

Fettleber ist nicht gleich Fettleber

Risiko für Herzerkrankungen und Diabetes variiert - neue Erkenntnisse zur Heterogenität der metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) haben Potential, Vorhersage von Folgen und Behandlung zu verbessern

Ungebrochen ist der Trend, dass Fettlebererkrankungen zunehmen. Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) hat sich global zur Epidemie entwickelt. Fast 40 % der Erwachsenen und bis zu 10 % der Kinder haben eine MASLD. Mit Fettleibigkeit steigt der Anteil auf etwa 70 % bei Erwachsenen und 40 % bei Kindern. Die Folgen: MASLD, metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) und MASLD-assoziierte Leberfibrose erhöhen das Risiko für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. MASLD, MASH und Leberfibrose fördern auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes, chronische Nierenleiden und extrahepatische Krebsarten.

Drei metabolische Subtypen gefunden

Neue Erkenntnisse zur MASLD liefert jetzt eine Übersichtsarbeit, die kürzlich in The Lancet Diabetes & Endocrinology erschienen ist. Darin beschreibt das Autorenkollektiv um Professor Norbert Stefan aus Tübingen ein heterogenes Spektrum von Ursachen in der Entstehung der MASLD. Durch Untersuchung von Serum-Metabolom bei 1154 Personen mit per Biopsie nachgewiesener MASLD und anhand eines hierarchischen Clustering-Algorithmus konnten drei metabolische Subtypen (A: 47 %; B: 27 %; C: 26 %) identifiziert werden. Einfach formuliert gibt es drei Hauptpathomechanismen, die sich unterscheiden:

MASLD mit Dominanz einer hepatischen genetischen Komponente

MASLD mit Dominanz einer metabolischen Komponente im Zusammenhang mit hepatischer De-novo-Lipogenese (Neuentstehung von Lipiden)

MASLD mit Dominanz einer metabolischen Komponente im Zusammenhang mit Dysfunktion des Fettgewebes

Keine identische kardiometabolische Anfälligkeit

„Das Wissen zur Heterogenität in der Pathogenese von MASLD ist ein wichtiger Schritt in Richtung Präzisionsmedizin“, betont Professor Norbert Stefan von der Stiftung DHG (Diabetes I Herz I Gefäße). Der Endokrinologe forscht an der Universität Tübingen, am Helmholtz Zentrum München und Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD). Für die künftige Risikovorhersage und Behandlung, insbesondere im Kontext kardiometabolischer Ursachen und Folgen der MASLD, können die Erkenntnisse von großem Nutzen sein, ist Professor Norbert Stefan überzeugt. Bei Patienten mit Subtyp A sei das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen -geschätzt mit dem Framingham-Risiko-Score- am geringsten. „Auch Serum-Triglyceride, Cholesterin, VLDL (very low density lipoprotein), small dense LDL und Rest-Lipoprotein-Cholesterin waren beim Subtyp A niedriger als bei den Subtypen B und C. Keine Unterschiede hingegen gab es bei der Insulinresistenz und dem HbA1c-Wert“, so der Leberspezialist. Nicht jeder Patient habe also die gleiche Anfälligkeit für kardiometabolische Erkrankungen. Es gebe unterschiedliche Risikofaktoren in allen drei Patientengruppen: bei MASLD mit einer dominanten Komponente metabolischer Faktoren, bei MASLD mit dominanter Komponente von hepatischen genetischen Faktoren und

erwartungsgemäß -da sich eins vom anderen nicht ausschließt- bei MASLD mit Merkmalen beider Faktoren.

Potential für bessere Risikovorhersage und Therapie

Inwiefern Patientinnen und Patienten auf neue MASLD-Therapeutika ansprechen, müsse noch weiter untersucht werden, sagt Professor Norbert Stefan. Aktuell werde z.B. der Nutzen von GLP-1-Rezeptoragonisten und Inkretin-Co-Agonisten bei MASH und Fibrose Grad 2/3 geprüft. Diese Präparate wirken vor allem über eine Reduktion der Körperfettmasse. Der Schilddrüsenhormon- β -Rezeptoragonist Resmetirom wurde in den USA bereits zur Therapie der MASH und Fibrose Grad 2/3 zugelassen und hat keinen Einfluss auf die Körperfettmasse. Das Präparat Lanifibranor, ein Agonist an allen drei Isoformen des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR), PPAR α , PPAR δ und PPAR γ , ist ebenfalls effektiv zur Therapie der MASH und Fibrose Grad 2/3, allerdings über eine Zunahme der stoffwechselgesunden Unterhautfettmasse. Dies könnten Optionen sein, um die Progression von Lebererkrankungen aufzuhalten. „In jedem Fall bietet eine Charakterisierung von Patienten anhand der ihnen zugrundeliegenden Mechanismen die Chance, dass Therapien erleichtert werden, die genau auf diese Mechanismen ausgerichtet sind.“

Das Wissen zur Heterogenität der MASLD könnte eine bessere Risikovorhersage und individualisierte Behandlung ermöglichen, sind sich die Autoren der Übersichtsarbeit einig. Nicht zeitnah, aber künftig werden Forscher zudem in der Lage sein, Programme zur Lebensstiländerung und Medikamente für die jeweiligen Subtypen auf der Grundlage der verschiedenen Aspekte dieser Krankheit zu entwickeln.

Die Stiftung DHG (Diabetes I Herz I Gefäße) wurde 1999 mit dem Auftrag gegründet, zum Krankheitsverständnis beizutragen, Menschen über das Herz- und Gefäßrisiko aufzuklären und den Dialog zwischen behandelnden Ärzten über Fachgrenzen hinaus zu fördern. Vier Endokrinologen und Diabetologen, fünf Kardiologen und drei Neurologen gehören zum Vorstand. Das Team der gemeinnützigen Stiftung engagiert sich ehrenamtlich und hält an den Prinzipien Wissenschaftlichkeit, Unabhängigkeit und Glaubwürdigkeit fest. Ziel der Stiftung ist es auch, Forschung voranzubringen und die Versorgung zu verbessern.

Originalpublikation:

Norbert Stefan, Hannele Yki-Järvinen, Brent A Neuschwander-Tetri. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. The Lancet Diabetes & Endocrinology, Published Online December 13, 2024, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00318-8)