

Diabetologie 2024 · 20:373–378
<https://doi.org/10.1007/s11428-024-01170-4>
Angenommen: 4. März 2024
Online publiziert: 6. April 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024



Diabetes und Fettleber

Norbert Stefan^{1,2,3,4} · Michael Roden^{1,5,6}

¹ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland; ² Heisenberg-Professur und Lehrstuhl für klinisch-experimentelle Diabetologie, Abteilung für Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³ Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁴ Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵ Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität und Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶ Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Vorbemerkung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic 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 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 v. a. bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, nach dem Vorliegen einer NAFLD und v. a. 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 Diabetessubtyp (Cluster) bereits im

Infobox 2

Inhaltliche Neuerungen und abweichende Empfehlungen gegenüber der Vorjahresfassung

Neuerung 1: Zum Screening der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung wurde Bezug genommen zu *Aktualisierte 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 nichtalkoholische 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 nichtalkoholischen Fettlebererkrankung gewonnen.

Stützende Quellenangabe: [22–25]

Dieser Beitrag wurde erstpubliziert in *Diabetologie und Stoffwechsel* (2023) 18 (Suppl 2): S324–329, <https://doi.org/10.1055/a-2076-0145>. Nachdruck mit freundl. Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG. Die Urheberrechte liegen bei den Autoren. Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17 (Suppl 2):S311–S315. doi:10.1055/a-1853-9763

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur 2. Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Infobox 1

DDG-Praxisempfehlungen Download

Auf der Webseite der Deutschen Diabetes Gesellschaft (<https://www.ddg.info/behandlung-leitlinien/leitlinien-praxisempfehlungen>) befinden sich alle PDF zum kostenlosen Download.

Tab. 1 Ursachen einer Fettleber	
Ursachen	Diagnostik
Nichtalkoholische Fettleber	Steatose ohne unten genannte Ursachen
Alkohol	> 21 Standardgetränke ^a pro Woche bei Männern > 14 Standardgetränke ^a pro Woche bei Frauen
Medikamente	z. B. Glukokortikoide, Östrogene, Amiodaron, Tamoxifen, Tetracyclin, Methotrexat, Valproinsäure, antivirale Medikamente, Perhexilinmaleat, Chloroquin
Virushepatitis	Virusserologie
Autoimmunhepatitis	Autoimmunserologie
Hämochromatose	Erhöhte Ferritinwerte und Transferrinsättigung im Serum
M. Wilson	Erniedrigte Zärluplasminwerte im Serum
Alpha-1-Antitrypsinmangel	Erniedrigte Alpha-1-Antitrypsin-Werte im Serum
Zöliakie	Gliadinantikörper, Anti-Tissue-Transglutaminase
Andere	Z. B. massive Unterernährung, Hypobetalipoproteinämie, Lipodystrophie, ausgeprägte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

^a Ein Standardgetränk enthält 14 g Alkohol

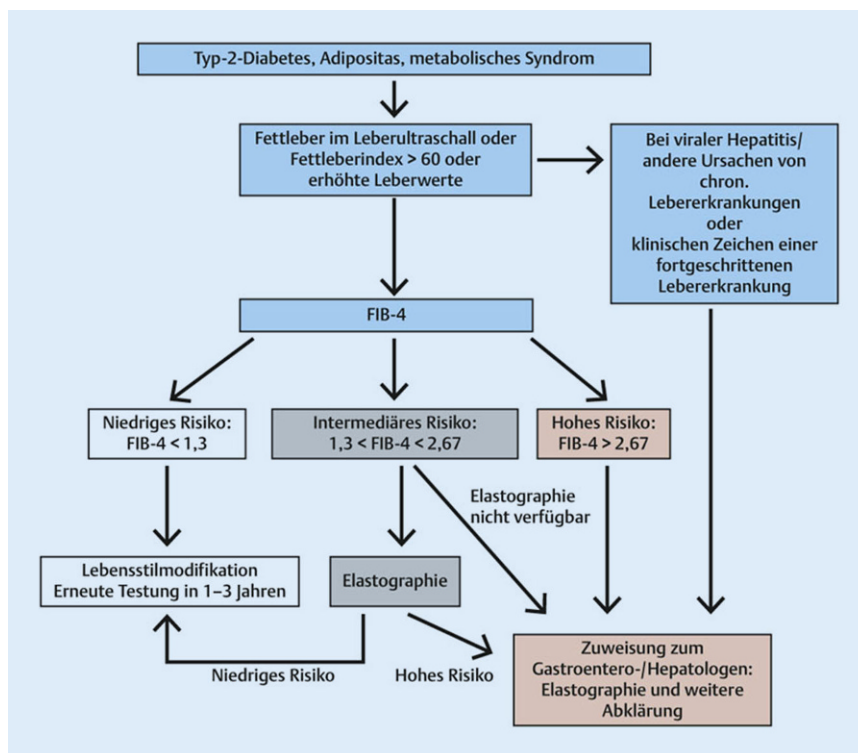


Abb. 1 ▲ Screeningalgorithmus, FIB-4 Fibrose-4-Index. (Nach [7, 9, 10])

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 nichtalkoholische Fettleber (einfache nichtalkoholische Steatose [NAFL]), mit der keine relevanten entzündlichen oder fibrotischen Veränderungen in der Leber einhergehen und die etwa 70 % der Menschen mit NAFLD betrifft, sondern auch die nichtalkoholische 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 (nichtinvasive) Abklärung sollte allerdings erfolgen, wenn Risikofaktoren für die Entwicklung einer NASH vorliegen. Ein Screening sollte deshalb v. a. bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, Übergewicht/Adipositas oder einer arteriellen Hypertonie durchgeführt werden. Dazu wurde ein Screeningalgorithmus vorgeschlagen, der sowohl Steatose- als auch Fibrosierisiko enthält, nach Verfügbarkeit modifizierbar und in der Hausarztpraxis durchführbar ist. Dieser Algorithmus ist in weitgehender Übereinstimmung mit dem sog. europäischen Algorithmus der European Association for the Study of the Liver (EASL), den „EASL clinical practice guidelines“ [8, 9], und einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen [10]. In der Abb. 1 sind die wesentlichen Schritte bei diesem Vorgehen abgebildet.

Tab. 2 Diagnose der NAFLD			
Methode	Charakteristika	Vorteile	Nachteile
Leberbiopsie	– Fetttröpfchen in > 5 % der Hepatozyten	– Bislang Referenzmethode für die Fettbestimmung – Referenzmethode für die Bestimmung der Entzündung und der Fibrose	– Nicht zum Screening geeignet – Stichprobenfehler – Invasiv – Komplikationsbehaftet
Sonographie	– Leber- und Nierenechogenität – Abgrenzung zum Zwerchfell und den intrahepatischen Strukturen	– Breit verfügbar – Günstig	– Geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Fettleberindex (FLI)	– BMI – Taillenumfang – Gamma-GT – Nüchterntriglyzeride	– Breit verfügbar – Günstig	– Geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Fibroseindizes (nichtkommerziell: NAFLD-FS, FIB-4-Score; kommerziell: ELF, FibroTest, Fibrometer)	Formeln aus folgenden Parametern: – Alter – BMI – Nüchternblutglukose – Diabetesdiagnose – GOT (AST) – GPT (ALT) – Gamma-GT (GGT) – Thrombozyten – Albumin sowie zusätzlich – Spezifische Blutmarker	– Breit verfügbar – Günstig	– Geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt < 25 %
Transiente Elastographie	– Ausbreitung des Impulses eines Niederfrequenzschallkopfes zur Schätzung des Fettgehalts und des Grades der Fibrose	– Nichtinvasiv – Bessere Vorhersagekraft als der Fettleberindex oder die Fibroseindizes	– Verminderte Sensitivität und Spezifität bei Adipositas – Relativ teuer
Computertomographie	– Hounsfield-Einheiten	– Bessere Vorhersagekraft des Fettgehalts als der Fettleberindex oder die transiente Elastographie	– Strahlenbelastung – Der MR-Bildgebung unterlegen
MR-Bildgebung und -Spektroskopie	– MR-basierte Messung des Dichtegrades der Protonen der Triglyzeride und des Wassers (MR-PDFF) – ¹ H-MR-Spektroskopie	– Sehr präzise zur Diagnose des Fettgehalts – Geringer Stichprobenfehler	– Sehr teuer
MR-Elastographie	– MR-basierte Bildgebung der Anregung des Gewebes durch niederfrequente Schallwellen	– Relativ gut geeignet zur nichtinvasiven Diagnose der Fibrose – Geringer Stichprobenfehler	– Sehr teuer
NAFLD nichtalkoholische Fettlebererkrankung, BMI Body-Mass-Index, GOT (AST) Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (Aspartataminotransferase), GPT (ALT) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alaninaminotransferase), GGT Gamma-Glutamyltransferase, MR Magnetresonanztomographie			

Diagnostik

Zur Diagnose der NAFLD werden zurzeit die Ultraschalluntersuchung, die Protonenmagnetresonanztomographie (MRS) und die Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung (MRT) 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-Elastographie (MRE) sind recht genaue, aber auch teure, nichtinvasive Methoden zur Diagnostik 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]/Alaninaminotransferase [ALT], Glutamat-Oxalazetat-Transaminase [GOT]/Aspartataminotransferase [AST]) können auch spezielle Tests die Diagnose v. a. 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]. Dieses Vorgehen beruht v. a. 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 stoffwechselassoziierter 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

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: ↓
SGLT-2-Inhibitoren	Steatose: ↓ Entzündung: ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓↓ Insulinresistenz: ↓ Dyslipidämie: = Gewicht: ↓

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 Personenjahren 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 6fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und/oder kardiovaskuläre Erkrankun-

kungen [19]. Dabei ist dieses Risiko besonders hoch, wenn eine Bauchfettsucht und v. a. wenn eine Insulinresistenz vorliegen. Da mehr Menschen mit einer NAFLD an Komplikationen des Diabetes einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen sterben [6], sind nicht nur die Diagnostik und Prävention von fortgeschrittenen Lebererkrankungen, sondern v. a. 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 v. a. 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 weckten kürzlich die Ergebnisse der SPLENDOR-Studie. 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 PPAR-gamma-Agonisten (PPAR: peroxisomenproliferatoraktivierter Rezeptor) 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 SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2: „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 1-mal wöchentlich im Ver-

gleich zu Placebo bei Patienten mit NASH-assoziiierter Zirrhose allerdings keine Resolution der NASH oder Verbesserung der Fibrose [22]. Alle anderen pharmakologischen Therapien des Typ-2-Diabetes zeigten hinsichtlich des Verlaufs einer NAFLD bisher keine klinisch relevanten Effekte [4].

Einige andere Behandlungsansätze zeigten positive Effekte in aktuellen placebokontrollierten Phase-2-Studien. Der Pan-PPAR-Agonist (Pan-PPAR: PPAR alpha, delta und gamma) 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 leberspezifischen Schilddrüsenhormonrezeptor- β -Agonisten Resmetirom eine deutliche Verbesserung der Steatose und in einer Subgruppe auch eine Resolution der NASH [24]. Auch das FGF21-Analogon (FGF21: „fibroblast growth factor 21“) 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 Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes erfordert ein gezieltes Screening und eine sorgfältige Diagnose von Lebererkrankungen bei diesen Patientengruppen. Eine frühzeitige Prävention bzw. Therapie von NAFLD wird nicht nur die leberspezifischen, sondern v. a. 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 v. a. 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 kli-

nisch geprüft, sodass in näherer Zukunft spezifische Therapieempfehlungen für die steigende Zahl von Patienten mit NAFLD und Diabetes zu erwarten sein dürften.

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
Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches
Diabetes Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für
Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf
Düsseldorf, Deutschland
michael.roden@ddz.de

Interessenkonflikt. N. Stefan hat an „scientific advisory boards“ von Allergan, Intercept Pharma, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, Gilead, Genkyotex, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi sowie an klinischen Studien von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, DSM Nutritional Products und Roche Diagnostics teilgenommen. M. Roden 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 (2019) Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective. *J Hepatol* 70:531–544

2. Eigentler T, Lomberg D, Machann J et al (2020) Lipodystrophic nonalcoholic fatty liver disease induced by immune checkpoint blockade. *Ann Intern Med* 172:836–837
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al (2018) Modeling NAFLD disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 69:896–904
4. Stefan N, Häring HU, Cusi K (2019) Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:313–324
5. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al (2019) Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:684–694
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64:73–84
7. Roeb E, Canbay A, Bantel H et al (2022) Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025. *Z Gastroenterol* 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) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 59:1121–1140
9. European Association for the Study of the Liver. (2021) EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update. *J Hepatol* 75:659–689
10. Younossi ZM, Corey KE, Alkhouri N et al (2020) Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 52:513–526
11. Tilg H, Moschen AR, Roden M (2017) NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:32–42
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67:328–357
13. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP et al (2019) Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 67:303–311
14. Eslam M, Sanyal AJ, George J et al (2020) MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 158:1999–2014.e1
15. Roden M, Shulman GI (2019) The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 576:51–60
16. Stefan N, Cusi K (2022) A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:284–296
17. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ et al (2021) From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 73:1194–1198
18. Singh S, Allen AM, Wang Z et al (2015) Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs no-

- nalcoholic steatohepatitis: a systematic review and metaanalysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol 13:643–654.e1-9
19. Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al (2017) Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. Gut 66:1138–1153
20. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al (2021) Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. JAMA 326:2031–2042
21. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al (2021) A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 384:1113–1124
22. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ et al (2023) Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 8:511–522
23. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al (2021) A Randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. N Engl J Med 385:1547–1558
24. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD et al (2019) Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 394:2012–2024
25. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV et al (2023) Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. N Engl J Med 389:998–1008

auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick

Hier steht eine Anzeige.