

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung: Eine Systemerkrankung

A.-S. Leven¹; Ch. Fingas²; A. Canbay¹

¹Dept. of Gastroenterology, Hepatology and Infectiology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany;

²Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

Schlüsselwörter

NAFLD, NASH, metabolisches Syndrom, Adipositas, chronische Nephropathie, KHK, kolorektales Karzinom

Zusammenfassung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die führende Lebererkrankung in der westlichen Welt und zeitgleich zentraler Bestandteil des metabolischen Syndroms. Ihr Spektrum reicht von der simplen Steatose über die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) und führt nicht selten in eine Fibrose mit anschließender Leberzirrhose, welche im hepatozellulären Karzinom enden kann. Dieser Progress verdeutlicht, dass die NAFLD nicht wie lange Zeit angenommen als „benigne“ oder triviale Begleiterscheinung verkannt werden darf. Im Gegenteil, die NAFLD zeigt sich als eigenständiger Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-erkrankungen, chronischer Nephropathie und extrahepatischer Karzinome. Aufgrund dieser Zusammenhänge bedürfen NAFLD-Patienten umfassender Screeninguntersuchungen, um etwaige Entwicklungen frühzeitig zu detektieren.

Keywords

NAFLD, NASH, metabolic syndrome, obesity, chronic nephropathy, cardiovascular disease, extrahepatic malignancies

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the leading liver disease within the Western population and it is strongly associated with obesity and the metabolic syndrome. The pathological spectrum of NAFLD comprises simple hepatic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) as well as liver fibrosis with consecutive development of liver cirrhosis leading to hepatocellular carcinoma (HCC; tumors with poor clinical outcome and limited therapeutic options that also can develop in non-cirrhotic livers). Thus, NAFLD can not longer be considered a benign accompanying symptom, but rather an independent risk factor for type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, chronic nephropathy, and extrahepatic malignancies. Given the increasingly acknowledged pathological relevance in combination with prevalence rates that reach epidemic proportions worldwide, a more thorough diagnostic evaluation of patients suffering from NAFLD is highly desirable to prevent numerous subsequent diseases.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. A. Canbay
Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/67 13 100, Fax 0391/67 13 105
E-Mail: ali.canbay@med.ovgu.de

Clinical presentation and long-term consequences of non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD)

Adipositas 2017; 11: 4–8

In der heutigen Zeit gehört die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zu den meist verbreiteten Lebererkrankungen, speziell in der westlichen Bevölkerung. Aktuelle Daten weisen daraufhin, dass die NAFLD und damit auch das HCC-Risiko in den sogenannten Schwellenländern deutlich zunimmt (1). Die NAFLD ist gekennzeichnet durch eine pathologische Lipidakkumulation in den Hepatozyten unter Ausschluss anderer Ursachen wie Alkoholabusus, viraler Hepatitiden und hereditärer Erkrankungen (2). Sie besitzt ein breites Spektrum, welches sich von simpler Steatose über die chronisch-progressive Form, die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) mit Steatose, Inflammation und Ballonierung der Hepatozyten und Leberzirrhose erstreckt und stets mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert ist (3, 4).

Die aktuelle Prävalenz der NAFLD liegt laut neuester epidemiologischer Studienlage bei 25 % weltweit, das heißt, rund ein Viertel der Weltbevölkerung ist betroffen. Unter der Berücksichtigung, dass die NAFLD oft mit einer Vielzahl von Folge- und Begleiterkrankungen vergesellschaftet ist, leiden etwa 70 % der NAFLD Patienten an einer Dyslipidämie, etwa 50 % an extrem krankhafter Fettleibigkeit (Adipositas), etwa 42 % der NAFLD-Patienten an einem metabolischen Syndrom und etwa 22 % an Diabetes mellitus Typ 2 (5). Häufig wird die NAFLD als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen (6).

Als Hauptursache für das metabolische Syndrom wird ein erhöhter Nahrungskonsum gepaart mit einer verminderten körperlichen Aktivität, wie es dem heutigen westlichen Lebensstil entspricht, angesehen. Die daraus resultierende Hyperali-

mentation ist häufig der Ursprung einer Adipositas, die häufig mit einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes einhergeht. Es kommt entweder zu einer hypertrophischen und hyperplastischen Zunahme, wobei vor allem die Hypertrophie der Fettzellen mit einer metabolischen Dysregulation assoziiert ist (7–9).

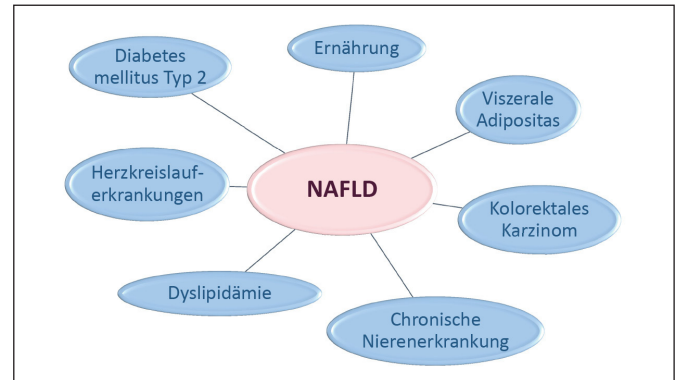
Durch seine Funktion als endokrines Organ, nimmt das viszerale Fettgewebe eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Entwicklung einer Vielzahl von gängigen, therapiebedürftigen Erkrankungen und Todesursachen in der heutigen Gesellschaft ein. Dazu zählen die Entwicklung von Herz-Kreislauf-erkrankungen, Hepato- und Nephropathien, endokrinologischen Erkrankungen und nicht zuletzt die Entstehung von malignen Tumoren. Interessant ist, dass sowohl die einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms an sich wie auch ihre Kombination, ein erhebliches gesundheitliches Risiko für das Individuum darstellen. Daraus erschließt sich, dass die NAFLD zeitgleich Folge wie Ursache für die Entstehung gewisser Risiken und Folge- bzw. Begleiterkrankungen sein kann. Lange Zeit wurde eine einfache Steatose der Leber als „benigne“ angesehen, doch dies ist nach neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht mehr haltbar. Eine verfettete Leber ist sensibler gegenüber Hepatitisviren und Giftstoffen wie zum Beispiel Medikamenten oder Alkohol und beherbergt ein erhöhtes metabolisches Risiko für diese Patienten (10, 11). Im Folgenden wird intensiver auf die Zusammenhänge zwischen NAFLD und viszeralem Fettgewebe sowie die Begleit- und Folgeerkrankungen eingegangen. Es soll illustriert werden, wieso die NAFLD unabhängig vom metabolischen Syndrom als eine Systemerkrankung und als ein eigenständiger Risikofaktor angesehen werden kann (► Abbildung 1).

NAFLD und Adipositas

Sowohl die Leber als auch das Fettgewebe sind hormonaktive Organe und entsenden eine Vielzahl von Botenstoffen, sogenannte Hepatokine (Botenstoffe aus der Leber) respektive Adipokine (Fettgewebshormone). Zu den bekanntesten Signalmolekülen

Abb. 1

Die NAFLD als eigenständiger Risikofaktor. Ein Überblick über ihre Folge- sowie Begleiterkrankungen.



zählen Adiponektin, Leptin, FGF21 (fibroblast growth factor 21), TNF- α (tumor necrosis factor) und Resistin. Adiponektin ist ein von Adipozyten synthetisiertes Hormon, welches am Muskel und in der Leber zu einer vermehrten Insulinsensitivität führt und zeitgleich dessen Sekretion fördert. Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass sie die Adiponektinspiegel konträr zur Fettgewebsmasse eines Individuums verhalten. So besitzen schlanke Menschen meist einen ausreichenden Adiponektinspiegel, wohingegen bei adipösen Menschen die Produktion von Adiponektin eingeschränkt ist. Dies liegt wahrscheinlich an den hypertrophierten Adipozyten und führt zu den unerwünschten Stoffwechselwirkungen wie vermehrte Insulinresistenz.

Leptin wird ebenfalls, jedoch im Gegensatz zu Adiponektin proportional zur Fettgewebsmasse von Adipozyten synthetisiert (12). Im Hypothalamus soll es volle Fettspeicher und somit Sättigung signalisieren (13). Weiterhin inhibiert Leptin im Pankreas die Insulinsekretion, welches zu einer Reduktion des Arteriosklerosierisikos führt. Da es im Rahmen hypertropher Adipozyten zu einer massiven und kontinuierlichen Leptinproduktion kommt, ist eine Leptinresistenz ähnlich wie die Insulinresistenz durch das Überangebot die Folge (14).

Auch Resistin wird von Fettzellen proportional zur Fettmasse synthetisiert. Bei Normalgewichtigen führt es zu einem vermehrten Blutfluss zum Pankreas, bei adipösen Patienten fördert es jedoch die Insulinresistenz und Glukoseintoleranz (15, 16). Von Hepatozyten wird das o.g. FGF21 synthetisiert und führt im normalgewichtigen Metabolismus zu einer Glukoseauf-

nahme, Fettsäureoxidation und Gluconeogenese in der Leber. Darüber hinaus stimuliert es die Adiponektinausschüttung der Adipozyten und verbessert vermutlich die Viabilität der β -Zellen im Pankreas (13, 17, 18). Wie bei Leptin geht man auch hier im Rahmen der Adipositas und der damit verbundenen erhöhten Serumkonzentration von einer Resistenzbildung aus (13).

Weitere Botenstoffe, die in erhöhtem Ausmaß bei Zunahme der Fettgewebsmasse produziert werden sind TNF- α , Interleukin (IL)-6 und Ghrelin. TNF-alpha ist ein pro-inflammatorischer, pleiotroper Faktor, der sowohl zum Zelltod als auch zum Zellerleben führen kann (19, 20). Ghrelin vermittelt seinerseits das Hungergefühl, wird bei Schlafmangel vermehrt ausgeschüttet und hat antidepressive Wirkungen (21). Neben diesen Prozessen sezernieren hypertrophe Adipozyten aufgrund einer vermehrten Lipolyse Fettsäuren ins Blut, obwohl dieses ohnehin mit Lipidkomponenten übersättigt ist (22). Die Folge dieser Hyperlipidämie sind direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, im speziellen mit Arteriosklerose verbunden. Sowohl die Hyper-/Dyslipidämie als auch die stetige Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine unter reduziertem Vorkommen von anti-inflammatorischen Faktoren, führt im menschlichen Körper zum Zustand einer chronischen Entzündungssituation, die wahrscheinlich maßgeblich an der Pathogenese einer NAFLD beteiligt ist.

Bislang ist der genaue Mechanismus für die Entstehung oder den Progress einer NAFLD nicht geklärt. Verschiedene Modelle wie die „Two-Hit“- oder „Multiple Parallel Hits“-Theorie werden diskutiert, letztere scheint aufgrund der aktuellen Daten-

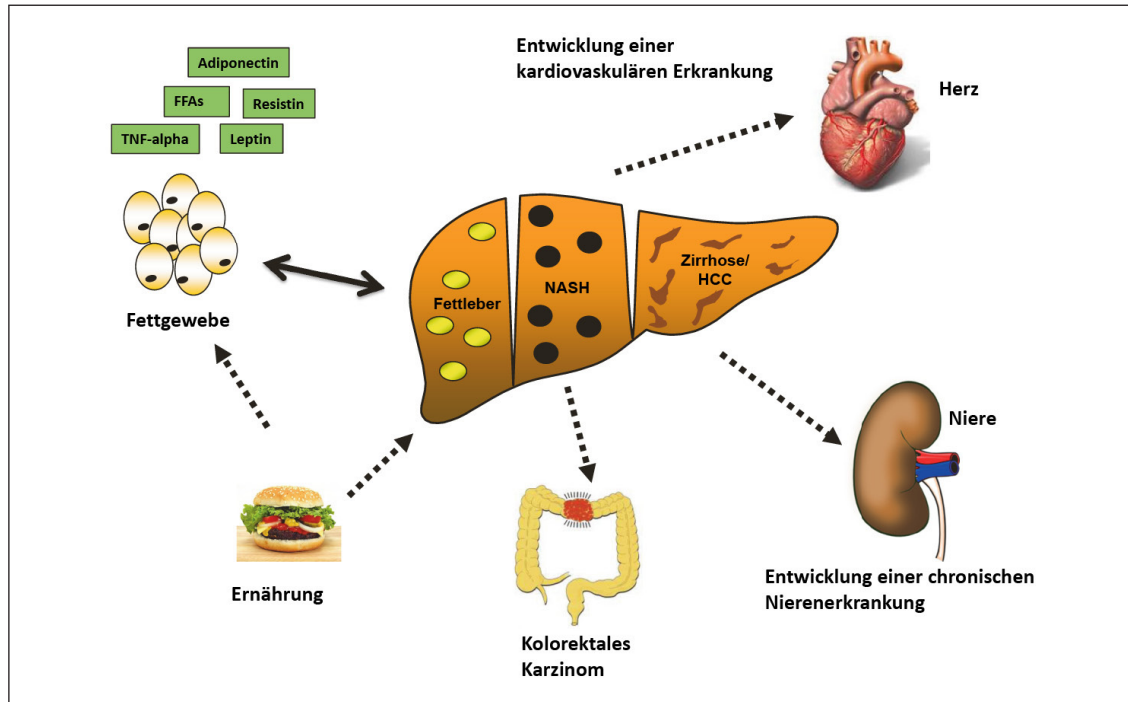


Abb. 2

Das Zusammenspiel zwischen dem viszeralen Fettgewebe und der Leber im Progress der NAFLD und ihrer Folge- und Begleiterkrankungen.

lage und Komplexität der Pathogenese wahrscheinlicher (23–26). Bekannt ist, dass im Rahmen chronischer Schädigung der Hepatozyten und einem damit verbundenen vermehrten Zelltod es zu einer vermehrten Aktivierung von hepatischen Sternzellen kommt. Diese stimulieren fibrotische Prozesse, die letztendlich zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen können.

Die Konsequenzen einer langjährigen Leberverfettung können ähnlich sein (27, 28). Allerdings wird davon ausgegangen, dass die metabolischen Veränderungen in der Leber viel problematischer anzusehen sind. Durch die Verschiebung der mitochondrialen Oxidation der Fettsäuren zur zytoplasmatischen Oxidation, kommt es zu einem massiven oxidativen Stress, auch Lipotoxizität, der Zellen (23–30), gepaart mit einer Beeinflussung der Transkriptionsfaktoren für Proteine des Glukose- und Fettstoffwechsels durch die Fettsäuren (4, 31). Diese Veränderungen betreffen letztendlich nicht nur die Leber, sondern den gesamten Organismus und Stoffwechsel und lassen deutlich werden, wieso eine simple Steatose nicht als benigne verkannt werden darf (► Abbildung 2).

NAFLD, Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Sowohl die Insulinresistenz als auch deren aggravierte Form, der Diabetes mellitus Typ 2, spielen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und im Progress des metabolischen Syndroms wie auch der NAFLD und weiteren Folge- sowie Begleiterkrankungen. Dabei ist eine kurzzeitige Erhöhung der Insulinspiegel im Blut unbedenklich, jedoch führen langfristig erhöhte bis extrem erhöhte Insulinspiegel zu einer vermehrten Expression an Insulinrezeptoren. Dies resultiert in einer nicht mehr ausreichenden physiologischen Reaktion der Zellen auf Insulin. Als Reaktion der Leber kommt es zu einer Verminderung der eigenen Glykogenspeicher mit einer vermehrten Abgabe von Glukose ins Blut (32).

Ein Teufelskreis beginnt, der bei längerem Bestehen in einer Insulinresistenz oder einem Diabetes mellitus Typ 2 endet. Als Ursache wird ein vermehrter Zelltod der β -Zellen des Pankreas vermutet, welcher schließlich aufgrund der permanenten Belastung in einer Insulinunterproduktion mündet (33, 34). Dies beeinflusst wiederum die Signalgebung in den Adipozyten. Es kommt zu einer gesteigerten Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen, was Auswirkungen auf die NAFLD hat.

Allerdings ist zu erwähnen, dass vermutlich auch eine NAFLD zu Insulinresistenz führen kann. Die Diskussion, was zuerst da war, NAFLD oder Insulinresistenz ist bis dato nicht abschließend geklärt (35, 36). Fakt ist jedoch, dass jede Änderung im metabolischen Ablauf Auswirkungen auf den Organismus hat. Die Insulinresistenz wird daher häufig als Link zwischen den einzelnen Organpathologien und der Adipositas angesehen.

NAFLD und Herz-Kreislaufkrankungen

Die koronare Herzkrankheit (KHK) wie auch der Myokardinfarkt sind mit 17,5 Millionen Todesfällen pro Jahr, die führenden Todesursachen in der heutigen Weltbevölkerung (37). Sowohl NAFLD als auch das metabolische Syndrom fungieren hierbei als eigenständige Risikofaktoren eine KHK zu entwickeln, welche das größte Mortalitätsrisiko in diesen Patientenkollektiven mit sich bringt (38). In einer aktuellen Studie von Kälsch et al. zeigt sich, dass NAFLD-Patienten, diagnostiziert via Ultraschall, ein erhöhtes Risiko haben, ein metabolisches Syndrom oder eine KHK zu entwickeln. Dabei war es unerheblich, ob

die Patienten von einer simplen Steatose oder einer NASH betroffen waren. Im Gegenteil, es wird postuliert, dass eine Steatose nicht als „benigne“ angesehen werden darf, sondern vielmehr als ein erstes Ereignis/Frühzeichen für die Entwicklung und Progression eines metabolischen Syndroms sowie seiner Begleit- und Folgeerkrankungen (54). Zu denselben Ergebnissen ist eine Analyse der Framingham Heart Study im Jahr 2015 gekommen. Auch hier konnte eine Assoziation zwischen NAFLD/Leberverfettung und KHK beobachtet werden, unabhängig von anderen metabolischen Risikofaktoren (39). Weitere Studien kamen zu der Vermutung, dass arterielle Steifigkeit – ein Indiz für Atherosklerose – und NAFLD miteinander in Assoziation stehen (40–43).

Welche bedeutende Rolle die Leber in der Entwicklung der KHK spielt, sieht man bei der LAL-D (lysosomale saure Lipase-Mangel). Hierbei kommt es aufgrund eines genetischen Enzymdefekts zu einem Anstieg an LDL und damit assoziierten Abfall von HDL. Bereits im Kindesalter entwickeln die Patienten eine massive Steatosis, die sich in der Leber und auch an den Koronargefäßen manifestiert und schnell zum Tode führt (44).

Die aktuelle Arbeit von Baars et al. zeigt einen Zusammenhang zwischen den Serum-Transaminasen (ALT, AST) und dem Schweregrad der Stenose bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf. Diese Studie unterstützt nicht nur die Vermutung, dass es eine Assoziation zwischen NAFLD und KHK gibt, sondern würde auch die Option unterbreiten, die im Standardlabor bestimmten Leberenzyme als diagnostisches Mittel einzusetzen. Sie könnten als Indikator für den Schweregrad einer Stenose während eines akuten Myokardinfarkts genutzt werden, mit dem Ziel der Identifikation von Risikopatienten und der Indikation einer sofortigen Herzkatheteruntersuchung unter Berücksichtigung weiterer Faktoren (45).

NAFLD und chronische Nephropathie

Die chronische Nephropathie (CKD) zählt ebenso wie die NAFLD zu den führenden

Gesundheitspathologien der heutigen Bevölkerung mit einer geschätzten Prävalenz von 11% in der westlichen Welt (46). Die möglichen Risikofaktoren sind ähnlich zu denen der NAFLD und denen des metabolischen Syndroms wie bereits oben erwähnt. In den letzten Jahren wurden aber immer mehr Studien publiziert, welche die NAFLD als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD einschätzen. Dies spiegelt sich auch in der erhöhten Prävalenz von CKD in NAFLD-Patienten wieder. Knapp ein Viertel bis etwa die Hälfte aller NAFLD-Patienten haben eine CKD im Vergleich zu nicht-NAFLD-Patienten (47, 48). Musso et al. analysierte 33 Studien hinsichtlich NAFLD und CKD mit dem Ergebnis, dass die NAFLD mit einer vermehrten Prävalenz und Inzidenz von CKD assoziiert ist. Darüber hinaus wurde in einigen Studien beobachtet, dass mit dem Schweregrad der NAFLD auch das Risiko und die Schwere der Ausprägung der CKD proportional anstiegen. Dies verhielt sich unabhängig davon, ob weitere der o.g. Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus existent waren (49). Interessant ist, dass dieses Phänomen bereits bei Kindern, die unter einer NAFLD leiden beobachtet wird. Eine aktuelle Studie von Pacifico et al. beobachtete, dass Kinder mit NAFLD mit einem höheren Risiko, eine CKD zu entwickeln, assoziiert sind, als Kinder ohne NAFLD (50).

Zusammengefasst lassen diese Ergebnisse Zusammenhänge vermuten, die dafür sprechen, dass die NAFLD mit einem erhöhten CKD-Risiko vergesellschaftet ist. Dies ist wiederum entscheidend hinsichtlich der klinischen Betreuung dieser Patienten. Sowohl in der Anamnese, in der Diagnostik als auch im weiteren Therapieverlauf solcher Patienten sollte auf die Anzeichen einer CKD geachtet werden.

NAFLD und extrahepatische Tumore

Als wohl bekannt gilt es, dass die NAFLD mit einem erhöhten Risiko für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) einhergeht. Dabei ist es irrelevant, ob bereits eine Leberzirrhose vorliegt oder sich das HCC in deren Abwesenheit entwickelt, wie eine Ar-

beit von Ertle et al. zeigen konnte (3). Aber auch das Risiko für die Entwicklung extrahepatischer Malignome, insbesondere kolorektaler Karzinom (CRC), ist erhöht. Armstrong et al. analysierte hinsichtlich dieser Fragestellung mehrere Studien und illustrierte im Jahr 2014 einen ersten Überblick, wobei nicht abschließend geklärt werden konnte, ob das Risiko oder die Prävalenz unter NAFLD-Patienten höher ist als unter nicht-NAFLD-Patienten (51).

Zu diesem Ergebnis kamen auch neuere Publikationen, die aber allesamt einen Zusammenhang postulierten. Es gilt, dass vor allem die Insulinresistenz selbst und das metabolische Syndrom gemeinsame Risikofaktoren darstellen. Jedoch braucht es weitere Studien in multiplen NAFLD-Patienten-Kollektiven, um die genauen Risikofaktoren zu analysieren und zu detektieren, denn diese sind Voraussetzung, um suffiziente Screeningmethoden zu etablieren (52, 53).

Literatur

1. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbasv A, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol* 2016; 15(5): 662–672.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1592–1609.
3. Ertle J, Dechêne A, Sowa J-P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer J Int Cancer* 2011; 128(10): 2436–2443.
4. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 56(4): 952–964.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatol* 2016; 64(1): 73–84.
6. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(10): 721–728.
7. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Lujan J, Tebar FJ, Zamora S. Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans. *Int J Obes* 2006; 30(6): 899–905.
8. Jernäs M, Palming J, Sjöholm K, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2006; 20(9): 1540–1542.

9. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1023–1033.
10. Canbay A, Chen S-Y, Gieseler RK, et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure. *Hepatogastroenterol* 2005; 52(65): 1516–1520.
11. Kälchs J, Keskin H, Schütte A, et al. Patients with ultrasound diagnosis of hepatic steatosis are at high metabolic risk. *Z Gastroenterol* 2016; 54(12): 1312–1319.
12. Wree A, Schlattjan M, Bechmann LP, et al. Adipocyte cell size, free fatty acids and apolipoproteins are associated with non-alcoholic liver injury progression in severely obese patients. *Metabolism* 2014; 63(12): 1542–1552.
13. Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. *Mamm Genome* 2014; 25(9–10): 442–454.
14. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1): 24–34.
15. Nakata M, Okada T, Ozawa K, Yada T. Resistin induces insulin resistance in pancreatic islets to impair glucose-induced insulin release. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(4): 1046–1051.
16. Danielsson T, Fredriksson L, Jansson L, et al. Resistin increases islet blood flow and decreases subcutaneous adipose tissue blood flow in anaesthetized rats. *Acta Physiol* 2009; 195(2): 283–288.
17. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the anti-diabetic actions of thiazolidinediones. *Cell* 2012; 148(3): 556–567.
18. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab* 2013; 17(5): 790–797.
19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860–867.
20. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol* 2013; 218(3): R25–36.
21. Sato T, Ida T, Nakamura Y, et al. Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8(5): e405–413.
22. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(9): 398–403.
23. Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a matter of fat. *Cell Metab* 2009; 10(1): 9–12.
24. Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(3): 299–310.
25. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012; 143(5): 1158–1172.
26. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52(5): 1836–1846.
27. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39(2): 273–278.
28. Canbay A, Taimr P, Torok N, et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 2003; 83(5): 655–663.
29. Begrich K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6(1): 1–28.
30. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl): S186–90.
31. Shao W, Espenshade PJ. Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab* 2012; 16(4): 414–419.
32. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42(5): 987–1000.
33. Montane J, Cadavez L, Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2014; 7: 25–34.
34. Quan W, Jo E-K, Lee M-S. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 (Suppl 3): 141–151.
35. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2010; 42(5): 320–330.
36. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(4): 637–653.
37. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [zitiert 4. Dezember 2016]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
38. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes* 2012; 2012: 483135.
39. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatology* 2015; 63(2): 470–476.
40. Kim NH, Park J, Kim SH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014; 100(12): 938–943.
41. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, et al. Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Press Monit* 2010; 15(3): 139–145.
42. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 490–493.
43. Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; 23(11): 1183–1189.
44. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. (Eds) *GeneReviews*(*) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 29. September 2015]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>
45. Baars T, Neumann U, Jinawy M, et al. In Acute Myocardial Infarction Liver Parameters Are Associated With Stenosis Diameter. *Medicine* 2016; 95(6): e2807.
46. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, et al. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 46–56.
47. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2166–2171.
48. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51(3): 444–450.
49. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(7): e1001680.
50. Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, et al. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Renal Function in Children with Overweight/Obesity. *Int J Mol Sci* 2016; 17(8).
51. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59(3): 1174–1197.
52. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5).
53. Mikolasevic I, Orlic L, Stimac D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer. *Postgrad Med J* 2016.
54. Kälchs J, Keskin H, Schütte A, et al. Patients with ultrasound diagnosis of hepatic steatosis are at high metabolic risk. *Z Gastroenterol* 2016; 54(12): 1312–1319.

Jetzt Fortbildungspunkte sammeln!

Die Fragen zu diesem CME-Artikel von Canbay et al. finden Sie online unter: cme.schattauer.de Teilnahmeschluss: 24.2.2018

