

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) – die Lebererkrankung des 21. Jahrhunderts?



Univ.-Doz. Dr. Peter Fickert, Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease = NAFLD) umfasst ein Spektrum von Lebererkrankungen, welche durch vermehrte Fettspeicherung in der Leber charakterisiert sind und von der (1) alleinigen „bland“ Steatose der Leber, (2) über die nichtalkoholische Fettleberhepatitis (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), (3) Fettleberzirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom (HCC) reichen (Abb. 1: Manifestationsformen der NAFLD).

Die NAFLD wird heute als hepatische Manifestationsform des metabolischen Syndroms verstanden und stellt in vielen Teilen der Welt (insbesondere jenen mit Nahrungsüberangebot und Bewegungsmangel/körperlicher Inaktivität als Folge der Industrialisierung) die häufigste Lebererkrankung dar. Die Prävalenz der NAFLD ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und adipösen

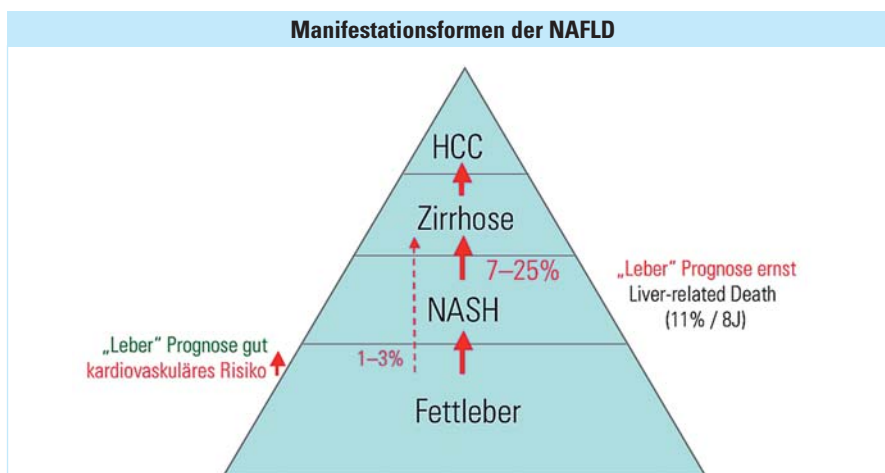
Patienten besonders hoch (bis 75%). Dies unterstreicht die potentielle pathogenetische Bedeutung der Insulinresistenz für die Entstehung der NAFLD, jedoch ist weiterhin unklar, ob die Insulinresistenz ursächlich für NAFLD oder Folge dieser Erkrankung ist. Die Aktualität dieser Frage wurde durch die Ergebnisse einer rezenten Studie (PIVENS Trial) unterstrichen, in der die Gabe von Vitamin E bei Patienten mit NAFLD eine Besserung der Leberhistologie ohne einen positiven Einfluss auf die Insulinresistenz zeigte, während im zweiten Behandlungsarm unter der Gabe von Pioglitazon eine Besserung der Insulinresistenz ohne Besserung der Lebererkrankung beobachtet wurde.

Die histopathologischen Veränderungen einer NAFLD und NASH sind schwer von denen einer alkoholisch bedingten Lebererkrankung (z.B. ASH) unterscheidbar (Abb. 2: Histologische

Charakteristika einer NASH). In der klinischen Manifestation (Abb. 3: Differentialdiagnose von NASH und ASH) und im klinischen Verlauf unterscheiden sich beide Erkrankungen aber doch recht deutlich (Abb. 4: Klinischer Verlauf und Progressionsraten von NASH und ASH). Interessanterweise haben wir es daher mit zwei Erkrankungen zu tun, die histologisch „gleich aussehen“ aber sich biologisch/klinisch unterschiedlich verhalten.

Die Mechanismen, die bei NAFLD zur Fettakkumulation (überwiegend Triglyzeride) in der Leber und dort primär in den Hepatozyten führen sind zwar prinzipiell bekannt, aber in ihrer jeweiligen Gewichtung unklar und im Detail unzureichend geklärt (Abb. 5: Pathomechanismen der Steatose bei NAFLD). Vermehrtes Fett in der Leber kann über (1) eine vermehrte Aufnahme von freien Fettsäuren in die Leber (in erster Linie durch die gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe als Folge der Insulinresistenz bedingt) (2), eine verminderte Verstoffwechslung von freien Fettsäuren durch verminderte Oxidation in der Leber, (3) eine erhöhte De-novo-Synthese von freien Fettsäuren infolge eines erhöhten Substratangebotes (insbesondere Fruktose) oder (4) durch verminderten hepatischen Export/Sekretion mit verminderte VLDL-Bildung entstehen. Neben dem Kalorienüberangebot scheint vor allem die Aufnahme von freien Fettsäuren aus dem viszeralen Fett eine große Rolle zu spielen (ca. 60% des Leberfetts), da sich das viszerale Fett durch eine besonders hohe lipolytische Aktivität auszeichnet und von diesem rasch freie Fettsäuren direkt in die Pfortader und damit

Abbildung 1



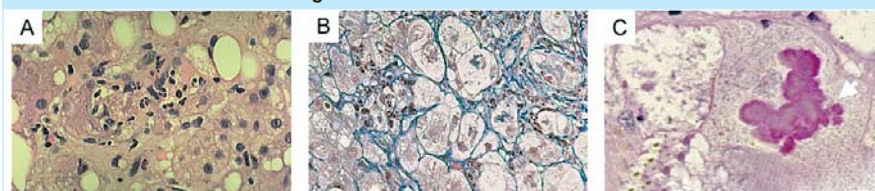
in die Leber freigesetzt werden können. Die Ursache einer vermehrten Lipolyse könnte vor allem in einer inadäquaten Unterdrückung durch Insulinresistenz des Fettgewebes bedingt sein.

Die De-novo-Synthese von Triglyceriden ist bei Patienten mit NAFLD um ein Vier- bis Fünffaches erhöht und trägt etwa 25% zum Leberfett bei NAFLD bei. Hier spielt vor allem die von der Nahrungsmittelindustrie als Süßmittel (Softdrinks!) eingesetzte Fruktose eine wichtige Rolle, welche einerseits ein gutes Substrat für die hepatische Lipogenese darstellt und diese andererseits auch auf transkriptioneller Ebene sehr stark stimuliert. Rezente Humanstudien haben überzeugend gezeigt, dass Fruktose im Vergleich zur Glukose bei gleicher Zunahme des Körpergewichts wesentlich ausgeprägtere negative metabolische Effekte im Sinne der hepatischen Steatose, Hyperlipidämie und Insulinresistenz hat. Weiters führt Fruktose, ähnlich wie Äthanol, zu erhöhter Darmpermeabilität für Bakterien oder Bestandteile von Bakterien (z.B. Endotoxin).

Experimentelle und klinische Daten weisen auf eine zentrale Bedeutung von oxidativem Stress und einer Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in der Progression der simplen Steatose zur Steatohepatitis (NASH) hin. Die Rolle des Fettgewebes in der Pathogenese der NAFLD bzw. der Progression zur NASH beschränkt sich dabei nicht auf die einer passiven Fettressource sondern nimmt nicht zuletzt durch die Bildung von Zytokinen im Fettgewebe (entweder durch die Fettzellen selbst oder die dort eingewanderten Entzündungszellen), die als Adipokine bezeichnet werden, eine zentrale aktive Stellung ein. Das Fettgewebe wird daher heute als endokrin aktives Organ und als zentrale Schaltstelle der Entzündungsantwort des Körpers betrachtet.

Die Entdeckung, dass Fettgewebe Adiponektin, Leptin, monocytchenchemotaktisches Protein (MCP-1), Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-6 produzieren und sezernieren kann, hat daher das herkömmliche Bild des Fettgewebes als alleinigen Fettspeicher grundlegend geändert. Adiponektin verbessert die Insulinresistenz (durch Induktion der Fettoxidation im Muskel) und hat antiinflammatorische Effekte. Interessanterweise sind die Serumadiponektinspiegel bei Adipösen erniedrigt.

Histologische Charakteristika einer NASH



A. Makrovesikuläre Steatose und lobuläres, entzündliches Infiltrat
B. Perizelluläre Fibrose ("chicken wire fibrosis")
C. Ballonierung der Hepatocyten mit Mallory Denk Körper

Im Gegensatz dazu sind die Serumspiegel des profibrogenen Leptin bei Adipösen erhöht. Leptin dürfte auch in der Entstehung und Perpetuierung der Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielen. Die Bildung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF-alpha und IL-6, im Fettgewebe ist ebenso für die Entstehung der Insulinresistenz von Bedeutung. Ob und über welche Mechanismen Fett die Leberzelle schädigt ist Gegenstand laufender – teils sehr kontroverser – Diskussionen.

Die Präsenz von Fetttropfen in Leberzellen per se dürfte nicht hepatotoxisch sein. Dies wird unter anderem durch die Tatsache unterstrichen, dass die Fettleber infolge einer gestörten VLDL-Produktion (z.B. A- und Hypobetalipoproteinämie) nie zur NASH fortschreitet. Weiters führt im Tierexperiment die Hemmung der Fettsäurespeicherung (FS) in Form von Triglyceriden (TG) zwar zu einer verminderten Steatose, verstärkt aber Entzündung und Fibrose im Sinne einer NASH. In diesem Sinne könnte die Speicherung von FS als metabolisch inerte TG sogar vor einer progressiven NAFLD/NASH schützen. Vielmehr scheint die Metabolisierung dieser Lipidtropfen in Form der Lipolyse, und die damit steigenden intrazellulären Spiegel von freien FS, von zentraler Bedeutung zu sein. Es ist also

nicht so sehr der absolute quantitative Gehalt an Leberfett, sondern vielmehr der transhepatische Flux von freien FS, der die Lebertoxizität bestimmen sollte.

Bestimmte freie (vor allem gesättigte) FS sind besonders dazu in der Lage, über oxidativen Stress eine leberzellschädigende Wirkung zu erzeugen oder direkt den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren. Ähnliches dürfte für Trans-FS zutreffen.

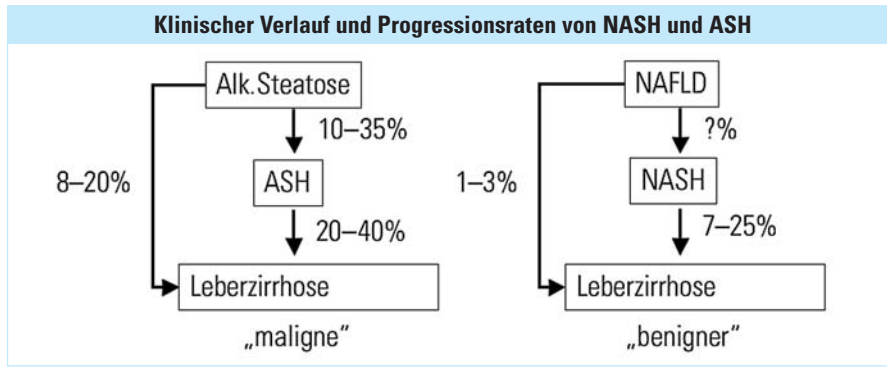
Diese Konzepte werden unter dem Begriff Lipotoxizität subsumiert und sind Gegenstand äußerst reger Forschungstätigkeiten. Sollten sich diese Konzepte auch klinisch bestätigen, wären „guter FS-Speicherer“ jene Patienten, die eine blande Steatose entwickeln, während „schlechter FS-Speicherer“ trotz ähnlicher Risikokonstellation (Übergewicht, Insulinresistenz) eine NASH aufweisen könnten. Möglicherweise bestehen also zwei unterschiedliche Risikogruppen und nicht so sehr ein kontinuierliches Krankheitsspektrum.

NAFLD ist nicht eine isolierte Lebererkrankung sondern vielmehr Bestandteil oder sogar Ursache von Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Adipositas und des metabolischen Syndroms. Anders formuliert kann die NAFLD auch als hepatische Manifestationsform

Differentialdiagnose von NASH und ASH

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ASH • ALT < AST • Akutphasereaktion mit Leukozytose, Fieber, Anorexie • Oft Marasmus • Tiefer Ikterus • Ausgeprägte Gerinnungsstörung • Sehr schlechte Prognose (50% Leberversagen) | <ul style="list-style-type: none"> • NASH • ALT > AST • Keine Akutphasereaktion • Adipositas, DM II, Hypertonus • Acanthosis nigricans • Geringe Hyperbilirubinämie • Keine Gerinnungsstörung • Bessere Prognose (1–20% Zirrhoserisiko) |
|---|---|

Abbildung 4



des metabolischen Syndroms betrachtet werden. Dass dies nicht nur eine sprachliche Spitzfindigkeit darstellt, sondern vielmehr von zentraler Bedeutung für unser pathogenetisches Verständnis dieser Zivilisationserkrankung ist, zeigt sich in der Tatsache, dass NAFLD ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronaren Herzerkrankung, (KHK) darstellt. So konnte in großangelegten epidemiologischen Studien die Erhöhung des gammaGT und ALT-Serumwertes als signifikanter Risikofaktor einer KHK gezeigt werden. Die zentrale Bedeutung der Leber im Fettstoffwechsel (zentraler Ort der Lipidbiosynthese und Cholesterinelimination über die Gallensäurebiosynthese) und ihre damit begründete Schlüsselfunktion in der Pathogenese der Arteriosklerose führten dazu, dass die KHK in Übersichtsarbeiten namhafter kardiologischer Journale etwas provokant als „Lebererkrankung des Herzens“ bezeichnet wurde.

Aktuelle Therapiekonzepte der NAFLD zielen aufgrund der meist gleichzeitig vorliegenden Adipositas und Insulinresistenz auf eine Besserung dieser beiden „Erkrankungsformen“ ab.

Die Basis jeglicher Therapie stellt die Lebensstilmodifikation (Diät und Bewegung) dar. Wird eine Gewichtsreduktion durch Lebensstilmodifikation angestrebt, sollte diese nicht mehr als 1 kg/ Woche betragen, wobei eine Reduktion von 5% des Ausgangsgewichtes ausreichend sein kann. Sehr einfache aber stringente Therapieregime, wie regelmäßiges ausgiebiges Treppensteigen und das regelmäßige Ausüben einer Ausdauersportart, zeigten sehr vielversprechende Daten. In diesen Studien wurde sowohl eine Besserung der Insulinresistenz als auch eine Besserung der NAFLD beobachtet. Rezente Studien belegen den positiven Effekt von körperlicher Aktivität unabhängig von anderen Lebensstilmodifikationen und Gewichtsabnahme. Dies ist insofern von Bedeutung, als eine fehlende Gewichtsabnahme Arzt und Patient (neben offensichtlichen Ursachen wie Muskelzuwachs) „nicht entmutigen sollte“, diese Maßnahmen fortzuführen.

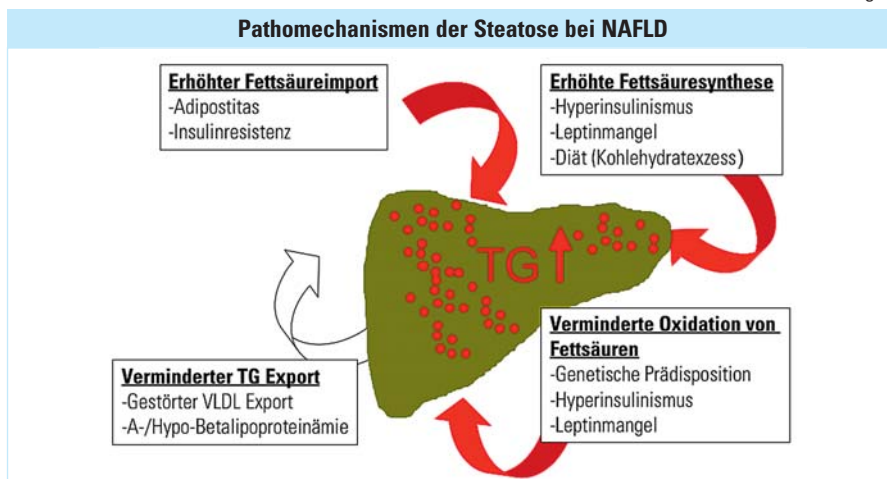
Die Gabe von Insulinsensitizern wie Pioglitazonen oder Metformin aus hepatologischer Indikation als Therapie der NAFLD kann aufgrund der derzeit bestehenden widersprüchlichen Datenlage nicht generell befürwortet werden.

Umgekehrt wurden keine negativen hepatologischen Effekte dieser Medikamente in großen Diabetesstudien gezeigt, sondern sogar eine Besserung der Leberwerte bei ungewissem Effekt auf die Leberhistologie (zumal keine Biopsiedaten aus diesen Studien vorliegen).

Weitere medikamentöse Therapieoptionen stellen die Gabe des Pankreaslipasehemmers Orlistat, die Gabe von Appetitzüglern wie Sibutramin sowie die Verabreichung von Angiotensinrezeptor-Antagonisten (AT2) wie Losartan (AT2-Rezeptoren auf hepatischen Stellatzellen) und Pentoxifyllin (TNF-Antagonist) dar, wobei die durchaus viel versprechenden Ergebnisse der Pilotstudien erst durch größere kontrollierte Studien erhärtet werden müssen.

Die Therapie mit Ursodeoxycholsäure konnte in einer der größten NASH-Studien (126 PatientInnen) keine Besserung der Leberenzyme und Leberhistologie im Vergleich zu Placebo und Diät erzielen, obwohl kleinere Pilotstudien durchaus positive Effekte gezeigt hatten. Rezente tierexperimentelle Studien haben beeindruckende Effekte von Urso auf den Zell-(endoplasmatischen Retikulum)-Stress und die Insulinresistenz gezeigt, welche klinisch beim Menschen derzeit weiter untersucht werden. Eine entsprechende österreichweite Studie ist in Planung. Eine kleine Schweizer Pilotstudie an insgesamt 48 NASH-Patienten zeigte ein ermutigendes Ansprechen auf Urso (12–15 mg/kg/d) in Kombination mit Vitamin E (2 x 400 IE/d). Wie oben ausgeführt, hatte auch die alleinige Gabe von Vitamin E (in der bislang größten NASH-Studie – PIVENS Trial) einen überraschend positiven Effekt auf die Leberhistologie.

Abbildung 5



Umstritten ist auch weiterhin der Stellenwert der bariatrischen Chirurgie als Therapie bei NAFLD. Durch großangelegte Studien vor allem aus Schweden bzw. dem skandinavischen Raum kann gesagt werden, dass die bariatrisch-chirurgischen Methoden zur Verminderung der Adipositas wirksam sind und durch eine Reduktion der metabolisch bedingten Folgeerkrankungen und ihrer Komplikationen sogar einen Überlebensvorteil gegenüber den Kontrollkollektiven zeigten. Die Frage, ob durch diese Methoden auch eine Besserung der NAFLD oder deren Progression zur NASH oder Zirrhose verhindert werden kann, kann noch nicht endgültig beurteilt werden. Dies ist

einerseits durch das sehr heterogene Studiendesign (z.B. unterschiedliche chirurgische Methoden und unterschiedliche Endpunkte) und andererseits durch sehr unterschiedliche Studienpopulationen bedingt. Auch fehlen verlässliche Langzeitdaten, um den tatsächlichen Einfluss dieser Methoden auf die Verhinderung der Progression der NAFLD zur NASH bzw. Fettleberzirrhose zu belegen. Aus rein hepatologischer Indikation kann daher zum gegebenen Zeitpunkt keine Empfehlung zur Durchführung eines bariatrisch-chirurgischen Eingriffs gegeben werden.

Soweit auf der derzeitigen Datenlage basierend Therapieempfehlungen für NAFLD gegeben werden können, sollten diese in Zusammenschau des oben Dargestellten vor allem auf eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten und unseres Bewegungsmusters abzielen. Diese Bemühungen sollten nicht zuletzt aufgrund der alarmierenden Daten aus den USA, mit einer sehr deutlichen Zunahme dieses Krankheitsbildes unter Kindern und Jugendlichen, vor allem bereits in dieser Lebensphase beginnen. Hier wird die Beispielwirkung Erwachsener und deren Bewusstseinsbildungsauftrag von

großem Einfluss sein! Die Bedeutung einer ausgewogenen, bewussten und dem Kalorienverbrauch angepassten Ernährung (inkl. Meiden von Fruktose) sowie auch die regelmäßige körperliche Betätigung (z.B. in Form von Ausdauersport) kann nicht genug betont werden.

Die Ärzteschaft sollte auch eingehend darüber diskutieren, ob sie in Form von chirurgischen Eingriffen oder der Entwicklung von medikamentösen Therapiestrategien gegen Adipositas und NAFLD „einfache Patentrezepte“ gegen komplexe sozioökonomische Problemstellungen, wie Nahrungsüberangebot bei gleichzeitigem Bewegungsmangel, entwickeln, einsetzen und propagieren sollte. Vielmehr scheint das Rilkezitat „Du musst dein Leben ändern!“ (rezent von Peter Sloterdijk umfassend behandelt und mit großer medialer Resonanz diskutiert) ein sinnvoller Wegweiser zu sein. Die Volkserkrankungen Fettleber, Übergewicht und Diabetes mellitus werden letztendlich nur durch andauernde Bemühungen auf gesundheits-, und gesellschaftspolitischer Ebene zu reduzieren sein. Schaffen wir hier keine Bewusstseinsänderung wird die NAFLD mit Sicherheit DIE Lebererkrankung des 21. Jahrhunderts sein.

*Univ.-Doz. Dr. Peter Fickert,
Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner
Univ.-Klinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie
Auenbruggerplatz 15, A-8010 Graz
peter.fickert@klinikum-graz.at*