

Fettleber ist nicht gleich Fettleber

Heterogenität in der Pathogenese von MASLD

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) ist heterogener als gedacht. Eine neue Übersichtsarbeit stellt die drei metabolischen Subtypen mit unterschiedlichen Ursachen und Behandlungsansätzen vor und ebnet den Weg zu individualisierten Therapien und einer präziseren Risikovorhersage.

Ungewöhnlich ist der Trend, dass Fettlebererkrankungen zunehmen. Fast 40 % der Erwachsenen und bis zu 10 % der Kinder leiden an einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (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 charakterisiert

Neue Erkenntnisse zur MASLD fasste nun eine Übersichtsarbeit, die in *The Lancet Diabetes & Endocrinology* erschienen ist, zusammen [1]. Darin beschreibt das Autorenkollektiv um Prof. Norbert Stefan von der Stiftung Diabetes I Herz I Gefäße (DHG), der an der Universität Tübingen, am Helmholtz Zentrum München und am Deutschen Zentrum für Diabetesforschung forscht, ein heterogenes Spektrum von Ursachen in der Entstehung der MASLD. Durch

Untersuchung von Serum-Metabolom bei 1.154 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:

- A: MASLD mit Dominanz einer hepatischen genetischen Komponente.
- B: MASLD mit Dominanz einer metabolischen Komponente im Zusammenhang mit hepatischer De-novo-Lipogenese (Neuentstehung von Lipiden).
- C: MASLD mit Dominanz einer metabolischen Komponente im Zusammenhang mit einer Dysfunktion des Fettgewebes.

Keine identische kardiometabolische Anfälligkeit

„Das Wissen zur Heterogenität in der Pathogenese von MASLD ist ein wichtiger Schritt in Richtung Präzisionsmedizin“, resümierte Erstautor Stefan im Gespräch über die Erkenntnisse des Übersichtsartikels. Für die künftige Risikovorhersage und Behandlung, insbesondere im Kontext kardiometabolischer Ursachen und Folgen der MASLD, können die Erkenntnisse laut dem Endokri-

nologen von großem Nutzen sein. 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, Very Low Density Lipoprotein (VLDL), 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 HbA_{1c}-Wert“, so der Endokrinologe. 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.

Potenzial für bessere Risikovorhersage und Therapie

Abb. 1 gibt einen Überblick der wichtigsten metabolischen Behandlungsansätze für Menschen mit Fettleibigkeit sowie Normalgewicht und MASLD. Inwiefern allerdings Patientinnen und Patienten auf neue MASLD-Therapeutika ansprechen, müsse noch weiter untersucht werden, betonte 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

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht ein Anzeigebanner.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht ein Anzeigebanner.

Advertisement placeholder

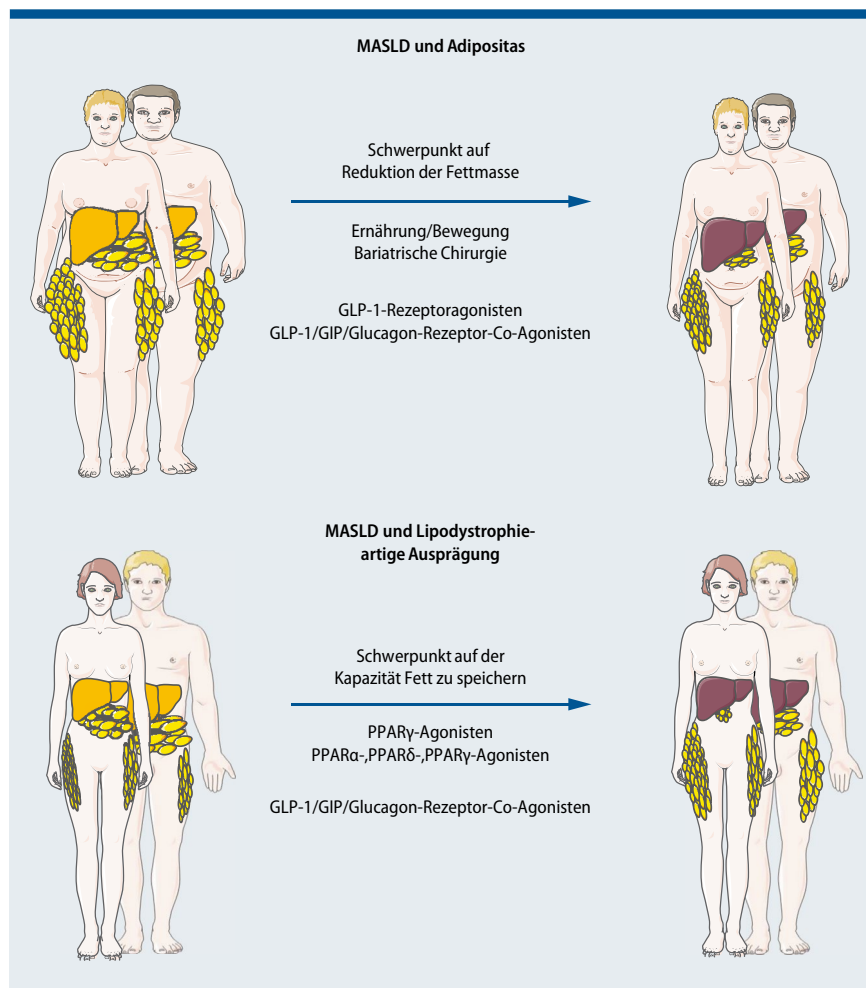
Hier steht eine Anzeige.

Hier steht ein Anzeigebanner.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht ein Anzeigebanner.



© Prof. Norbert Stefan, DHG

Abb. 1: Wichtigste metabolische Behandlungsansätze für Menschen mit Fettleibigkeit sowie Normalgewicht und einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD)

GLP = Glucose-abhängiges insulinotropes Polypeptid; GLP = Glucagon-ähnliches Peptid;

PPAR = Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor

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 zugrunde liegenden Mechanismen die Chance, dass Therapien erleichtert werden, die genau auf diese Mechanismen ausgerichtet sind“, betonte Stefan.

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.

Katrin Hertrampf, Pressestelle Stiftung DHG

Basierend auf: Stefan N et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00318-8)