fettleibigkeit die bariatrische Chirurgie, im Vergleich mit einer nichtchirurgischen Behandlung, das Risiko für unerwünschte Leberschäden und schwere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich vermindern [20].

Bislang ist noch keine pharmakologische Therapie der NAFLD zugelassen. Falls ein Typ-2-Diabetes vorliegt, kann man aber gezielt Medikamente zur Therapie des Diabetes einsetzen, um auch die NAFLD zu behandeln. Diesbezüglich empfehlen die gemeinsamen Leitlinien der Fachgesellschaften European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) sowie jene der American Association for the Study of Liver Diseases den Einsatz des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-gamma-Agonisten Pioglitazon, falls keine entsprechenden Kontraindikationen (Herzinsuffizienz, Anamnese für ein Harnblasenkarzinom, erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen) vorliegen [4, 8]. Neueste Daten von Studien mit relativ kleinen Fallzahlen geben Hinweise, dass GLP-1-Agonisten (GLP-1: Glucagon-like Peptide 1) wie Liraglutid und SGLT2-Inhibitoren (SGLT2: Sodium dependent glucose transporter 2) den Leberfettgehalt bei NAFLD und Typ-2-Diabetes reduzieren können. Vor allem eine Therapie mit Semaglutid zeigte bei täglicher subkutaner

Gabe von 0,1 mg, 0,2 mg oder 0,4 mg dabei in einer Phase-2-Studie bei Menschen mit NASH und Leberfibrose im Stadium F1-F3, im Vergleich zu Placebo, starke Effekte zur Remission einer NASH, ohne Fortschreiten einer Fibrose [21]. In einer weiteren Phase-2-Studie zeigte Semaglutid in der Dosierung von 2,4 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit NASH-assoziiertes Zirrhose allerdings keine Resolution der NASH oder Verbesserung der Fibrose [22]. Alle anderen pharmakologischen Therapien des Typ-2-Diabetes haben hinsichtlich des Verlaufs einer NAFLD bisher keine klinisch relevanten Effekte gezeigt [4].

Einige andere Behandlungsansätze zeigen positive Effekte in aktuellen Placebo-kontrollierten Phase-2-Studien. Der „Pan“-PPAR (PPAR alpha, delta und gamma)-Agonist Lanifibranor ergab bei Patienten mit NASH ohne Zirrhose eine deutliche Verbesserung der NASH und der Fibrose [23]. Bei Behandlung von Patienten mit NASH und Leberfibrose F1-F3 ergab für den Leber-selektiven Schilddrüsenhormon-Rezeptor- β -Agonisten Resmetirom eine deutliche Verbesserung der Steatose und in einer Subgruppe auch eine Resolution der NASH [24]. Auch das Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Analogon Pegzofermin bewirkte bei Patienten mit einer NASH und Leberfibrose F2-F3 eine Resolution der NASH und eine Verbesserung der Fibrose [25].

Ausblick

Die zunehmende Prävalenz von NAFLD bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas und Typ-2-Diabetes erfordert ein gezieltes Screening und eine sorgfältige Diagnose von Leberkrankheiten bei diesen Patientengruppen. Eine frühzeitige Prävention bzw. Therapie von NAFLD wird nicht nur die leberspezifischen, sondern vor allem auch die diabetesspezifischen Folgen und Komplikationen reduzieren können. Dazu bedarf es in Zukunft zum einen der Ausnutzung aller vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten einschließlich des Fibrosescreenings, zum anderen aber auch der Weiterentwicklung von kostengünstigen und nicht bzw. wenig invasiven Tests. Das erklärte Ziel dabei ist die Reduktion von Leberbiopsien zur Diagnose und vor allem zur Beurteilung des Verlaufs von NAFLD und der Effektivität von Therapien. Gegenwärtig fehlen noch immer große Studien, die die Effektivität von neuen Monotherapien oder Kombinationstherapien vorhandener Pharmaka überzeugend nachgewiesen haben. Allerdings werden derzeit bereits unterschiedliche innovative Therapiekonzepte experimentell und klinisch geprüft, sodass in näherer Zukunft spezifische Therapieempfehlungen für die steigende Zahl von Patienten mit NAFLD und Diabetes zu erwarten sein dürften.

Interessenkonflikt

NS hat an Scientific Advisory Boards von Allergan, Intercept Pharma, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, Gilead, Genkyotex, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi sowie an klinischen Studien von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, DSM Nutritional Products und Roche Diagnostics teilgenommen.

MR hat an Scientific Advisory Boards von BMS, Boehringer Ingelheim Pharma, Eli Lilly, Fishawack Group, Gilead Sci., Novo Nordisk, Prosciento Inc., Sanofi, Target RWE, Terra Firma sowie an klinischen Studien von Boehringer Ingelheim, Nutricia/Danone und Novartis teilgenommen.

Literatur

- [1] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531–544
- [2] Eigentler T, Lomberg D, Machann J et al. Lipodystrophic Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Ann Intern Med* 2020; 172: 836–837
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904
- [4] Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 313–324
- [5] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [6] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84
- [7] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1346–1421
- [8] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121–1140
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659–689
- [10] Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 513–526
- [11] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 32–42
- [12] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357
- [13] Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2019; 67: 303–311
- [14] Eslam M, Sanyal AJ, George J et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999–2014.e1
- [15] Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019; 576: 51–60
- [16] Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 284–296
- [17] Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2021; 73: 1194–1198
- [18] Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643–654.e1-9

- [19] Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–1153
- [20] Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021; 326: 2031–2042
- [21] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1113–1124
- [22] Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ et al. Semaglutide 2-4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 511–522
- [23] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021; 385: 1547–1558
- [24] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019; 394: 2012–2024
- [25] Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *N Engl J Med* 2023; 389: 998–1008