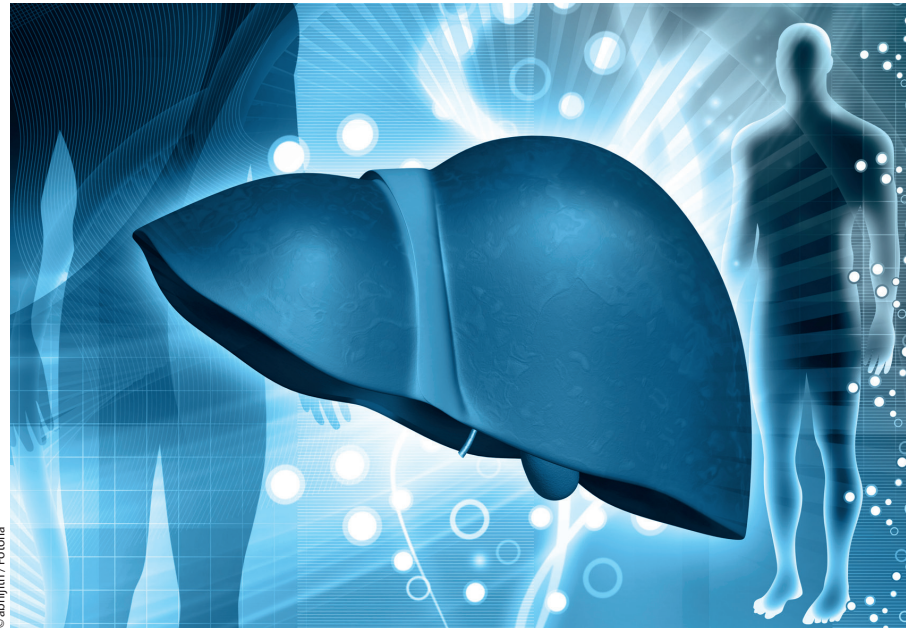


„Was war zuerst da: die Henne oder das Ei?“

## Nicht-alkoholische Steato Hepatitis (NASH) und Diabetes mellitus

Die nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) gilt als weltweit häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen und wird oft als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms beschrieben, welches sich aus den vier Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen zusammensetzt: abdominale Adipositas, Hyperlipidämie, Hypertonie und Insulinresistenz.

So überrascht es nicht, dass Typ-2-Diabetes und das Auftreten von sowohl NAFL, als auch der nicht-alkoholischen Steato Hepatitis (NASH) eng miteinander korrelieren. Anhand der Pathogenese von NAFL und NASH wird diskutiert, welche Mechanismen dem engen Zusammenhang mit dem Typ-2-Diabetes zu Grunde liegen könnten.



### Steatose hepatis, Steatosis hepatis und nicht-alkoholische Steato Hepatitis

Die Fettleber (Steatose hepatis) ist definiert als eine reversible, krankhafte Veränderung der Leber mit einer Akkumulation von Lipiden (v.a. Triglyzeriden), welche dadurch entsteht, dass der Organismus mehr Fette bildet oder von außen erhält, als in der Leber abgebaut beziehungsweise abtransportiert werden können.

Als histologisches Kriterium der Fettleber gilt das Ausmaß der Lipidakkumulation in den Hepatozyten. Speichern unter 50 Prozent der Hepatozyten Fett, spricht man von einer Steatose. Um eine Steatosis hepatis handelt es sich, wenn über 50 Prozent der Hepatozyten Fett speichern beziehungsweise wenn mehr als fünf Prozent des Lebergewichts aus Fett besteht. Als Steato Hepatitis bezeichnet man die entzündete Fettleber.

### Alkoholische Fettleber

Die alkoholische Fettleber und die nicht-alkoholische Fettleber unterscheiden sich in ihrer Ursache, zeigen aber das gleiche

histologische Bild. Alkoholische Fettlebererkrankungen werden von den nicht-alkoholischen Formen über das Ausmaß des Alkoholkonsums abgegrenzt. Bei Männern liegt die grenzwertige Dosis bei etwa 40 g, bei Frauen bei 20 g Alkohol pro Tag.

### Nicht-alkoholische Fettleber

Die NAFL ist eine Lebererkrankung mit dem histologischen Bild einer alkoholischen Fettleber ohne signifikanten Alkoholkonsum des Patienten. Liegt der tägliche Alkoholkonsum unter 20 g pro Tag und bleiben Transaminasen trotz dreimonatiger Alkoholabstinenz erhöht, müssen andere Ursachen vorliegen. In der Pathogenese können neben Alkohol auch Gifte, Medikamente, metabolische und genetische Faktoren sowie die Ernährung eine wichtige Rolle spielen.

### Pathogenese der NAFL

Übersteigt die Fettzufuhr- oder Synthesen den Fettabbau- oder Abtransport, speichert die Leber vermehrt Fett, vor allem Triglyze-

ride. Es entsteht eine Steatose, die in eine Steatosis hepatis übergehen kann. Fettsäuren, welche die Leber überschwemmen und als Triglyzeride gespeichert werden, können aus der Nahrung, dem Körperfettgewebe oder aus Glukose stammen.

### Insulinresistenz als Ursache einer NAFL

Bei Adipositas nimmt die Insulinsensitivität von Muskel- und Fettgewebe ab. Folge sind hohe Blutglukosekonzentrationen und ein Glukosemangel in den Zellen. Dieser „vorgetäuschte Energiemangel“ soll kompensiert werden. Im Fettgewebe werden daher Triglyzeride abgebaut. Freie Fettsäuren werden zur Energiegewinnung genutzt und auch für andere Organe, vor allem die Skelettmuskulatur, ins Blut freigesetzt. Es kommt zu einem hohen Einstrom freier Fettsäuren ins Blut, was wiederum die Insulinresistenz erhöht. Anders als das Fettgewebe und die Muskulatur, besitzt die Leber keinen insulinabhängigen GLUT-4-Transporter. Bei hohen Glukosekonzentrationen im Blut nimmt die

Leber Glukose auf. Die energetische Glukoseverwertung ist allerdings limitiert, denn es sind noch ausreichend freie Fettsäuren und Lipide vorhanden. In der Folge kommt es zur Lipogenese, der erneuten Fettsäure-Synthese aus Abbauprodukten der Glukose (Acetyl-CoA). Das Problem des Fettüberangebotes verschärft sich. Insulinresistenz mit daraus folgender Hyperinsulinämie löst einen Einstrom freier Fettsäuren ins Blut aus. Chronische Hyperinsulinämie vermindert zudem die Synthese von VLDL (Very Low Density Protein), wodurch immer weniger Triglyzeride aus den Hepatozyten abtransportiert werden können. Bei einem Überangebot freier Fettsäuren werden diese von den Hepatozyten aufgenommen und unter anderem als Triglyzeride gespeichert.

**Zusammengefasst kommt es zur gesteigerten Fettsäuresynthese und deren Speicherung in der Leber, gleichzeitig zum gehemmten Abtransport von Triglyzeriden aus der Leber und zur gesteigerten Fettsäureoxidation.**

## Abdominale Adipositas

Das stoffwechselaktive, viszerale Fettgewebe spielt in der Pathogenese der NAFL ebenfalls eine besondere Rolle. Das Fettgewebe sezerniert Adipokine, Fettgewebshormone, welche den Glukose- und Fettstoffwechsel und das Hungergefühl beeinflussen. Sie lösen Entzündungsprozesse und Fibrosierung der Leber aus und fördern periphere Insulinresistenz.

Eine Zunahme viszeralen Fettgewebes kann dazu führen, dass weniger antiinflammatorische Adipozytokine und mehr proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden.

## Pathogenese der NASH

In der Literatur wird die Pathogenese anhand sogenannter „second-hit-Mechanismen“ erläutert. Auf dem Boden der Parameter des metabolischen Syndroms entsteht die Fettleber als „first hit“.

Fett in der Leber macht diese anfällig für Endotoxine und beeinträchtigt ihre Regeneration. Die Bildung freier Sauerstoffradikale führt zu oxidativem Stress, als „second hit“. Reagieren die Radikale mit Lipidmembranen, kommt es zur Zellnekrose und zur



Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren.

## Typ-2-Diabetes als Ursache von NAFL und NASH

Die NAFL-Prävalenz ist bei Typ-2 deutlich höher als bei Typ-1-Diabetes. In der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP-Studie) war Typ-1-Diabetes nicht mit dem Auftreten einer Fettleber assoziiert. Demgegenüber konnte Typ-2-Diabetes als ein unabhängiger Risikofaktor für eine Fettleber ermittelt werden. Die Ergebnisse bestärken die These, dass die Fettleber eine den Diabetes mellitus Typ 2 prädisponierende Schädigung sei. Typ-1- und Nicht-Diabetiker haben ein ähnlich hohes Risiko, an einer NAFL zu erkranken und zeigen ein ähnliches Risikoprofil.

## Diagnostik

Die derzeit einzige Möglichkeit, eine NAFL und deren Folgekomplikationen sicher zu diagnostizieren, ist die Leberbiopsie. Diese wird auf Grund der Nebenwirkungen kontrovers diskutiert und eignet sich nicht als Standarddiagnostik. Die Transaminasen oder das sonografische Bild der Leber reichen nicht aus, um eine NAFL sicher zu diagnostizieren. Es sind neue, nicht-invasive, diagnostische Tests erforderlich.

## „Was war zuerst da – die Henne oder das Ei?“

Die Fettleber ist Studien zufolge nicht nur Effekt einer Insulinresistenz, sondern auch Risikofaktor für Typ-2-Diabetes. In der Literatur geht man davon aus, dass die Insulinresistenz die ursprüngliche Ursache der NAFL ist. Dies wird durch die positive Wirkung insulinresistenzvermindernder Medikamente auf den Leberfettgehalt unterstützt.

Eine andere Hypothese bezeichnet die Lipidakkumulation als ursprüngliches Ereignis, welches eine Insulinresistenz und schließlich Diabetes auslöst. Die Leberverfettung mit resultierender hepatischer Insulinresistenz soll demnach unabhängig von extrahepatischen Vorbedingungen sein. Letztlich ist nur der Zusammenhang zwischen NAFL und Insulinresistenz belegt, es gibt keine schlüssige Antwort auf die Frage nach Ursache und Effekt.

## Protein C kann Nierenschäden bei Diabetes stoppen

Rund 40 Prozent aller Diabetiker entwickeln nach mehr als 20-jähriger Krankheitsdauer schwere Nierenschäden, die mit der Zeit zum Nierenversagen führen. Wissenschaftler der Universitätskliniken Heidelberg und Magdeburg haben nun entdeckt, dass ein körpereigenes Protein im Tierversuch das Fortschreiten der Nierenerkrankung verlangsamt und sogar stoppt. Vorarbeiten einer Heidelberger Arbeitsgruppe hatten 2007 im Tierversuch gezeigt, dass bei Diabetes das so genannte Aktivierte Protein C (aPC) in den Nieren nicht ausreichend gebildet wird. Die Forscher entdeckten, dass bei Mäusen ohne Protein C die Nephropathie deutlich schneller voranschreitet als bei Mäusen mit Schutzprotein.

Der Grund: Protein C verhindert, dass in den Nierenzellen ein Eiweiß namens p66shc gebildet wird, das bei erhöhtem Blutzuckerspiegel aktiv ist und bei der Entstehung von schädlichen Sauerstoff-Radikalen eine Schlüsselrolle spielt. Dazu setzt aPC eine Reaktionskette in Gang und sorgt dafür, dass der genetische Bauplan für p66shc in der Erbinformation unzugänglich verpackt und damit blockiert wird. Dass bei Diabetikern weniger aPC entsteht als bei Gesunden, liegt vermutlich an den bei Diabetes häufig auftretenden Gefäßschäden: Sie schwächen das Signal zur aPC-Bildung.

Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc. Bock, Shahzad et al: PNAS 2012 doi: 10.1073/pnas.1218667110 <http://www.pnas.org/content/early/2012/12/19/1218667110.abstract>

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg und Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg



## Therapeutische Ansätze

Da die Pathogenese von NAFL und NASH noch nicht ausreichend erforscht ist, steht auch die Entwicklung von Therapiekonzepten noch am Anfang.

### Spezifische Ernährung und Lebensstilmodifikation

Zu einer optimalen Zusammensetzung der Nahrung bei NAFL und NASH gibt es bisher keine kontrollierten Studien. Lipidmanagement, in erster Linie durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten, ist ein wichtiger Therapieansatz. Die Schlüsselstrategie um Serum LDL- und Cholesterinspiegel zu senken, ist die reduzierte Zufuhr gesättigter Fettsäuren, Transfettsäuren und des Nahrungscholesterins, sowie Kalorienreduktion zur Förderung der Gewichtsabnahme.

Um die metabolisch verursachten Probleme der NAFL und des Diabetes Typ 2 anzugehen, müssen Patienten in erster Linie ihren Lebensstil ändern und Gewicht reduzieren. Bei übergewichtigen Probanden konnten nach sechswöchiger Kalorienrestriktion der Fettgehalt, die Aufnahme freie Fettsäuren, die Glukoseproduktion und die Insulinresistenz der Leber reduziert werden. Auch scheint eine Steigerung der körperlichen Aktivität, unabhängig von der Gewichtsreduktion, die Transaminasenwerte und eine Steatose nachweislich reduzieren zu können.

### Bariatrische Chirurgie

Bariatrisch-chirurgische Verfahren führen Patienten mit Adipositas per magna zu einer effektiven Gewichtsreduktion. Nach dem Magen-Bypass wurde allerdings teilweise eine Zunahme der Steatose und der Leberentzündung beobachtet.

Auch bei einer sehr schnellen und extremen Gewichtsabnahme auf konservative

Weise konnte vereinzelt eine Zunahme von Verfettung und Entzündung der Leber gesehen werden.

Zum Magenband gibt es Studien, die einen Rückgang der Insulinresistenz und der NASH belegen. Nach bariatrisch-chirurgischen Eingriffen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen kohlenhydratreicher Kost und entzündlicher Aktivität der Leber nachgewiesen werden. Ein inverser Zusammenhang ergab sich zwischen dem Fettgehalt der Ernährung und dem Steatose-Ausmaß. Das deutet darauf hin, dass in der Therapie der Fettleber bei Diabetes eine fettreduzierte Ernährung eher in Frage kommt als eine kohlenhydratreiche.

### Insulintherapie

Mögliche Mechanismen, die zu einer Erhöhung des Leberfettgehalts mit steigender Insulindosis führen könnten sind:

- die insulin-vermittelte Hemmung der Lipolyse und der Lipidoxidation
- die insulin-stimulierte intrazelluläre Triglyzerid-Synthese und/oder
- eine erhöhte Aufnahme zirkulierender freier Fettsäuren

Studien, bei denen sehr hohe Insulindosen eingesetzt wurden, zeigten eine Erhöhung des Leberfettgehalts, und zwar abhängig von Dosis und Dauer der Insulingabe. Es ist zu vermuten, dass hierdurch die hepatische Glukoseproduktion vollständig unterdrückt wird. Demgegenüber wurde an anderer Stelle beobachtet, dass es bei einer niedrigen, physiologischen Insulinrate nicht zur Lipidakkumulation der Leber kam. Hier konnte sogar eine Minderung des Leberfettgehaltes beobachtet werden. Die hepatische Insulinsensitivität, gemessen an der insulinvermittelten Unterdrückung der Glukose-synthese, wurde deutlich erhöht.

### Medikamentöse Behandlung

Für die NAFL und NASH hat sich bislang keine medikamentöse Therapie etabliert. Es sind viele kleinere Pilotstudien zur Wirkung verschiedener Medikamente durchgeführt wurden, es mangelt aber an größeren placebokontrollierten Studien.

Vitamin E als Therapieoption bei Nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen war Gegenstand einiger Studien, zeigte aber keinen wesentlichen Effekt.

Zytoprotektive Substanzen, wie Ursodeoxycholsäure (UDCA), gelten als vielver-

sprechender Therapieansatz. Bislang liegen nur kleine Pilotstudien mit zwei Dutzend Patienten vor, die eine positive Wirkung von Pentoxifyllin nachweisen konnten.

### Lipidsenker

Fibrate und Statine zeigten bei Patienten mit NAFL und Dislipidämien positive Effekte. Es wird angenommen, dass die Reduktion des Serumcholesterins, sowie ein antioxidativer Effekt der Statine zu den positiven Effekten führen.

### Antidiabetika

Metformin wirkt sich positiv auf den Glukose- und den Fettstoffwechsel aus. Glitazone setzen ebenfalls nachweislich die Insulinresistenz herab. Eine allgemeine Therapieempfehlung für Metformin oder Glitazone gibt es noch nicht, da es an placebokontrollierten Studien mit größeren Studienkollektiven mangelt.

### Lebertransplantation

Lebertransplantation ist die letztmögliche Therapie einer fortgeschrittenen Zirrhose, bei der eine Regeneration der Leber nicht mehr möglich ist. Es besteht ein hohes Risiko, dass Patienten mit einer Transplantatleber erneut Steatose oder gar eine NASH entwickeln.

## Fazit

NAFL und NASH sind auf Grund der schwierigen Diagnostik unterdiagnostizierte Hepatopathien. Zugleich gibt es bislang keine etablierte medikamentöse Behandlung.

Die fortschreitenden Epidemie von sowohl Adipositas als auch Typ-2-Diabetes und der enge Zusammenhang mit NAFL und NASH machen es jedoch erforderlich, die Forschungen zum pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Fettleber und Diabetes mellitus Typ 2 zu intensivieren, um neue wirksame Therapieansätze etablieren zu können und um die Frage nach Ursache und Effekt beantworten zu können.

Anschrift der Verfasser:

**Cand. Oecotr. Laura Bolte**

**Dr. med. Winfried Keuthage**

Diabetologische Schwerpunktpraxis

48153 Münster

[kontakt@diabetes-praxis-muenster.de](mailto:kontakt@diabetes-praxis-muenster.de)