
Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung der Prävalenz der metabolisch assoziierten hepatischen Steatose in
Abhängigkeit von Alter und Risikofaktoren einer bevölkerungsbasierten Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Hanna Willig
aus Aschaffenburg

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

Tag der Promotion: 11.05.2026

Nutzungsrechte: Urheberrechtsschutz (InC-1.0)

Widmung

Meinen Großeltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2	Literaturdiskussion.....	5
2.1	Anatomie und Funktion der Leber	5
2.2	MASLD – Definition und Terminologie	6
2.2.1	Definition und Klassifikation.....	6
2.2.2	Epidemiologie.....	10
2.2.2.1	Morbidität	10
2.2.2.2	Mortalität	14
2.2.2.3	Trends und Prognosen.....	14
2.2.2.4	Limitationen der epidemiologischen Datenlage	15
2.2.3	Ätiologie	16
2.2.4	Klinik und Diagnostische Kriterien	18
2.2.5	Diagnostik	20
2.2.5.1	Anamnese und klinische Untersuchung.....	21
2.2.5.2	Laborchemische Diagnostik	22
2.2.5.3	Nicht-invasive Scores und Biomarker	26
2.2.5.4	Bildgebende Verfahren.....	35
2.2.5.5	Invasive Diagnostik	40
2.2.6	Pathogenese	42
2.2.7	Progression.....	46
2.2.8	Therapieansätze	49
2.2.8.1	Lebensstilmodifikation	50
2.2.8.2	Pharmakotherapie	51
2.2.9	Prävention	58
2.2.10	Folgeerkrankungen und Prognose	60
2.3	Metabolische Risikofaktoren	65
2.3.1	Arterielle Hypertonie.....	66
2.3.2	Typ II Diabetes Mellitus	68
2.3.3	Dyslipidämie.....	69
2.3.4	Adipositas	72
3	Material und Methoden	74
3.1	Studiendesign und Ablauf	74
3.2	Studienkollektiv.....	74
3.2.1	Rekrutierungsprozess	75
3.2.2	Einschlusskriterien	76
3.2.3	Ausschlusskriterien	76
3.3	Durchführung	76

3.3.1	Anamnese	78
3.3.2	Körperliche Untersuchung	78
3.3.3	Labordiagnostik	78
3.3.4	Ultraschallbasierte Elastographie	79
3.3.5	Statistische Analyse	80
4	Ergebnisse	85
4.1.1	Probandencharakteristika	85
4.1.2	Prävalenzen und Einflussfaktoren	87
4.1.3	ROC-Analysen und diagnostische Trennschärfe	93
4.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	95
5	Diskussion	97
6	Zusammenfassung	106
7	Literaturverzeichnis	108
8	Danksagung	117
9	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Progression der MASLD	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Fibrosestadien	12
Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus auf Grundlage des FIB-4-Scores.....	28
Abbildung 4: Übersicht der pathogenetischen Mechanismen der MASLD	46
Abbildung 5: Pharmakologische Therapieoptionen der metabolischen Begleiterkrankungen	73
Abbildung 6: Schematischer Ablauf der Studienteilnahme.....	77
Abbildung 7: Darstellung der altersbezogenen Verteilung der CAP-Werte mittels Boxplots..	87
Abbildung 8: Forest Plot mit Darstellung der Odds Ratios der untersuchten Prädiktoren.....	91
Abbildung 9: ROC-Kurve mit Vergleich von BMI, Taillenumfang und Kombination	92
Abbildung 10: ROC-Kurven zum Vergleich verschiedener CAP-Cut-off-Werte	93
Abbildung 11: ROC-Kurven zum Vergleich der Modellgüte von logB1, logB2 und logB5	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der MASLD und NAFLD	8
Tabelle 2: Gegenüberstellung der alten und neuen MASLD-Nomenklatur	9
Tabelle 3: Übersicht der Score-basierten Diagnostikverfahren	35
Tabelle 4: Übersicht bildgebender Verfahren zur Diagnostik der MASLD	39
Tabelle 5: Übersicht der Pharmakotherapie bei MASLD / MASH.....	55
Tabelle 6: Übersicht demographische und anthropometrische Charakteristika	85
Tabelle 7: Metabolische und klinische Parameter gesamt und nach Geschlecht	86
Tabelle 8: Übersicht der deskriptiven Analyse der CAP-Werte	86
Tabelle 9: Übersicht AUC-Werte der Modelle logB1 bis logB5.....	94

Abkürzungsverzeichnis

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ACE: Angiotensin Converting Enzym

AFP: Alpha-Fetoprotein

ALD: alkoholische Lebererkrankung

ALT: Alanin-Aminotransferase

AP: alkalische Phosphatase

APRI: AST-to-Platelet Ratio Index

ASDR: Age-Standardized Death Rate

AST: Aspartat-Aminotransferase

AUC: Area Under the Curve

AUDIT: Alkoholabhängigkeits-Identifikationstest

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BMI: Body-Mass-Index

CAP: Controlled Attenuation Parameter

CK: Kreatinkinase

CKD: chronische Nierenerkrankung

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

DAG: Diacylglycerid

DALY: behinderungsbereinigte Lebensjahre

DNA: Desoxyribonukleinsäure

EASL: European Association of the Study of the Liver

ELF: Enhanced Liver Fibrosis Score

EMA: Europäische Arzneimittelagentur

FAST: FibroScan-AST Score

FGF: Fibroblasten-Wachstumsfaktor

FIB-4: Fibrosis-4-Score

GGT: Gamma-Glutamyltransferase

GLP: Glukagon-like Peptide

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases

HA: Hyaluronsäure

HCC: Hepatozelluläres Karzinom
HCV: Hepatitis C Virus
HDL: High-Density Lipoprotein
HL-Schätzer: Hodges-Lehmann Schätzer
HL-Test: Hosmer-Lemeshow Test
HMOD: Hypertonie-bedingte Organschäden
HOMA: Modell zur Bewertung Glukose-Insulin-Homöostase
ICD: Internationale Klassifikation der Krankheiten
IGF: insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IL: Interleukin
INR: International Normalized Ratio
IQR: Interquartilsabstand
KI: Konfidenzintervall
LDL: Low-Density Lipoprotein
LRT: Likelihood-Ratio-Test
LSM: Liver Stiffness Measurement
MAFLD: metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung
MASH: metabolisch assoziierte Steatohepatitis
MASLD: metabolisch assoziierte Steatose
MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV: mittleres korpuskuläres Volumen
MELD: Model for End-Stage Liver Disease
MRI: Magnetresonanztomographie
NAFLD: nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NAS: NAFLD-Aktivitäts-Score
NASH: nichtalkoholische Steatohepatitis
NFS: NAFLD Fibrosis Score
NPV: negativer prädiktiver Wert
NYHA: New York Heart Association Classification
OR: Odds Ratio
PCOS: Polyzystisches Ovarialsyndrom
PDFF: Proton Density Fat Fraction
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

ROC: Receiver Operating Characteristic

SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2

TE: Transiente Elastographie

TG: Triglyceride

TNF: Tumornekrosefaktor

US: Ultraschall

VCTE: Vibration-Controlled Transient Elastography

VIF: Variance Inflation Factor

WHO: World Health Organization

YLD: Jahre mit Behinderung

YLL: verlorene Lebensjahre

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die metabolisch assoziierte Steatose (MASLD), ehemals als nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnet, wurde Ende der 1970er Jahre erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben.(1) Bereits im 19. Jahrhundert gelangten Pathologen zu der Erkenntnis, dass eine verfettete Leber auch ohne Alkoholmissbrauch auftreten kann und ein Zusammenhang zwischen Diabetes, Adipositas und einer hepatischen Steatose besteht.(2) Seither hat sie sich zu einer der häufigsten chronischen Lebererkrankungen weltweit entwickelt, deren Prävalenz infolge des Anstiegs der metabolischen Risikofaktoren weiterhin zunimmt.(3) Im Zuge der Weiterentwicklung des Krankheitsverständnisses wurde die bisherige Bezeichnung NAFLD im Jahr 2023 durch den Begriff der MASLD ersetzt, um den engen Zusammenhang mit metabolischen Risikofaktoren stärker zu betonen, die nun Bestandteil der diagnostischen Kriterien sind.(4) Aufbauend auf dieser begrifflichen Neudefinition richtet sich der wissenschaftliche Fokus verstärkt auf die Epidemiologie, Pathophysiologie und klinische Relevanz der MASLD.

Die metabolisch assoziierte Steatose stellt gegenwärtig mit einer geschätzten globalen Prävalenz von 39 % eine der bedeutendsten chronischen Lebererkrankungen dar (5). In Europa wird die Häufigkeit auf rund 27 % geschätzt (6). Die Datenlage in Deutschland ist bislang begrenzt, insbesondere im Hinblick auf die Anwendung der neuen MASLD-Definition. Pathophysiologisch beruht die MASLD auf einer Akkumulation von Triglyceriden in den Hepatozyten, welche durch ein Ungleichgewicht zwischen Fettsäureaufnahme, Fettsäuresynthese und Fettsäureexport entsteht. Als zentraler Mechanismus gilt die Insulinresistenz, welche eine vermehrte Lipogenese, oxidativen Stress und entzündliche Prozesse begünstigt.(7) Es ist bekannt, dass die Steatose im Verlauf durch diese Vorgänge in eine Leberfibrose übergehen kann. Diese stellt laut aktuellem Forschungsstand den entscheidenden prognostischen Faktor dar.(8) Vor dem Hintergrund der im Verlauf entdeckten engen Verknüpfung von metabolischen Störungen und hepatischen Veränderungen wurde auch das diagnostische und terminologische Konzept der Erkrankung überarbeitet. Die Einführung der neuen Bezeichnung MASLD im Jahr 2023, welche die metabolischen Risikofaktoren explizit in die Definition einbezieht, spiegelt diesen Paradigmenwechsel wider und unterstreicht den Fortschritt des wissenschaftlichen Verständnisses sowie die zunehmende klinische Relevanz der Erkrankung.(4) In der Diagnostik der MASLD haben sich in den letzten Jahren zunehmend nicht-invasive Verfahren etabliert. Neben laborbasierten Scores wie dem FIB-4-Index oder dem NAFLD-Fibrosis-Score, die aus Routineparametern abgeleitet werden, kommt insbesondere vermehrt die transiente Elastographie zur Anwendung. Sie ermöglicht eine quantitative Bestimmung der Lebersteifigkeit (liver stiffness

measurement; LSM) als Maß für die Fibrosierung sowie des Controlled Attenuation Parameter (CAP) als Maß für die Steatose. Aufgrund ihrer guten Reproduzierbarkeit und geringen Invasivität ersetzen beide Verfahren zunehmend die Leberbiopsie als diagnostischen Standard.(9) Die klinische Bedeutung der MASLD geht über die Lebererkrankung hinaus. Sie stellt mit heutigem Wissensstand eine multisystemische Stoffwechselerkrankung dar, die eng mit kardiovaskulären Erkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz und einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert ist. Dieses Wissen unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnostik und Risikostratifizierung.(10) Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte im Verständnis dieser Erkrankung, bleiben zentrale Aspekte ihrer Verbreitung und diagnostischen Erfassung weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Datenlage und der jüngsten terminologischen Neuausrichtung wird die wissenschaftliche Relevanz der vorliegenden Arbeit deutlich. Sie liefert populationsbasierte Prävalenzdaten der MASLD aus einem deutschen Bevölkerungskollektiv und ergänzt damit die bislang begrenzte epidemiologische Evidenz zu Häufigkeit und Verteilung der metabolisch bedingten Steatose. Für Deutschland liegen bisher nur wenige Untersuchungen mit vergleichbarer Datengrundlage vor, insbesondere im Hinblick auf die Verknüpfung klinischer und metabolischer Einflussfaktoren. Durch die Anwendung der 2023 eingeführten MASLD-Definition werden zudem neue, einschussorientierte diagnostische Kriterien berücksichtigt, deren genauer Zusammenhang mit Prävalenz und Einfluss auf die Steatose bislang nur eingeschränkt beschrieben ist. Die Arbeit ermöglicht somit darüber hinaus eine Bewertung der Relevanz der neu in der Definition verankerten metabolischen Risikofaktoren und analysiert deren Zusammenhang mit der Steatose. Damit leistet sie einen Beitrag zur differenzierten Einschätzung der neuen Nomenklatur und ihrer praktischen Bedeutung im populationsbasierten Kontext.

Die Arbeit gewinnt zusätzliche Bedeutung durch die Auseinandersetzung mit dem bislang unterschätzten Ausmaß unerkannter Steatosefälle in der Allgemeinbevölkerung. Die Erkrankung verläuft in frühen Stadien meist asymptomatisch, was auf eine erhebliche Dunkelziffer schließen lässt.(11) Die Studie konzentriert sich auf lebergesunde Teilnehmer*innen und ermöglicht so eine realistische Einschätzung des verborgenen Krankheitsausmaßes sowie eine Sensibilisierung für die Bedeutung der Lebergesundheit in der Allgemeinbevölkerung. Eine differenzierte Betrachtung dieses Missverhältnisses zwischen subjektivem Gesundheitsgefühl und objektiv messbaren Hinweisen auf eine Steatose ist entscheidend, um das Bewusstsein für die Notwendigkeit einer frühzeitigen Identifikation metabolisch gefährdeter Personen zu schärfen. Die Arbeit rückt die MASLD als häufigste

Lebererkrankung stärker in den Fokus klinischer und bevölkerungsmedizinischer Aufmerksamkeit.

Auch aus methodischer Perspektive besitzt die vorliegende Dissertation Relevanz, da sie die Aussagekraft der ultraschallbasierten Elastographie im populationsbasierten Setting beleuchtet. Nicht-invasive Verfahren wie der hier eingesetzte FibroScan® gewinnen zunehmend an Bedeutung in der klinischen Praxis, da sie eine schonende und praktikable Möglichkeit zur Beurteilung der Lebergesundheit bieten.(9) Die Analyse der Lebersteifigkeits- und CAP-Werte ermöglicht eine Einschätzung der diagnostischen Leistungsfähigkeit dieser Methode im Hinblick auf die Erkennung von Steatose und Fibrose. Sie liefert grundlegende Daten für das mögliche Potenzial dieser Diagnostik in Screening- und Präventionsstrategien. Insgesamt trägt die vorliegende Arbeit zur präziseren Charakterisierung der MASLD in der Allgemeinbevölkerung bei und liefert sowohl wissenschaftlich als auch klinisch relevante Erkenntnisse hinsichtlich Forschung, Prävention und Versorgung.

Die Arbeit entstand im Rahmen der europäischen LiverScreen Studie, einer multizentrischen populationsbasierten Untersuchung zur Früherkennung von Steatose und Fibrose als chronische Lebererkrankungen in der Allgemeinbevölkerung.(12) Die am Mainzer Studienstandort erhobenen Daten wurden separat ausgewertet, um die Prävalenz der MASLD sowie deren Zusammenhänge mit relevanten klinischen und metabolischen Parametern zu analysieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die metabolisch assoziierte Steatose in einem populationsbasierten Patientenkollektiv systematisch zu untersuchen, um zur Erweiterung der bislang begrenzten Datenlage beizutragen. Im Mittelpunkt stand die Erfassung der Prävalenz der MASLD sowie die Analyse des Ausmaßes potenzieller Zusammenhänge zwischen der Erkrankung, metabolischen Risikofaktoren, klinischen Parametern und Begleiterkrankungen. Die Untersuchung sollte damit einen Beitrag zur Charakterisierung der MASLD im klinischen Umfeld leisten und bestehende Erkenntnisse aus populationsbasierten Studien um praxisnahe Daten ergänzen.

Im Rahmen dieser Zielsetzung sollten folgende Haupt- und Nebenfragestellungen beantwortet werden:

Hauptfragestellungen:

- Wie hoch ist die Prävalenz der MASLD in dem untersuchten klinischen Kollektiv?

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten einer MASLD und dem Alter der Proband*innen?
- In welchem Zusammenhang stehen die diagnostischen Kriterien der MASLD mit dem Vorliegen einer Steatose?

Nebenfragestellungen:

- Welche Unterschiede bestehen in klinischen und metabolischen Merkmalen zwischen Proband*innen mit und ohne MASLD?
- Welche Parameter zeigen den stärksten Einfluss auf das Vorliegen und das Ausmaß einer Steatose?
- Welchen Einfluss hat das Geschlecht der Proband*innen auf das Vorliegen einer Steatose?

Die Beantwortung dieser Fragestellungen soll ein besseres Verständnis der klinischen Relevanz und Verteilung der MASLD sowie ihrer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen in einem realen Proband*innenkollektiv ermöglichen und damit zur Einordnung dieser Erkrankung im klinischen Alltag beitragen.

Die Dissertation gliedert sich in mehrere aufeinander aufbauende Kapitel. Im Folgenden zweiten Kapitel erfolgt die Literaturübersicht, in der die theoretischen und wissenschaftlichen Grundlagen dargestellt werden. Dazu gehören die aktuellen Erkenntnisse zur Definition, Pathophysiologie, Ätiologie, Epidemiologie sowie die Diagnostik und Therapie der metabolisch assoziierten Steatose. Das dritte Kapitel beschreibt das untersuchte Proband*innenkollektiv, die Datenerhebung und die angewandten diagnostischen sowie statistischen Methoden. Anschließend werden im vierten Kapitel die Ergebnisse der Auswertung wiedergegeben. Der Fokus liegt hierbei auf der Prävalenz der MASLD im untersuchten Kollektiv und den Zusammenhängen mit metabolischen Risikofaktoren, klinischen Parametern und Begleiterkrankungen. Im fünften Kapitel werden die Ergebnisse im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstands und der Datenlage diskutiert. Zuletzt finden sich in der Zusammenfassung die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit sowie mögliche klinische und wissenschaftliche Implikationen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Anatomie und Funktion der Leber

Die Leber ist das größte innere Organ des menschlichen Körpers und zentraler Bestandteil des Stoffwechsel und der Homöostase des Menschen (13). Das Organ ist mit 1,5 kg das schwerste Einzelorgan, befindet sich im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells und erstreckt sich bis in den linken Oberbauch über den Magen. Makroskopisch lässt sich die Leber in die vier Hauptlappen Lobus hepatis dexter, sinister, caudatus und quadratus einteilen, welche jeweils durch Bindegewebssepten getrennt sind. Durch einen weiteren Bindegewebsstrang ist die Leber auch am Zwerchfell befestigt, wodurch das Organ atmerverschieblich wird und sich bei Ein- und Ausatmung einige Zentimeter verschiebt. Über die Leberpforte, welche sich zwischen Lobus caudatus und Lobus quadratus befindet, treten alle Leberarterien, die Pfortader sowie die Gallengänge, Lymphgefäße und Nerven ein oder aus. Die Blutversorgung der Leber erfolgt über die Pfortader, welche sauerstoffarmes Blut aus dem Magen-Darm-Trakt zur Leber führt, und die Leberarterie, die sauerstoffreiches Blut transportiert. Beide Systeme verbinden sich in den Leberläppchen. Funktionell ist die Leber anhand des Verlaufs der portalen Trias in acht Segmente unterteilbar. Eine portale Trias besteht jeweils aus einem Ast eines Gallengangs, der Pfortader und der Arteria hepatica. Mikroskopisch gibt es zwei Möglichkeiten, die Leber in kleinere funktionelle Einheiten zu gliedern. Das Modell der Leberläppchen sieht das venöse System im Zentrum. Hier finden sich jeweils drei Leberläppchen mit mittiger Zentralvene um ein Periportalfeld. Die Leberzellen sind radial um die Zentralvene eines jeden Leberläppchens angeordnet. Daneben lässt sich die Feinarchitektur mit der arteriellen Versorgung im Fokus beschreiben. Dieser sogenannte Leberazinus ist ein rautenförmiges Gebilde, das durch zwei Zentralvenen und zwei periportale Felder, die sich jeweils gegenüberliegen, begrenzt wird. Die mittlere Achse stellt so die terminalen Äste der Blutversorgung dar und ermöglicht die Aufteilung des Blutes.(14) Diese Anordnung ermöglicht eine effiziente Durchblutung und Kommunikation zwischen den Zellen. Auch durch die Funktion als metabolisches Organ nimmt die Leber eine zentrale Rolle ein. In ihr finden sich 28 % der fünf bis sechs Liter des Herzzeitvolumens und sie verbraucht 20 % des in Ruhe verfügbaren Sauerstoffs.(13) Als Hauptfunktion nimmt die Leber neben der Galleproduktion eine bedeutende Rolle sowohl im Kohlenhydratstoffwechsel, dem Proteinstoffwechsel als auch dem Fettstoffwechsel ein. Die Galle wird von den Leberzellen, den Hepatozyten gebildet und in der Gallenblase gesammelt und gespeichert. Die Hauptbestandteile sind Wasser, Gallensalze, Phospholipide, Gallenfarbstoff und Cholesterin. Die Gallensalze unterlaufen dem sogenannten enterohepatischen Kreislauf und können so zu 98 % nach Verwendung im Darm erneut verwendet werden. Dieser Kreislauf beschreibt eine

Art Recycling-System, bei dem die Gallenflüssigkeit im letzten Abschnitt des Dünndarms zurück ins Blut aufgenommen wird, über das Pfortaderblut zurück zur Leber gelangt und anschließend erneut von den Hepatozyten sezerniert wird. Zum einen ermöglicht die Galle die Aufnahme wasserunlöslicher Nahrungsfette, indem die Salze diese zusammen mit Phospholipiden umschließen und resorbierbar machen.(14) Umgekehrt ist es dem Körper über die Galle möglich, körpereigene Stoffe wie Cholesterin oder Bilirubin als Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, aber auch Toxine und nicht verstoffwechselbare Medikamente auszuscheiden.(15) Diese Vorgänge tragen maßgeblich zur Entgiftungsfunktion des Organs bei. Als Teil des Glukosestoffwechsels bewirkt die Leber bei niedrigem Insulinspiegel eine Bereitstellung von Glukose für den Körper. Dies geschieht auf der einen Seite über die Glukoneogenese, bei der Glukose in der Leber neu gebildet wird oder über die Glykolyse, welche die Freisetzung von Glukose aus Glykogen, der Speicherform der Glukose in der Leber, bewirkt. Auf der anderen Seite wird Glukose bei hohem Insulinspiegel zu Glykogen oder Fett verstoffwechselt. Für den Proteinstoffwechsel produziert die Leber täglich 15-20 g Eiweiß, von denen ein Teil an den Kreislauf abgegeben und so dem Körper zur Verfügung gestellt wird. Die Leber gilt darüber hinaus als Zentrum der Cholesterinbiosynthese und der Kontrolle des Cholesterinstoffwechsels. Durch die Freisetzung von Fettbestandteilen wie Triglyceriden und Cholesterin überwacht und reguliert sie den Fettstoffwechsel. Außerdem findet hier der größte Anteil der Cholesterinbiosynthese statt. Durch ihren großen Beitrag zu den metabolischen Vorgängen im Körper nimmt sie relevanten Einfluss auf Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, als gestörten Glukosestoffwechsel, oder Adipositas als Fettstoffwechselstörung. Auf diese wird im späteren Verlauf dieser Arbeit genauer eingegangen.(13)

2.2 MASLD – Definition und Terminologie

2.2.1 Definition und Klassifikation

Die metabolisch assoziierte Steatose (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) ist ein Krankheitsbild, das durch das Vorliegen einer hepatischen Steatose in Kombination mit mindestens einem metabolischen Risikofaktor definiert ist. Die Steatose muss dabei entweder histologisch mittels Biopsie (Verfettung von > 5 % der Hepatozyten) oder bildgebend (z.B. mittels Sonographie oder MRT) nachgewiesen werden.

Zu den diagnostisch relevanten metabolischen Risikofaktoren zählen:

- Viszerale Adipositas: Body–Mass–Index (BMI) mindestens 25 kg/m² oder Taillenumfang > 94 cm bei Männern oder > 80 cm bei Frauen

- Gestörter Glukosestoffwechsel: Nüchtern glukose > 100 mg/dl oder manifester Typ II Diabetes mellitus oder HbA1c > 5,7 %
- Arterielle Hypertonie: Blutdruck > 130/85 oder Einnahme von Antihypertensiva
- Hypertriglyceridämie: Triglyceride >150 mg/dl oder Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl bei Männern oder < 50 mg/dl bei Frauen oder Einnahme von cholesterinsenkenden Medikamenten(16)

Die MASLD markiert den Ausgangspunkt eines potenziell progressiven Krankheitsverlaufes. Sie kann sich unter dem Einfluss einer persistierenden metabolischen Dysfunktion zu einer entzündlichen Verlaufsform entwickeln, die als MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) bezeichnet wird. Histologisch zeigen sich hier neben der Steatose auch ballonierte Hepatozyten und eine lobuläre Inflammation. Als Folge der fortschreitenden entzündlichen Schädigung kann es zur Fibrosierung des Lebergewebes kommen, deren Endstadium in der Ausbildung einer Leberzirrhose besteht.(17) Eine detaillierte Erläuterung der Progression der MASLD erfolgt im Kapitel 2.2.7 Progression.

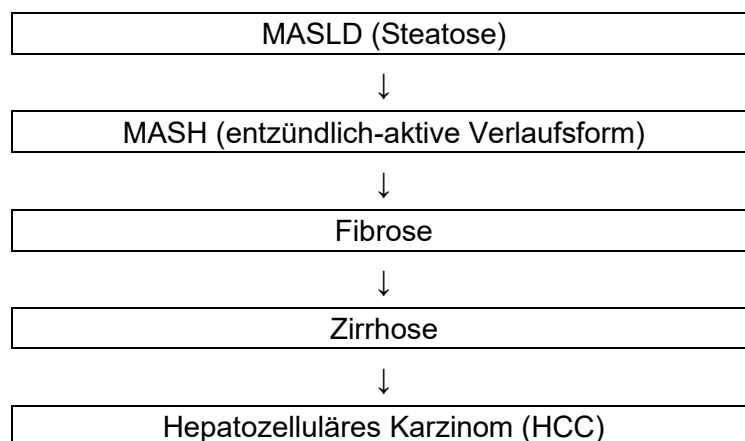


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Progression der MASLD

Die aktuelle MASLD-Definition wurde 2023 im Rahmen einer internationalen Delphi-Konsensuskonferenz unter Beteiligung führender hepatologischer Fachgesellschaften wie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) oder der European Association for the Study of the Liver (EASL) verabschiedet. Ziel war es, ein einheitliches, klinisch anwendbares Klassifikationssystem zu etablieren, welches der zunehmenden epidemiologischen Bedeutung metabolischer Erkrankungen gerecht wird und eine präzisere Charakterisierung der Patientenpopulation ermöglicht.

Die neue Bezeichnung MASLD löst damit den bisherigen Begriff der NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) ab, welcher seit den 1980er Jahren gebräuchlich war. Die frühere Definition

war als Ausschlussdiagnose konzipiert und basierte primär auf dem Ausschluss von Alkoholkonsum sowie anderer Lebererkrankungen. Damit vernachlässigte sie jedoch den zentralen Stellenwert metabolischer Risikofaktoren in der Pathogenese. Außerdem stieß sie zunehmend auf Kritik, da der Begriff „non-alcoholic“ als stigmatisierend empfunden wurde. Analog zur Umbenennung von NAFLD zu MASLD wurde auch der Begriff non-alcoholic steatohepatitis, kurz NASH, als Progress der Erkrankung entsprechend angepasst. Die neue Bezeichnung lautet MASH (metabolic-dysfunction associated steatohepatitis) und beschreibt die entzündliche Verlaufsform innerhalb des MASLD-Spektrums. Tabelle 1 führt die Unterschiede der NAFLD zur MASLD Klassifikation auf.

Mit der Einführung von MASLD wurde 2023 nun ein pathophysiologisch orientierte, inklusive und klinisch praktikablere Klassifikation geschaffen, welche den Fokus auf die zugrunde liegende metabolische Dysfunktion legt.(4)

Tabelle 1: Gegenüberstellung der MASLD und NAFLD

Kategorie	NAFLD	MASLD
Diagnoseprinzip	Ausschlussdiagnose	Einschlussdiagnose auf Basis metabolischer Dysfunktion
Zentrale Voraussetzung	Nachweis einer hepatischen Steatose	Nachweis einer hepatischen Steatose
Metabolische Kriterien	Nicht erforderlich	Mindestens ein metabolischer Risikofaktor
Alkoholkonsum	Ausschlusskriterium (≥ 30 g/d Männer, ≥ 20 g/d Frauen)	Kein absolutes Ausschlusskriterium; Untergruppe *MetALD* bei erhöhtem Konsum
Klinische Einordnung	Heterogene Gruppe, teils metabolisch, teils nicht-metabolisch bedingt	Klare pathogenetische Zuordnung zur metabolischen Dysfunktion
Stigmatisierung	Begriff „non-alcoholic“ potenziell stigmatisierend	Neutraler, pathogenetisch orientierter Begriff
Pathophysiologische Relevanz	Fokus auf Fettansammlung ohne klare Systembezüge	Betonung der metabolischen Grundlage und Systemerkrankung

Tabelle 2 veranschaulicht die wichtigsten Veränderungen in der Nomenklatur zwischen der früheren NAFLD- und der aktuellen MASLD-Klassifikation.(16)

Tabelle 2: Gegenüberstellung der alten und neuen MASLD-Nomenklatur

Entität	Alt (NAFLD/NASH-Terminologie)	Neu (MASLD/MASH-Terminologie)
Gesamtheit	Fettleber	SLD (steatotic liver disease)
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	NAFLD	MASLD
Schlanke nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	Lean-NAFLD	Lean-MASLD (bei Normalgewicht)
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	NASH	MASH
Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis mit Fibrose	NASH-Fibrose	MASH-Fibrose
Nicht-alkoholische Fettleberzirrhose	NASH-Zirrhose	MASH-Zirrhose
NAFLD mit moderatem Alkoholkonsum	–	MetALD (metabolic dysfunction + alcohol, 20–50 g/d Männer, 10–30 g/d Frauen)
NAFLD mit erhöhtem Alkoholkonsum	–	ALD-prädominant (alcohol-related dominant disease)
Alkoholassoziierte Lebererkrankung	ALD	ALD

Quelle: AWMF-Amendment: „Neue Nomenklatur zur MASLD“ zur S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (16)

Daten des europäischen LITMUS-Konsortiums zeigen, dass 98 % der Patient*innen, die bisher unter der Diagnose NAFLD erfasst wurden, auch die neuen MASLD-Kriterien erfüllen würden (16). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Veröffentlichung aus Schweden (18). Dieser Grad der Überschneidung erlaubt es im klinischen Alltag, die Begriffe vorerst synonym zu verwenden. Dies gilt auch für Patient*innen mit MASH und ist insbesondere im Hinblick auf die aktuell gültige S2k-Leitlinie von 2022 von Bedeutung. Die darin zitierten Studien und Empfehlungen behalten weiterhin ihre Gültigkeit.(16)

2.2.2 Epidemiologie

Die MASLD stellt weltweit eine der häufigsten chronischen Lebererkrankungen dar. Epidemiologische Daten belegen eine stetig zunehmende Prävalenz in nahezu allen Bevölkerungsgruppen und Regionen.(17) Im Folgenden werden aktuelle Erkenntnisse zur weltweiten Morbidität und Mortalität sowie zukünftigen Trends und bestehenden Limitationen der Datenlage dargestellt. Unter Morbidität werden krankheitsspezifische Prävalenzen und Inzidenzen einschließlich klinischer Komplikationen verstanden. Mortalität bezieht sich im Einklang dazu auf die Todesfälle im Zusammenhang mit der MASLD.

2.2.2.1 Morbidität

Prävalenz und Inzidenz

Eine aktuelle Metaanalyse von 92 Studien schätzt die globale Prävalenz auf 38 %, was einem Anstieg von rund 50 % in den letzten zwei Jahrzehnten entspricht. Regionale Unterschiede sind dabei deutlich ausgeprägt. Während in Südamerika eine Prävalenz von etwa 30 % beschrieben ist, liegt sie in Asien zwischen 28 % und 30 % und auf dem afrikanischen Kontinent bei lediglich 20 %.(5) Die globale Prävalenz der MASH wird auf 3-5 % geschätzt (17). Besonders häufig tritt die MASLD bei Patient*innen mit Typ II Diabetes mellitus auf. Eine im Journal of Hepatology veröffentlichte Metaanalyse aus 123 Studien mit über 2,2 Millionen Betroffenen ermittelt bei diesen eine globale MASLD-Prävalenz von 65,3 %, mit besonders hohen Werten in Osteuropa (80,6 %) und dem Nahen Osten (71,2 %). Histologische Auswertungen zeigen, dass circa 66,4 % dieser Patient*innen zusätzlich eine MASH und 40,8 % eine signifikante Fibrose aufweisen.(19) Auch bei anderen metabolischen Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie ist die Prävalenz der MASLD erhöht. So veröffentlichte bereits 2015 das Journal of Hypertension eine brasilianische Studie, die dies verdeutlicht. Die MASLD-Prävalenz beträgt in dieser Studie bei Personen mit optimalem Blutdruck etwa 15 %, während sie bei Proband*innen mit manifester Hypertonie auf 59 % ansteigt – unabhängig vom Vorliegen einer Adipositas.(20)

Für Europa berichtet eine Metaanalyse von Cholongitas et al. (6) aus dem Jahr 2021 eine gepoolte Prävalenz der MASLD von 26,9 % (95%-KI: 23,7-30,2 %). Zwischen den Ländern zeigen sich zwar regionale Unterschiede von 23,9 % in mediterranen Ländern gegenüber 28,5 % in nicht-mediterranen Ländern, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,14$). Die Wahl der Diagnostik hat hingegen einen deutlichen Einfluss: Studien mit Ultraschall-basierten Verfahren weisen eine Prävalenz von 27,2 % auf, während Studien, die den Fatty-Liver-Index FLI nutzten, eine deutlich höhere Prävalenz von 30,1 % ermitteln ($p < 0,01$).

In Deutschland liegt die Prävalenz der MASLD laut aktueller Leitlinie bei 23 %. Die jährliche Inzidenz beträgt, je nach Region und Altersgruppe, zwischen 28 und 51 Fällen pro 1000 Personenjahre. Für die MASH wird in Deutschland eine Prävalenz von 4 % angenommen.(17) Da für die Diagnose der MASH eine Leberbiopsie obligat ist, fehlen belastbare Daten zur MASH-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung.

Progression von MASLD und MASH

Daten aus einer Metaanalyse von Le et al. (21) im Journal Clinical Gastroenterology and Hepatology aus 2023 zeigen, dass es im natürlichen Verlauf sowohl zur Progression als auch Regression der Erkrankung kommen kann. Insgesamt entwickeln in den Beobachtungsstudien 20 % der gesunden Patient*innen im Median nach 4 Jahren eine MASLD. Umgekehrt kommt es bei 21 % mit bestehender MASLD zu einer Regression innerhalb von 4,6 Jahren. Die gepoolte Inzidenz beträgt 4,8 Fälle pro 100 Personenjahre für die Progression und 2,4 Fälle pro 100 Personenjahre für die Regression. Die Ergebnisse basieren bei einem Viertel auf Biopsien, bei dem Rest auf andere bildgebende Verfahren wie Ultraschall.

Für MASH liegen alle Daten aus Studien mit einer Biopsie als Diagnostikverfahren vor. Hier entwickeln 31 % der Patient*innen mit MASLD innerhalb von 4,7 Jahren eine Steatohepatitis. Bei 29 % kommt es zur Rückbildung. Für diese Verläufe werden Inzidenzraten von 7,4 bzw. 5,1 pro 100 Personenjahre berechnet. Innerhalb von Hochrisikokollektiven mit bereits bestehender MASH zeigen einzelne randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eine Progressionsrate von 37,5 pro 100 Personenjahre und eine Regressionsrate von 9,2 pro 100 Personenjahre.(21)

Etwa 40 % der Patient*innen mit MASH entwickeln im Verlauf eine Leberfibrose, mit einem geschätzten jährlichen Fortschreiten der Fibrose von 0,09 Stufen nach Kleiner et al. (22) pro Jahr. Die Inzidenz der Leberzirrhose, dem Endstadium der Fibrose, beträgt 0,76-5,81 Fälle pro 1000 Personenjahre. MASH stellt somit eine der Hauptursachen für dekompenzierte Zirrhose und Lebertransplantationen dar. Besonders kritisch ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Während die jährliche HCC-Inzidenz bei MASLD-Patient*innen insgesamt bei 0,44 % liegt, steigt diese bei MASH-assoziiierter Zirrhose auf 0,5-2,6 %. Zudem zeigen Daten des Health Information Network aus Großbritannien, dass das HCC auch bei nicht-zirrhosischen MASLD-Fällen auftreten kann. Die Inzidenz ist zwar niedriger als bei bereits vorliegender MASH (5,51 pro 1000 Personenjahre bei einer mittleren Diagnosezeit von 0,5 Jahren, beträgt jedoch auch 2,17 pro 1000 Personenjahre in einer mittleren Diagnosezeit von 2 Jahren).(23)

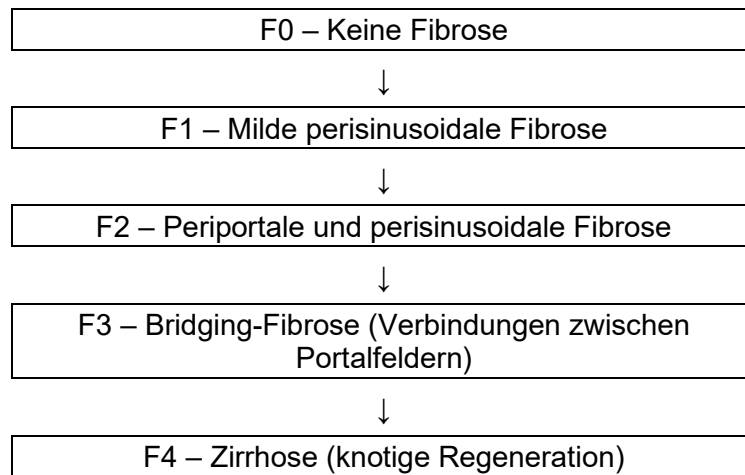


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Fibrosestadien
Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Kleiner et al., 2005 (22)

Risikogruppen und Assoziationen

Epidemiologische Analysen finden deutliche Unterschiede in der MASLD-Prävalenz zwischen verschiedenen Risikogruppen sowie enge Assoziationen mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Personen mit metabolischem Syndrom weisen eine signifikant erhöhte MASLD-Prävalenz von 75,3 % auf, während sie bei Personen ohne die Diagnose lediglich 17,9 % beträgt ($p < 0,01$). Ähnliche Unterschiede zeigen sich bei den einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms. Die Prävalenz bei adipösen Personen ist deutlich erhöht (57 % vs. 13,7 %, $p < 0,01$), ebenso bei Hypertonikern (39,3 % vs. 19,9 %, $p < 0,01$). Besonders ausgeprägt ist der Unterschied bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen die MASLD-Prävalenz bei 56 % liegt. Im Vergleich dazu sind es nur 21,8 % bei Nichtdiabetikern ($p < 0,01$).⁽²⁴⁾

Die MASLD ist eng mit metabolischen und systemischen Komorbiditäten assoziiert, welche zur hohen Morbiditätslast beitragen. Insbesondere Adipositas stellt hier als Diagnosekriterium der MASLD eine wichtige Begleiterkrankung dar.

Etwa 80 % der Patient*innen mit MASLD weisen einen BMI von über 25 auf. In Studien liegt die Prävalenz der Adipositas bei 51,3 % unter MASLD-Patient*innen und beträgt 81,8 % bei MASH-Patient*innen.⁽²³⁾ Epidemiologische Daten belegen eine signifikante Risikosteigerung durch Adipositas: Das Risiko für die Entwicklung einer MASLD ist um das 4,6-fache, das für eine Fibrose Grad F4 um das 4,1-fache und das für ein HCC um das 1,89-fache erhöht, sofern weitere metabolische Risikofaktoren vorlagen. Bei Adipositas allein kann keine Risikoerhöhung für ein HCC festgestellt werden.⁽²⁵⁾

Auch die anderen Diagnosekriterien als metabolische Risikofaktoren spielen eine deutliche Rolle. So liegt die Prävalenz für Typ II Diabetes mellitus bei MASLD bei 22,5 % und bei MASH bei 43,6 %, wobei bis zu 80 % zusätzlich im Verlauf einen Typ II Diabetes mellitus neu entwickeln. Zudem zeigt sich bei diesen Patient*innen eine beschleunigte Krankheitsprogression zu Fibrose und HCC und ein signifikant erhöhtes Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, hierunter koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen. Bei mehr als 50 % der MASLD-Patient*innen mit Diabetes mellitus kann eine Stenose bei mindestens einer Koronararterie nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse mit 5,8 Millionen Personen ergibt ein etwa 1,5-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dieses Risiko steigt zusätzlich mit dem Grad der Leberfibrose.(23, 26, 27)

Ähnlich ausgeprägt ist das erhöhte Risiko für das Neuauftreten einer chronischen Nierenerkrankung (CKD). Die Prävalenz der CKD bei MASLD liegt je nach Studie zwischen 20 % und 50 % und das Risiko für die Entwicklung einer CKD ist fünffach erhöht, unabhängig vom Bestehen von relevanten renalen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie oder Typ II Diabetes mellitus. Eine Metaanalyse bestätigt den Zusammenhang zwischen der MASLD und dem Vorkommen von CKD. Sie zeigt, dass die MASLD mit einem ca. 1,5-fach erhöhten Risiko für das erstmalige Auftreten einer CKD im Stadium 3 oder höher assoziiert ist.

Die MASLD rückt zunehmend als Risikofaktor für extrahepatische Tumorerkrankungen in den Fokus der Forschung. Besonders ausgeprägt ist die Assoziation mit kolorektalen Tumoren, bei welchen eine bis zu dreifach erhöhte Inzidenz von Adenomen beschrieben wird. Auch das Risiko für Ösophagus-, Pankreas- und Magenkarzinome ist signifikant erhöht.(23) Eine detaillierte Betrachtung der Folgeerkrankungen erfolgt im Kapitel 2.2.9.

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede sind signifikant. Männer sind mit einer Prävalenz von 32,8 % häufiger betroffen als Frauen mit 19,6 % ($p < 0,01$).⁽⁶⁾ Bei Analysen der Global Burden Disease Studie aus dem Jahr 2021 zur Altersverteilung erreicht die Prävalenzrate ihren Höhepunkt in der Altersgruppe der 75–79-Jährigen. Die absolute Zahl der Betroffenen ist hingegen bei den 45- bis 49-Jährigen am höchsten, bevor sie mit zunehmendem Alter wieder abnimmt. Während Männer bis zum Alter von 59 häufiger betroffen sind, überwiegt der Anteil der Frauen ab 60 Jahren.⁽²⁴⁾

Insgesamt wird deutlich, dass die MASLD nicht nur eine häufige Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung darstellt, sondern insbesondere bei metabolischen und kardiovaskulären Risikokonstellationen eine äußerst hohe Prävalenz aufweist. Die in diesen zitierten Studien dargestellten Zusammenhänge zwischen hepatischer Steatose und metabolischen Risikofaktoren wurden also bereits vor Einführung der neuen Terminologie beschrieben und verdeutlichen retrospektiv den Stellenwert der aktuellen Neudefinition.

2.2.2.2 Mortalität

Die MASLD ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert, wobei das Fibrosestadium als stärkster Prädiktor für sowohl krankheitsbezogene Morbidität als auch Mortalität gilt.

Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2023 belegt, dass das Mortalitätsrisiko in direktem Zusammenhang mit dem Fibrosestadium steht. Während die Gesamtmortalität bei Patient*innen mit niedrigem Fibrosestadium (F0-F1) bei lediglich 7,7 % liegt, steigt sie im Endstadium F4 auf 41,5 %. Im Vergleich zu Patient*innen mit F0-F2 weisen Personen mit fortgeschrittener Fibrose (F3-F4) ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität (HR 3,3) sowie ein 10,4-fach erhöhtes Risiko für leberbedingte Todesfälle auf.(28)

Todesursachenanalysen zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse mit bis zu 5,54 Todesfällen pro 1000 Personenjahre die häufigste Ursache darstellen, gefolgt von extrahepatischen malignen Erkrankungen (4,21/1000 PY) und leberbezogenen Todesfällen (1,75/1000 PY).(3) Die Verteilung verdeutlicht, dass die erhöhte Mortalität bei MASLD-Erkrankten nicht primär durch hepatische Komplikationen bedingt ist, sondern vor allem durch systemische Folgeerkrankungen – insbesondere des kardiovaskulären Systems.

Langzeitdaten aus einer internationalen prospektiven Kohortenstudie im Journal Gastroenterology aus 2018 bestätigen diese Einschätzung und betonen die prognostische Relevanz des Fibrosestadiums nicht nur für die Gesamtmortalität, sondern auch für deren Ursachenstruktur. Bei Patient*innen mit Fibrose Stadium F3 dominieren nicht-leberbezogene Todesursachen. 35 % der schwerwiegenden klinischen Erstereignisse sind vaskulärer Natur, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, während 38 % durch extrahepatische Malignome, insbesondere kolorektale Karzinome und Brustkrebs bedingt sind. Im Gegensatz dazu stehen bei Patient*innen mit Zirrhose (F4) leberbezogene Todesursachen wie Dekompensation und hepatozelluläres Karzinom im Vordergrund. Nur 12 % der Todesfälle in dieser Gruppe sind nicht leberbedingt. Die Autor*innen vermuten, dass diese Unterschiede unter anderem durch vorzeitige leberbedingte Mortalität sowie durch metabolisch bedingte Veränderungen wie Gewichtsabnahme im Krankheitsverlauf erklärbar sind.(29) Zusammenfassend ergibt sich ein klares Bild einer stadienabhängigen Verschiebung der Todesursachen. Während in frühen Fibrosestadien kardiovaskuläre Komplikationen im Vordergrund stehen, dominieren im Endstadium hepatische Endpunkte.

2.2.2.3 Trends und Prognosen

In den vergangenen zwei Jahrzehnten ist die MASLD-Prävalenz weltweit deutlich angestiegen - von rund 25 % (1990-2006) auf 38 % (2016-2019). Dieser Anstieg korreliert eng mit der zunehmenden Verbreitung metabolischer Risikofaktoren wie Adipositas, Typ II Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie.(30)

Ein Prognosemodell auf Basis einer bayesschen Alters-, Perioden- und Kohortenanalyse im Rahmen einer Global Disease Study untersuchte die langfristige Entwicklung der durch MASLD verursachten Krankheitslast. Zwischen 1990 und 2021 zeigt sich ein weltweiter Anstieg der durch MASLD verlorenen gesunden Lebensjahre (Disability Adjusted Life Years, DALYs). Dieser Anstieg ist sowohl auf eine Zunahme vorzeitiger Todesfälle (Years of Life Lost, YLL) als auch auf einen Anstieg der mit gesundheitlichen Einschränkungen verbrachten Lebensjahre (Years Lived with Disability, YLD) zurückzuführen. Auch die altersstandardisierte Mortalitätsrate (Age-Standardized Mortality Rate, ASMR) nimmt im selben Zeitraum zu.

Für das kommende Jahrzehnt prognostiziert das Modell hingegen einen leichten Rückgang der ASDR (Age-Standardized Death Rate) und der ASMR, wohingegen die YLDs-Rate weiter leicht ansteigen dürfte. Diese epidemiologischen Daten lassen sich dahingehend interpretieren, dass MASLD künftig häufiger früher erkannt und möglicherweise effektiver behandelt wird. Es könnte zu einer Abnahme der Mortalität und der verlorenen Lebensjahre führen. Gleichzeitig wird jedoch eine zunehmende Anzahl der Patient*innen länger mit der Erkrankung leben, was zu einer anhaltend hohen Krankheitslast durch chronische Einschränkungen und einem Anstieg der YLD führt.(24)

2.2.2.4 Limitationen der epidemiologischen Datenlage

Trotz des umfassenden Wissensstands zur MASLD-Epidemiologie bestehen Einschränkungen, die eine differenzierte Interpretation der vorhandenen Daten erforderlich machen. Ein zentraler Aspekt betrifft die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von der Wahl und Qualität der eingesetzten diagnostischen Verfahren. Während die Leberbiopsie weiterhin als Goldstandard gilt, werden in der klinischen Praxis und in Studien zunehmend nicht-invasive Methoden, wie serologische Scores (z.B. FIB-4, NFS) oder bildgebende Verfahren, wie die Elastographie, eingesetzt. Die Unterschiede in Methodik, Verfügbarkeit und Validierung führen zu einer erheblichen Heterogenität der Daten und erschweren somit die internationale Vergleichbarkeit epidemiologischer Studien.(9)

Ein weiterer wesentlicher Aspekt zur kritischen Betrachtung der Daten ist die hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter MASLD-Fälle. Die Erkrankung verläuft in frühen Stadien meist asymptomatisch und bleibt daher ohne existierendes Screening häufig unentdeckt – insbesondere bei Patient*innen ohne manifeste metabolische Komorbiditäten. Zusätzlich erhalten Patient*innen mit bildgebend nachgewiesener Steatose oft keine entsprechende ICD-Kodierung und werden dementsprechend nicht offiziell erfasst. Dies führt zu einer systematischen Unterschätzung der tatsächlichen Morbiditätslast in populationsbasierten Erhebungen und reduziert die Aussagekraft epidemiologischer Kennzahlen wie Prävalenz und Inzidenz.(11)

Zudem erschwert die fehlende direkte Übertragbarkeit des NAFLD- auf den MASLD-Definitionsrahmen die Vergleichbarkeit in aktuellen Studien.

2.2.3 Ätiologie

Die Entstehung der metabolisch assoziierten Steatose ist ätiologisch vielschichtig bedingt und beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer, hormoneller, umweltbezogener und verhaltensbedingter Einflussfaktoren. Während die molekularen Mechanismen der Erkrankung im Kapitel 2.2.6 Pathogenese erörtert werden, fokussiert sich dieses Kapitel auf die übergeordneten ätiologischen Einflussgrößen, die der Erkrankung vorgeschaltet sind.

Metabolische Ursachen

Metabolische Ursachen dominieren als ätiologischer Faktor bei der MASLD und manifestieren sich typischerweise im Rahmen eines metabolischen Syndroms, das durch zentrale Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Insulinresistenz gekennzeichnet ist. Auf die einzelnen Komponenten des Syndroms wird in dieser Arbeit in Kapitel 2.3 Metabolische Risikofaktoren vertiefend eingegangen. Die metabolischen Veränderungen tragen wesentlich zur Krankheitsentstehung der MASLD bei und stellen zentrale Ansatzpunkte aktueller Präventions- und Therapiestrategien dar.(31)

Die weltweit steigende Prävalenz der MASLD korreliert eng mit der zunehmenden Verbreitung der Risikokonstellationen. Die globale Prävalenz des metabolischen Syndroms liegt aktuellen Schätzungen zufolge zwischen 14 % und 39 % und zeigt in vielen Regionen einen weiterhin steigenden Trend. Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen erklärt sich die parallele Zunahme der MASLD als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms.(32) Ursächlich hierfür sind vor allem lebensstil- und umweltbedingte Veränderungen und ein Überangebot an hochkalorischer Nahrung. Vor allem stark verarbeitete Nahrung im Sinne eines „westlichen Ernährungsmusters“, eine übermäßige Zufuhr gesättigter Fettsäuren und Zucker, körperliche Inaktivität sowie eine generell sedentäre Lebensweise sind mit der Zunahme des metabolischen Syndroms in Verbindung zu bringen.(33)

Lean-MASLD und andere ätiologische Faktoren

Trotz der zentralen Bedeutung des metabolischen Syndroms als ätiologischer Hauptfaktor der MASLD ist es wichtig zu betonen, dass nicht alle Betroffenen die klassischen Risikokonstellationen erfüllen. Ein relevanter Anteil der Patient*innen weist ein normales Körpergewicht auf. Die sogenannte „Lean-MASLD“ macht etwa 10-15 % der Fälle aus. Zwar kann das metabolische Syndrom auch bei diesen Patient*innen ohne Adipositas auftreten, der Anteil betroffener Lean-Patient*innen ist jedoch im Vergleich zu übergewichtigen Patient*innen

deutlich geringer. In vielen Fällen erfüllen Lean-MASLD-Patient*innen keines der klassischen metabolischen Kriterien. Die genauen Mechanismen, weshalb es trotz Normalgewicht zur Ausbildung einer metabolischen Dysfunktion kommt und sie im Vergleich zu Übergewichtigen eine schlechtere Prognose bezüglich Mortalität und Morbidität durch Folgeerkrankungen haben, sind bislang nicht abschließend geklärt. Es unterstreicht die Bedeutung alternativer ätiologischer Einflussfaktoren, wie genetischer Prädisposition, ethnischer Herkunft, Medikamenteneinnahme oder anderer umweltbedingter Faktoren als Risikokonstellationen für die Entstehung der MASLD.(34)

Neben den bereits diskutierten Ursachen gibt es weitere Einflussfaktoren, die zwar weniger häufig mit der MASLD in Verbindung gebracht werden, dennoch direkt zur Entstehung oder Progression der MASLD beitragen und als integrale Bestandteile der Erkrankung zu verstehen sind. Neben den genetischen Risikofaktoren und Veränderungen im Mikrobiom des Darms, auf die im Kapitel 2.2.3 Pathogenese eingegangen wird, sind endokrine, ethnische und sozioökonomische Einflüsse zu nennen.

Zu den am besten untersuchten endokrinen Einflussgrößen der MASLD zählen die Hypothyreose und das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS). Auch die Rolle der Schilddrüsenfunktion rückt zunehmend in den Fokus klinischer Forschung. Studien zeigen, dass insbesondere bei manifester Hypothyreose das Risiko für MASLD erhöht ist. Subklinische Formen werden zwar mit der MASLD assoziiert, jedoch ist die Datenlage hier uneinheitlich.(35)

Auch das PCOS stellt einen belegten, unabhängigen ätiologischen Faktor für die Entstehung einer MASLD dar. Mehrere Studien und Metaanalysen zeigen eine signifikant erhöhte MASLD-Prävalenz in dieser Patient*innengruppe, die je nach Studie zwischen 34 % und 70 % liegt. Diese Assoziation besteht auch unabhängig von klassischen metabolischen Risikokonstellationen wie Adipositas oder manifester Insulinresistenz. In populationsadjustierten Analysen zeigt sich, dass PCOS-Patientinnen selbst bei vergleichbarem BMI und ähnlichen metabolischen Parametern ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer MASLD aufweisen als nichtbetroffene Frauen. Auch wenn die Unabhängigkeit von PCOS als Risikofaktor für MASLD mittlerweile durch mehrere Studien gestützt wird, bleibt festzuhalten, dass Übergewicht und metabolische Begleiterkrankungen weiterhin eine bedeutende Rolle in diesem Zusammenhang einnehmen. Der additive Effekt von endokriner Dysregulation und metabolischer Belastung scheint die Ausprägung maßgeblich zu beeinflussen.(36-38)

Darüber hinaus suggerieren aktuelle Studien, dass auch der Bildungsgrad und die ethnische Herkunft die ätiologische Komplexität der MASLD ergänzen. So ist ein höherer Bildungsstand mit deutlich reduzierten MASLD-Risiken verbunden: Eine Studie aus Süditalien mit 2909

Proband*innen weist Odds Ratios von etwa 0,5 für mittlere Schulbildung, 0,29 für höhere Schulbildung und 0,24 für einen Hochschulabschluss auf, jeweils signifikant unter dem Vergleichsniveau. Schlussfolgernd besteht das höchste Risiko für MASLD bei niedriger Bildung.(39)

Auch ethnische Unterschiede zeigen sich in der aktuellen Forschung deutlich: Ergebnisse einer repräsentativen US-amerikanischen Querschnittsstudie auf Basis der NHANES-Daten (National Health and Nutrition Examination Survey) mit über 5500 Teilnehmenden ergaben eine signifikant erhöhte Prävalenz der MASLD unter Personen hispanischer Herkunft. Afroamerikaner weisen dagegen das geringste Risiko auf. Dieser Unterschied besteht auch nach Adjustierung für BMI, T2DM, Hypertonie, Dyslipidämie, Alter und Geschlecht und deutet auf eine ethnisch bedingte Vulnerabilität hin. Nicht erfasst in dieser Studie werden jedoch kulturelle Ernährungsgewohnheiten oder Umweltfaktoren. Bei fortgeschrittener Fibrose zeigt sich hingegen keine signifikante Differenz in der Prävalenz zwischen den untersuchten Bevölkerungsgruppen.(40)

Ätiologisch abzugrenzen sind andere Ursachen einer hepatischen Steatose, welche zwar eine ähnliche histologische Veränderung hervorrufen, jedoch in der Pathogenese grundlegend von der MASLD abweichen und deshalb nicht in diesem Spektrum aufzuführen sind. Ursachen für eine solche nicht MASLD assoziierte Verfettung sind unter anderem Hepatitis C, eine alkoholbedingte Lebererkrankung im Sinne der ALD, seltene genetische Erkrankungen wie die Wilson-Krankheit oder Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sowie eine medikamentös verursachte Steatose. Hierzu zählen als Ursache Substanzen wie Amiodaron, Methotrexat, Tamoxifen oder Glucocorticoide.(16, 31)

Alle hier genannten Inhalte betonen die Wichtigkeit einer qualitativ hochwertigen differenzialdiagnostischen Abklärung der Ätiologie.

2.2.4 Klinik und Diagnostische Kriterien

Die klinische Präsentation der metabolisch-assoziierten Steatose ist heterogen und in den meisten Fällen unspezifisch. Der überwiegende Anteil der Betroffenen bleibt in frühen Stadien asymptomatisch, sodass die Diagnose häufig inzidentell im Rahmen auffälliger Laborwerte oder bildgebender Verfahren gestellt wird. Auffälligkeiten der Serumtransaminasen (ALT, AST) oder der sonographische Nachweis einer hepatischen Steatose stellen hierbei die häufigsten Ersthinweise dar.(41)

Wenn Symptome auftreten, handelt es sich in der Regel um unspezifische Beschwerden wie ausgeprägte Fatigue oder ein Druck- bzw. Völlegefühl im rechten Oberbauch. Gelegentlich berichten Patient*innen über Appetitlosigkeit, die im Zusammenhang mit einer Hepatomegalie

bedingten Abdominaldehnung stehen kann. Patient*innen mit bereits bestehender Zirrhose oder NASH können sich mit Symptomen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung präsentieren. In diesen Stadien treten die klassischen Zeichen einer chronischen Leberinsuffizienz, wie Ikterus, Aszites, gastrointestinale Varizenblutungen, Gerinnungsstörungen, Gewichtsverlust oder hepatische Enzephalopathie, auf. Dennoch verläuft die NASH in über 48 % der Fälle asymptomatisch, sodass die Diagnose häufig im Rahmen anderweitiger medizinischer Abklärungen gestellt wird. Obwohl klinische Stigmata auch in dieser Gruppe selten sind, kann eine Studie bei circa einem Viertel der Patient*innen bereits bei Diagnosestellung eine Splenomegalie, als Hinweis auf eine fortgeschrittene Krankheitsprogression, nachweisen.(41, 42)

Während die klinische Präsentation häufig unspezifisch bleibt, gewinnt die systematische Anwendung klar definierter diagnostischer Kriterien an Bedeutung, um die Erkrankung zuverlässig einzuordnen.

Im klinischen Kontext werden folgende diagnostische Kriterien angewandt:

1. Nachweis einer hepatischen Steatose
2. Vorliegen von mindestens einem metabolischen Risikofaktor
 - Adipositas
 - Arterielle Hypertonie
 - Hypertriglyceridämie
 - Erniedrigtes HDL-Cholesterin
 - Typ II Diabetes mellitus oder Prädiabetes
3. Ausschluss anderer Lebererkrankungen
4. Ausschluss signifikanten Alkoholkonsums (> 20 g/d bei Frauen, > 30 g/d bei Männern)

Die diagnostischen Kriterien der MASLD haben eine klinische Relevanz, die über die reine Diagnosestellung hinausgeht. Sie erlauben eine Einschätzung des individuellen Progressionsrisikos, insbesondere durch die Identifikation von Hochrisikopatient*innen mit, beispielsweise, Typ II Diabetes mellitus oder Dyslipidämie. Darüber hinaus tragen sie wesentlich zur Abgrenzung von anderen Lebererkrankungen bei und bilden damit die Grundlage für eine zielgerichtete Betreuung und Therapieplanung.(31)

Besonders die Abgrenzung zur MetALD anhand der diagnostischen Kriterien ist von hoher Bedeutung, da die unterschiedlichen Diagnosen deutlich andere Konsequenzen für Therapie, Verlauf und Prognose haben. Da zahlreiche klinische und histologische Überschneidungen

bestehen und eine eindeutige Unterscheidung anhand der Symptomatik oder Morphologie nicht zuverlässig möglich ist, kommt der sorgfältigen Erhebung der Alkoholanamnese zur Abgrenzung der beiden Diagnosen eine große Bedeutung zu.

Die klinische Präsentation von MASLD und ALD weist Überschneidungen auf. Auch histologisch bestehen Gemeinsamkeiten wie das Vorliegen einer makrovesikulären Steatose, ballonierte Hepatozyten und Mallory-Denk-Körperchen. Eine klare Trennlinie ergibt sich daher primär aus der Anamnese und den diagnostischen Kriterien. Die neue Terminologie MetALD berücksichtigt dabei das diagnostische Problem von Patient*innen mit gleichzeitigem Vorliegen metabolischer Risikofaktoren und moderatem Alkoholkonsum und bildet die Schnittmenge der Patient*innen zwischen MASLD und ALD. Für diese Gruppe konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Alkoholmengen die Progression der metabolisch bedingten Lebererkrankung verstärken können.(43)

Neben der Differenzierung zur alkoholassoziierten Form verdeutlicht vor allem die epidemiologische Dimension die Bedeutung klarer diagnostischer Kriterien. Eine US-amerikanische Studie auf Basis von NHANES-Daten deutet darauf hin, dass über 90 % der Patient*innen mit MASLD keine Kenntnis von ihrer Erkrankung haben.(44) Auch wenn diese sehr hohe Dunkelziffer nicht ohne weiteres auf andere Regionen übertragbar ist, unterstreicht sie doch die Notwendigkeit einer konsequenten Anwendung der diagnostischen Kriterien, um eine frühzeitige Identifikation und Risikostratifizierung zu ermöglichen. Die jüngst erfolgte Anpassung der diagnostischen Kriterien zur MASLD trägt somit maßgeblich dazu bei, der bislang späten Diagnosestellung und Dunkelziffer entgegenzuwirken.

2.2.5 Diagnostik

Neben der Diagnosestellung verfolgt die Diagnostik der MASLD mehrere zentrale Ziele: den Nachweis einer hepatischen Steatose, die Beurteilung des Ausmaßes von Entzündung und Fibrose, sowie den Ausschluss alternativer Ursachen der Leberveränderung. Da das Fibroestadium den entscheidenden Prädiktor für die Langzeitprognose darstellt, kommt der frühzeitigen Identifikation von mit Fibrose betroffenen Patient*innen eine besondere Bedeutung zu. Die MASLD wird häufig im Rahmen von Routineuntersuchungen als Zufallsbefund entdeckt, da die Mehrzahl der Betroffenen klinisch asymptomatisch bleibt.(31)

Die diagnostische Herangehensweise folgt einem mehrstufigen, risikoadaptierten Ansatz unter Einsatz von Anamnese, Laboruntersuchungen, nicht-invasiven bildgebenden Verfahren und invasiver Diagnostik.(45)

2.2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese und klinische Untersuchung stellen die Grundlage der MASLD dar und ermöglichen eine erste Einschätzung zur Person inklusive individueller Risikofaktoren, potenzieller Kofaktoren oder Differentialdiagnosen und klinischer Zeichen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung.

Die Anamnese umfasst mehrere Teilbereiche, die systematisch erhoben werden sollten. In der Eigenanamnese werden zunächst relevante Vorerkrankungen wie Typ II Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Virushepatitiden, Autoimmunerkrankungen oder endokrinologische Störungen erfasst. Zudem sollen Dauer und Ausprägung eines bestehenden Übergewichts dokumentiert sowie aktuelle Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten erfragt werden. Eine genaue Abfrage aktueller und zurückliegender Medikamenteneinnahmen, insbesondere hepatotoxischer Substanzen, ist ebenfalls wichtig. Die Sozialanamnese beinhaltet die standardisierte Erfassung des Alkoholkonsums in Gramm pro Woche, um eine alkoholassoziierte Lebererkrankung sicher auszuschließen. Darüber hinaus werden die berufliche Tätigkeit, allgemeiner Lebensstil und psychosoziale Faktoren berücksichtigt, die Einfluss auf die Entstehung oder Progression der Erkrankung haben können. In der Familienanamnese wird nach dem Vorkommen von Übergewicht, Typ II Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen sowie Lebererkrankungen – wie MASLD, Virushepatitiden oder genetische Lebererkrankungen – in der Familie gefragt.(45, 46)

Die körperliche Untersuchung ergänzt die Anamnese und liefert wichtige Hinweise sowohl auf metabolische Begleiterkrankungen als auch auf mögliche Leberveränderungen. Zunächst werden anthropometrische Daten und Vitalparameter erhoben einschließlich Körpergröße, Gewicht, BMI und Blutdruck, um ein metabolisches Risikoprofil zu erstellen. Es soll zudem eine allgemeine Einstufung des klinischen Zustandes erfolgen, um Hinweise auf kardiometabolische Komorbiditäten zu erkennen, auch wenn diese meist durch Laboruntersuchungen oder bildgebende Verfahren bestätigt werden. Bei der Inspektion der Haut gilt es, kutane Zeichen wie Acanthosis nigrans, Striae distensae oder Hirsutismus zu identifizieren, da sie auf eine zugrunde liegende Insulinresistenz oder hormonelle Störungen hinweisen können. Auch auf Leberhautzeichen, die im Rahmen der Inspektion bei chronischen Lebererkrankungen auftreten, ist zu achten. Dies sind beispielsweise Spidernävi, Teleangiektasien, Palmarerythem oder eine Bauchglatze. Im Rahmen des Abdominalbefundes ist die Palpation der Leber zur Abschätzung einer möglichen Hepatomegalie sowie die Untersuchung der Milz auf eine Splenomegalie wichtig, die als Hinweis auf eine portale Hypertension gewertet werden können. Diese Basisuntersuchungen

werden in den aktuellen Empfehlungen, unter anderem der in der AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of NAFLD, als wesentlicher Ausgangspunkt angeführt.(45)

2.2.5.2 Laborchemische Diagnostik

Für die laborchemische Diagnostik der MASLD steht eine Vielzahl von Parametern zur Verfügung, die auf unterschiedliche Weise diagnostische oder prognostische Relevanz besitzen. Einzelne Laborwerte sind in Bezug auf die Leber zwar für sich genommen häufig unspezifisch und erlauben isoliert betrachtet keine sicheren Aussagen, liefern jedoch in Kombination wertvolle Informationen zur Beurteilung der Erkrankung und der Organfunktion. Viele dieser Parameter fließen als Komponenten in nicht-invasive Scores ein, andere geben in fortgeschrittenen Stadien Aufschluss über die Leberfunktion oder dienen dem Ausschluss alternativer Ursachen der Erkrankung. Zudem können bestimmte Laborwerte zur Überwachung der Krankheitsaktivität, zur Beurteilung des Therapieansprechens oder zur Abschätzung des Komplikationsrisikos herangezogen werden. Darüber hinaus sind einzelne Parameter, die der Diagnostik metabolischer Komorbiditäten dienen, Bestandteil der MASLD-Definition und der diagnostischen Kriterien.

Die Serumtransaminasen AST, ALT sind klassische Marker einer hepatozellulären Schädigung, die bei Zelluntergang der Hepatozyten ins Blut freigesetzt werden. ALT gilt als leberspezifisch, während AST auch bei extrahepatischen Erkrankungen, beispielsweise Muskelschädigung bei einem Myokardinfarkt, erhöht sein kann. Der daraus berechenbare AST/ALT-Quotient (de-Ritis-Quotient) liegt beim Gesunden typischerweise zwischen 0,6 und 0,8. Vereinfacht lässt sich sagen, dass ein Quotient < 1 für einen geringen Leberschaden spricht, ein Quotient > 1 für einen schwerwiegenden Leberschaden. Bei fortgeschrittener Fibrose kann $AST/ALT > 1$ werden, > 2 ist beispielsweise typisch für einen Alkoholschaden. Jedoch schließen auch normwertige Transaminasen eine MASLD oder MASH nicht sicher aus. AST, ALT sowie der de-Ritis-Quotient sind sowohl Bestandteil der Routinediagnostik der MASLD als auch Komponenten mehrerer nicht-invasiver Fibrose Scores.(47)

Die γ -Glutamyltransferase (GGT) ist ein Enzym der Zellmembran, das vor allem in den Hepatozyten und Epithelien der Gallenwege vorkommt. Eine Erhöhung des Werts ist unspezifisch und kann bei nahezu allen Lebererkrankungen auftreten. Zudem kann sie auch auf extrahepatische Ursachen wie chronischen Alkoholkonsum, Herzinsuffizienz oder Pankreaserkrankungen zurückgeführt werden. Vor allem die gleichzeitige Erhöhung von GGT und AP als typische Cholestaseparameter stellt einen starken Hinweis auf eine biliäre Schädigung dar. In der MASLD-Diagnostik wird die GGT als Teil der Basisdiagnostik empfohlen, um alternative Ursachen der Leberwerterhöhung auszuschließen. In Kombination

mit weiteren Parametern wie AST, Hb, Ferritin findet sie zudem in der Differenzierung zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Lebererkrankung Anwendung. Die regelmäßige Bestimmung wird in den Leitlinien - in Kombination mit weiteren Untersuchungen wie Lipidstatus und körperlicher Untersuchung - im Rahmen des Langzeitmonitorings sowie zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils empfohlen.(17)

Die Alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, das zwar vor allem in den Epithelien der Gallenwege vorkommt, aber auch in vielen anderen Geweben wie Knochen oder Darm gebildet wird. Erhöhte Werte sind daher ein sehr unspezifischer Laborbefund. In der hepatologischen Diagnostik erhält die AP ihre größte Aussagekraft in Kombination mit der GGT, da das gleichzeitige Ansteigen beider Parameter, wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt, typisch für eine cholestatische Genese ist.(48) In den MASLD - Leitlinien wird sie als Bestandteil der Basisdiagnostik empfohlen, um mögliche Differenzialdiagnosen zu identifizieren.(17)

Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins, das in der Leber konjugiert und über die Galle ausgeschieden wird. Erhöhte Werte können prähepatisch durch einen vermehrten Anfall von Bilirubin, intrahepatisch durch eine gestörte Leberfunktion oder posthepatisch durch eine Behinderung des Galleabflusses entstehen. Als Bestandteil der Basislaboruntersuchung dient es der Beurteilung der hepatischen Synthese- und Exkretionsleistung sowie dem Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperbilirubinämie, etwa im Rahmen einer Cholestase. In Kombination mit Parametern wie Quick/INR und Albumin kann es zudem zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden. So auch im Rahmen des MELD-Scores, der die Schwere einer Lebererkrankung und damit die Dringlichkeit einer Transplantation bewertet. Ein durch die Leber bedingter Anstieg tritt meist erst in fortgeschrittenen Stadien bei einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung auf.(49) Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass erhöhte Bilirubinwerte – beispielsweise bei einer höhergradigen extrahepatischen Gallengangsstenose – die Bestimmung der Lebersteifigkeit verfälschen und zu einer Überschätzung des Fibrosegrades führen können.(47)

Albumin und Quick bzw. INR gehören – ähnlich wie Bilirubin – zu den Parametern, die vor allem in fortgeschrittenen Stadien einer Lebererkrankung von Bedeutung sind. Beide spiegeln die hepatische Syntheseleistung und damit die funktionelle Reserve der Leber wider. Pathologische Werte im Rahmen leberbedingter Erkrankungen zeigen an, dass die Funktion so weit eingeschränkt ist, dass die Leber ihre Aufgaben, insbesondere die der Protein- und Gerinnungsfaktorproduktion, nicht mehr in ausreichendem Maße erfüllen kann.

Albumin ist das in der Leber gebildete Haupteiweiß und spielt eine zentrale Rolle für den kolloidosmotischen Druck sowie den Transport verschiedener Substanzen im Blutkreislauf.

Eine erniedrigte Konzentration im Sinne einer Hypoalbuminämie ist ein sensibles Zeichen einer fortgeschrittenen, chronischen Leberfunktionsstörung und tritt in der Regel erst bei signifikanter Einschränkung der Syntheseleistung auf.

Der Quick-Wert bzw. die international normalisierte Ratio (INR) reflektieren die Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, die ausschließlich in der Leber gebildet werden. Erst ein Verlust von mehr als 70 % der Syntheseleistung führt zu einer messbaren Verlängerung der Gerinnungszeit. Eine solche Veränderung ist ein deutlicher Hinweis auf eine eingeschränkte hepatische Funktion und wird – wie auch bei Albumin oder Bilirubin – zur Prognoseeinschätzung im Child-Pugh- oder MELD-Score herangezogen.(49, 50) Beide Parameter werden unabhängig davon in den Leitlinien als essenzieller Bestandteil der Basisdiagnostik bei chronischen Lebererkrankungen empfohlen.(17)

Ein weiterer Parameter, der die Funktionsleistung der Leber anhand der Gerinnung beurteilt, ist die Thrombozytenanzahl. Die Thrombozytopenie ist die häufigste hämatologische Auffälligkeit bei chronischen Lebererkrankungen und gilt als sensibler Marker für fortgeschrittene Stadien. Die EASL-Leitlinien empfehlen die Thrombozytenzahl als festen Bestandteil der Basisdiagnostik, da sie nicht nur in zahlreichen nicht-invasiven Fibrosescores (z.B.FIB-4, APRI) enthalten ist, sondern auch isoliert Hinweise auf die Folgen der Lebererkrankung liefern kann. Die Abnahme der Thrombozytenzahl beruht auf mehreren Mechanismen, unter anderem auf einer verminderten Thrombopoetinproduktion bei chronischem Leberschaden.(31, 50)

Neben laborchemischen Parametern, die primär die Leberfunktion und -struktur widerspiegeln, sind im Rahmen der MASLD-Diagnostik auch Laborwerte von Bedeutung, die metabolische Begleiterkrankungen wie den Typ II Diabetes mellitus oder Dyslipidämie erfassen.

Für die Beurteilung des Glukosestoffwechsels werden in den aktuellen Leitlinien die Bestimmung des HbA1c und der Nüchternglukose empfohlen, um das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz oder eines Diabetes mellitus zu identifizieren.(17) Der HbA1c-Wert spiegelt die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten zwei bis drei Monate wider und ist ein etablierter Standardparameter als Diagnosekriterium sowie zur Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus. Ein Wert unter 5,6 % wird als normwertig erachtet, während ein Wert über 6,4 % einen Diabetes mellitus diagnostiziert. Werte dazwischen werden als Prädiabetes oder gestörte Glukosetoleranz bezeichnet.(51) Auch die Nüchternglukose ist ein Diagnosekriterium und nimmt physiologisch Werte unter 100 mg/dl an. Werte zwischen 100 und 125 mg/dl gelten als Prädiabetes beziehungsweise gestörte Glukosetoleranz, während Werte ab

126 mg/dl einen Diabetes mellitus diagnostizieren. Erhöhte Werte stellen nicht nur einen eigenständigen Risikofaktor dar, sondern sind auch Bestandteil mehrerer nicht-invasiver Fibrose Scores.(31) Sowohl eine gestörte Glukosetoleranz als auch ein manifester Diabetes mellitus sind bei der MASLD nicht nur Begleiterkrankungen und Teil der Diagnosekriterien, sondern erhöhen auch das Risiko der Krankheitsprogression oder kardiovaskulärer Ereignisse.(26, 27)

Zur Abschätzung der Insulinresistenz, die pathophysiologisch eine entscheidende Rolle in der Entstehung der MASLD spielt, kann der HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) laborchemisch herangezogen werden. Er wird aus Nüchtern glukose und Nüchterninsulin berechnet und erlaubt eine quantitative Beurteilung der Insulinsensitivität. Die Bestimmung des Wertes wird nicht als Routine empfohlen, sondern dient als ergänzende Option in bestimmten Fällen, insbesondere bei Personen ohne gesicherte Diabetes mellitus Diagnose.(31)

Zu den laborchemischen Parametern zur Beurteilung einer Dyslipidämie wird in der Regel ein Lipidprofil erstellt, welches Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride umfasst. Es dient sowohl der Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils als auch der Erfassung einer Dyslipidämie als Diagnosekriterium und Risikofaktor der MASLD. Charakteristisch ist eine Konstellation aus erhöhten Triglyceridwerten, erniedrigtem HDL-Cholesterin und normalem bis leicht erhöhtem LDL-Cholesterin. Das LDL ist zwar bei der MASLD oft normal, aber häufiger in Form kleiner, dichter LDL-Partikel vorhanden, die besonders atherogen sind. Dies ist von Relevanz, da es das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich steigert.(52) Neben der Bedeutung als Diagnosekriterium und Einschätzung des allgemeinen Herz-Kreislauf-Risikos sind einzelne Parameter des Lipidprofils Bestandteil nicht-invasiver Risikoscores. Zudem wird die regelmäßige Bestimmung in den aktuellen Leitlinien sowohl als initiales Basislabor als auch zum Langzeitmonitoring bei MASLD empfohlen.(31)

Neben den bisher genannten Parametern werden bei entsprechender Indikation anhand von Anamnese oder Risikoprofil weitere laborchemische Untersuchungen genutzt, um andere Erkrankungen als Ursache einer Lebererkrankung auszuschließen. Hierzu zählen die Testung auf chronische Virushepatitiden, der Ausschluss einer Autoimmunhepatitis sowie die Analyse des Eisenstoffwechsels zum Ausschluss einer möglichen hereditären Hämochromatose.(31)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die laborchemische Diagnostik bei MASLD ein breites Spektrum an Parametern umfasst, welche sowohl der Erfassung der hepatischen Schädigung, der Einschätzung des Risikoprofils, der Identifikation von Begleiterkrankungen

sowie der Diagnosestellung dienen. Es wird deutlich, dass eine isolierte Betrachtung einzelner Laborwerte in Bezug auf die MASLD dabei nicht zielführend ist, sondern die starke prognostische Aussagekraft erst in der Zusammenschau untereinander oder mit klinischen, bildgebenden oder auch histologischen Befunden entsteht.

2.2.5.3 Nicht-invasive Scores und Biomarker

Nicht-invasive Scores und Biomarker haben in den vergangenen Jahren einen festen Platz in der Diagnostik und Risikostratifizierung der MASLD eingenommen. Sie bieten die Möglichkeit, das Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose oder MASH ohne den Einsatz invasiver Verfahren wie der Leberbiopsie abzuschätzen. Ihr Einsatz erfolgt im Rahmen eines Stufenmodells: Zunächst werden einfach zu erhebende Basis-Scores angewandt, die auf klinischen Parametern und Routinelaborwerten beruhen und eine erste Einschätzung ermöglichen. Bei unklaren oder intermediären Ergebnissen kommen erweiterte, komplexere Scores zum Einsatz, die spezielle Biomarker oder bildgebende Parameter integrieren und so die diagnostische Genauigkeit erhöhen. Auf diese Weise tragen nicht-invasive Scores dazu bei, die Zahl unnötiger invasiver Eingriffe zu reduzieren und Patient*innen eine individuell zielgerichtete weiterführende Diagnostik oder Therapie zuzuführen.

Man unterscheidet Basis-Scores, wie den FIB-4-Index, den NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) und den AST-To-Platelet-Ratio (APRI) und erweiterte Scores, zu denen der ELF-Test (Enhanced Liver Fibrosis Test), der FAST-Score, der MEFIB-Score, der ADAPT-Score, der MACK-3-Score und der SIMA Signal Test gehören, wobei im Verlauf dieses Kapitels auf den ELF-Test, den FAST-Score und den MEFIB-Score im Detail eingegangen wird. Der ADAPT-Score, der MACK-3-Score sowie der SIMA Signal Test sind in der klinischen Praxis weniger etabliert und forschungsorientiert.

Basis-Scores sind primär für den Einsatz in der Erstdiagnostik konzipiert und ermöglichen eine rasche Risikoeinschätzung auf Grundlage weniger, leicht verfügbarer klinischer und laborchemischer Parameter. Erweiterte Scores gehen dagegen über die reine Analyse von Standardparametern hinaus und integrieren spezifische, Biomarker oder Daten aus einer Bildgebung, um die diagnostische Aussagekraft zu steigern. Biomarker sind biologische Messgrößen wie Proteine oder Abbauprodukte, die gezielt pathophysiologische Prozesse wie eine Vernarbung oder eine Entzündung abbilden können. Sie werden vor allem dann eingesetzt, wenn Basis-Scores ein unklares Ergebnis liefern oder eine präzisere Fibrose- oder MASH-Abschätzung erforderlich ist. Viele dieser Verfahren sind kommerziell verfügbar und erfordern eine spezialisierte Laboranalytik.(17)

FIB-4-Index

Der FIB-4-Index ist das derzeit am weitesten verbreitete und am einfachsten verfügbare nicht-invasive Verfahren zur Abschätzung des Fibrosegrades bei Patient*innen mit MASLD. Er wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Thrombozytenzahl (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

Die Interpretation des FIB-4 erfolgt anhand definierter Grenzwerte, die eine Einteilung in ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose ermöglichen:

- < 1,3: fortgeschrittene Fibrose unwahrscheinlich
- 1,3–2,67: Intermediate Zone (für > 65-Jährige: > 2)
- > 2,67: hoher Verdacht auf fortgeschrittene Fibrose(31)

In Studien zur NAFLD-Diagnostik zeigt der FIB-4-Score bei einem Wert < 1,3 eine hohe Sensitivität (74-94 %) und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert mit 90–99 %, was ihn zu einem optimalen Instrument zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose macht. Demgegenüber liegen bei Werten > 2,67 die Sensitivität zwischen 33 % und 78 %, der positive prädiktive Wert jedoch deutlich niedriger bei 30-80 %, was seine Aussagekraft für eine sichere Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose einschränkt. Schlussfolgernd eignet sich der Score demnach vor allem als Screening-Werkzeug in der Erstbewertung von Patient*innen. Für eine definitive Diagnosestellung ist er hingegen weniger geeignet und erfordert hier zwingend weitere Diagnostik wie eine Elastographie oder erweiterte Tests und Scores.(53) Bei der Interpretation der Grenzwerte ist zu berücksichtigen, dass der FIB-4 durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann. Insbesondere durch ein höheres Lebensalter, weshalb der niedrige Cut-off-Wert altersadaptiert auf 2,0 angehoben wird, um falsch-positive Befunde zu vermeiden. Auch akute Entzündungen oder nicht-leberspezifische Ursachen für erhöhte AST- oder ALT-Werte können zu einer Überschätzung des Fibrosegrades führen.(17)

In neueren Untersuchungen kann darüber hinaus gezeigt werden, dass der FIB-4-Score bei Patient*innen mit Lean-MASLD eine sehr gute diagnostische Leistung aufweist. Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Scores wie dem NFS erweist sich der FIB-4 als das geeignetste Instrument zur Einschätzung des Fibrosesrisikos.(34)

Außerdem wird der FIB-4-Index aufgrund eines sehr breiten Graubereichs und einer damit einhergehenden sehr eingeschränkten Aussagekraft in dieser intermediaten Zone nur Patient*innen mit Typ-2-Diabetes, abdominaler Adipositas mit mindestens einem weiteren metabolischen Risikofaktor oder mit persistierend erhöhten Leberenzymen empfohlen. Auch hier ist eine weitere Diagnostik als nächster Schritt empfohlen.(31)

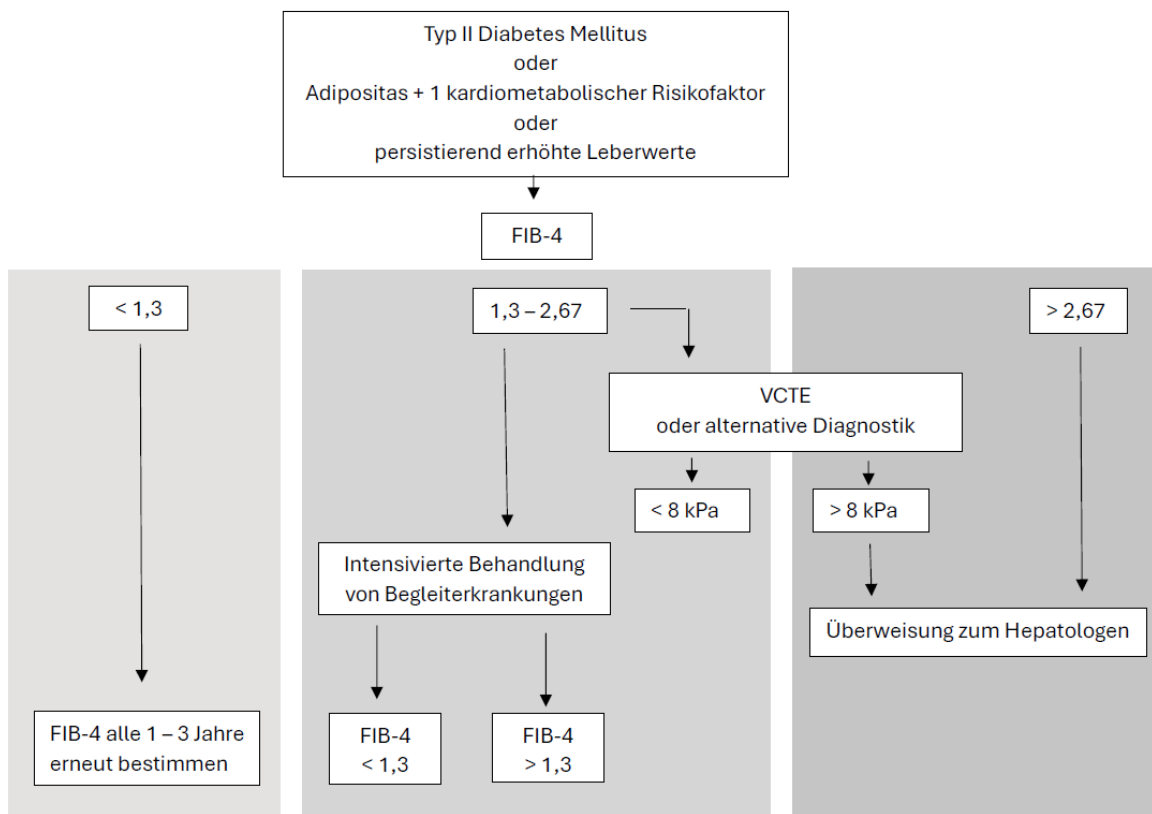


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus auf Grundlage des FIB-4-Scores
Eigene Darstellung, modifiziert nach Horn und Tacke et al. (2025).

Bei Verlaufskontrollen ist zu berücksichtigen, dass der FIB-4-Index einer natürlichen biologischen und analytischen Schwankung unterliegt. Studien zeigen, dass Änderungen von weniger als 30–40 % im Vergleich zur Voruntersuchung in der Regel im Rahmen dieser Variabilität liegen und nicht zwingend eine tatsächliche Veränderung des Fibrosegrades widerspiegeln. Kleinere Abweichungen sollten daher nicht überinterpretiert, sondern im klinischen Kontext betrachtet werden.(54)

Neben seiner etablierten Rolle im Screening wird der FIB-4 zunehmend auch als Prädiktor für den Verlauf der MASLD untersucht. In einer großen Kohortenstudie ist ein hoher FIB-4 (> 2,67) im Vergleich zu niedrigen Werten (< 1,3) mit einem über 16-fach erhöhten Risiko für

leberbezogene Komplikationen, einem 1,34-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und einer 1,56-fach erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Auch intermediäre Werte gehen mit einem deutlich gesteigerten Risiko einher. Ein Anstieg des FIB-4 innerhalb von zwölf Monaten erhöht die Inzidenz von Leber- und Herz-Kreislauf-Ereignissen deutlich, während ein Abfall mit einem günstigeren Verlauf verbunden ist. Diese Zusammenhänge bleiben auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen. Er bestätigt sich damit als potenziell wertvoller Marker zur Abschätzung des Langzeitriskos.(55)

Der FIB-4-Index ist zusammenfassend ein kostengünstiges, praktikables Erstlinieninstrument, welches im Rahmen der mehrstufigen Diagnostik die Basis bildet und unnötige invasive Eingriffe vermeidet sowie Risikopatient*innen frühzeitig identifizieren kann.

NFS

Ein weiterer Basis-Score mit vergleichbarem klinischen Einsatz zur Abschätzung des Fibrosegrades bei MASLD stellt der NAFLD Fibrosis Score (NFS) dar. Auch dieser Score kombiniert leicht verfügbare klinische und laborchemische Parameter zu einem numerischen Wert und ermöglicht ein Erstscreening. Die Berechnung erfolgt anhand folgender standardisierten Formel und ist in zahlreichen Online-Rechnern verfügbar:

$$\text{NFS} = -1,675 + 0,037 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times (\text{IFG oder Typ II Diabetes, ja} = 1, \text{ nein} = 0) + 0,99 \times \text{AST/ALT-Ratio} - 0,013 \times \text{Thrombozyten (10}^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{Albumin (g/dL)}$$

Zur klinischen Einordnung werden in den EASL-Leitlinien – basierend auf den großen Validierungsstudien von Angulo et al. (2007, 2014) – zwei Cut-off-Werte empfohlen. Werte $< -1,455$ sprechen mit hoher Sicherheit gegen das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose. Werte $> 0,676$ weisen hingegen auf ein hohes Risiko hin und sollten durch weiterführende Diagnostik bestätigt werden. Ebenfalls eine ergänzende Diagnostik ist im Graubereich zwischen den beiden Werten empfohlen. Ähnlich dem FIB-4-Index weist der NFS also höhere negative prädiktive Werte als positive prädiktive Werte auf, wodurch auch er sich besonders als Ausschlussparameter eignet. Er wird in der Leitlinie zusammen mit dem FIB-4, dem APRI und dem ELF-Test zu den empfohlenen Serum-Scores gezählt, die zur Risikostratifizierung hinsichtlich leberbezogener Ereignisse bei MASLD verwendet werden sollen.(31)

In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigt der NFS eine gute prognostische Aussagekraft bezogen auf leberbezogene Endpunkte. Erhöhte Werte gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Fibroseprogression einher. Auch für leberbezogene Komplikationen wie Aszites, Varizen oder HCC kann der NFS eine zuverlässige Risikostratifizierung leisten, was der prognostischen Aussagekraft der histologischen Einstufung gleicht. Für die Gesamtmortalität wie auch die leberbezogene Mortalität zeigt sich ebenfalls ein Zusammenhang. So war ein zweimal innerhalb von fünf Jahren erhöhter NFS mit einem 17-fach erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Lebererkrankungen verbunden.(56)

In einer großen Kohortenstudie zeigt sich, dass unter den Scores, die für die Detektion der fortgeschrittenen Fibrose geeignet sind, der FIB-4-Index insgesamt eine höhere diagnostische Genauigkeit aufweist. Während sich in der Kohorte mit MASLD die Leistungsfähigkeit beider Scores kaum unterscheidet, schneidet der FIB-4 in der Nicht-MASLD-Gruppe und insbesondere bei metabolisch gesunden Personen deutlich besser ab. Erklären lassen sich die Unterschiede dadurch, dass die NFS-Formel metabolische Parameter wie BMI und Hyperglykämie beinhaltet. Das Fehlen dieser Risikofaktoren führt zu einer Unterschätzung des Fibrosesrisikos. Dies betrifft in der Allgemeinbevölkerung jenen Anteil, der die MASLD-Kriterien nur mit metabolischen Risikofaktoren wie Dyslipidämie und arterieller Hypertonie erfüllt. Hier ergibt sich für den FIB-4 ein klarer Vorteil als robusteres Screening-Instrument gegenüber dem NFS.(57) Entsprechend wird in den aktuellen MASLD-Leitlinien darauf hingewiesen, dass der NFS primär bei Patient*innen mit erhöhtem metabolischen Risiko zur Anwendung kommen sollte, da seine Aussagekraft in metabolisch gesunden Kollektiven eingeschränkt ist.(31)

Eine aktuelle Metaanalyse aus 2025 legt nahe, dass ähnlich dem FIB-4 der NFS nicht nur zur Abschätzung leberbezogener Risiken, sondern auch als Prognosemarker für extrahepatische Endpunkte von Bedeutung ist. Erhöhte NFS-Werte sind dabei mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert, unabhängig vom Vorliegen einer MASLD. In den Analysen ergibt sich ein linearer Zusammenhang, wobei ein Anstieg des NFS um eine Einheit mit einer Risikoerhöhung von 38 % einhergeht. Insgesamt stützen diese Daten die Interpretation des NFS als systemischen Risikomarker, da er sowohl Fibrose- als auch atherosklerosefördernde pathophysiologische Prozesse widerspiegelt. Verglichen mit dem FIB-4-Index ergeben sich beim NFS in dieser Analyse ähnliche Risikoschätzungen, was eine Vergleichbarkeit beider Scores bezüglich der kardiovaskulären Risikostratifizierung impliziert.(58)

APRI

Der APRI (AST-to-Platelet Ratio Index) wurde ursprünglich für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Fibrose bei chronischer Hepatitis C entwickelt und basiert ausschließlich auf den beiden Laborparametern AST und der Thrombozytenzahl, weshalb er auch in ressourcenarmen Settings anwendbar ist.(59)

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (U/L)}}{\text{ULN (AST)}}}{\text{Thrombozyten (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Auch in der MASLD-Diagnostik wird der APRI in den aktuellen Leitlinien unter den empfohlenen Serum-Scores erwähnt, jedoch klar nachrangig hinter FIB-4 und NFS, weshalb in dieser Arbeit nur oberflächlich auf diesen Score eingegangen wird.

Bezüglich der Grenzwerte orientieren sich die aktuellen Leitlinien an den klassischen HCV-basierten Schwellen. Es werden typischerweise Werte < 0,5 als Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose, Werte > 1,5 als Hinweis auf eine fortgeschrittene Fibrose und Zwischenwerte als Graubereich mit zusätzlichem Abklärungsbedarf angegeben.(31)

Eine Arbeit von Lee et al. aus dem Jahr 2021 analysiert 13 Studien, die zwischen 2013 und 2019 veröffentlicht wurden, und vergleicht, inwiefern die drei Scores FIB-4, NFS und APRI die Zielereignisse wie die Veränderung des Fibrorestadiums, Auftreten leberbezogener Ereignisse und die Mortalitätsrate vorhersagen können. In allen untersuchten Studien liegen die AUC-Werte (area under the curve) des APRI, als Maß der diagnostischen Genauigkeit, unter denen des FIB-4 und des NFS. Dies legt eine geringere prognostische Leistungsfähigkeit nahe.(56)

Trotz dieser nachgewiesenen geringeren diagnostischen Genauigkeit wird der APRI weiterhin in den EASL-Leitlinien empfohlen, da er sich durch eine äußerst einfache Berechnung aus zwei Laborparametern und durch seine geringen Kosten auszeichnet. Er ist daher in ressourcenarmen Settings oder bei fehlendem Zugang zu komplexeren nicht-invasiven Tests oder zu Bildgebung als pragmatisches Erstscreening zu empfehlen.(31)

ELF-Test

Der Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-Test ist ein erweiterter, nicht invasiver Serum-Biomarker-Score zur Abschätzung des Fibrosegrades bei chronischen Lebererkrankungen, einschließlich der MASLD. Er kombiniert in einem logarithmischen Algorithmus die Konzentration von drei spezifischen Markern des extrazellulären Matrixstoffwechsels: Hyaluronsäure (HA), den Gewebeinhibitor der Matrixmetalloproteinase-1 (TIMP-1) und das aminotermine Propeptid des Typ III Prokollagens (PIIINP). Diese Marker spiegeln zentrale pathophysiologische Prozesse der Fibrogenese wider und lassen somit direkt Rückschlüsse auf die Fibrose zu.(60)

Für die klinische Interpretation werden meist zwei Schwellenwerte genutzt:

- ELF < 7,7: keine bis milde Fibrose
- ELF 7,7–9,8: moderate Fibrose (F ≥ 2)
- ELF > 9,8: signifikante Fibrose (F ≥ 3)

Die Werte gelten für alle chronischen Lebererkrankungen und nicht ausschließlich für die MASLD. Sie basieren auf einem Delphi-Panel-Konsens und wurden in der multizentrischen EUROGOLF-Kohorte validiert. Ein Wert unter 7,7 weist mit einer Sensitivität von 80–85 % zuverlässig auf das Fehlen einer signifikanten Fibrose hin. Ein Schwellenwert von über 9,8 erreicht eine Spezifität von 90 % für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose. Ein weiterer relevanter Schwellenwert ist 11,3. Bei Überschreiten liegt die Spezifität für das Bestehen einer Zirrhose bei 97 %. Zwischen den Fibrorestadien F1 und F3 besteht zudem eine annähernd lineare Korrelation zwischen dem ELF-Wert und dem histologischen Korrelat, wobei eine Veränderung um 0,5 Punkte etwa einer Fibrorestufe entspricht.(61)

Die EASL-Leitlinie weist darauf hin, dass die Ergebnisse des ELF-Tests nicht unmittelbar mit den Resultaten anderer Verfahren wie einer Elastographie vergleichbar sind. Während der ELF-Test den aktiven Kollagenstoffwechsel widerspiegelt und somit Auskunft über den gegenwärtigen Umbauprozess des Bindegewebes – ein typisches Merkmal einer fortschreitenden Fibrosierung – gibt, erfasst die Elastographie dagegen primär die Menge des bereits bestehenden Kollagens und liefert damit eher Auskunft über den strukturellen Endzustand der Fibrose.(31)

Der Test zählt laut S2k-Leitlinie zu den patentierten Verfahren, der im diagnostischen Stufenschema bei der MASLD als Alternative zur TE eingesetzt werden kann, vor allem wenn diese nicht verfügbar ist. Im klinischen Alltag findet er vor allem Anwendung als

Zweitlinienverfahren, wenn FIB-4 oder NFS auffällige oder unklare Ergebnisse liefern und kann helfen, eine Leberbiopsie zu vermeiden. Einschränkungen ergeben sich aus dem hohen Preis pro Test und der eingeschränkten Verfügbarkeit, da die Analyse in externen Laboren erfolgt. Aus diesen Gründen wird der Test für den Routineeinsatz im klinischen Alltag bisher nur bedingt eingesetzt.(17, 60)

FAST-Score

Der FibroScan-AST-Score (FAST-Score) ist ein kombinierter, nicht invasiver Parameter, der entwickelt wurde, Patient*innen mit MASH (NAS > 4) und gleichzeitig signifikanter Fibrose (≥ 2) zu identifizieren. Er basiert auf folgenden drei Komponenten:

- Mittels VCTE bestimmte Lebersteifigkeit in kPa
- Mittels VCTE bestimmter CAP in dB/m
- AST-Serumspiegel

Ein Wert $\leq 0,35$ gilt als Ausschlusskriterium, da er mit einem hohen negativen prädiktiven Wert von etwa 85 % und einer Sensitivität von 90 % für das Fehlen einer aktiven NASH mit signifikanter Fibrose assoziiert ist. Ein Wert $\geq 0,67$ hingegen weist mit einem positiven prädiktiven Wert von 83 % und einer Spezifität von 90 % auf das Vorliegen dieser Kombination hin. Werte im Bereich zwischen diesen beiden Grenzwerten werden als Graubereich betrachtet, der je nach Studie etwa 30-40% der Patient*innen betrifft.(17, 62)

Der Score wurde auf Basis einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie in England entwickelt und in multiplen internationalen MASLD-Kohorten mittels histologischer Bestätigung validiert. Bestehende nicht-invasive Verfahren sind zwar gut zur Risikostratifizierung der Fibrose geeignet, jedoch kann keiner eine Aussage über das Vorliegen und Ausmaß der entzündlichen Aktivität (MASH) treffen, welche klinisch äußerst relevant ist.(62)

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 bestätigt die Ergebnisse und unterstreicht das Potenzial des FAST-Scores, künftig Patient*innen mit NASH und signifikanter Fibrose zu identifizieren. Dies könnte eine gezieltere Indikationsstellung für Leberbiopsien ermöglichen und Patient*innen den Zugang zu effektiven Therapien eröffnen.(63)

In den aktuellen S2k-Leitlinien der MASLD wird betont, dass weitere Studien erforderlich sind, um zu bestätigen, ob der FAST Score auch für die Einschätzung der individuellen Fibroseprogression und des Verlaufs einer NASH geeignet ist. Er wird deshalb noch nicht

routinemäßig als Verlaufs- oder Progressionsbeurteilung eingesetzt, aber als potenzieller zukünftiger Surrogatmarker genannt. Auf einen möglichen Einsatz zur Identifikation der Patient*innen mit NASH und signifikanter Fibrose, wie es in den Studien validiert wurde, wird in den aktuellen Leitlinien nicht eingegangen.(17)

MEFIB-Score

Dieser Score kombiniert den einfach verfügbaren FIB-4-Index mit der hochgenauen Magnetresonanzelastographie. Ziel ist die Identifikation von Patient*innen mit signifikanter Fibrose bei MASLD mit hohem positiven prädiktiven Wert und gleichzeitig sehr gutem negativem prädiktiven Wert. So beträgt das Risiko $< 1\%$ für leberbezogene Ereignisse in drei Jahren, wenn der MEFIB negativ ist. Er ist demnach nicht für das generelle Screening gedacht, sondern für die sichere Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung in einer späteren Diagnosestufe.

Er wird als positiv betrachtet, wenn die MRE einen Wert $> 3,3$ kPa und der FIB-4 einen Wert $\geq 1,6$ annimmt. Ein solch positiver MEFIB-Index ist stark mit hepatischer Dekompensation, HCC und erhöhter Gesamtmortalität assoziiert (HR jeweils 20, 40 und 3,8).(64)

Der MEFIB-Score findet vor allem in spezialisierten hepatologischen Zentren Anwendung. Seine größte Stärke liegt in der sicheren Identifikation von Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose und hohem Risiko für eine Dekompensation oder ein HCC. Der Einsatz erfolgt meist, wenn andere Scores, wie beispielsweise der FIB-4-Index allein, unklare Ergebnisse liefern. Für das breite Screening eignet sich der Score jedoch nicht, da die MRE nur in wenigen Zentren verfügbar, mit hohen Kosten verbunden und in vielen Gesundheitssystemen nicht als Routineverfahren etabliert ist. Der aktuelle Einsatz beschränkt sich daher auf späte Stufen der Diagnostik oder auf klinische Studien.(31, 64)

Tabelle 3: Übersicht der Score-basierten Diagnostikverfahren

Kategorie	Score/Test	Eingangsparameter	Hauptzweck
Basis-Scores	FIB-4	Alter, AST, ALT, Thrombozyten	Screening, Fibroseabschätzung
	NFS	Alter, BMI, Glukosestatus, AST/ALT, Thrombozyten, Albumin	Fibrose-risikoabschätzung
	APRI	AST, Thrombozyten	Einfache Fibroseabschätzung
Erweiterte Scores	ELF-Test	Hyaluronsäure, PIIIINP, TIMP-1	Fibroseabschätzung (Matrixaktivität)
	FAST-Score	LSM, CAP, AST	Identifikation von MASH + signifikanter Fibrose
	MEFIB	FIB-4 + MRE	Kombinierte Identifikation signifikanter Fibrose

2.2.5.4 Bildgebende Verfahren

Sonographie

Die konventionelle Sonographie ist nach aktuellen Leitlinien und Metaanalysen das bildgebende Verfahren der ersten Wahl zum Nachweis einer hepatischen Steatose im Rahmen der MASLD. Sie ist kostengünstig, nichtinvasiv, breit verfügbar und ermöglicht eine rasche Durchführung ohne Strahlenbelastung. Der Nachweis einer Steatose erfolgt qualitativ anhand einer erhöhten Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zur rechten Niere („bright liver“), einer Abschwächung der Schallpenetration in tiefere Parenchymschichten sowie einer verminderten Abgrenzbarkeit der Gefäß- und Zwerchfellkonturen.(65)

Eine aktuelle Metaanalyse von Ballestri et al. aus dem Jahr 2021 ergibt für die Erkennung einer histologisch definierten Steatose von ≥ 5 % eine gepoolte Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 80 %. Für moderate bis schwere Steatose (≥ 30 % Lipidanteil) steigen die Genauigkeit und die Teststärke leicht an. Sensitivität und Spezifität liegen hier bei jeweils 85 %.(65)

Eine separate Studie untersucht die diagnostische Güte der Sonographie bei Proband*innen mit einer Adipositas Grad II oder III. Hier zeigt sich, dass die Sensitivität weiterhin hoch (89 %), die Spezifität jedoch deutlich reduziert (45 %) ist. Die Sonographie tendiert in dieser Population zu falsch positiven Befunden. Als Hauptursache für die reduzierte Spezifität werden die qualitative Art der Beurteilung, die Untersucherabhängigkeit, die hohe Grundprävalenz der MASLD in dieser Patientengruppe sowie eine eingeschränkte Schallpenetration und Bildqualität diskutiert.(66) Die Ergebnisse unterstreichen den Wert der Sonographie als Screening-Instrument, verdeutlichen jedoch, dass bei Patient*innen mit Adipositas der Ultraschallbefund immer durch weitere Verfahren wie beispielsweise transiente Elastographie, MRT oder Biopsie ergänzt werden sollte.

Zudem erlaubt die Sonographie keine verlässliche Graduierung der Fibrose als wichtigster prognostischer Prädiktor, weshalb ergänzende Verfahren wie die ultraschallbasierte Elastographie erforderlich sind.(31)

Ultraschallbasierte Elastographie

Die ultraschallbasierte Elastographie (VCTE), bekannt als FibroScan, stellt ein etabliertes und nicht-invasives Verfahren zur gleichzeitigen Quantifizierung von Lebersteifigkeit (LSM) und Fettgehalt (mittels CAP-Wert) der Leber dar.

Sie basiert auf der Erzeugung einer niederfrequenten Welle, die über einen auf die Haut aufgesetzten Schallkopf in das Lebergewebe eingeleitet wird. Ein integrierter Ultraschalltransducer misst die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Schallwelle im Leberparenchym. Da sich die hierdurch entstehenden Scherwellen in festerem Gewebe schneller ausbreiten, korreliert die gemessene Geschwindigkeit direkt mit der Gewebsteifigkeit, die in Kilopascal angegeben wird und eine Aussage über die Fibrosierung der Leber trifft. Parallel kann über eine Messung der Dämpfung der Ultraschallwelle der Controlled Attenuation Parameter gemessen werden, über den der Fettgehalt im Lebergewebe quantifiziert werden kann. Die Signalabschwächung der zurückkehrenden Ultraschallimpulse wird in Dezibel pro Meter (dB/m) angegeben.(67) Für die Untersuchung stehen je nach Patientenkonstitution unterschiedliche Sonden zur Verfügung. Diese unterscheiden sich in ihrer möglichen Eindringtiefe der Schallwellen. Die M-Sonde wird bei normgewichtigem Körperhabitus eingesetzt, während die XL-Sonde mit einer größeren Eindringtiefe bei adipösen Patient*innen eingesetzt wird.(68) Letztere verbessert die Messbarkeit in dieser Gruppe deutlich, erreicht jedoch bei Patient*innen mit morbider Adipositas (BMI > 40 kg/m²) dennoch nur in etwa 60 % der Fälle valide Messwerte.(17) Die Untersuchung ist nichtinvasiv,

dauert in der Regel weniger als zehn Minuten und erfordert weder Sedierung noch Kontrastmittel. Sie wird von den Patient*innen in der Regel gut toleriert.

Für die klinische Interpretation haben sich in zahlreichen Studien spezifische Cut-Off-Werte etabliert. Die aktuelle S2k-Leitlinie gibt für die MASLD bei der VCTE in Studien validierte Schwellen an. Zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose ist eine LSM < 8 kPa erforderlich. Ab einem Wert der LSM > 12 kPa ist eine fortgeschrittene Fibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben. Dies resultiert in einem sehr hohen negativen prädiktiven Wert der VCTE für das Ausschließen fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose. Die Leitlinie betont hierbei die Erfüllung der Qualitätskriterien (mindestens 10 gültige Messungen, Erfolgsrate über 60 %, IQR/Median-Verhältnis kleiner 30 %) und den kontextualisierten Einsatz im Stufendiagnostik-Algorithmus (siehe Kapitel 2.2.5.6 Diagnostischer Algorithmus).(17)

In weiteren Analysen werden unter Bezug auf histologisch kontrollierte Studien feinere Schwellen etabliert. In einer großen prospektiven, multizentrischen Studie können für die VCTE folgende Grenzwerte zur Stadieneinteilung der Fibrose bestätigt werden – unabhängig davon, ob die M- oder XL-Sonde verwendet wird. Ein LSM-Wert von 8,2 kPa identifiziert Patient*innen mit einer Fibrose von mindestens Stadium F2 mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 70 %. Für eine klinisch relevante Fibrose ab Stadium F3 liegt der Cut-Off-Wert bei 9,7 kPa. Eine Zirrhose F4 wird bei einem Grenzwert von 13,6 kPa mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 79 % diagnostiziert.(69) Zu betonen ist vor allem der hohe negative prädiktive Wert (NPV) der VCTE, welcher das Ausschließen einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose ermöglicht und für die Anwendung im klinischen Alltag bedeutend ist.

Eine aktuelle Evidenz aus einer großen multizentrischen Studie zeigt zudem, dass die LSM-Werte in der VCTE nach multivariabler Analyse ausschließlich durch das Fibroestadium beeinflusst werden. Weder der verwendete Sondentyp noch der Steatosegrad oder die Entzündungsaktivität haben einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse. Dies verdeutlicht die Validität der VCTE als diagnostisches Verfahren.(69)

Nach der aktuellen S2k-Leitlinie kann der CAP in Kombination mit der LSM zur orientierenden Bestimmung des Steatoseausmaßes herangezogen werden. Eine exakte, nicht-invasive Differenzierung der einzelnen Steatosegrade ist mittels CAP jedoch nicht möglich. Es gibt für den CAP keinen universellen Grenzwert, sondern die Werte sind spannbreiten- und sondenspezifisch und sehr abhängig von den jeweiligen Kohorten. Die Leitlinie bezieht sich auf Histologie-kontrollierte Studien, welche bei Verwendung der M-Sonde einen Cut-off-Wert

von 248 dB/m für den Nachweis einer Steatose angeben. Bei adipösen Patient*innen und somit unter Verwendung der XL-Sonde liegt der Wert bei etwa 302 dB/m (Sensitivität 80 %, Spezifität 83 %). Diese Ergebnisse werden durch eine große britische prospektive Studie bestätigt, die zusätzlich optimierte Cut-off-Werte ermittelt. Für den Nachweis einer Steatose ab Grad S1 wird ein Cut-off-Wert von 302 dB/m angegeben. Zwischen S1 und S2 zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Schwellenwertes auf 331 dB/m. In den fortgeschrittenen Stadien S2 und S3 fällt der Unterschied hingegen gering aus, wodurch zwar die Stärke des CAP zum Nachweis einer Steatose unterstrichen, jedoch auch seine begrenzte Fähigkeit verdeutlicht wird, hohe Steatosegrade zuverlässig voneinander abzugrenzen.(17, 69) Aufgrund der limitierten Genauigkeit in der Grad-Differenzierung und der Einflussfaktoren bei Adipositas wird der CAP aktuell vor allem als ergänzendes Instrument im Rahmen einer multimodalen nicht-invasiven Diagnostik empfohlen (17).

Als Limitation des Verfahrens ist zu beachten, dass die Aussagekraft durch verschiedene Confounder wie akute Entzündungen, cholestatische Erkrankungen, venöse Stauung oder kürzlich erfolgte Nahrungsaufnahme beeinträchtigt wird, weshalb die Ergebnisse stets im klinischen Kontext interpretiert werden sollten.(17)

Magnetresonanzverfahren

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet mit der MR-Elastographie (MRE) und der Proton Density Fat Fraction (PDFF) zwei hochpräzise Verfahren zur nicht-invasiven Beurteilung von Leberparenchymveränderungen.

Die MRE funktioniert äquivalent zur ultraschallbasierten Elastographie und erzeugt, gleichermaßen zur TE, Scherwellen im Lebergewebe, mit dem Unterschied, dass die Messung über MRT-basierte Phasenkontrasttechniken erfolgt. Auch hier korreliert die Geschwindigkeit direkt mit der Gewebssteifigkeit. Im Gegensatz zur Ultraschall-Elastographie ist die MRE unabhängig von Körperhabitus oder ungünstigen Schallfenstern und erfasst das gesamte Organ. Die PDFF quantifiziert den Fettgehalt, indem der Signalanteil von Triglycerid-Protonen im Verhältnis zur Gesamtprotonenzahl (Fett + Wasser) bestimmt wird.(70)

Eine multizentrische Studie vergleicht die diagnostische Genauigkeit der MRT-basierten Verfahren mit etablierten Methoden wie der transienten Elastographie. Hierbei lässt sich schlussfolgern, dass die MRE beim Nachweis signifikanter Fibrose F2 der TE überlegen ist ($p = 0,046$), während sich bei fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose keine signifikanten Unterschiede ergeben. Für die Steatosequantifizierung erweist sich die PDFF insbesondere

bei milden und moderaten Stadien als klar überlegen gegenüber dem CAP, wohingegen sich die Messgenauigkeit bei schwerer Steatose (S3) vergleichbar zeigt.(70)

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die PDFF als Goldstandard der nicht-invasiven Steatosequantifizierung gilt und in Vergleichsstudien die höchste Sensitivität und Spezifität aller bildgebenden Verfahren aufweist. Einschränkend ist zu beachten, dass die PDFF keine Aussage über die histologische Fettverteilung liefern kann, sondern nur den relativen Anteil bestimmt. Kombiniert mit den hohen Kosten, der begrenzten Verfügbarkeit und den hohen technischen Anforderungen beider Verfahren, gelten die MRT-basierten Verfahren nur als Referenzstandard in diagnostischen und interventionellen Studien und werden nicht in der regulären klinischen Diagnostik angewandt.(17)

Computertomographie

Obwohl die Computertomographie eine objektive und reproduzierbare Methode zur Fettquantifizierung darstellt, sollte diese aufgrund der hohen Strahlenbelastung nicht als primäre Untersuchungsmethode in der MASLD-Diagnostik eingesetzt werden. Die Steatosebestimmung erfolgt in der Regel über die Messung der Hounsfield-Dichte (HU) des Leberparenchyms und den Vergleich zur Milz, wobei eine Signalabschwächung von mehr als 10 HU als Hinweis auf eine hepatische Steatose gilt. Eine weitere Einschränkung des CT stellt die geringe Sensitivität bei mild ausgeprägter Steatose dar, sodass der potenzielle Schaden durch die ionisierende Strahlung den Nutzen überwiegt.(17)

Tabelle 4: Übersicht bildgebender Verfahren zur Diagnostik der MASLD

Verfahren	Parameter	Hauptzweck	Einschränkungen
Sonographie	Echogenität	Nachweis Steatose	Keine Fibrosequantifizierung
VCTE (FibroScan)	LSM (kPa), CAP (dB/m)	Quantifizierung von Fibrose und Steatose	Untersucherabhängig, Limitation bei Adipositas
MRE / PDFF (MRT)	Lebersteifigkeit, Fettfraktion	Referenzstandard in Studien	Hohe Kosten, eingeschränkte Verfügbarkeit
CT	Hounsfield-Dichte (HU)	Steatosequantifizierung	Hohe Strahlenbelastung, geringe Sensitivität

2.2.5.5 Invasive Diagnostik

Die perkutane Leberbiopsie gilt als Goldstandard zur Diagnostik bei MASLD. Sie erlaubt eine differenzierte Bewertung des Steatosegrades, des inflammatorischen Aktivitätsniveaus und des Fibrorestadiums. Nur mittels Biopsie kann eine MASH eindeutig von einer isolierten Steatose unterschieden werden und nur sie ermöglicht die präzise Einteilung der Fibrose in ihre Stadien, welche ausschlaggebend für die Risikostratifizierung sind.

Daraus entstehen folgende Indikationen der Leitlinie zur Durchführung einer Leberbiopsie

- Unterscheidung zwischen MASLD und MASH
- Exaktes Staging der Fibrose, wenn therapeutisch und prognostisch relevant
- Abklärung komorbider Lebererkrankungen
- Unklare Befundlage trotz nicht-invasiver Diagnostik (17)

Die Wahl der Biopsietechnik richtet sich nach lokaler Expertise, Komorbiditäten, Aszites, Thrombozytenzahl und Gerinnungsstatus. Standardverfahren ist die perkutane, sonographisch kontrollierte Biopsie. Empfohlen wird eine Nadel mit mindestens 1,6 mm Durchmesser und ein Biopsiezylinder von mindestens 2 cm Länge, um mehr als zehn beurteilbare Portalfelder zu sichern. Für die histologische Aufarbeitung werden mindestens acht Schnittstufen empfohlen. Der histologische Befundbericht sollte Angaben zur Probenqualität, zum Steatosegrad, zum Vorliegen hepatozellulärer Ballonierung und lobulärer Inflammation sowie eine standardisierte Bewertung von Entzündung und Fibrose nach etablierten Scores wie dem NAFLD-Activity-Score (NAS) oder SAF-Score (Steatosis, Activity, Fibrosis) enthalten.(17)

Der NAS und der SAF-Score werden aktuell für die standardisierte histologische Beurteilung des MASLD und MASH eingesetzt. Der NAS wurde vom NASH Clinical Research Network (NASH CRN) entwickelt und bewertet Steatose (0-3 Punkte), Lobulitis (0-3 Punkte) und hepatozelluläre Ballonierung (0-2 Punkte) mit einem Gesamtscore von 0-8 Punkten. Ein NAS ≥ 5 spricht stark für das Vorliegen einer MASH, während ein Wert ≤ 2 als nicht vereinbar mit einer MASH gilt. Der Score dient primär der Quantifizierung und Verlaufsmessung der Krankheitsaktivität und ersetzt nicht die histologische Gesamtdiagnose, die aus der Gesamtbeurteilung aller histologischen Merkmale abgeleitet wird. Analysen zeigen, dass sich ein relevanter Anteil von Fällen mit gesicherter MASH histologisch in der Kategorie NAS ≤ 4 findet und umgekehrt Fälle ohne MASH einen NAS ≥ 5 erreichen können – was den Einsatz des NAS als alleiniges Diagnosekriterium limitiert.(71)

Der SAF-Score, entwickelt im Rahmen des FLIP-Konsortiums, bewertet die drei histologischen Hauptkomponenten getrennt voneinander: Steatose (S0 – S3), Aktivität (A0-A4) sowie Fibrose (F0-F4). Die Aktivität wird aus der Summe hepatozellulärer Ballonierung (0-2) und lobulärer Inflammation (0-2) berechnet. Die Steatose ist beim SAF, im Gegensatz zum NAS, nicht Bestandteil des Aktivitätsscores, wodurch der Fokus stärker auf den morphologisch klar definierten und prognostisch relevanten Merkmalen liegt. Analysen zeigen, dass die nach SAF diagnostizierte Steatohepatitis ein klinisch relevantes Krankheitsbild darstellt, das sowohl mit fortgeschrittener Fibrose als auch mit ausgeprägten metabolischen Komorbiditäten assoziiert ist. Eine hohe Aktivität ($A \geq 3$) korreliert eng mit fortgeschrittener Fibrose. Das Auftreten von schwerer Aktivität ohne Fibrose oder von fortgeschrittener Fibrose ohne aktive Zeichen der Steatohepatitis ist selten. Aufgrund dieser engen klinischen und prognostischen Zusammenhänge eignet sich der SAF-Score sowohl zur Risikostratifizierung als auch als Endpunkt in klinischen Studien.(72)

In einer großen Vergleichsstudie des LITMUS-Konsortiums mit 966 Patient*innen werden 17 nicht-invasive Biomarker und Scores direkt mit der Leberbiopsie als Referenz verglichen. Ziel ist die zuverlässige Erkennung einer MASH oder klinisch signifikanten Fibrose. Die erforderliche Zielgenauigkeit ist eine AUC von $\geq 0,8$. Die AUC (Area under the Curve) ist ein Maß für die Gesamtgenauigkeit eines Tests, wobei 1,0 einer perfekten und 0,5 einer zufälligen Testleistung entspricht. In der klinischen Diagnostik gilt eine AUC von $\geq 0,8$ als Schwelle für eine gute diagnostische Genauigkeit. Kein Einzelmarker erreicht diese Zielgenauigkeit für die Diagnose einer NASH mit klinisch signifikanter Fibrose. Bei fortgeschrittener Fibrose erzielt die Elastographie mittel VCTE als einziger Einzelmarker eine AUC von über 0,8 (0,83). Kombinationsverfahren, bei denen mehrere Biomarker und klinische Parameter zu einem Score zusammengeführt werden, überschreiten bei der Erkennung fortgeschrittener Fibrose mehrfach den Zielwert einer AUC von $\geq 0,8$ und schneiden damit deutlich besser ab als Standardverfahren wie der FIB-4 Score. Da auch diese Verfahren das sichere Erkennen früher Fibrosestadien nicht ermöglichen und keine direkten histologischen Informationen zu den für die Diagnose einer MASH entscheidenden Kriterien liefern, können sie die Biopsie derzeit nicht vollständig ersetzen. Die Autor*innen folgern, dass nicht-invasive Verfahren zwar zunehmend an Bedeutung gewinnen, da sie durch ihre hohe negative prädiktive Wertigkeit viele unnötige Biopsien vermeiden und die Effizienz der Diagnostik insgesamt deutlich steigern können, jedoch aktuell kein nicht-invasives Verfahren die Leberbiopsie bei der sicheren Diagnostik einer NASH oder signifikanten Fibrose vollständig ersetzen kann.(73)

Die Leberbiopsie bleibt der Goldstandard zur Diagnosesicherung, ist jedoch aufgrund ihrer Invasivität, möglicher Komplikationen wie Schmerzen (bis 20 %), Blutungen (0,3-0,57 %) und

ihres organisatorischen Aufwands nur eingeschränkt einsetzbar. Hinzu kommen methodische Limitationen wie Sampling Error, die die Aussagekraft verringern können. Sampling Error beschreibt die Gefahr einer Fehleinschätzung durch eine Untersuchung nur eines sehr kleinen Gewebeanteils (ca. 1:50.000) der Leber.(74)

2.2.6 Pathogenese

Die MASLD stellt eine komplexe Erkrankung mit multifaktorieller Genese dar und beruht auf einem Zusammenspiel mehrerer parallel wirkender molekularer und systemischer Faktoren. Sie sind weiterhin aktueller Gegenstand der Forschung und noch nicht vollständig verstanden. Während frühere Modelle wie die „Two-Hit-Hypothese“ von einem sequenziellen Krankheitsverlauf ausgingen – zunächst einer hepatischen Lipidakkumulation gefolgt von Entzündung und Fibrose –, hat sich seit den 2010er Jahren basierend auf aktuellen Erkenntnissen die „Multiple-Hit-Hypothese“ durchgesetzt.(75) Sie geht von einer Vielzahl gleichzeitig einwirkender schädigender Einflüsse aus. Im Zentrum stehen Insulinresistenz, Lipotoxizität, oxidative und zelluläre Stressantworten, genetische und epigenetische Prädisposition sowie eine veränderte intestinale Barriere und ein verändertes Mikrobiom des Darms. Diese Faktoren wirken nicht isoliert, sondern verstärken sich gegenseitig und fördern die Progression von der reinen Steatose über entzündliche und fibrotische Veränderungen bis zur Zirrhose und dem hepatozellulären Karzinom.(76)

Insulinresistenz und Lipotoxizität

Ein zentraler Ausgangspunkt in der Pathogenese der MASLD sind die systemische Insulinresistenz und Lipotoxizität als metabolische Störungen. Chronische Überernährung führt zunächst zu einer Vermehrung des subkutanen Fettgewebes, um die überschüssige Energie zu speichern. Überschreitet dies ihre Kompensationskapazitäten, insbesondere bei genetisch oder epigenetisch prädisponierten Personen, resultiert dies in einer Dysfunktion des Fettgewebes. Diese ist charakterisiert durch eine niedriggradige systemische Entzündungsreaktion, welche durch proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha und Interleukine ausgelöst wird und die Insulinsignalkaskade stört. Die hieraus entstehende Insulinresistenz führt zu einer gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe, was in erhöhten Spiegeln freier Fettsäuren im Blut resultiert. Gleichzeitig wird durch hyperinsulinämische Zustände die hepatische de-novo-Lipogenese stimuliert. Die Kombination aus erhöhter Zufuhr und gesteigerter Synthese führt zu einer hepatozellulären Akkumulation von Triglyzeriden im Sinne einer Steatose.(7) Studien implizieren, dass die Fettsäurekonzentration selbst im Gewebe trotz kurzfristiger Schwankungen der Fettzufuhr durch komplexe Regulationsmechanismen weitgehend konstant gehalten wird. Eine langfristige Aufnahme von über 10 % der Gesamtenergie durch freie Fettsäuren kann jedoch die metabolische Dysregulation

begünstigen.(76) Dies unterstreicht die enge metabolische Vernetzung zwischen Leber und Fettgewebe und verdeutlicht den zentralen Stellenwert des systemischen Fettstoffwechsels bei der MASLD. Während eine einfache Steatose zunächst eine adaptive Reaktion darstellt, kommt es bei anhaltendem metabolischem Stress zur Bildung toxischer Lipidzwischenprodukte, beispielsweise gesättigte Fettsäuren oder Ceramide. Diese Lipidarten vermitteln eine sogenannte Lipotoxizität, welche die Funktion der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums sowie der Zellmembran negativ beeinträchtigen. Das geschieht unter anderem durch eine vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, welche durch den so verursachten oxidativen Stress entzündliche sowie apoptotische Prozesse in den Hepatozyten induzieren. Zusätzlich werden Signalkaskaden aktiviert, die wiederum Entzündungen sowie die Insulinresistenz verstärken beziehungsweise die Insulinsensitivität verschlechtern.(77) Die wechselseitige Verstärkung von Insulinresistenz und Lipotoxizität stellt so einen wesentlichen Mechanismus in der Entstehung und Progression der MASLD dar.

Veränderungen des Darmmikrobioms und die intestinale Barriere

Ein neuer aber zunehmend anerkannter Ansatz in der Pathogenese der MASLD ist die gestörte Interaktion zwischen Darmmikrobiom und Leber, der sogenannten Darm-Leber-Achse, welche seit den früher 2000er Jahren wissenschaftlich untersucht wird. Sie beschreibt die bidirektionale Verbindung zwischen Darm und Leber über die Pfortader, über die mikrobielle Metabolite und entzündungsfördernde Signalstoffe wie Zytokine über verschiedene Mechanismen direkt Einfluss auf die Leber nehmen.(78) Studienergebnisse legen nahe, dass eine Schädigung der intestinalen Barriere, häufig ausgelöst durch oxidativen Stress, fettreiche Ernährung oder Dysbalance des Mikrobioms zu einer erhöhten Permeabilität im Darmepithel führt (leaky-gut-syndrome). Die Barriestörung ermöglicht das vermehrte Eindringen von bakteriellen Bestandteilen wie Endotoxinen oder Lipopolysacchariden in die portalvenöse Zirkulation. Es kann in der Leber eine inflammatorische Kaskade auslösen, welche die systemische Insulinresistenz verstärkt und die Progression der MASLD fördert. Zusätzlich modulieren Stoffwechselprodukte des Darms die Abläufe der Leber, was die Lipidakkumulation und den oxidativen Stress fortwährend begünstigt.(79)

Genetische und epigenetische Prädisposition

Eine genetische Disposition trägt substantiell zur Anfälligkeit für MASLD bei und gilt als wichtiger prädisponierender Faktor – die Heritabilität wird auf bis zu 50 % geschätzt. Eine Studie aus dem Jahr 2024, welche 704 weiße, nicht-hispanische Proband*innen zwischen 2012 und 2015 aus einer mehrgenerationellen Familienkohorte in den USA untersucht, folgert etwa 72 % der Unterschiede im Leberfettgehalt durch genetische Faktoren.(80) Eine frühere Studie von Loomba et al. aus dem Jahr 2015 untersuchte die Heritabilität mittels einer prospektiven Zwillingsstudie in den USA und stellt eine Heritabilität von 52 % fest, unabhängig

von Alter, Geschlecht und Ethnie.(81) Am besten erforscht sind Veränderungen in den Genen PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 und HSD17B13, welche überwiegend Prozesse der intrazellulären Lipidtröpfchenbildung und -verarbeitung beeinflussen. So ist die PNPLA3 p.I148M-Variante mit einer gesteigerten hepatischen Lipidspeicherung assoziiert und stellt aktuell den bedeutendsten genetischen Risikofaktor dar.(82)

Epigenetische Veränderungen beeinflussen die Genexpression, ohne dabei die DNA-Sequenz zu verändern und umfassen vor allem DNA-Methylierung, Histonmodifikation sowie nicht-kodierende RNAs.(7) Mehrere Gene, welche am Lipidstoffwechsel, an Entzündung und an der Fibrosierung beteiligt sind, werden bereits mit veränderter Methylierung in Verbindung gebracht. So weisen das mitochondriale MT-ND6 Gen und der PGC1-alpha-Promotor, ein Regulator im Fettsäurestoffwechsel, eine verstärkte Methylierung auf, welche mit einer erhöhten Insulinresistenz assoziiert wird.(83) Veränderungen der Methylierung betreffen zudem Gene des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels wie APO, STARD und FGF21. Bestimmte krankheitsspezifische Methylierungsmuster scheinen reversibel zu sein. Ein aktueller Review von 2025 von Kuchay et al. im American Journal of Physiology verweist darauf, dass sich einige epigenetische Veränderungen nach bariatrischer Operation als reversibel herausstellen. Weder epigenetische noch genetische Faktoren sind allein ausreichend, um eine MASLD zu verursachen. Vielmehr beeinflussen sie die individuelle Prädisposition und modulieren das Risiko mit weiteren Schlüsselfaktoren wie Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Alter und Geschlecht.(7)

Einfluss klinisch metabolischer Risikofaktoren auf die Pathogenese

Die im Rahmen der MASLD-Diagnostik berücksichtigten metabolischen Faktoren nehmen nicht nur eine definierende Rolle ein, sondern sind direkt an der Entstehung und Progression der Erkrankung beteiligt. Im Folgenden werden diese Faktoren hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Relevanz dargestellt. Eine vertiefte Betrachtung der einzelnen metabolischen Risikofaktoren als eigenständige Krankheitsbilder – einschließlich Definition, epidemiologischer Relevanz und therapeutischen Ansätze – erfolgt im Kapitel 2.3 Metabolische Risikofaktoren.

Viszerale Adipositas gilt als zentraler Treiber der Insulinresistenz. Ergänzend zu diesem Mechanismus kommt dem viszeralen Fettgewebe eine besondere Bedeutung in der Pathogenese der MASLD zu. Das Fettdepot zeichnet sich durch eine besonders hohe Stoffwechselaktivität aus und ist eine zentrale Quelle für proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha, IL-6 und freie Fettsäuren. Die durch viszerale Adipositas bedingte Freisetzung dieser Substanzen verstärkt die Insulinresistenz und fördert die hepatische Lipidakkumulation zusätzlich. Darüber hinaus begünstigt die vermehrte Aktivierung von Signalwegen in Leber

und Fettgewebe die Entwicklung von Lipotoxizität und chronischer Entzündung, wodurch die Progression der Steatose vorangetrieben wird.(84)

Auch bei Dyslipidämie, also Hypertriglyceridämie oder erniedrigtem HDL-Cholesterin, und arterieller Hypertonie, lassen sich Verknüpfungen zur Entwicklung der MASLD nachweisen.

Ähnlich dem Mechanismus der Adipositas führt die Hypertriglyceridämie mit der daraus folgenden erhöhten Lipolyse zu einem vermehrten Zustrom freier Fettsäuren und einer Steigerung der De-novo-Lipogenese, wodurch es zu der vermehrten Triglycerideinlagerung in Hepatozyten kommt. Zusätzlich entfalten erhöhte Triglyceridspiegel lipotoxische Effekte, die zur mitochondrialen Dysfunktion, oxidativem Stress und proinflammatorischen Signalkaskaden führen. Ein erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel daneben ist nicht lediglich Ausdruck eines metabolischen Ungleichgewichts, sondern besitzt eigenständig entzündungsfördernde Eigenschaften, da HDL-C wichtige antiinflammatorische und Endotoxin neutralisierende Funktionen erfüllt.(85-87) Das Zusammenspiel dieser lipidbasierten Störungen verstärkt die hepatische Inflammation und fördert die Progression der MASLD.

Der genaue Mechanismus der Assoziation zwischen Hypertonie und MASLD ist zwar nicht vollständig geklärt, Studien legen jedoch nahe, dass bereits Blutdruckwerte im oberen Normbereich mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von MASLD einhergehen können. Eine chronisch erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des sympathischen Nervensystems, wie sie bei arterieller Hypertension existiert, fördert die Entwicklung einer Insulinresistenz und entzündlicher Veränderungen im Lebergewebe. Es wird so eine bidirektionale Beziehung vermutet, die unabhängig von anderen klassischen kardiometabolischen Risikofaktoren besteht.(84)

Bei Typ II Diabetes mellitus als Risikofaktor der MASLD führt die chronische Hyperglykämie zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie. Als Folge entwickelt sich im Verlauf eine Insulinresistenz, welche die hepatische De-novo-Lipogenese fördert und die Akkumulation von Lipidzwischenprodukten begünstigt. Zusätzlich tragen die durch Insulinresistenz gestörten intrazellulären Signalwege zur Verschlechterung der mitochondrialen Funktion und zur Förderung oxidativen Stresses bei. Diese pathophysiologischen Einflüsse begünstigen nicht nur die Entstehung einer Steatose, sondern auch eine fortschreitende Leberschädigung bis hin zur Fibrose. Die klinische Relevanz dieser Zusammenhänge wurde in Kapitel 2.2.4 Diagnostische Kriterien und Klinik wiedergegeben.(88)

Liegen mindestens drei der zuvor genannten fünf metabolischen Risikofaktoren vor, spricht man von einem metabolischen Syndrom (89). Das Zusammenwirken dieser Faktoren, die jeweils für sich allein bereits einen pathophysiologischen Betrag zur Entstehung der MASLD

leisten, entfaltet eine synergistische Wirkung und erhöht das Risiko für eine klinisch relevante MASLD deutlich.(90)

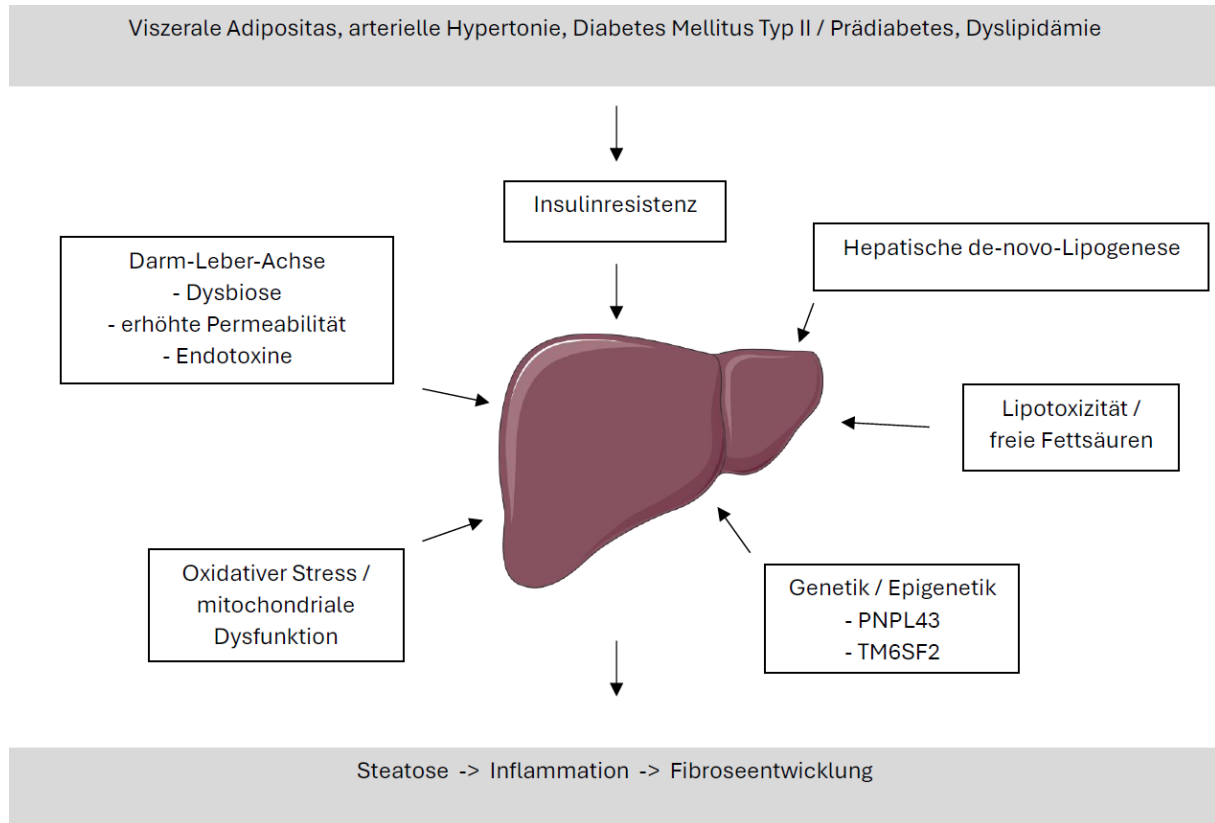


Abbildung 4: Übersicht der pathogenetischen Mechanismen der MASLD
Quelle Lebergraphik: Servier Medical Art, licensed CC BY 4.0 (91)

2.2.7 Progression

Die Progression der MASLD umfasst den potenziellen klinischen Verlauf von einfacher Steatose über entzündliche Aktivierung bis hin zu fibrotischen Stadien, Zirrhose und möglicher Dekompensation. Die Entwicklung verläuft individuell sehr heterogen und nicht linear. Es finden sich sowohl stabile oder regressive Formen als auch Formen mit rascher Verschlechterung. Typischerweise beginnt die MASLD mit einer Steatose (Fibrosestadium F0), gefolgt von einer entzündlich-aktiven Phase im Sinne einer MASH sowie fibrotischen Veränderungen (F1-F3), die schließlich in eine manifeste Zirrhose (F4) übergehen können. Die Fibrosestadien sind hier nach Kleiner klassifiziert.(22)

Steatose F0

Die hepatische Steatose (F0) stellt das initiale Stadium der MASLD dar und ist histologisch definiert durch eine intrahepatische Lipidanreicherung in über 5 % der Hepatozyten. In vielen

Fällen zeigt sich ein stabiler Verlauf oder sogar eine Regression unter Lebensstilmodifikation. Dennoch zeigen Daten aus Metaanalysen, dass zwischen 9 % und 19 % der Patient*innen mit isolierter Steatose innerhalb von fünf Jahren eine relevante Fibroseprogression um mindestens ein Stadium entwickeln.(8)

Trotz des meist günstigen Verlaufs bei F0 ist die Erkrankung dauerhaft nicht zu unterschätzen. In einer skandinavischen Langzeitstudie entwickeln 7,4 % der Personen mit F0 eine schwere Lebererkrankung, darunter 3,7 % eine dekompensierte Lebererkrankung (HR: 1,9) – ein Trend, der sich unabhängig vom Vorhandensein einer MASH zeigt. Die schwere Lebererkrankung ist definiert durch klinische Endpunkte wie Aszites, Varizenblutung, HCC oder leberbedingte Mortalität. Die mittlere Zeitspanne bis zur Entwicklung einer schweren Lebererkrankung beträgt 30,5 Jahre (95 %-KI: 21,5-39,6 Jahre), die erste Leberdekompensation tritt im Schnitt nach 33,4 Jahren (95 %-KI: 24,2-42,6 Jahre) auf.(92) Die Befunde unterstreichen, dass auch das früheste Stadium der MASLD nicht risikoarm ist, und verdeutlichen die Bedeutung einer langfristigen Verlaufskontrolle.

MASH

Die MASH stellt die entzündlich-aktive Verlaufsform innerhalb der MASLD-Progression dar und ist durch das gleichzeitige Vorliegen einer Steatose, einer ballonierten Degeneration von Hepatozyten sowie einer lobulären Infiltration durch Entzündungszellen definiert. Die Diagnose über diese drei Charakteristika kann derzeit nur über eine Leberbiopsie sicher festgestellt werden.(31) Warum manche Patient*innen mit Steatose unabhängig der Fibrose eher zu MASH übergehen als andere Patient*innen, ist nicht vollends verstanden.

In einer aktuellen Metaanalyse von Le et al. aus 2023 mit 54 Studien entwickeln 31 % der Patient*innen in Beobachtungsstudien mit MASLD innerhalb von durchschnittlich 4,7 Jahren eine MASH. Die Inzidenzrate beträgt dabei 7,4 pro 100 Personenjahre. Dagegen zeigen 29 % der MASH-Fälle im Verlauf einen regredienten Verlauf mit einer Inzidenz von 5,1 pro 100 Personenjahren. In RCTs ist die Progressionsrate mit 37,5 pro 100 Personenjahre deutlich höher, was in der Analyse auf die Auswahl von Hochrisikopatient*innen und eine kürzere Nachbeobachtung zurückgeführt wird. MASH-Patient*innen haben zudem eine schnellere Fibroseprogression als MASLD-Patient*innen. So dauert es bei MASH-Fällen durchschnittlich 8,4 Jahre von einer Steatose (F0) ins nächste Stadium. Bei MASLD-Patient*innen beträgt die Zeitspanne im Vergleich dazu 11,6 Jahre. Insgesamt kann bei 22 % der MASH-Fälle mit einem Ausgangsstadium F1 oder F2 während des Beobachtungszeitraums eine Progression zu einer fortgeschrittenen Fibrose mit Stadium F3 oder F4 beobachtet werden.(21)

Obwohl die MASH mit einer beschleunigten Fibroseprogression assoziiert ist, bleibt der Fibrosegrad der entscheidende Prädiktor für das Risiko einer Dekompensation, eines HCC

oder des Mortalitätsrisikos. Dies bestätigen Daten aus einer Subkohorte einer Studie, die kaum Unterschiede in der Rate leberbezogener Ereignisse zwischen Patienten mit und ohne MASH zeigen, wenn nach Fibrosestadium stratifiziert wurde.(93) Auch eine Studie aus dem Jahr 2016 mit Langzeitdaten unterstreicht diesen Befund, indem sie die Prognosen für Gesamtmortalität, Transplantationsbedarf und leberbezogene Ereignisse vergleicht. Es zeigt sich auch hier, dass die MASH zwar das Risiko einer Fibroseprogression erhöht, jedoch das erreichte Fibrosestadium – unabhängig anderer histologischer Merkmale wie Steatohepatitis – den Krankheitsverlauf bestimmt.(94)

Fibrose (F1-F4)

Die Leberfibrose beschreibt die pathologische Vernarbung der Leber, bei der infolge chronischer Schädigung gesundes, funktionelles Lebergewebe zunehmend durch bindegewebiges Narbengewebe ersetzt wird. Sie gilt bei MASLD als wichtigster unabhängiger Prädiktor für Morbidität und Mortalität. Der fibrotische Umbau ist histologisch durch eine Aktivierung hepatischer Sternzellen mit vermehrter Kollagenproduktion gekennzeichnet, wodurch das physiologische Gewebe in seiner Architektur zunehmend gestört wird. In der Leberbiopsie zeigen sich histologisch je nach Stadium perisinusoidale, portale oder septale Bindegewebsbrücken.(95) Weitere Details zur Diagnostik finden sich in Kapitel 2.2.5 „Diagnostik“.

Die Stadien F1 bis F4 nach Kleiner et al. (22) spiegeln das Ausmaß der bindegewebigen Vernarbung wider und beziehen sich auf histologische Eigenschaften.

- F1: Milde Fibrose ohne Überbrückung zwischen Gefäß- oder Portalfeldern
- F2: Kombination aus perisinusoidaler und portal-periportal Fibrose mit ersten Septenbildungen
- F3: Ausgeprägte Bridging-Fibrose mit Verbindungen zwischen portalen Feldern und zentralvenösen Strukturen; ohne vollständige knotige Regeneration
- F4: Vollständige narbige Umgestaltung mit knotiger Regeneration – histologisches Korrelat der Zirrhose

Die Progression verläuft individuell unterschiedlich, in der Regel jedoch über Jahre bis Jahrzehnte, und kann unter bestimmten Umständen, insbesondere bei frühzeitiger Intervention, partiell reversibel sein.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2024 werden detaillierte Daten zur Progression der Fibrose in den einzelnen Stadien erhoben. Die Analyse zeigt, dass die Progressionsgeschwindigkeit stark vom Ausgangsstadium abhängt und mit zunehmendem Fibrosestadium abnimmt. Im Stadium F1 beträgt die jährliche Progressionsrate 6,9 pro 100

Personenjahre, im Stadium F2 5,8 pro 100 Personenjahre und im Stadium F3 nur noch 4,5 pro 100 Personenjahre. Umgerechnet in mittlere Zeitspannen bis zur Verschlechterung um ein Stadium ergibt sich eine Verlangsamung der Progression über die Stadien hinweg von 14,5 Jahre für F1, über 17 Jahre für F2 bis zu 22 Jahre für F3. (21)

Demgegenüber steigt mit zunehmendem Fibrosestadium die Inzidenz klinisch relevanter Komplikationen an, was in der praktischen Risikostratifizierung das entscheidende Kriterium darstellt.

In der gängigen hepatologischen Praxis werden die Stadien F1 und F2 als nicht-fortgeschrittene Fibrose und die Stadien F3 und F4 hingegen als fortgeschrittene Fibrose kategorisiert. Diese Unterscheidung ist klinisch relevant und findet sich unter anderem in der Interpretation nicht-invasiver Scores wie dem NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) oder dem FIB-4, da eine fortgeschrittene Fibrose mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Die ist unter anderem durch eine große Studie einer US-Kohorte mit Biopsie-gesicherter MASLD belegt, in der eine F3-Fibrose mit einem 2,68-fach und eine F4-Fibrose mit einem 6,96-fach erhöhten Risiko für leberbezogene Komplikationen im Vergleich zu F0-F1 einhergeht.(96)

Neben den leberbezogenen Komplikationen, deren Häufigkeit mit steigendem Stadium zunimmt, steigen auch die kardiovaskulären Risiken über alle Stadien hinweg an. In den frühen Stadien sind kardiovaskuläre Ereignisse die führende Ursache für Morbidität und Mortalität, weshalb eine getrennte Betrachtung beider Komplikationskategorien von klinischer Relevanz ist. Auch diese Risikodifferenz zeigt sich in Analysen deutlich: Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose F3 oder F4 erleiden im Schnitt etwa 2,5-mal häufiger tödliche oder nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse als jene mit nicht-fortgeschrittener Fibrose im Stadium F1 oder F2.(97, 98)

2.2.8 Therapieansätze

Die Behandlung der MASLD folgt einem ganzheitlichen, risikoadaptierten Ansatz, der sowohl metabolische Komorbiditäten als auch das Stadium der Lebererkrankung berücksichtigt. Eine zugelassene, zielgerichtete Pharmakotherapie, die universell als First- oder Second-Line-Therapie empfohlen werden kann, steht bislang nicht zur Verfügung. Im Vordergrund stehen daher therapeutische Strategien, die auf nachhaltiger Lebensstilmodifikation, der Behandlung kardiometabolischer Begleiterkrankungen sowie der frühzeitigen Identifikation von Hochrisikopatient*innen beruhen.

Die aktuellen Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) empfehlen einen stufenweisen, evidenzbasierten Therapieansatz, der auf personalisierter Risikoeinschätzung, der Anwendung validierter nicht-invasiver Diagnostikverfahren sowie der

konsequente Kontrolle kardiometabolischer Risikofaktoren beruht. Zentraler Bestandteil dieses Managements ist die nicht-medikamentöse Intervention im Sinne einer nachhaltigen Lebensstiländerung und Gewichtsreduktion. Abhängig vom Vorliegen metabolischer Begleiterkrankungen kommen spezifische pharmakologische Therapien in Betracht, die jedoch bislang überwiegend off-label eingesetzt werden. Die frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatient*innen ist dabei essenziell, um die Prognose zu verbessern.(31)

2.2.8.1 Lebensstilmodifikation

Lebensstilmodifikationen bilden das zentrale Fundament der derzeit empfohlenen Therapiemaßnahmen bei MASLD angesichts des fehlenden Zugangs zu einer zugelassenen, zielgerichteten Pharmakotherapie. Im Fokus stehen Gewichtsreduktion, eine strukturierte Ernährungsumstellung sowie eine gesteigerte körperliche Aktivität. Die Maßnahmen zielen auf die Reduktion der hepatischen Steatose, der Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren und die Verlangsamung einer Krankheitsprogression ab.

Die aktuelle S2k-Leitlinie zu NAFLD (17) empfiehlt eine dauerhafte Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Erwachsenen mit MASLD um

- > 5 % für die Regression der Steatose
- 7-10 % zur Rückbildung der Inflammation
- > 10 % zur Verbesserung der Fibrose

Die Regression der Steatose zeigt sich hierbei dosisabhängig mit dem Gewichtsverlust. Auch bei Normalgewichtigen, sogenannten lean-MASLD-Patient*innen geht dies mit einer signifikanten Verbesserung der Lebersteatose einher.(99)

Bei der Ernährungsoptimierung für die Verbesserung der MASLD spielt sowohl Quantität als auch Qualität der Nahrung eine Rolle. Zum einen trägt eine hypokalorisch angepasste Ernährung zur Gewichtsabnahme bei. Andererseits zeigen Studien positive Effekte bestimmter Ernährungsweisen unabhängig von einem Kaloriendefizit.

Ein Beispiel für die Relevanz der Qualität in der Ernährung liefert eine australische randomisierte kontrollierte Studie. Sie untersucht über einen Zeitraum von 12 Wochen die Low-Fat-Diet (LFD) und die mediterrane Diät (MedDiet) in ihren Effekten auf metabolische und hepatische Parameter. Hierbei gibt es kein Kaloriendefizit und keinen Unterschied in der Gesamtenergieaufnahme, wodurch der Fokus auf der Ernährungsqualität liegt, nicht auf der Gewichtsreduktion. Beide Diätformen führen zu einer signifikanten Reduktion des viszeralen Fettgewebes (LFD: -76 %, MedDiet: -61 %). Zusätzlich zeigte sich in der LFD-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz, eine signifikante Reduktion des

intrahepatischen Fettgehalts (-17 %) sowie signifikant gesenkte Leberenzyme ALT, AST und GGT. In der MedDiet sind ebenfalls Verbesserungen in diesen Parameters erkennbar, diese erreichen jedoch kein statistisches Signifikanzniveau. Obwohl sich in der LFD-Gruppe signifikante Verbesserungen im Gegensatz zur MedDiet-Gruppe zeigen, können im direkten Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dies weist auf eine potenziell vergleichbare Wirksamkeit beider Ernährungsstile auf die Lebergesundheit hin.(100)

Ein weiterer Aspekt ist die Reduktion hochverarbeiteter Lebensmittel (Ultra-processed-Foods UPF). Eine bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie aus dem Jahr 2022 untersucht diesbezüglich einen möglichen Zusammenhang mit der MASLD. Sie zeigt ein um 49 % erhöhtes Risiko für MASLD der Personen im höchsten UPF-Konsumquartil im Vergleich zur Referenzgruppe mit dem niedrigsten Konsum (OR 1,49; 95 %-KI: 1,22-1,83).(101)

Neben der Ernährung ist Sport der zweite maßgebliche Faktor zur Gewichtsreduktion. Eine Meta-Analyse von 16 RCTs zeigt, dass körperliche Aktivität allein, unabhängig einer gezielten Kalorienreduktion, zu einer signifikanten Reduktion des intrahepatischen Fetts führt. Bereits moderate aerobe Trainingsvolumina (< 150 min/Woche) führen zu einer mittleren Senkung von -2,4 %, bei ausschließlich aerobem Training sogar zu einer Senkung von -3,36 %. Die deutlichere Leberfettreduktion bei aerobem Krafttraining legt nahe, dass moderate aerobe Bewegung bei MASLD prioritär empfohlen werden sollte. Die Datenlage zu Kraftsport ist jedoch derzeit noch nicht ausreichend.(102)

Die derzeitige Evidenz unterstreicht die Schlüsselrolle der Lebensstilintervention als zentralen Fokus in der Therapie der MASLD. Sowohl Gewichtsreduktion als auch quantitativ hochwertige Ernährung und regelmäßige sportliche Aktivität führen zu messbaren Verbesserungen der hepatischen Steatose und den metabolischen Parametern.

Obwohl Lebensstilinterventionen bei MASLD kurzfristig vielversprechende Effekte zeigen, sind langfristige Daten bislang selten. Deshalb sind Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen erforderlich, um Nachhaltigkeit, Adhärenz und Auswirkungen auf die Krankheitsprogression zuverlässig bewerten zu können.(103)

2.2.8.2 Pharmakotherapie

Die pharmakologische Behandlung bei MASLD umfasst sowohl Therapien, die direkt auf die Lebererkrankung selbst abzielen, als auch die Behandlung der metabolischen Risikofaktoren und Komorbiditäten wie Adipositas, Typ II Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Bluthochdruck, welche maßgeblich den Krankheitsverlauf beeinflussen. Aktuell ist keine medikamentöse Therapie spezifisch für MASLD oder MASH zugelassen. Alle hier behandelten Medikamente,

auch wenn sie für andere Erkrankungen offiziell zugelassen sind, werden in Bezug auf die MASLD und MASH off-label eingesetzt.

Die Pharmakotherapie der Adipositas hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert. Während frühere Daten lediglich moderate Effekte mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 3-8 % zeigten, ermöglichen moderne inkretinbasierte Wirkstoffe effektivere Behandlungen der MASLD. Es wurde erkannt, dass bestimmte antidiabetische inkretinbasierte Medikamente, insbesondere GLP-1-Rezeptoragonisten, nicht nur den Blutzucker regulieren, sondern auch signifikant zur Gewichtsreduktion beitragen können. Diese Wirkung entfalten sie über zentrale und periphere Mechanismen, indem sie Appetit hemmen, die Magenentleerung verzögern, den Glukosestoffwechsel modulieren und – insbesondere über Glukagon – die haptische Lipolyse und den Energieverbrauch steigern. Eines der ersten Beispiele hierfür ist Liraglutid, das bereits in Studien im Jahr 2016 eine Gewichtsabnahme von 6–8 % sowie eine höhere Resolution der Steatohepatitis (39 % vs. 9 % unter Placebo) sowie eine signifikant geringere Fibroseprogression zeigt – unabhängig vom Ausmaß des Gewichtsverlusts.(104)

Semaglutid zeigt eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von etwa 12 % und verbessert darüber hinaus unabhängig des Gewichtsverlustes metabolische Parameter wie Blutdruck, Lipidprofil und Blutzuckerwerte. Zudem reduziert sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um etwa 25 %. Bezüglich MASH bewirkt Semaglutid eine signifikant höhere MASH-Resolution (40 % vs. 17 %), jedoch keine Verbesserung der Fibrose. In einer weiteren Studie bei Patient*innen mit bereits bestehender MASLD-assoziiierter Zirrhose bleibt der therapeutische Effekt aus, was darauf hinweist, dass Semaglutid in fortgeschrittenen Stadien nicht mehr wirksam ist. Eine laufende Phase-3-Studie (ESSENCE) untersucht derzeit die langfristige Wirksamkeit auf histologische und klinische Endpunkte.(105, 106)

Einen weiteren Entwicklungsschritt stellen Dualagonisten dar. Tirzepatid, ein kombinierter GLP-1 und GIP-Rezeptoragonist. In den SURPASS-Studien konnte bei Typ II Diabetes mellitus Patient*innen ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von etwa 20 % des Körpergewichts erreicht werden. Diese Ergebnisse werden in der SURMount-1-Studie bei adipösen Patienten ohne Typ II Diabetes mellitus bestätigt. In einer Substudie zeigt sich zusätzlich eine signifikante Reduktion des Leberfettgehalts um ca. 50 %, gemessen mittels MRI. Dies korreliert mit dem Gewichtsverlust sowie einer Abnahme des viszeralen und subkutanen Bauchfetts.(107) Weitere Dualagonisten befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung. Efinopegdutid führt beispielsweise zu einer Leberfettreduktion von über 70 % bei Patient*innen ohne Typ II Diabetes mellitus, war jedoch weniger gut verträglich und mit einem Anstieg von Glukose- und Insulinwerten assoziiert.(108, 109)

Die neueste Entwicklung im Bereich inkretinbasierter Therapien stellt der Tripleagonist Retatrutid dar, der gleichzeitig die GLP-1-, GIP- und Glukagon-Rezeptoren aktiviert. In einer Studie bei Patient*innen mit MASLD führt er zu einer durchschnittlichen Leberfettreduktion von bis zu 86 %, wobei mehr als 85 % eine vollständige Resolution der Steatose (< 5 % Leberfett) erreichen. Diese Effekte treten dosisabhängig auf und korrelieren mit einer Gewichtsabnahme von durchschnittlich 20 %, verbessertem Lipidprofil und gesteigerter Insulinsensitivität. Das Medikament zeigt damit ein besonders hohes therapeutisches Potential, wobei weitere Studien zur Wirkung auf eine fortgeschrittene Fibrose notwendig sind.(110)

Insgesamt zeigt sich, dass moderne gewichtsreduzierende Medikamente über einen adipositasbezogenen Effekt hinaus auch leberspezifische und metabolische Vorteile aufweisen. Trotz dieser Daten ist jedoch derzeit keine dieser Therapien offiziell zur Behandlung von MASLD und MASH zugelassen.

Neben inkretinbasierten Medikamenten zeigen auch andere, ursprünglich für andere Indikationen zugelassene Substanzen wie Vitamin E und SGLT-2-Inhibitoren, mögliche leberprotektive Effekte bei MASLD und MASH. Auch bei diesen erfolgt die Anwendung off-label und selektiv unter Berücksichtigung individueller Nutzen-Risiko-Abwägung. Obwohl kleinere Studien positive Effekte auf Steatose und Entzündung zeigten, wird Vitamin-E aufgrund fehlendem Nachweis eines histologischen Nutzens, fehlender Phase-III-Studien sowie potenziellen Langzeitrisiken bei MASH-Patient*innen laut EASL-Leitlinie aktuell nicht als zielgerichtete Therapie empfohlen.(31) SGLT-2-Inhibitoren, die primär zur Behandlung von Typ II Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankungen zugelassen sind, zeigen zusätzlich günstige Effekte auf Leberfettgehalt, Körpergewicht und viszerale Fett. Es liegen hierzu bisher keine Studien mit histologischen Endpunkten vor. Sie können nach Leitlinie bei der MASLD sicher eingesetzt werden, sofern eine zugelassene Indikation wie Typ II Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung vorliegt.(31)

Neben diesen Off-Label-Optionen rücken zunehmend neu entwickelte, gezielt für die Behandlung der MASH geprüfte Wirkstoffe in den Fokus. Ein aktuelles Beispiel ist Resmetirom (Rezdiffra®), ein selektiver Agonist des Thyroid-Hormon-Rezeptor- β (THR- β) mit primärer Wirkung in der Leber. Durch die Aktivierung dieses Rezeptors werden der lipotoxische Leberfettgehalt, die Entzündung und die Fibrose reduziert. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat 2025 dazu eine positive Empfehlung für die bedingte Marktzulassung ausgesprochen. Zugelassen werden soll Resmetirom in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität für die Behandlung von Erwachsenen mit MASH und moderater bis fortgeschrittener Fibrose (F2-F3). In den USA ist es unter diesen Bedingungen bereits seit 2024 zugelassen. Die Zulassung basiert unter

anderem auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie MAESTRO-NASH, in der unter Resmetirom signifikant häufiger eine Resolution der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose (25,9 % bei 80 mg Resmetirom vs. 9,7 % unter Placebo) erreicht wird. Zudem zeigt sich bei gleicher Dosis eine Verbesserung der Fibrose um ≥ 1 Stadium ohne Verschlechterung der Krankheitsaktivität. Darüber hinaus kommt es auch zu einer deutlichen Senkung des Leberfettgehalts (-28 % bis -39 % im MRI-PDFF) sowie zu günstigen Effekten auf Lipidparameter (LDL-C, ApoB, Triglyceride).(111, 112)

Ergänzend ist die leitliniengerechte medikamentöse Behandlung der kardiometabolischen Begleiterkrankungen Typ II Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie ein zentraler Baustein im klinischen Management der MASLD. Auf die entsprechenden Therapieansätze wird im Kapitel zu den metabolischen Risikofaktoren näher eingegangen.

Tabelle 5: Übersicht der Pharmakotherapie bei MASLD / MASH

Medikament	Zielorgan	Wirkung	Leitlinienempfehlung
GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid, Semaglutid)	Pankreas, ZNS, Leber	Gewichtsreduktion, Verbesserung metabolischer Parameter, Reduktion Leberfett	Off-label; empfohlen bei Adipositas und Typ II Diabetes
Dualagonisten (z. B. Tirzepatid)	Pankreas, Fettgewebe, Leber	Gewichtsreduktion, Senkung viszeraler Fettmasse und Leberfett	Off-label; in klinischer Entwicklung für MASLD/MASH
Tripleagonisten (z. B. Retatrutid)	Pankreas, Fettgewebe, Leber	Kombinierte Wirkung auf Gewicht, Fettstoffwechsel und Insulinsensitivität	In klinischer Entwicklung; keine Zulassung
SGLT-2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin, Dapagliflozin)	Niere, Leber	Verbesserung Glukosestoffwechsel, Reduktion Körper- und Leberfett	Zugelassen für Typ II Diabetes, Herzinsuffizienz; Off-label bei MASLD
Resmetirom (THR- β -Agonist)	Leber	Reduktion von Fettgehalt, Entzündung und Fibrose	EMA-Zulassung empfohlen (2025); in USA zugelassen für MASH F2–F3

Chirurgische Verfahren

Neben den konservativen Therapiemöglichkeiten rücken chirurgische und endoskopische Verfahren zunehmend in den Fokus. Diese Interventionen zielen primär auf eine nachhaltige Gewichtsreduktion ab und erzielen so günstige Effekte auf die Leberhistologie und langfristige klinische Outcomes.

Bariatrische Chirurgie ist ein etabliertes Verfahren, welches bei folgenden Patient*innen Anwendung findet:

- Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²)
- Adipositas Grad II (BMI 35-40 kg/m²) in Kombination mit mindestens einer kardiometabolischen Begleiterkrankung
- Adipositas Grad I und Typ II Diabetes mellitus bei konservativer Therapieresistenz

Sie lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Restriktive Verfahren, wie die Sleeve-Gastrektomie oder das Magenband, reduzieren das Magenvolumen und damit die Kalorienzufuhr. Kombinierte restriktiv-malabsorptive Verfahren, wie der Roux-en-Y-Magenbypass oder die biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch, reduzieren zusätzlich die Nährstoffaufnahme durch Umgehung des proximalen Dünndarms.(113) Hinsichtlich der MASLD zeigen sowohl Sleeve-Gastrektomie als auch der Roux-en-Y-Magenbypass eine vergleichbare signifikante Gewichtsreduktion sowie eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität. Darüber hinaus kommt es bei beiden Verfahren zu einer histologischen Verbesserung mit Reduktion von Steatose, von Inflammation und von Ballooning. Aussagen zum Verhalten der Fibrose sind aufgrund einer begrenzten Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten nicht möglich.(114)

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 mit 32 nicht-randomisierten Studien (n = 3093) zeigt eine signifikante histologische Verbesserung von MASLD als auch MASH nach bariatrischer Operation. Die Remission der Steatose wird bei 66 %, der Inflammation bei 50 %, der Ballooningdegeneration bei 76 % und der Fibrose bei 40 % beobachtet. Zudem kommt es zu einer signifikanten Reduktion des NAS (mittlere Differenz: -2,39 Punkte, 95 %-KI: -3,20 bis -1,58). In Subgruppenanalysen ist der Roux-en-Y-Magenbypass mit den höchsten Remissionsraten und der geringsten Rate an Leberkomplikationen assoziiert. Trotz der niedrigen methodischen Evidenzqualität aufgrund hoher Heterogenität und fehlenden RCTs liefern die Ergebnisse wichtige Hinweise auf das Remissionspotenzial. Der Effekt der Verfahren als Therapiemöglichkeit der MASLD wird deutlich, wenngleich methodisch hochwertigere Studien erforderlich sind, um langfristige Effekte verlässlich zu bewerten.(115)

Der potenzielle Nutzen bariatrischer Operationen bei Patient*innen mit MASLD und schwerer Adipositas zeigt sich deutlich in einer populationsbasierten Kohortenstudie aus dem Jahr 2022,

die den Zusammenhang zwischen chirurgischer Therapie und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse untersuchte. In dieser Analyse mit über 86.000 Patient*innen kann eine signifikant reduzierte Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen nach bariatrischer Operation nachgewiesen werden. Im Vergleich zur konservativ behandelten Kontrollgruppe ist das Risiko für Herzinsuffizienz um 61 % (HR 0,39), für ischämischen Schlaganfall um 21 % (HR 0,79) und für Myokardinfarkte um 20 % (HR 0,80) vermindert. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Stellenwert der Verfahren nicht nur in der Therapie der metabolischen Grunderkrankung, sondern auch in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen als häufigste Todesursache der MASLD.(116)

Langfristige Effekte auf fortgeschrittene Fibrosestadien bleiben im Gegensatz zu den Ergebnissen auf MASLD und MASH bislang unklar und erfordern weitere Untersuchungen. Bisherige Studien zeigen, dass fortgeschrittene Fibrosen trotz 5-Jahres-Follow-up in bis zu 47 % persistieren können.(117)

Endoskopisch bariatrische Verfahren zeigen in ersten Studien potenzielle positive Effekte auf Steatose und Fibrose basierend auf nicht-invasiven Parametern. Aufgrund geringer Datenqualität und fehlender histologischer Validierung werden sie jedoch laut Leitlinie derzeit nicht als Therapieoption bei MASLD und MASH empfohlen.(31)

Im Vergleich zur konservativen Therapie durch inkretinbasierte Medikamente zeigen aktuelle Daten hinsichtlich des längerfristigen Gewichtsverlust eine Überlegenheit der bariatrischen Chirurgie. Während klinische Studien vergleichbare Effekte zwischen bariatrischen Operationen und inkretinbasierten Therapien nahelegen, berichtet die American Society for Metabolic and Bariatric Surgery auf Basis von Real-World-Daten über einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von etwa 24 % zwei Jahre nach bariatrischer Operation – gegenüber nur 4,7 % bei Patient*innen mit inkretinbasierter Therapie im gleichen Zeitraum. Dies ist vor allem auf die hohe Abbruchrate der medikamentösen Behandlung und eine häufige Gewichtszunahme nach Absetzen der Therapie zurückzuführen.(118)

Dennoch sind bariatrische Eingriffe nicht frei von Risiken wie chirurgischen Komplikationen oder ernährungsbedingten Mangelzuständen. Medikamentöse Therapien bieten demgegenüber eine nicht-invasive sinnvolle Alternative. Eine Kombination beider Ansätze könnte künftig individuelle Therapiepfade ermöglichen.

Generell empfiehlt die Leitlinie ein mehrstufiges diagnostisches Vorgehen, welches auf nicht-invasiven Tests (NIT) basiert. Diese sind vorrangig vor dem eigentlich Goldstandard der Leberbiopsie einzusetzen, da diese für die breite Anwendung nicht praktikabel ist. Die NITs umfassen sowohl blutbasierte Scores wie den FIB-4-Score, als auch bildgebende Verfahren

zur Einschätzung der Steatoseprogression.(31) Details zu den einzelnen diagnostischen Verfahren werden in Kapitel 2.2.5 Diagnostik behandelt.

2.2.9 Prävention

Nach WHO-Definition umfasst Prävention „Maßnahmen, die unternommen werden, um das Risiko für das Auftreten von Krankheiten zu verringern, die Progression einer Krankheit zu verlangsamen oder Komplikationen und Rezidive zu vermeiden.“(119)

Die Prävention der MASLD spielt eine bedeutende Rolle, da die Erkrankung häufig asymptomatisch verläuft und in einem relevanten Teil der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird.(120) In Übereinstimmung mit der aktuellen europäischen Leitlinie erfolgt die Prävention auf drei Ebenen: Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention.

Primärprävention

Die Primärprävention zielt auf die Verhinderung der Entstehung der MASLD durch die Reduktion bekannter Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung bei Personen ohne nachgewiesene Steatose. Sie empfiehlt evidenzbasierte Lebensstilmaßnahmen, um das Risiko für MASLD, MASH und Fibrose zu senken. Dazu gehören eine gesunde Ernährung mit Fokus auf mediterrane oder vergleichbare Ernährungsmuster, der Verzicht auf zuckergesüßte Getränke sowie hochverarbeitete Lebensmittel. Zusätzlich wird regelmäßige körperliche Aktivität als protektiven Faktor hervorgehoben. Auch ein Verzicht auf Tabakkonsum wird empfohlen. Neben individuellen Maßnahmen betont die Leitlinie auch Public-Health-Strategien, etwa durch Nährwertkennzeichnung auf Lebensmitteln, Einschränkung der Werbung für ungesunde Lebensmittel und Förderung der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung.(31)

Sekundärprävention

Die Sekundärprävention fokussiert sich auf die Früherkennung bisher asymptomatischer Erkrankungen bei Personen mit erhöhtem Risiko für MASLD und Fibrose. Anders als bei der Primärprävention werden hier gezielte Untersuchungen bei definierten Risikogruppen empfohlen. Ein generelles Screening, wie es bei anderen Erkrankungen gibt, wird bei MASLD in der Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen, da die Prävalenz der Erkrankung zwar sehr hoch ist, die Prävalenz für die daraus entstehenden Folgeerkrankungen jedoch zu niedrig. Die nicht-invasiven Tests haben hierdurch eine zu geringe Vorhersagekraft und in randomisierten kontrollierten Studien konnte keine Verbesserung des klinischen Outcomes durch Screenings gefunden werden.

Eine gezielte Fallfindung (Case Finding) ist bei Personen mit folgenden Kriterien empfohlen:

- Typ II Diabetes mellitus
- abdomineller Adipositas und mindestens ein weiterer metabolischer Risikofaktor
- persistierend erhöhten Leberwerte

Die Betroffenen dieser Gruppen weisen ein erhöhtes Risiko für die Progression zur Fibrose auf und profitieren daher potenziell von einer frühzeitigen Diagnose und Risikostratifizierung.(31)

Tertiärprävention

Die Tertiärprävention zielt auf die Vermeidung von Krankheitsprogression und leberbezogenen Komplikationen bei Personen mit bereits diagnostizierter MASLD. Dies gilt vor allem für Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose (> F2), kompensierter Zirrhose (F4) oder bei Hochrisikopatient*innen mit nachgewiesener Fibroseprogression oder histologisch bestätigter MASH. Das zentrale Ziel besteht darin, das Fortschreiten der Erkrankung zu dekompensierten Stadien, das Auftreten eines HCCs oder die Notwendigkeit einer Lebertransplantation zu minimieren. Hierzu empfiehlt die Leitlinie ein engmaschiges Monitoring mittels nicht-invasiver Verfahren wie serologischer Marker, dem FIB-4-Score, der transienten Elastographie oder der MR-Elastographie, die besonders zur Verlaufskontrolle der Fibroseprogression geeignet sind.(31)

Veränderungen dieser Parameter, wie etwa ein Anstieg der Lebersteifigkeit um > 20 % gemessen in kPa, erweisen sich in Studien als prädiktiv für das Auftreten schwerwiegender leberbezogener Ereignisse und erhöhter Mortalität und fungieren so als Alternative zur Leberbiopsie in der klinischen Routine.(121, 122) Es ist jedoch zu beachten, dass die nicht-invasiven Scores für die Verlaufskontrolle und Prävention nicht isoliert und punktuell interpretiert werden sollen, da teils erhebliche Messvariabilitäten bestehen. Hingegen sind die Verläufe über die Zeit für die Risikoabschätzung zu nutzen. So zeigen mehrere retrospektive Studien, dass dynamische Veränderungen von FIB-4 und die mittels VCTE gemessene Lebersteifigkeit relevante Prädiktoren für den Krankheitsverlauf darstellen. Ein Anstieg des FIB-4-Scores in eine höhere Risikokategorie ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwere Lebererkrankungen (HR 7,99 bzw. 8,64) assoziiert.(123) Die Leitlinie betont daher die Bedeutung serieller Messungen statt Beurteilung isolierter Werte und fordert weitere prospektive Studien.(31)

Bei bestehender Zirrhose soll zudem ein strukturiertes HCC-Screening mittels Sonographie im sechsmonatigen Intervall erfolgen - kombiniert mit einer Kontrolle auf Ösophagusvarizen. In

Fällen schlechter Schallbarkeit kann die zusätzliche Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) oder eine MRT-bildgebende Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Trotz fortgeschrittener Stadien bleibt eine intensivierete Lebensstilmodifikation essenziell. Evidenz besteht für die Wirksamkeit einer mediterranen Ernährung, regelmäßiger körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion auch in Bezug auf metabolische Komorbiditäten.(31)

Insgesamt zielt die Tertiärprävention hierdurch darauf ab, den Krankheitsverlauf und die Prognose durch strukturierte Nachsorge und gezielte Interventionen langfristig zu verbessern.

2.2.10 Folgeerkrankungen und Prognose

Die MASLD ist eine nicht nur auf die Leber bezogene Erkrankung, sondern eine multisystemische Störung, die sowohl leberbezogene als auch extrahepatische Komplikationen nach sich zieht.

Das Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung nimmt hierbei eine besondere Stellung ein, da sie als Risikofaktor und Komorbidität in die Entstehung und Progression der MASLD involviert sind und zudem auch die führende extrahepatische Folgeerkrankung und Haupttodesursache darstellt. Ähnliches gilt für metabolische Komorbiditäten, welche zwar keine direkte Folgeerkrankung darstellen, aber deren Risiko durch MASLD erhöht ist, sie zu entwickeln. Die kardiovaskulären Zusammenhänge mit MASLD wurden bereits in den vorangegangenen Kapiteln ausführlich dargestellt. Die metabolischen Komorbiditäten werden im anschließenden Kapitel vertieft behandelt. Aus diesem Grund wird im folgenden Abschnitt nicht erneut darauf eingegangen.

Leberbezogene Folgeerkrankungen und Komplikationen

Die entscheidenden leberbezogenen Folgeerkrankungen und Komplikationen der MASLD ergeben sich aus der Progression der Fibrose bis hin zur Zirrhose und deren Komplikationen sowie aus der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Obwohl nur ein vergleichsweise kleiner Anteil der Betroffenen diese Stadien erreicht, sind diese von klinischer Relevanz, da sie die Morbidität und Mortalität maßgeblich bestimmen.

Die Entwicklung der Leberzirrhose stellt das fortgeschrittene Endstadium der Fibrose bei MASLD dar. Wie in dieser Arbeit bereits erörtert, ändert sich die Prognose mit dem Zirrhosestadium signifikant. Dies geschieht vor allem mit dem Übergang von kompensierter zu dekomensierter Zirrhose. Die Dekompensation der Leberzirrhose bezeichnet den Wechsel von einer zuvor asymptomatischen, kompensierten Phase in ein klinisch manifestes Stadium. Sie ist typischerweise charakterisiert durch das erstmalige Auftreten von Aszites, Varizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie oder Ikterus. Mit dem Auftreten dieser

Ereignisse verschlechtert sich der Krankheitsverlauf deutlich.(124) Die portale Hypertension stellt die pathophysiologische Grundlage dieser wesentlichen Komplikationen dar. Sie entsteht primär durch den erhöhten intrahepatischen Widerstand infolge fibrotischer Umbauprozesse. Der dadurch bedingte Rückstau führt zur Ausbildung portosystemischer Kollateralen mit Varizen, zum Übertritt von Flüssigkeit in die Bauchhöhle (Aszites) sowie zur hepatischen Enzephalopathie aufgrund der eingeschränkten Entgiftungsmöglichkeit durch den verminderten hepatischen Blutfluss. Daneben spielen auch systemische Vasodilatation, chronische Inflammation und neurohumorale Aktivierung eine Rolle bei der entstehenden Zirkulationsstörung.(124, 125)

Zu den weiteren schwerwiegenden Komplikationen der dekompensierten Zirrhose zählen die spontan bakterielle Peritonitis, das hepatorenale Syndrom sowie Elektrolytstörungen wie die Hyponatriämie. Diese tragen zusätzlich zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität bei.(124)

Zur Einschätzung der Prognose und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation werden international standardisierte Scores eingesetzt. Der Child-Pugh-Score berücksichtigt die fünf Parameter Albumin, Bilirubin, INR, Aszites und Enzephalopathie und klassifiziert Patient*innen in die Stadien A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte). Der Score liefert damit eine einfache Möglichkeit zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung. Eine Einschränkung des Scores ist, dass die Variablen Enzephalopathie und Aszites auf einer subjektiven Einschätzung basieren. Der MELD-Score, basierend auf Bilirubin, Kreatinin und INR, hat sich als zentrales Instrument zur Abschätzung des kurzfristigen Mortalitätsrisikos bei Zirrhose etabliert. Er dient zugleich als wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation.(126) Die Scores gelten unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Zirrhose.

Die Prognose von Patient*innen mit Zirrhose unterscheidet sich dabei maßgeblich zwischen kompensierter und dekompensierter Erkrankung. Während das mediane Überleben in der kompensierten Phase bei über zwölf Jahren liegt, beträgt es in der dekompensierten Phase nur noch etwa zwei Jahre. Entsprechend liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei kompensierter Zirrhose bei rund 80–85 %, wohingegen sie nach Dekompensation auf 15 bis 35 % absinkt. Patient*innen versterben damit in der Regel erst nach Übergang in die dekompensierte Phase, wobei die Prognose zusätzlich davon abhängt, wie lange die Dekompensation dabei besteht. Sie unterscheidet sich demnach abhängig davon, ob es sich um eine erstmalig aufgetretene oder eine chronisch rezidivierende Aszites handelt.(127)

Neben diesen Komplikationen stellt die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms eine zentrale Folgeerkrankung der MASLD dar, die im Folgenden gesondert betrachtet wird.

Das HCC stellt ungeachtet der Ätiologie weltweit die häufigste primäre Leberneoplasie dar. In etwa 80–90 % entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Im Kontext der MASLD kann sich das HCC auch ohne vorbestehende Zirrhose entwickeln („non-cirrhotic-HCC“). Pathogenetisch spielt auch hier die Insulinresistenz eine zentrale Rolle, da sie über eine Hyperinsulinämie mit vermehrter Aktivierung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1) die Zellproliferation, Angiogenese und das Überleben maligner Zellen fördert. Epidemiologisch ist die MASLD mittlerweile in den westlichen Industrienationen zu einer führenden Ursache des HCC geworden, da Virushepatitiden dank Impfung und Therapie rückläufig sind. In MASLD-induzierter Zirrhose beträgt die Inzidenz des HCC rund 0,5-2,6 % pro Jahr.(128) Laut einzelnen Studien entstehen bis zu 38,5 % der MASLD-assoziierten HCC-Fälle ohne zugrunde liegende Zirrhose. Vergleichsweise dazu entstehen nur 14,6 % in nicht-zirrhotoser Leber bei Patient*innen ohne MASLD. Klinisch unterscheiden sich die Patient*innen mit MASLD-assoziiertem HCC in mehreren Punkten zu anderen Ätiologien. Sie sind im Durchschnitt älter und weisen häufiger kardiovaskuläre und metabolische Komorbiditäten. Zudem zeigen sich bei Diagnosestellung oftmals größere, unifokale Tumore, was wiederum auf eine spätere Erkennung wegen seltenerem Screening zurückgeführt wird. Gleichzeitig deuten einige Daten jedoch auf einen insgesamt weniger aggressiven Verlauf im Vergleich zu virusassoziierten HCCs hin.(129)

Die Früherkennung stellt eine besondere Herausforderung dar. Die aktuellen EASL-Leitlinien empfehlen ein HCC-Screening ausschließlich bei Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose F3 oder Zirrhose F4, unabhängig der Ätiologie. Hierdurch wird der große Anteil der HCC-Fälle, welche ohne Zirrhose auftreten, übersehen, weshalb laut aktuellen Studien nur 32,8 % dieser nicht-zirrhotosen HCCs im Rahmen eines Screenings entdeckt werden können.(31, 129)

Trotz vieler Unterschiede in Diagnosezeitpunkt und Begleiterkrankungen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen MASLD-assoziierten HCC und HCC anderer Ursachen (aHR: 1,04; 95 %-KI: 0,84-1,82). Auch innerhalb der MASLD-Kohorte unterscheidet sich die Prognose nicht wesentlich zwischen den Patient*innen mit und ohne Zirrhose (aHR: 0,93; 95 %-KI: 0,58-1,51). In der Gesamtkohorte und somit übertragbar auf die MASLD-Zirrhose Patient*innen beträgt das mediane Überleben aller HCC-Fälle 16,2 Monate.(130) Im Vergleich zu dem bereits genannten medianen Überleben von etwa zwei Jahren bei dekompensierter und über zwölf Jahren bei kompensierter Zirrhose verdeutlicht dies die besonders ungünstige Prognose dieser Folgeerkrankung.

Extrahepatische Komplikationen

Neben den direkt leberbezogenen Folgeerkrankungen treten bei MASLD auch eine Reihe extrahepatischer Erkrankungen auf, die wesentlich zur Morbidität und Mortalität beitragen.

Besonders relevant sind hierbei die erhöhte Prävalenz chronischer Nierenerkrankung (CKD) sowie das gesteigerte Risiko für verschiedene extrahepatische Malignome.

Evidenz aus einer Metaanalyse von Jianghua Zhou et al. ergab ein um 29 % erhöhtes Risiko für eine neu auftretende CKD (HR 1,29; 95 %-KI: 1,17-1,41). Die Risikosteigerung ist dabei eng mit dem Ausmaß der Lebererkrankung verknüpft. Patient*innen mit fortgeschrittener Fibrose zeigten ein deutlich höheres Risiko. Bei bestehender Fibrose stieg das Risiko um ca. 54 % (HR 1,54; 95 %-KI: 1,15-2,07). Dieser Zusammenhang blieb nach Adjustierung für Alter, BMI, Diabetes und arterieller Hypertonie bestehen.(131)

Unabhängig von den gemeinsamen Risikofaktoren für CKD und MASLD trägt die MASLD direkt zur Entstehung der CKD bei. Zu den zugrunde liegenden Mechanismen zählen eine renale Lipotoxizität bei Lipidakkumulation, welches oxidativen Stress, Entzündung und Fibrose fördert. Zudem zeigen sich Veränderungen in Hepatokinen wie FGF-21, einem von der Leber ausgeschütteten Hormon, dessen zunehmende Resistenz protektive Effekte abschwächt. Darüber hinaus konnten auch die in Zusammenhang mit MASLD bekannten genetischen Varianten, insbesondere PNPLA3-I148M, unabhängig von Komorbiditäten, mit eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert werden.(132)

Aufgrund dieser Koexistenz der MASLD und CKD gewinnen Therapieansätze mit dualem Nutzen an Bedeutung. Vor allem SGLT2-Inhibitoren zeigen in einer großen Kohortenstudie bei Patient*innen mit MASLD und T2DM neben einer Reduktion von Zirrhose, Dekompensation und HCC auch eine deutliche Senkung des CKD-Risikos (HR 0,38; 95 %-KI: 0,30-0,46). Weitere Substanzen mit potenziellem Doppelnutzen sind GLP-1-Rezeptoragonisten, welche Gewichtsreduktion, glykämische Kontrolle und Albuminurie günstig beeinflussen. Auch Pioglitazon und RAS-Inhibitoren entfalten sowohl kardiorenale als auch hepatische Effekte.(132, 133)

Eine prospektive Kohortenanalyse aus der UK Biobank mit über 18.000 Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung, untersuchte den Einfluss einer gleichzeitig bestehenden MASLD und fortgeschrittener Fibrose auf kardiovaskuläre, renale und Mortalitätsendpunkte. Eine zunächst beobachtete erhöhte Mortalität sowie schnelleres Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz dieser Patient*innen verloren nach Adjustierung der Komorbiditäten und Faktoren wie BMI oder Alter ihre Signifikanz. Dies unterstreicht, dass die prognostische Relevanz in erster Linie durch begleitende metabolische Risikofaktoren und die CKD selbst vermittelt wird, während eine einfache hepatische Steatose allein nicht mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist. Deutlich relevanter war hingegen das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberfibrose. Ein erhöhter NFS war unabhängig von klassischen Einflussfaktoren mit einer erhöhten Mortalität in der CKD-Kohorte assoziiert und stellt damit einen Risikomarker bei Patient*innen mit CKD dar. Besonders ausgeprägt zeigte sich zudem

der Zusammenhang zwischen MASLD und kardiovaskulären Komplikationen, mit einem um 20 % erhöhten Risiko. Damit wird deutlich, dass sich das erhöhte Risiko in erster Linie über kardiovaskuläre Endpunkte manifestiert, nicht durch eine raschere CKD-Progression. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die MASLD allein in dieser CKD-Kohorte weder mit einer erhöhten Gesamtmortalität noch mit einer beschleunigten Progression zur Dialyse assoziiert war. Entscheidend für ungünstige Verläufe war vielmehr das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhte. Die Progression der CKD durch MASLD nahm hier keine relevante Rolle ein.(134) Ein Vergleich westlicher und asiatischer Analysen von CKD-Kohorten liefert bislang widersprüchliche Ergebnisse von MASLD auf die Progression der CKD, weshalb ein klarer Bedarf für weitere Studien besteht. Zudem fehlen bislang Untersuchungen, die den Verlauf und das Outcome von Patient*innen mit MASLD systematisch in Abhängigkeit einer CKD vergleichen.

Neben dem Einfluss auf die renale Funktion und hepatischen Komplikationen rücken zunehmend extrahepatische Malignome in den Fokus der Forschung zu MASLD. In den letzten Jahren konnte durch große Kohortenstudien und Metaanalysen gezeigt werden, dass MASLD nicht nur das Risiko für das HCC erhöht, sondern auch mit einer Vielzahl extrahepatischer Tumore assoziiert ist.

Eine aktuelle Metaanalyse von über 18 Kohortenstudien im Publikationszeitraum zwischen 2012 und 2024 zeigt, dass MASLD mit einem signifikant erhöhten Risiko für mehrere Tumorentitäten assoziiert ist. Die deutlichsten Zusammenhänge fanden sich für:

- Magenkarzinom: HR 1,47
- Schilddrüsenkarzinom: HR 1,46
- Urogenitale Tumore: HR 1,45
- Pankreaskarzinom: HR 1,41
- Kolorektales Adenom/Karzinom: HR 1,38

Für andere Tumorarten wie Ösophagus-, Lungen- oder Prostatatumore kann hingegen kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden sowohl der Einfluss der Inflammation, der Insulinresistenz, Veränderungen des Darmmikrobioms als auch die geteilten, sich überlappenden Risikofaktoren. Inwieweit die MASLD als eigenständiger Risikofaktor zu bewerten ist oder ob die Assoziation vollständig durch die Komorbiditäten vermittelt wird, ist durch zukünftige Studien zu ermitteln. (135)

Eine weitere Metaanalyse von zehn Kohortenstudien bestätigt, dass MASLD mit einem 1,5-2-fach erhöhten Risiko für nicht hepatische gastrointestinale Karzinome assoziiert ist. Zusätzlich

zeigen sie, dass dies unabhängig der klassischen Risikofaktoren wie Adipositas oder T2DM auftritt. Zudem besonders relevant ist, dass dieses Risiko auch ohne fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose besteht, also auch auf Patient*innen mit einfacher Steatose zutrifft. Angesichts der weltweit steigenden Prävalenz weisen die Autoren auf die gesundheitsökonomische und klinische Relevanz hin und betonen die Notwendigkeit einer Risikostratifizierung dieser Patient*innengruppe.(136)

Neuere Studien weisen darauf hin, dass extrahepatische Tumore bei MASLD eine zunehmend relevante Rolle bei der Mortalität spielen. So zeigen Daten einer schwedischen Studie, welche die Mortalität unter MASLD-Patient*innen untersuchte, dass der größte Anteil der überschüssigen Todesfälle auf extrahepatische Malignome fällt. Kardiovaskuläre Erkrankungen und HCC tragen vergleichsweise deutlich weniger bei. Während viele Register- und Beobachtungsstudien kardiovaskuläre und leberbezogene Komplikationen als die führenden Todesursachen identifizieren, zeigen die aktuellen schwedischen Daten hierzu eine deutliche Diskrepanz. Diese lässt sich zum einen durch die verschiedenen Studiendesigns und Beobachtungszeiträume erklären. Sie betonen, dass die langfristige Nachbeobachtungszeit es ermöglichte, auch die langfristige Krebsinzidenz sichtbar zu machen, weshalb diese Ergebnisse stärker den Krebsfokus zeigen als viele Registerstudien, die kürzere Verläufe abbilden.(137)

Abschließend bleibt jedoch nicht endgültig gesichert, inwieweit MASLD als unabhängiger kausaler Risikofaktor für die Entstehung extrahepatischer Malignome zu werten ist, oder ob die beobachteten Assoziationen zumindest teils durch begleitende Komorbiditäten vermittelt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, obwohl die Datenlage teils widersprüchlich ist und unklar bleibt, inwieweit MASLD selbst ein unabhängiger Risikofaktor ist, klare erkennbare Muster bezüglich der Prognose erkennbar sind. Die Fibrose bis hin zur Zirrhose stellt den stärksten Prädiktor leberbezogener Mortalität dar. Kardiovaskuläre Komplikationen bleiben die führende Todesursache in der Gesamtpopulation, während extrahepatische Malignome bei langen Beobachtungszeiträumen zunehmend an Bedeutung gewinnen. Alles in allem unterstreicht das Kapitel, dass die MASLD zwar auch eine äußerst relevante Lebererkrankung, aber auch eine ausgeprägte Multisystemerkrankung darstellt.

2.3 Metabolische Risikofaktoren

Die Entstehung und Progression der MASLD sind eng mit einer Reihe metabolischer Begleiterkrankungen verknüpft, die nicht nur als diagnostische Kriterien in die Definition der Erkrankung eingehen, sondern auch maßgeblich zu deren pathophysiologischen Dynamik beitragen. Hierzu zählen die Arterielle Hypertonie, der Typ II Diabetes mellitus, die

Dyslipidämie und die viszerale Adipositas. Diese metabolischen Risikofaktoren bedingen sich oft gegenseitig und wirken synergistisch auf die Entstehung und Progression der MASLD.

Im Folgenden werden die einzelnen metabolischen Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Definition, epidemiologischen Relevanz und Therapien näher erläutert. Die pathophysiologischen Mechanismen zu den jeweiligen Erkrankungen wurden bereits im Kapitel 2.2.6 Pathogenese erklärt.

2.3.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen dar. In Deutschland beträgt die 12-Monatsprävalenz in der erwachsenen Bevölkerung 31,8 %. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen liegt die Prävalenz bei 63,8 % und ist damit mehr als doppelt so hoch wie im Gesamtkollektiv.(138) Auf Grundlage vertragsärztlicher Abrechnungsdaten wurde im Jahr 2018 bei 25,07 % der erwachsenen gesetzlich Versicherten in Deutschland eine arterielle Hypertonie dokumentiert.(139) Die Abweichung zur in epidemiologischen Studien ermittelten 12-Monatsprävalenz von 31,8 % konnte bislang nicht abschließend erklärt werden. In Deutschland existieren seit 2018 keine aktuellen bevölkerungsrepräsentativen Daten zur epidemiologischen Verbreitung. Weltweit sind laut WHO schätzungsweise 1,28 Milliarden Erwachsene im Alter von 30 bis 79 Jahren betroffen, wovon lediglich 21 % eine effektive Blutdruckkontrolle erreichen.(140)

Die arterielle Hypertonie wird gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie aus 2024 definiert als ein systolischer Blutdruck $> 140\text{mmHg}$ und/oder ein diastolischer Blutdruck $> 90\text{mmHg}$, gemessen bei mindestens zwei unterschiedlichen Gelegenheiten unter standardisierten Bedingungen in der Arztpraxis. Ergänzend gelten für ambulante Langzeitmessungen und Selbstmessungen niedrigere Schwellenwerte. Hier entspricht bereits ein Mittelwert von $>135/85\text{mmHg}$ definitionsgemäß einer arteriellen Hypertonie. Diese Definition bleibt gegenüber früheren Versionen unverändert. Neu eingeführt wurde die Kategorie des „erhöhten Blutdrucks“ (elevated blood pressure), welche systolische zwischen $120\text{-}134\text{mmHg}$ oder diastolische Werte zwischen $70\text{-}84\text{mmHg}$ umfasst. Die Kategorie soll dazu dienen, Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bereits vor Erreichen der Hypertonieschwelle zu identifizieren und gegebenenfalls frühzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Ein Blutdruck unterhalb von $120/70\text{mmHg}$ gilt gemäß ESC als normal.

Im Kontext der MASLD erfüllen Werte oberhalb $135/85\text{mmHg}$ oder die Einnahme antihypertensiver Medikation die Kriterien eines metabolischen Risikofaktors.

Klinisch bleibt die arterielle Hypertonie meist symptomlos und wird häufig nur zufällig im Rahmen einer Blutdruckmessung entdeckt. Bei stark erhöhten Werten können gelegentlich

Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Nervosität oder Schlafstörungen auftreten. Selbst Endorganschäden (Hypertension-mediated organ damage, HMOD) wie die Linksventrikuläre Hypertrophie, die chronische Nierenerkrankung (CKD) oder die hypertensive Retinopathie bleiben häufig im Frühstadium asymptomatisch (141)

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgt gemäß ESC-Leitlinien 2024 risikobasiert. Bei manifester Hypertonie > 140/90mmHg wird neben einer konsequenten Lebensstilmodifikation in der Regel eine medikamentöse antihypertensive Therapie empfohlen. Bei Personen mit elevated blood pressure soll zunächst eine nicht-medikamentöse Intervention über drei Monate erfolgen. Wird der Zielwert innerhalb dieses Zeitraums nicht erreicht, ist ebenfalls eine medikamentöse Therapie indiziert.

Auch bei Hochrisikopatient*innen ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Als solche gelten Personen mit CKD, bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder bereits bestehendem hypertoniebedingten Endscha-den, Diabetes mellitus oder familiärer Hypercholesterinämie. Auch ein SCORE2-/SCORE-2-OP-Risiko > 10 % für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von 10 Jahren indiziert die medikamentöse Behandlung. Dies beschreibt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Bestimmte Risikomodifikatoren wie erhöhte kardiale Biomarker wie Troponin oder NT-proBNP können die Therapienotwendigkeit ebenfalls begründen.

Standard der medikamentösen Erstlinientherapie ist eine Zweifachkombination aus

- einem Renin-Angiotensin-System-Hemmer (ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptorblocker)
und
- einem Calciumkanalblocker oder einem Thiazid- bzw. Thiazid-ähnlichem Diuretikum.

Die Gabe als Fixkombination (Single-Pill) wird empfohlen, um die Adhärenz zu verbessern. Eine Monotherapie wird nur in Ausnahmefällen bei sehr alten Patient*innen oder bei Unverträglichkeit empfohlen. Bei unzureichender Kontrolle unter Zweifachtherapie kann eine Dreifachkombination aus den genannten Substanzklassen eingesetzt werden.

Der angestrebte Zielblutdruck unter Therapie liegt bei < 130/80 mmHg empfohlen, sofern individuell gut verträglich. Bei älteren Patienten kann ein weniger stringentes Ziel mit < 140/80 mmHg verfolgt werden.(141)

2.3.2 Typ II Diabetes Mellitus

Der Typ II Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch eine anhaltend erhöhte Blutglukosekonzentration gekennzeichnet ist. Es werden verschiedene Subtypen des Diabetes mellitus unterschieden. In dieser Arbeit werde ich mich ausschließlich auf den Typ II Diabetes mellitus beschränken, da dieser mit ca. 90-95 % die häufigste Form darstellt und eine zentrale Rolle in der Pathogenese und Progression der MASLD spielt.

Pathophysiologisch liegt eine Kombination aus peripherer Insulinresistenz und einem relativen Insulinmangel vor. Zum einen spricht das Gewebe vermindert auf Insulin an, zum anderen nimmt durch funktionellen Untergang pankreatischer Betazellen die Insulinsekretion im Verlauf ab. Beides führt zum Anstieg des Blutzuckerspiegels. Die Ätiologie ist multifaktoriell und umfasst unter anderem genetische Prädisposition, Adipositas, körperliche Inaktivität und weitere metabolische Risikofaktoren.(142)

Laut den Ergebnissen der GEDA 2019/2020-EHIS-Studie des Robert-Koch-Instituts beträgt die 12-Monatsprävalenz eines bekannten Diabetes mellitus in der deutschen Bevölkerung 8,9 %, wovon 93 % auf den Typ II fallen. Es zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit. Während es bei den unter 45-Jährigen nur 3,5 % sind, beträgt sie bei den über 65-Jährigen etwa 20 %.(143)

Die Diagnose erfolgt gemäß den Kriterien der WHO und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Ein T2DM liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Nüchternblutzucker > 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
- HbA1c > 6,5 %
- Glukosewert > 200 mg/dl zwei Stunden nach oraler Glukosebelastung
- Gelegenheitsblutzucker > 200 mg/dl bei klassischer Symptomatik (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust)(142)

Klinisch verläuft der T2DM zu Beginn meist asymptomatisch oder mit unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit, vermehrtem Durst, Polyurie oder Infektneigung. Häufig wird die Diagnose erst im Rahmen von Folge- oder Begleiterkrankungen gestellt, etwa bei arterieller Hypertonie, Adipositas oder Fettstoffwechselstörungen.

Die Therapie zielt auf eine normnahe Blutzuckereinstellung ab, um das Risiko für mikrovaskuläre (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) und makrovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Schlaganfall) zu vermeiden. Die Behandlung erfolgt nach einem Stufenschema und orientiert sich an individuellen Risikofaktoren und Komorbiditäten. Grundlage jeder Therapie ist eine strukturierte Lebensstilmodifikation. Hierzu zählen eine kalorienreduzierte Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität (mindestens 150

Minuten/Woche), eine Gewichtsreduktion von 5 – 10 % des Ausgangsgewichts sowie die Reduktion von Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum. Bereits diese Maßnahmen können in Frühstadien zur Remission führen.

Führt die Lebensstilmodifikation nicht zum therapeutischen Ziel, folgt eine medikamentöse Behandlung. Standardgemäß beginnt diese mit Metformin. Die weitere Wahl der Antidiabetika erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, Hypoglykämierisiko, Gewichtsentwicklung und kardiovaskulärem Risiko.

Zu den häufig eingesetzten Wirkstoffklassen zählen:

- SGLT-2-Inhibitoren (z.B. Empagliflozin, Dapagliflozin): zusätzlich kardio- und nephroprotektiv
- GLP-1-Rezeptoragonisten (z.B. Semaglutid, Liraglutid): starke HbA1c-Senkung, Gewichtsreduktion
- DPP-4-Inhibitoren (z.B. Sitagliptin): gewichtsneutral, gut verträglich
- Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimепirid): wirksam, aber höheres Hypoglykämierisiko
- Insulin: Einsatz bei unzureichender Kontrolle durch orale Antidiabetika

GLP-1-Rezeptoragonisten werden bereits teils off-label auch zur MASLD-Therapie eingesetzt aufgrund der Wirkung auf die Leber.

Als allgemeines Therapieziel wird ein HbA1c-Wert < 7,0 % angestrebt, wobei dieser Zielwert individuell angepasst werden sollte. Für jüngere und gesunde Patient*innen gilt ein Zielwert von < 6,5 %, während bei älteren multimorbiden Patient*innen auch Werte bis 8 % akzeptabel sind.(144) Neben seiner Bedeutung für die glykämische Kontrolle beim Diabetes mellitus hat der HbA1c-Wert auch prognostische Relevanz für die MASLD. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des HbA1c mit der Schwere der Fibrose korreliert. Eine Erhöhung des mittleren HbA1c um 1 % war mit einer 15 % höheren Wahrscheinlichkeit für ein fortgeschrittenes Fibrosestadium assoziiert.(145)

2.3.3 Dyslipidämie

Die Dyslipidämie beschreibt eine Störung des Lipidstoffwechsels, bei der es zu pathologischen Veränderungen der Blutfettwerte kommt. Laborchemisch äußert sich dies durch Hypertriglyceridämie, erhöhtes LDL-Cholesterin und einen erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegel.(146)

Im Rahmen der MASLD-Definition sind nur die Hypertriglyceridämie sowie der erniedrigte HDL-C-Spiegel von Bedeutung, da diese als diagnostische Kriterien für das Vorliegen eines

metabolischen Risikofaktors anerkannt sind.(16) Aus diesem Grund wird im Folgenden ausschließlich auf diese beiden Parameter der Dyslipidämie eingegangen.

Bisher liegen nur wenige klinische Studiendaten vor, die den Zusammenhang von Hypertriglyceridämie und niedrigem HDL-C mit der Entwicklung einer MASLD isoliert untersuchen. Eine aktuelle prospektive Kohortenstudie aus Japan konnte jedoch zeigen, dass bei Männern insbesondere eine Hypertriglyceridämie und bei Frauen ein erniedrigter HDL-C-Spiegel signifikant mit der Inzidenz von MASLD assoziiert sind. Die Effekte waren dabei unabhängig vom Vorliegen einer Adipositas und besonders ausgeprägt bei normalgewichtigen Personen.(147)

Im Gegensatz zu LDL-Cholesterin, für das konkrete Zielwerte je nach kardiovaskulärem Risiko festgelegt sind, existieren für die laborchemischen Parameter Triglyceride (TG) und HDL-Cholesterin (HDL-C) bislang keine evidenzbasierten Therapiezielwerte. Dennoch gelten eine TG-Konzentration von $> 150\text{mg/dl}$ sowie eine HDL-C-Konzentration von $< 40\text{mg/dl}$ bei Männern und $< 50\text{mg/dl}$ bei Frauen als klinisch relevante Risikokonstellation und basieren auf epidemiologischen und pathophysiologischen Assoziationen. Beide Parameter korrelieren in zahlreichen Studien mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer Progression chronischer Lebererkrankungen. Ihre Bedeutung liegt daher vor allem in der Risikostratifizierung. Sie sollten daher bei pathologischer Veränderung berücksichtigt und therapeutisch adressiert werden.(148)

Hypertriglyceridämie

Epidemiologisch betrifft die Hypertriglyceridämie laut europäischen Studiendaten etwa 15-20 % der erwachsenen Allgemeinbevölkerung, wobei 80-90 % davon moderate Werte zwischen 150 und 400 mg/dl aufweist. Höhere Konzentrationen zwischen 400 und 1000 mg/dl kommen bei etwa 15 % der Fälle vor, während schwere Ausprägungen mit Werten $> 1000\text{mg/dl}$ selten sind und dabei zumeist genetische Ursachen zugrunde liegen.(149)

Im Gegensatz zu LDL-Cholesterin, für das konkrete Zielwerte je nach kardiovaskulärem Risiko festgelegt sind, existieren für Triglyceride (TG) bislang keine evidenzbasierten Therapiezielwerte. Dennoch gilt eine nüchtern gemessene TG-Konzentration von $> 150\text{mg/dl}$ als klinisch relevante Risikokonstellation und basiert auf epidemiologischen und pathophysiologischen Assoziationen.(148)

Ätiologisch beruht die Hypertriglyceridämie auf einem multifaktoriellen Zusammenspiel genetischer Prädisposition und exogener Faktoren. Häufig liegen Adipositas, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder das metabolische Syndrom vor. Auch Medikamente wie Corticosteroide oder Östrogene, eine Hypothyreose oder Schwangerschaft können sekundär zur Hypertriglyceridämie führen.

Klinisch steht die Hypertriglyceridämie bislang primär im Zusammenhang mit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sowie - bei stark erhöhten Werten über 1000mg/dl – mit der Vermeidung akuter Pankreatitiden, weshalb sich die therapeutischen Zielsetzungen primär an diesen Endpunkten orientieren. Dennoch ist ihre Behandlung auch im Rahmen der MASLD von klinischer Relevanz, da sie einen gut modifizierbaren pathophysiologischen Faktor darstellt.

Die primäre therapeutische Maßnahme besteht in einer konsequenten Lebensstilmodifikation. Insbesondere ein Alkoholverzicht, eine Gewichtsreduktion, die reduzierte Zufuhr schnell absorbierbarer Kohlenhydrate und regelmäßige Bewegung können den Spiegel bereits um bis zu 70 % senken und ist bei Werten zwischen 150 mg/dl und 400 mg/dl indiziert. Bei Werten über 400 mg/dl ist eine medikamentöse Therapie zu erwägen, ab > 1000 mg/dl ist diese obligat. Bevorzugt zum Einsatz kommen Fibrate oder hochdosierte Eicosapentaensäure (EPA), eine mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure in einer Dosierung von > 4 g/d. Statine senken vor allem das LDL-C, weisen jedoch auch eine moderate triglyceridsenkende Wirkung auf. Da in der klinischen Praxis häufig eine kombinierte Dyslipidämie mit erhöhtem LDL-C und TG vorliegt, erfolgt die initiale Therapie häufig mit Statinen.(149)

Erniedrigtes HDL-Cholesterin

Verlässliche Prävalenzdaten zu niedrigen HDL-Cholesterin-Spiegeln fehlen bislang.

Ebenso wie bei Triglyceriden als laborchemischen Parameter, bestehen auch für HDL-C keine offiziellen Therapiezielwerte in aktuellen Leitlinien. Dennoch wird ein erniedrigter HDL-C-Spiegel – definiert als < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen – in der klinischen Praxis als Teil des metabolischen Syndroms gewertet und spielt als Surrogatmarker eine Rolle in der Risikostratifizierung.(148)

Im Einklang mit Therapien der Hypertriglyceridämie liegt auch hier der klinische Fokus und somit die Studienlage primär auf dem kardiovaskulären Nutzen, sodass Aussagen über potenzielle isolierte Effekte auf die MASLD bislang nicht möglich sind. Therapeutische Strategien zur gezielten Erhöhung des HDL-C-Spiegels, etwa durch Niacin oder CETP-Inhibitoren, wurden zwar in klinischen Studien evaluiert, zeigen jedoch keinen nachweisbaren kardiovaskulären Nutzen. Der Fokus zukünftiger Therapieansätze richtet sich daher zunehmend auf die funktionellen Eigenschaften von HDL-C – wie beispielsweise die antioxidative Kapazität – anstatt auf reines Anheben des HDL-C-Wertes. Diese Ansätze befinden sich derzeit noch überwiegend im experimentellen Stadium.(150)

2.3.4 Adipositas

Adipositas ist definiert als die übermäßige Akkumulation von Körperfett. Diagnostisch erfolgt die Einteilung anhand des Body-Mass-Index, berechnet als Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2). Laut Weltgesundheitsorganisation WHO liegt eine Adipositas ab einem BMI von über $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ vor. Zwischen 25 und $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ spricht man von Übergewicht. Zur weiteren Differenzierung erfolgt die Einteilung in drei Schweregrade:

- Grad I: $30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$
- Grad II: $35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$
- Grad III: über $40 \text{ kg}/\text{m}^2$

Neben dem Ausmaß des Gesamtkörperfetts spielt dessen Verteilung eine zentrale Rolle für das kardiometabolische Risiko. Vor allem viszerales Fettgewebe, das sich im Bauchraum um die inneren Organe ansammelt, steht in enger Verbindung mit systemischer Insulinresistenz und subklinischer Entzündung. Als praxisnaher Marker für die zentrale Fettverteilung hat sich die Messung des Taillenumfangs etabliert. Schwellenwerte von über 94 cm bei Männern und über 80 cm bei Frauen gelten dabei – in Übereinstimmung mit der MASLD-Definition – als Hinweis auf eine viszerale Adipositas mit erhöhtem metabolischem Risiko.(151)

Laut dem Robert-Koch-Institut (GEDA-Studie 2019/2020) sind $53,5 \%$ der Erwachsenen in Deutschland übergewichtig ($\text{BMI} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), darunter 19% adipös ($\text{BMI} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$). Männer sind mit $60,5 \%$ häufiger betroffen als Frauen mit $46,6 \%$. Die Prävalenz entspricht bei etwa 13 Millionen Erwachsenen rund 19% . Sie steigt mit zunehmendem Alter deutlich an, vor allem bei Personen mit niedrigem soziökonomischem Status.(152)

Die Therapie der Adipositas erfolgt multimodal. Ziel ist laut aktueller Leitlinie Stand 2024 eine nachhaltige Reduktion des Körpergewichts zur Senkung gewichtsassoziierter Komorbiditäten und zur Verbesserung der Lebensqualität. Je nach Ausgangsgewicht wird ein Gewichtsverlust von mindestens 5% bei einem BMI von $25\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ beziehungsweise mindestens 10% bei einem BMI von über $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ innerhalb von sechs bis zwölf Monaten angestrebt.

Der multimodale Ansatz basiert auf Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, welche individuell an Lebenssituation, Risikoprofil und Therapieziele angepasst werden sollte. Ein tägliches Energiedefizit von 500 bis 600 kcal ist empfohlen. Zur Umsetzung können verschiedene Strategien wie eine reduzierte Fett- oder Kohlenhydratzufuhr, mediterrane Kost, intermittierendes Fasten oder Formuladiäten unter ärztlicher Aufsicht eingesetzt werden. Ergänzend wird eine regelmäßige körperliche Aktivität von $30\text{-}60$ Minuten täglich empfohlen. Verhaltensorientierte Interventionen zur Selbstbeobachtung oder Rückfallprophylaxe sollen

integrativer Bestandteil der Therapie sein. Bei unzureichendem Erfolg der Basismaßnahmen kann eine medikamentöse Therapie erwogen werden, besonders bei einem BMI > 30 kg/m² oder ab einem BMI >27 kg/m² bei Vorliegen adipositasassoziierter Komorbiditäten. Eingesetzt werden kann etwa Orlistat, welches gastrointestinale Lipasen hemmt und so die Resorption von Fett aus der Nahrung verringert. Auch GLP-1-Rezeptoragonisten wie Semaglutid, besser unter dem Handelsnamen Ozempic bekannt, ist als Antiadiposikum zugelassen. Letzteres insbesondere auch bei Patient*innen mit Typ II Diabetes mellitus aufgrund seiner antidiabetischen Wirkung.(153)

Die Hypertriglyceridämie wird bisher in Studien eher im Zusammenhang mit kardiovaskulären Folgen oder Pankreatitis untersucht.

Typ II Diabetes Mellitus	Dyslipidämie	Arterielle Hypertonie	Adipositas
<ul style="list-style-type: none"> • Metformin • SGLT2-Inhibitoren • GLP-1-Rezeptoragonisten • DPP-4-Inhibitoren • Sulfonylharnstoffe • Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Statine • Fibrate • Eicosapentaensäuren 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer • AT-1-Rezeptorantagonisten • Calciumkanalblocker • Thazide oder thiazidähnliche Diurtika 	<ul style="list-style-type: none"> • Orlistat • GLP-1-Rezeptoragonisten

Abbildung 5: Pharmakologische Therapieoptionen der metabolischen Begleiterkrankungen
Eigene Darstellung, modifiziert nach AWMF-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ 2024

3 Material und Methoden

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden im Rahmen der LiverScreen Studie durchgeführt und basieren auf den standardisierten Protokollen und methodischen Vorgaben des internationalen Studienkonsortiums.

3.1 Studiendesign und Ablauf

Die LiverScreen-Studie ist unter der Kennnummer NCT03789825 bei ClinicalTrials.gov registriert. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische, bevölkerungsbasierte Screening-Studie, die im Rahmen des EU-Horizont-2020-Programms (Grant-Nr. 847989) gefördert wurde. Die Studie wurde vor Beginn der Durchführung von den zuständigen Ethik-Kommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt. Speziell für den Mainzer Standort wurde die Zulassung unter der Antragsnummer 2019-14209 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Mainz, erteilt. Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Ziel der Studie ist es, die Prävalenz der fortgeschrittenen, asymptomatischen Leberfibrose bei Erwachsenen in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen. Durch transiente Elastographie mittels FibroScan als nicht-invasives Verfahren wird untersucht, inwieweit eine frühzeitige Detektion asymptomatischer therapiebedürftiger Leberfibrose möglich ist, um eine rechtzeitige Intervention initiieren zu können und somit langfristige Komplikationen zu vermeiden. Ein zentrales Ziel der Studie ist die Erfassung des Anteils von Personen mit einer Lebersteifigkeit $> 8\text{kPa}$, was als Surrogatmarker für ein Fibrosestadium von mindestens F2 gilt. Darüber hinaus umfasst die Studie die Validierung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie im Vergleich zur Leberbiopsie als invasive Methode und bisherigen Goldstandard sowie die Identifikation von Risikofaktoren, die Entwicklung eines digitalen Vorhersagemodells (LiverRisk-Score) sowie die Konzeption eines strukturierten, implementierbaren Screening-Programms für verschiedene europäische Gesundheitssysteme.(12)

3.2 Studienkollektiv

Seit Studienbeginn im Januar 2020 wurden über 30.000 Proband*innen in insgesamt 14 Studienzentren in acht europäischen Ländern rekrutiert. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich die am Studienstandort Mainz zwischen Juni 2020 und August 2023 erhobenen Daten berücksichtigt. Eine Anzahl von 13 Proband*innen wurde aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien – etwa Unterschreitung des geforderten Lebensalters oder Vorliegen einer

bekannten Lebererkrankung – von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen. In Einzelfällen lagen infolge organisatorischer oder struktureller Faktoren unvollständige Angaben zu laborchemischen Parametern oder anamnestischen Informationen vor. Da diese fehlenden Daten zufällig verteilt waren und keine systematische Verzerrung erwarten lassen, wurden die betroffenen Fälle gemäß den methodischen Standards in die statistische Analyse einbezogen. Die Datenerhebung am Studienstandort Mainz wurde nach August fortgeführt. Da zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation keine vollständigen und validierten Datensätze aus dieser späteren Erhebungsphase vorlagen, wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen. Es flossen somit ausschließlich die bis einschließlich August 2023 erhobenen Daten in die statistische Analyse ein.

3.2.1 Rekrutierungsprozess

Die teilnehmenden Proband*innen wurden sowohl über klinikinterne als auch externe Kommunikationswege erreicht. Ein zentraler Bestandteil war die Nutzung der Räumlichkeiten der betriebsärztlichen Dienststelle der Universitätsmedizin Mainz, in der uns ein Raum für die Studienaufführung zur Verfügung gestellt wurde. Im Rahmen der dort täglich stattfindenden Vorsorgeuntersuchungen wurden wartende Mitarbeitende direkt im Wartebereich angesprochen und über die Möglichkeit zur Teilnahme an der LiverScreen Studie informiert. Die Teilnahme erfolgte entweder unmittelbar oder nach erneuter Vorstellung bei den beiden Doktorandinnen mittels vorheriger Terminvereinbarung. Aufgrund des zu geringen Durchschnittsalters der dort anzutreffenden Mitarbeitenden und Studierenden wurden im Verlauf weitere Möglichkeiten zur Erweiterung des Einzugsgebietes genutzt. Ergänzend wurden Flyer in verschiedenen städtischen Einrichtungen, Vereinen sowie ausgewählten Firmen im Einzugsgebiet der Stadt Mainz sowie der Universitätsmedizin Mainz ausgelegt und verschickt. Die Auswahl basierte auf persönlichen Kontakten und Netzwerken der Studienmitarbeitenden. Ziel war es, ein möglichst breites Spektrum der Allgemeinbevölkerung im Hinblick auf Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Hintergrund zu erreichen. Zusätzlich entwickelte sich im Verlauf der Studie ein weiterer Rekrutierungsweg über Mund- zu Mund-Propaganda. Insbesondere Teilnehmende, die bereits an der Studie teilgenommen hatten, berichteten im privaten oder beruflichen Umfeld über ihre Erfahrung. Dies führte in zahlreichen Fällen zu einer Eigeninitiative interessierter Personen, sich proaktiv beim Studienteam zu melden. Alle potenziellen Studienteilnehmenden wurden nach einem festgelegten Protokoll hinsichtlich der Einschluss- und Ausschlusskriterien geprüft. Nur bei Vorliegen sämtlicher Voraussetzungen erfolgte die Studienteilnahme.

3.2.2 Einschlusskriterien

Teilnahmeberechtigt waren Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Mindestalter von 40 Jahre aufwiesen. Voraussetzung für die Aufnahme in das Studienkollektiv war darüber hinaus die schriftliche Einwilligung nach vorheriger mündlicher und schriftlicher Aufklärung gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki und den Vorgaben der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO).

3.2.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden

- Personen mit bekannter chronischer Lebererkrankung, einschließlich cholestatischer Lebererkrankungen
- Proband*innen mit relevanten extrahepatischen Begleiterkrankungen, die die kurzfristige Prognose relevant beeinflussen können (beispielsweise Herzinsuffizienz NYHA Stadium IV oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease) mit GOLD-Stadium > 3)
- Proband*innen mit einer aktiven malignen Erkrankung oder einer Behandlung einer solchen innerhalb der letzten fünf Jahre
- Proband*innen mit relevanter Nierenfunktionsstörung, definiert durch ein Serumkreatinin > 3 mg/dl oder bestehender Nierenersatztherapie
- Proband*innen mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit, Sprachbarriere oder anderer als hinderlich erachteter Gründe, die ein angemessenes Verständnis der Studie oder eine adäquate Mitwirkung ausschließen könnten

Eine isolierte Lebersteatose stellte hingegen kein Ausschlusskriterium dar, sofern keine Leberfibrose oder Leberzirrhose vorlag.

3.3 Durchführung

Die Studienteilnahme an der LiverScreen Studie umfasste zwei mögliche Studienvisiten. Alle Untersuchungen der Visite 1 fanden in den Räumlichkeiten der betriebsärztlichen Dienststelle der Universitätsmedizin Mainz statt und erfolgten durch medizinische Doktorand*innen. Visite 1 beinhaltete die Erstvorstellung mit umfassender Anamnese, Blutdruckmessung, die Erfassung anthropometrischer Daten inklusive Körpergröße, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang, die Erhebung gesundheitsbezogener Fragebogen, eine Blutentnahme zur laborchemischen Diagnostik sowie die Durchführung einer transienten Elastographie mittels FibroScan. Visite 2 erfolgte ausschließlich, sofern die Befunde aus Visite 1 Hinweise auf eine relevante Lebererkrankung durch erhöhte Lebersteifigkeitswerte oder erhöhte Transaminasen ergaben. In diesen Fällen erfolgte die Einladung zur Fachkonsultation durch den Studienleiter am Standort Mainz zur Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen.

Diese fand in der Leber- und Infektionsambulanz der Universitätsmedizin Mainz statt. Sie beinhaltete eine erneute laborchemische Untersuchung und transiente Elastographie mittels FibroScan. Des Weiteren erfolgte eine Sonographie der Leber. Bei unklarer Befundkonstellation wurde nach Indikationsstellung gegebenenfalls eine Leberbiopsie durchgeführt. Insgesamt wurden 90 Proband*innen zu einer Visite 2 eingeladen. Für die vorliegende Arbeit wurde ausschließlich die erste Studienvisite in die Analyse einbezogen, da sich die Fragestellung der Arbeit auf die in diesem Studienabschnitt gewonnenen Daten bezieht. Der Ablauf von Visite 2 wurde lediglich aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Analyse.

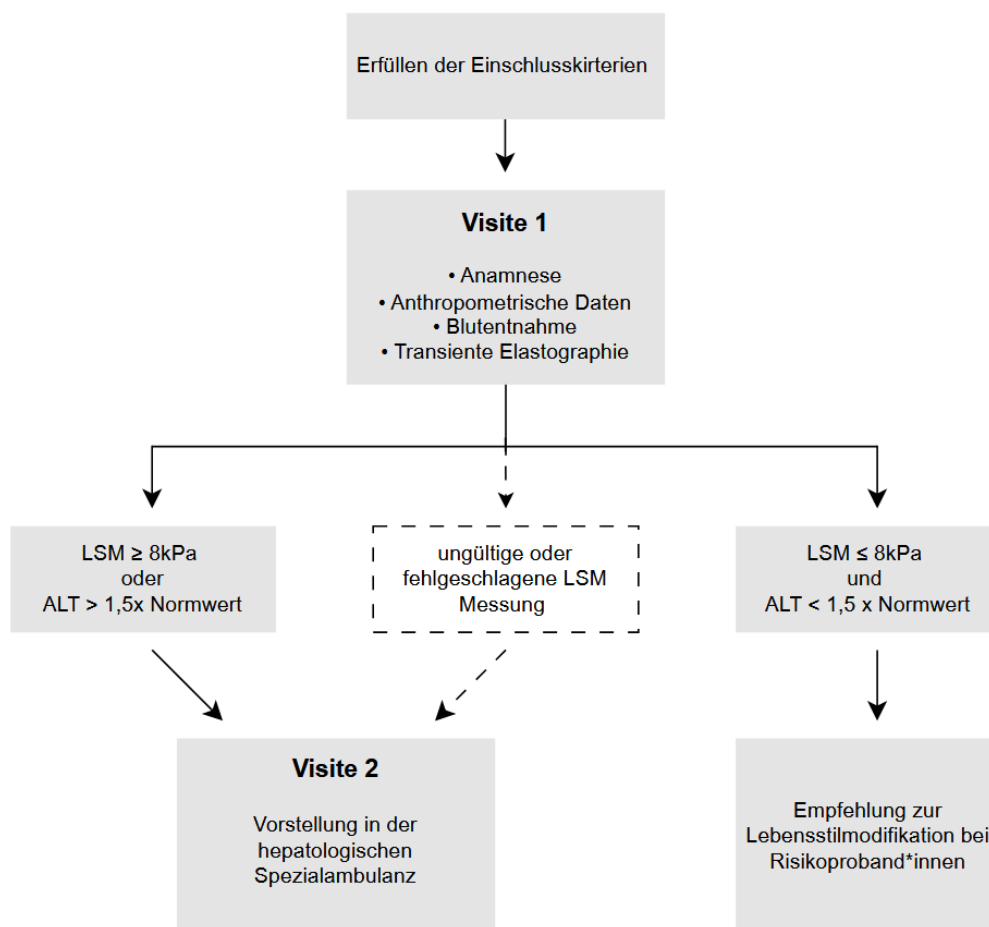


Abbildung 6: Schematischer Ablauf der Studienteilnahme
Eigene Darstellung

3.3.1 Anamnese

Die Erhebung der anamnestischen Daten erfolgte bei der ersten Studienvisite durch eine Kombination aus strukturiertem Interview durch die Studienmitarbeitenden sowie standardisierten, selbst auszufüllenden Fragebögen. Zu den erfassten Angaben zählten neben demographischen Informationen wie Alter und Geschlecht auch die Kontaktdaten, welche im weiteren Verlauf der Datenerhebung gemäß der Datenschutzrichtlinien in der Studiendatenbank pseudonymisiert wurden. Mittels anamnestisch ermitteltem Gewicht und Größe konnte der BMI erfasst werden. Zudem wurden Informationen zur medizinischen Vorgeschichte einschließlich relevanter Vorerkrankungen und Dauermedikation sowie zur Sozial- und Familienanamnese erhoben. Ein besonderer Fokus lag auf der systematischen Erfassung leberspezifischer Risikofaktoren. Dazu zählt insbesondere Alkoholkonsum, welcher unter Verwendung des AUDIT-Fragebogens (Alcohol Use Disorders Identification Test) erfasst wurde (154).

3.3.2 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden der systolische und diastolische Blutdruck nach Riva Rocci unter standardisierten Bedingungen in sitzender Position und nach einer Ruhephase gemessen. Die Grenzwerte orientierten sich an der LiverScreen Studie, welche im Sinne der Leitlinien einen erhöhten Blutdruck bei Werten $> 135/85$ mmHg im Rahmen einer Selbstmessung annahm.(155) Zusätzlich erfolgte die Erfassung des Taillenumfangs und Hüftumfangs manuell mittels Maßbands jeweils in stehender Position nach anthropometrischen Richtlinien auf Höhe der Crista iliaca beziehungsweise an der stärksten Stelle über dem Gesäß.

3.3.3 Labordiagnostik

Für die laborchemischen Untersuchungen erfolgte bei allen Proband*innen im Anschluss an die Anamnese und körperliche Untersuchung eine venöse Blutentnahme unter Einhaltung der geltenden hygienischen und praktischen Standards durch die Doktorand*innen. Zur Venenpunktion kam das Butterfly-System (Safety-Multifly Set, Sarstedt AG und Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) zur Anwendung. Die Blutproben wurden in den zugehörigen Röhrchen der Firma Sarstedt gesammelt. In einem EDTA-Röhrchen wurde das kleine Blutbild inklusive Differentialblutbild bestimmt. Hierunter zählten unter anderem Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozytenzahl, der glykierte Hämoglobingehalt (HbA1c) sowie die Differenzierung der Leukozytenfraktionen. Zur Gerinnungsdiagnostik wurden der Quick-Wert und die internationale normalisierte Ratio (INR) aus einem 2,7 ml Citrat-Röhrchen bestimmt. Für die Bestimmung klinisch-chemischer Parameter kamen ein 4.9 ml Serum Röhrchen als auch ein

4,9 ml Lithium-Heparin Röhrchen zum Einsatz. In diesen wurden die leberspezifischen Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP), γ -Glutamyltransferase (GGT) sowie Bilirubin (gesamt, konjugiert und unkonjugiert), Gesamtprotein und Albumin analysiert. Darüber hinaus erfasste die Untersuchung die Elektrolyte und die Stoffwechsel- und Entzündungsparameter, darunter Kreatinin, Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL), Low-Density-Lipoprotein (LDL), Triglyceride, Glukose, C-reaktives-Protein (CRP), Ferritin und die Transferrinsättigung.

Die Blutentnahme erfolgte gemäß den Vorgaben des Protokolls der LiverScreen Studie und ermöglichte eine umfassende labordiagnostische Analyse. Hierbei sind mehr Laborparameter bestimmt und ein größeres Blutvolumen entnommen worden, als für die spezifische Fragestellung dieser Dissertation erforderlich war. Für die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich jene Laborparameter berücksichtigt, die für die Identifikation leberspezifischer Risikofaktoren von Relevanz sind.

Die laborchemischen Analysen erfolgten durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz.

3.3.4 Ultraschallbasierte Elastographie

Zur nicht-invasiven Beurteilung der Lebersteifigkeit und der hepatischen Steatose wurde bei allen Teilnehmenden eine transiente Elastographie mittels FibroScan Compact 530 (Echosens, Paris, Frankreich) durchgeführt. Die Untersuchung basiert auf der vibrationskontrollierten transienten Elastographie (VCTE, engl. Vibration-controlled transient elastography) und ermöglicht sowohl eine Lebersteifigkeitsmessung (Liver Stiffness Measurement, LSM) in kPa zur Einschätzung des Fibrosegrades als auch die Ermittlung des Controlled Attenuation Parameter (CAP) in db/m zur quantitativen Bewertung der Steatose. Die Untersuchungen wurden nach entsprechender Schulung durch den Hersteller eigenständig von den Doktorand*innen durchgeführt. Die Proband*innen wurden vorab darüber informiert, vier Stunden vor der Messung auf eine Nahrungsaufnahme zu verzichten. Die Messung erfolgte in Rücken- und leichter Linksseitenlage mit über den Kopf hinausgestrecktem rechten Arm und freigelegtem Oberbauch, um den Interkostalraum optimal zugänglich zu machen. Die Sonde wurde im 7. bis 9. Interkostalraum im mittleren rechten Axillarbereich auf Höhe des rechten Leberlappens senkrecht zur Hautoberfläche platziert und mit konstantem, leichtem Druck aufgesetzt. Abhängig vom Körperhabitus der Proband*innen kam entweder die M-Sonde oder bei vermehrtem subkutanem Fettgewebe die XL-Sonde zum Einsatz. Die Auswahl erfolgte anhand der Sondenempfehlung durch das FibroScan-Gerät. Nach Auslösung des Messimpulses per Knopfdruck wurden CAP und LSM simultan aus derselben Messsequenz erhoben und als numerischen Wert ausgegeben. Es wurden jeweils 10 bis 15 Einzelmessungen durchgeführt.

Im Verlauf der LiverScreen-Studie kam das FibroScan-Gerät sowohl mit der ursprünglichen Standardsoftware als auch mit der später optimierten SmartExam-Software zum Einsatz. 462 Proband*innen wurden mit der Originalsoftware und 318 Proband*innen mit der SmartExam-Software untersucht. Bei fünf Proband*innen standen keine vollständigen FibroScan Messdaten zur Verfügung, weshalb diese nicht in die Analyse eingehen. Beide Verfahren nutzten dieselbe VCTE-Technologie zur Erhebung von LSM in kPa und CAP in dB/m.

Bei der ursprünglichen Standardsoftware mussten mindestens zehn valide Einzelmessungen manuell ausgewählt werden. Aus der Messsequenz generierte das System den Medianwert für LSM (Fibrosegrad) und den Medianwert für CAP (Steatosegrad). Beide Parameter wurden direkt vom Gerät ausgegeben. Die Validität wurde anhand einer Erfolgsrate von mindestens 60 % und eines Interquartilsabstandes (IQR) von weniger als 30 % des LSM-Medianwerts überprüft.

Die neuere SmartExam-Software automatisiert die Auswahl valider Einzelmessungen und berücksichtigt dabei eine größere Zahl an Messpunkten. Die manuelle Auswahl entfällt, wodurch interindividuelle Fehlerquellen reduziert werden. Gleichzeitig erfolgt die Ermittlung des CAP-Werts kontinuierlich während der Messung. Die automatisierte Datenverarbeitung verbessert Standardisierung, Reproduzierbarkeit und Benutzerführung durch algorithmisch optimierte Auswertung.(68) Da beide Softwarevarianten zum Einsatz kamen, erfolgte im Rahmen der Datenerhebung eine Dokumentation der jeweils eingesetzten Version. Die erhobenen LSM- und CAP-Werte beider Softwareversionen sind methodisch äquivalent und hoch korreliert. Studien zeigen, dass die Werte beider Varianten vergleichbar sind, sodass sie im Rahmen der statistischen Auswertung gemeinsam berücksichtigt werden konnten.(156)

3.3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics, Version 29 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Vor Beginn der statistischen Analyse wurden alle Variablen auf Plausibilität überprüft.

Die Statistik umfasst zunächst die deskriptive Analyse der erhobenen Daten. Berücksichtigt wurden anthropometrische Parameter (Alter, BMI, Taillenumfang), klinische und metabolische Variablen (Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, zentrale Adipositas) sowie leberspezifische Laborwerte (AST, ALT, GGT). Für altersbezogene Analysen kam in SPSS mithilfe der Funktion Visual Binning eine Kategorisierung in fünf Gruppen (40-49, 50-58, 59-67, 68-76 und 77-91 Jahre) zur Anwendung. Ergänzend zur deskriptiven Statistik beinhaltet die Analyse die Beurteilung der Steatose anhand des CAP-Werts sowie des Vorliegens einer MASLD. Für kontinuierliche Variablen wurden – abhängig von ihrer Verteilung – Mittelwert und Standardabweichung (SD) beziehungsweise Median und Interquartilsabstand bestimmt.

Kategoriale Variablen fanden Darstellung in Form absoluter und relativer Häufigkeiten. Die Auswertungen dienten der Beschreibung des Gesamtkollektivs sowie der Charakterisierung der Subgruppen mit und ohne MASLD.

Die Beschreibung der Häufigkeit der Erkrankung und der einzelnen Subgruppen erfolgte mittels Prävalenzanalysen. Die Prävalenzen wurden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch getrennt nach dem Vorliegen einer MASLD (MASLD ja/nein) berechnet. Zusätzlich wurden 95 %-Konfidenzintervalle zur Einschätzung der Präzision der Schätzwerte bestimmt.

Anschließend wurde die Verteilungsform der kontinuierlichen Variablen überprüft. Dazu zählten Alter, BMI, Taillenumfang, CAP, LSM sowie laborchemische Parameter (AST, ALT, GGT, Glukose, Insulin, HbA1c, HOMA-Index, Triglyceride, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin). Die Beurteilung der Normalverteilung erfolgte sowohl visuell anhand von Histogrammen und Q-Q-Plots als auch inferenzstatistisch mit dem Shapiro-Wilk Test, da dieser bei Stichprobengrößen unter 2000 eine höhere Teststärke aufweist und somit empfindlicher auf Abweichungen von der Normalverteilung reagiert als der Kolmogorov-Smirnov-Test. Variablen, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden logarithmisch transformiert, um eine bessere Annäherung an die Normalverteilung für weitere Analysen zu erreichen. Bei Variablen, für die auch nach Transformation keine Normalverteilung vorlag, kamen nichtparametrische Testverfahren zum Einsatz.

Der Vergleich zwischen Proband*innen mit und ohne MASLD erfolgte mittels univariaten Analysen und es wurden, abhängig der Verteilungsstruktur, t-Tests für normalverteilte unabhängige Stichproben und der Mann-Whitney-U Test für nicht-normalverteilte Variablen durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der exakte Fisher-Test war aufgrund ausreichender Gruppengrößen nicht erforderlich, da in keiner der Kreuztabellen Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von unter 5 auftraten. Im Rahmen der univariaten Analysen wurden anschließend Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne MASLD systematisch untersucht. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche wurden durch Effektstärken ergänzt. Für kategoriale Variablen kamen Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall zur Anwendung, während für kontinuierliche Variablen das Cohen's d oder der Hodges-Lehmann-Schätzer (HL-Schätzer) berechnet wurden. Diese Analysen dienten der Identifikation signifikanter Unterschiede zwischen Personen mit und ohne hepatischer Steatose in Bezug auf anthropometrische, metabolische und leberspezifische Parameter. Die Bewertung der Zusammenhänge erfolgte anhand der jeweiligen p-Werte und Effektstärken, wobei das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt wurde.

Zur Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Hierbei kam für normalverteilte Variablen der Pearson-Korrelationskoeffizient r und für nicht normalverteilte der Spearman-

Rangkorrelationskoeffizient p zur Anwendung. Die Stärke der Korrelationen wurde gemäß den üblichen Konventionen interpretiert (r bzw. $p < 0,3$ = schwacher; $0,3-0,7$ = mittlerer; $> 0,7$ = starker Zusammenhang). Ziel dieser Analysen war es, lineare Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern zu identifizieren und potenzielle Kovariablen für die multivariablen Modelle vorzubereiten.

Um Verzerrungen durch Multilinearität zwischen den unabhängigen Variablen in den Regressionsmodellen zu vermeiden, wurde zusätzlich der Variance Inflation Factor (VIF) berechnet. Ergänzend diente die Bestimmung der Toleranz ($1/VIF$) der Beurteilung redundanter Variablen. Variablen mit starker Korrelation oder auffälligem VIF wurden nicht gleichzeitig in die multivariaten Modelle aufgenommen. Diese Vorgehensweise gewährleistete die statistische Unabhängigkeit der Prädiktoren und erhöhte die Aussagekraft der multivariaten Regressionsanalysen.

Die univariaten Analysen für Gruppenvergleiche erfolgten mit MASLD (ja/nein) als Gruppierungsvariable, um Unterschiede zwischen Personen mit und ohne MASLD gemäß der aktuellen Definition des Krankheitsbildes zu beschreiben. In den Regressionsanalysen wurde hingegen das Vorliegen einer hepatischen Steatose (ja/nein) als abhängige Variable verwendet. Dieses Vorgehen ermöglichte die Untersuchung unabhängiger Zusammenhänge zwischen metabolischen Parametern und dem Vorliegen einer Steatose unter Vermeidung potenzieller Überschneidungen mit den bereits in die MASLD-Definition eingehenden Kriterien. Durch die Wahl der dichotomen Variable Steatose (ja/nein) wird die Gefahr einer Zirkularität und Überschätzung von Zusammenhängen umgangen.

Zur Analyse der Einflussfaktoren auf das Ausmaß der hepatischen Steatose basierte auf linearen Regressionsanalysen, wobei der logarithmierte CAP-Wert (\log_CAP) als abhängige Variable fungierte. Zudem erfolgte die Untersuchung der Zusammenhänge der einzelnen klinischen, anthropometrischen und metabolischen Variablen und dem CAP-Wert in univariaten Analysen. Für jede Variable wurde der Regressionskoeffizient β mit Standardfehler (SE), 95 %-KI, Effektgröße und p -Wert berechnet. Aufbauend auf den univariaten Ergebnissen wurden anschließend multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um unabhängige Einflussfaktoren auf den CAP-Wert zu identifizieren. Hierzu wurden schrittweise Modelle erstellt (Modelle B1-B5):

- „B1“: Alter und Geschlecht
- „B2“: B1 + BMI
- „B3“: B2 + Hypertonie und Diabetes mellitus
- „B4a“: B3 + niedriges HDL und Hypertriglyceridämie
- „B4b“: B4a + \log_ALT und \log_GGT
- „B5“: B4 + \log_LSM

Die Auswahl und schrittweise Erweiterung der Modelle erfolgten auf Grundlage der aktuellen Literatur anhand klinischer und pathophysiologischer Relevanz der Variablen. Die hierarchische Vorgehensweise ermöglichte eine sukzessive Anpassung der Modelle an potenzielle Stör- und Einflussfaktoren. Die Ergebnisse wurden als Regressionskoeffizienten β mit SE, Effektgröße, 95 %-KI und p-Wert angegeben. Zur Beurteilung der Modellgüte wurde zusätzlich das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Zur Identifikation von Faktoren, die mit dem Vorliegen einer hepatischen Steatose assoziiert sind, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Als abhängige Variable diente das Vorliegen einer Steatose als dichotome Variable, definiert anhand des CAP-Cut-offs von 250 dB/m. Die Wahl dieses Schwellenwertes erfolgte auf Grundlage des Studienprotokolls sowie in Anlehnung an aktuell publizierte Grenzwerte in der Literatur. Da in Studien jedoch unterschiedliche CAP-Cut-off Werte zur Definition herangezogen werden, wird auf diese Diskrepanz im Rahmen der Sensitivitätsanalyse eingegangen.

In den univariaten Modellen wurde zunächst der Zusammenhang und die Stärke dessen zwischen der Steatose und den einzelnen Parametern untersucht (Alter, Geschlecht, BMI, Taillenumfang, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Leberenzyme sowie LSM). Für jede Variable wurde die Odds Ratios (OR) mit 95 %-KI und p-Wert berechnet.

Aufbauend auf den univariaten Modellen wurden multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer Steatose zu identifizieren. Die multivariaten Analysen erfolgten auf Basis folgender Modelle

- „logB1“: Alter und Geschlecht
- „logB2“: logB1 + BMI
- „logB3“: logB2 + Hypertonie und Diabetes
- „logB4a“: logB3 + low_HDL und Hypertriglyceridämie
- „logB4b“: logB4a + log_ALT und log_GGT
- „logB5“: logB4b + log_LSM

Die Auswahl der Variablen und hierarchische Erweiterung der Modelle erfolgten ebenso auf Grundlage der aktuellen Literatur und der klinischen Relevanz der Prädiktoren sowie der Ergebnisse der Korrelations- und Kollinearitätsanalysen (VIF).

Zur Bewertung der Modellgüte kam die Fläche unter der ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve; AUC) zur Anwendung. Der Hosmer-Lemeshow-Test (HL-Test) wurde zur Beurteilung der Modellkalibrierung herangezogen, wobei ein nicht signifikanter p-Wert auf eine gute Anpassung hinwies. Zudem erfolgten Modellvergleiche mithilfe des Likelihood-Ratio-

Tests (LRT). Veränderungen der AUC dienten der Einschätzung der Modellverbesserung zwischen den einzelnen Stufen. Darüber hinaus dienten Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Stabilität der Ergebnisse gegenüber ausgewählten Modellannahmen. Die alternativen Modellansätze umfassten zum einen die Verwendung der zentralen Adipositas als dichotome Variable anstelle des BMI und zum anderen die Verwendung eines abweichenden CAP-Cut-off-Werts von 275 dB/m statt 250 dB/m. Zudem wurde eine parsimonische Modellierung ergänzt, in der nur signifikant assoziierte Variablen aus dem Modell B5 aufgenommen wurden, um ein bestmöglich aussagekräftiges Modell zu erstellen und Überanpassungen zu vermeiden.

Aufgrund des explorativen Charakters der Analyse wird auf eine Adjustierung für multiples Testen verzichtet.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der metabolisch assoziierten Steatose (MASLD) in einem klinischen Kollektiv zu bestimmen und den Einfluss von Alter sowie ausgewählten Risikofaktoren auf das Auftreten der Erkrankung und das Ausmaß der hepatischen Steatose zu untersuchen.

Die Auswertungen umfassen zunächst die Beschreibung der Studienkollektivs sowie die Ermittlung der Prävalenz der MASLD insgesamt und in den jeweiligen Subgruppen. Zudem werden die Zusammenhänge zwischen Alter, metabolischen Begleiterkrankungen und dem Vorliegen einer Steatose dargestellt. Abschließend folgen die Ergebnisse der Regressionsanalysen.

4.1.1 Probandencharakteristika

In die statistische Auswertung wurden insgesamt 785 Proband*innen eingeschlossen, davon 512 (65,2 %) weiblich und 273 (34,8 %) männlich. Das Studienkollektiv umfasste Personen im Alter von 40 bis 91 Jahren (Median = 55 Jahre). Die größte Altersgruppe bildeten Personen im Bereich von 50 bis 67 Jahren, die rund 60 % ausmachten.

Tabelle 6: Übersicht demographische und anthropometrische Charakteristika

Parameter	Gesamt (n = 785)	Männer (n = 273)	Frauen (n = 512)
Alter (Jahre)	57 ± 9,9	58 ± 10,8	56 ± 9,2
Gewicht (kg)	79,8 ± 17,1	88,3 ± 14,9	75,3 ± 17,3
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 5,4	27,2 ± 4,1	26,9 ± 5,9
Taillenumfang (cm)	94,18 ± 15,43	90,82 ± 15,86	100,72 ± 15,43

Das mittlere Körpergewicht betrug 79,8 ± 17,1 kg. Männer wiesen mit durchschnittlich 88,3 ± 14,9 kg ein höheres Körpergewicht auf als Frauen mit 75,3 ± 17,3 kg. Der BMI lag im Mittel bei 27,1 ± 5,4 kg/m² (Median 26 kg/m²) und damit im Bereich des leichten Übergewichts. Zwischen den Geschlechtern zeigten sich dabei nur geringe Unterschiede (m: 27,2 ± 4,1 kg/m², w: 26,9 ± 5,9 kg/m²). Der Taillenumfang betrug im Mittel bei Frauen 94,2 ± 15,4 cm und bei Männern 90,6 ± 15,9 cm.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der 785 Proband*innen fanden sich bei 438 (56,1 %) Personen eine arterielle Hypertonie, bei 472 (60,1 %) eine Adipositas, bei 191 (24,5 %) Proband*innen eine Hypertriglyceridämie und bei 127 (16,3 %) ein erniedrigtes HDL-Cholesterin. Ein Typ II Diabetes mellitus oder ein Prädiabetes lag bei 160 (20,5 %) der Teilnehmenden vor.

Tabelle 7: Metabolische und klinische Parameter gesamt und nach Geschlecht

Parameter	Gesamt (n = 785)	Männer (n = 273)	Frauen (n = 512)
Diabetes/Prädiabetes	160 (20,5 %)	69 (25,3 %)	91 (17,9 %)
Arterielle Hypertonie	438 (56,1 %)	170 (62,5 %)	268 (52,7 %)
Adipositas*	472 (60,1 %)	169 (61,9 %)	303 (59,2 %)
Hypertriglyceridämie	191 (24,5 %)	86 (31,5 %)	105 (20,8 %)
Erniedrigtes HDL-C	127 (16,3 %)	59 (21,6 %)	68 (13,4 %)

*Adipositas: BMI > 25 kg/m² oder zentrale Adipositas (Taillenumfang > 84 cm bei Frauen und > 94 cm bei Männern)

Für 780 der 785 Proband*innen (99,4 %) lagen valide CAP-Messwerte für die weitere Analyse der hepatischen Steatose vor. Der mittlere CAP-Wert des Gesamtkollektivs betrug 251 ± 59 dB/m (Spannweite 100-400 dB/m, Median 248 dB/m). Bei Männern lag der Mittelwert geringfügig höher (258 ± 56 dB/m) als bei Frauen (247 ± 61 dB/m). Die deskriptive Statistik der CAP-Werte für die einzelnen Subgruppen sind in Tabelle 8 dargestellt. Da die CAP-Werte nicht normalverteilt waren, werden die einzelnen Subgruppen mit Median und Interquartilsabstand in der Tabelle beschrieben.

Tabelle 8: Übersicht der deskriptiven Analyse der CAP-Werte

Subgruppe	Anzahl (n)	Median CAP (dB/m)	25-75 Perzentil CAP
Weiblich	509	244	209-285
Männlich	271	263	227-302
Adipositas	467	272	237-313
Arterielle Hypertonie	435	270	231-312
Diabetes/Prädiabetes	159	287	245-329
Hypertriglyceridämie	190	287	242-329
Erniedrigtes HDL-C	126	286	236-332
Metabolisches Syndrom	223	287	253-291

4.1.2 Prävalenzen und Einflussfaktoren

Die Gesamtprävalenz der MASLD im untersuchten Kollektiv beträgt 41 % (95 %-KI: 0,37-0,44). Bei weiblichen Personen liegt die Prävalenz bei 36 % (95 %-KI: 0,32-0,40), während männliche Personen mit 49% (95 %-KI: 0,43-0,55) häufiger betroffen sind. Es zeigt sich ein deutlicher Geschlechtsunterschied zugunsten einer höheren Prävalenz bei Männern.

Im Altersverlauf zeigt sich ein deutlicher Anstieg der MASLD-Prävalenz bis zur Altersgruppe der 68-76-Jährigen. In der Gruppe der unter 49-jährigen liegt die Prävalenz bei 26,3 % (95 %-KI: 0,20-0,32), bei den 50-58-Jährigen bei 39,9 % (95 %-KI: 0,34-0,46) und bei den 59–67-Jährigen bei 48,5 % (95 %-KI: 0,41-0,56). Den höchsten Anteil der MASLD-positiven Proband*innen weist die Altersgruppe der 68–76-Jährigen auf (58,8 %; 95 %-KI: 0,47-0,71), während in der Gruppe über 77 Jahre ein Rückgang auf 47,5 % (95 %-KI: 0,31-0,64) zu verzeichnen ist. Somit zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz mit dem Alter bis zur siebten Lebensdekade, anschließend jedoch ein abnehmender Trend in der höchsten Altersgruppe.

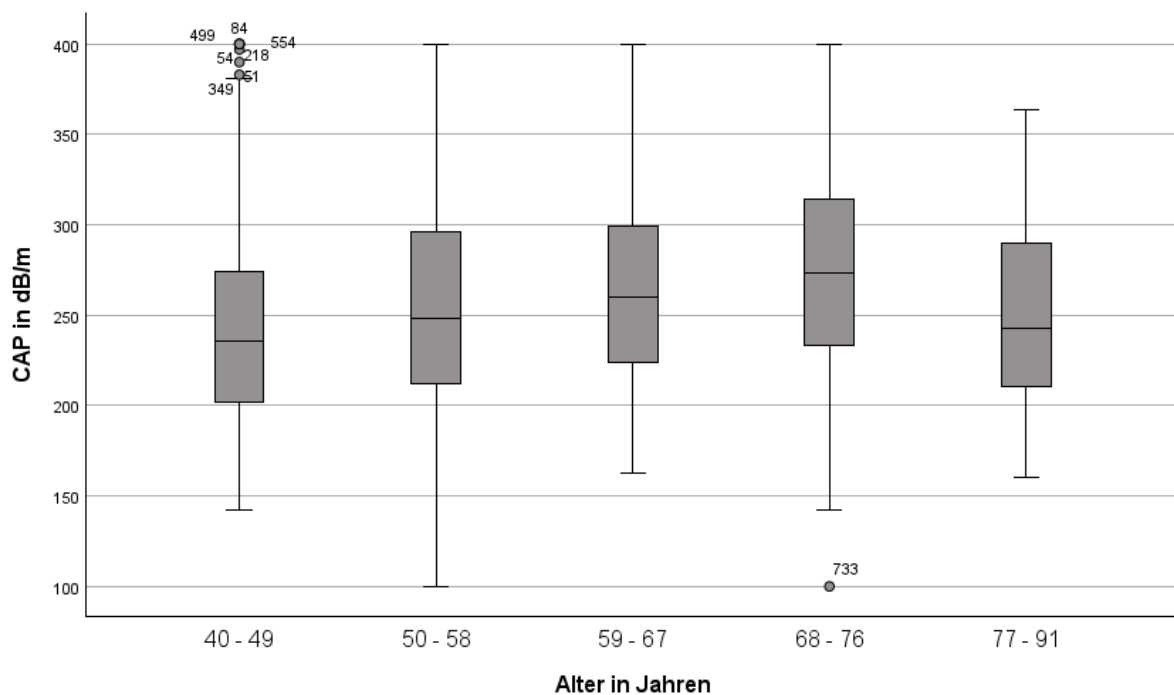


Abbildung 7: Darstellung der altersbezogenen Verteilung der CAP-Werte mittels Boxplots

Die Analyse der metabolischen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren zeigt erhöhte Prävalenzen der MASLD bei Vorliegen von kardiometabolischen Risikofaktoren. Proband*innen mit einem BMI von über 25 kg/m² oder einer zentralen Adipositas weisen eine MASLD-Prävalenz von 56,7 % (95 %-KI: 0,52-0,61) auf. Bei Personen mit Diabetes mellitus Typ II oder Prädiabetes beträgt die Prävalenz 74,7 % (95 %-KI: 0,68–0,82). Auch das

Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist mit einer erhöhten Prävalenz assoziiert (62 %; 95 %-KI: 0,57-0,67). Proband*innen mit einer Dyslipidämie erfüllen dieses Muster ebenfalls. Personen mit niedrigem HDL-Cholesterin weisen eine MASLD-Prävalenz von 68,3 % (95 %-KI: 0,60-0,76) auf, während bei Hypertriglyceridämie mit 73,2 % (95 %-KI: 0,67-0,80) die höchste Prävalenz im Gesamtkollektiv beobachtet wird.

Zur weiteren Prüfung dieser Zusammenhänge und zur differenzierten Beschreibung der Verteilung werden im Folgenden die Ergebnisse der univariaten Gruppenanalysen dargestellt. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne MASLD in mehreren Parametern. Proband*innen mit MASLD weisen höhere Werte für Alter, BMI und Taillenumfang auf (alle $p < 0,001$). Auch die Werte von ALT, AST und GGT sind in der MASLD-Gruppe erhöht (jeweils $p < 0,001$). Die metabolischen Parameter HbA1c, Triglyceride und HDL-Cholesterin sowie die CAP- als auch LSM-Werte unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,05$). Gesamt- und LDL- Cholesterin unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,106$ bzw. $p = 0,416$). Die metabolischen Risikofaktoren der MASLD-Erkrankung als kategoriale Variablen zeigen signifikante Unterschiede:

- Hypertonie: OR = 2,98 (95 %-KI: 2,11-4,22), $p < 0,001$
- Typ II Diabetes mellitus / Prädiabetes: OR = 5,62 (95 %-KI: 3,81-8,31), $p < 0,001$
- Hypertriglyceridämie: OR = 4,41 (95 %-KI: 3,06-6,35), $p < 0,001$
- Erniedrigtes HDL – Cholesterin: OR = 3,67 (95 %-KI: 2,53-5,31), $p < 0,001$
- Zentrale Adipositas: OR = 2,44 (95 %-KI: 1,77-3,38), $p < 0,001$

Zwischen dem Ausmaß der hepatischen Steatose, dargestellt durch den logarithmierten CAP, und den metabolischen Parametern bestehen signifikante lineare Zusammenhänge. Der CAP-Wert zeigt eine mittlere positive Korrelation mit dem BMI ($p = 0,314$; $p < 0,001$), dem Taillenumfang ($p = 0,328$; $p < 0,001$). Dies gilt ebenfalls für die Triglyceridwerte ($p = 0,408$; $p < 0,001$). Unter den leberspezifischen Parametern zeigt sich eine mittlere Korrelation mit der ALT ($p = 0,334$, $p < 0,001$) und eine schwache Korrelation mit der AST ($p = 0,147$; $p < 0,001$). LSM und CAP zeigen ebenfalls eine mittlere Korrelation ($p = 0,312$; $p < 0,001$). Starke Korrelationen ($p > 0,7$) werden nicht beobachtet. Alle Korrelationen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

In den univariaten linearen Regressionsanalysen zeigen alle untersuchten Variablen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Ausmaß der hepatischen Steatose, gemessen über den logarithmierten CAP-Wert. Signifikante positive Assoziationen bestehen für das Alter ($\beta = 0,003$; SE = 0,001; 95 %-KI: 0,001-0,005; $p < 0,001$), das männliche Geschlecht ($\beta = 0,062$;

SE = 0,017; 95 %-KI: 0,028-0,096; $p < 0,001$), den BMI ($\beta = 0,025$; SE = 0,001; 95 %-KI: 0,022-0,027; $p < 0,001$) sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ($\beta = 0,134$; SE = 0,016; 95 %-KI: 0,102-0,165; $p < 0,001$) und eines Diabetes mellitus ($\beta = 0,161$; SE = 0,020; 95 %-KI: 0,123-0,200; $p < 0,001$). Ebenso zeigen ein erniedrigtes HDL-Cholesterin ($\beta = 0,126$; SE = 0,022; 95 %-KI: 0,083-0,169; $p < 0,001$), eine Hypertriglyceridämie ($\beta = 0,147$; SE = 0,018; 95 %-KI: 0,111-0,183; $p < 0,001$) sowie erhöhte Leberwerte log_ALT ($\beta = 0,171$; SE = 0,017; 95 %-KI: 0,137-0,205; $p < 0,005$), log_GGT ($\beta = 0,113$; SE = 0,014; 95 %-KI: 0,086-0,140; $p < 0,001$) und der logarithmierte LSM-Wert ($\beta = 0,206$; SE = 0,021; 95 %-KI: 0,164-0,248; $p < 0,001$) eine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Steatose.

In den multivariaten linearen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen dem logarithmierten CAP-Wert und den unabhängigen Variablen in den fünf schrittweise aufgebauten Modellen (B1-B5) untersucht. Im Modell B1, welches das Alter und Geschlecht umfasst, zeigen beide Variablen einen signifikanten Zusammenhang mit dem log_CAP. Sowohl das Alter ($\beta = 0,003$; SE = 0,001; 95 %-KI: 0,001–0,004; $p < 0,001$) als auch das männliche Geschlecht ($\beta = 0,056$; SE = 0,017; 95 %-KI: 0,023-0,090; $p < 0,001$) sind positiv assoziiert. Dieses Modell erklärt 2,8 % der Varianz. Mit Aufnahme des BMI im Modell B2 steigt das Bestimmtheitsmaß, gemessen am adjustierten R^2 deutlich von 0,028 auf 0,353. Der Einfluss des Alters verliert an Stärke, bleibt jedoch signifikant. Durch die Erweiterung um arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus im Modell B3 erhöht sich die erklärte Varianz auf ein adjustiertes $R^2 = 0,37$. Beide neu aufgenommenen Variablen sind signifikant mit dem log_CAP-Wert assoziiert (Hypertonie: $\beta = 0,035$; SE = 0,014; 95 %-KI: 0,006-0,063; $p = 0,013$; Diabetes mellitus: $\beta = 0,077$, SE = 0,017; 95 %-KI: 0,043-0,111; $p < 0,001$). Alle zuvor signifikanten Variablen bleiben in diesem Modell weiterhin signifikant. Im Modell B4a werden die dichotomen Variablen erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie Hypertriglyceridämie einbezogen. Das adjustierte R^2 steigt geringfügig auf 0,38. Während die Hypertriglyceridämie signifikant mit log_CAP assoziiert ist, zeigt sich für ein erniedrigtes HDL-Cholesterin kein signifikanter Zusammenhang ($\beta = 0,003$; SE = 0,020; 95 %-KI: -0,037-0,043; $p = 0,878$). Das Alter verliert in diesem Modell B4a seine Signifikanz ($p = 0,10$). Im Modell B4b, welches zusätzlich die Leberenzyme log_ALT und log_GGT inkludiert, steigert sich das adjustierte R^2 auf 0,404. Log_ALT ist signifikant positiv mit log_CAP assoziiert ($\beta = 0,079$; SE = 0,018; 95 %-KI: 0,043-0,115; $p = 0,001$), während log_GGT keinen signifikanten Einfluss zeigt ($\beta = 0,007$; SE = 0,014; 95 %-KI: -0,021-0,035; $p = 0,616$). Ab diesem Modell verlieren Geschlecht und arterielle Hypertonie ihre Signifikanz ($p = 0,57$ bzw. $p = 0,06$). Das Alter zeigt erneut Signifikanz nach vorübergehendem Verlust dieser in B4a. Im finalen Modell B5, das zusätzlich den logarithmierten LSM-Wert beinhaltet, erreicht das adjustierte Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,41$. Er weist einen signifikanten Zusammenhang mit log_CAP auf

($\beta = 0,028$; SE = 0,014; 95 %-KI: 0,019-0,095; p = 0,003). Signifikant mit log_CAP assoziiert bleiben im finalen Modell die Variablen BMI, Diabetes, Hypertriglyceridämie, log_ALT sowie log_LSM. Alter, Geschlecht, Hypertonie, log_GGT und erniedrigtes HDL-Cholesterin sind nicht signifikant. Das finale Modell B5 erklärt insgesamt 41 % der Varianz des Ausmaßes der Steatose.

Zur Untersuchung der unabhängigen Einflussfaktoren auf das Vorliegen einer hepatischen Steatose wurden schrittweise aufgebaute logistische Regressionsanalysen (Modelle logB1 bis logB5) durchgeführt. In den univariaten Analysen zeigten sich signifikante Zusammenhänge für das Alter, den BMI, den Taillenumfang, eine arterielle Hypertonie, den Diabetes mellitus / Prädiabetes, eine Hypertriglyceridämie, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, log_ALT, log_GGT sowie den log_LSM-Wert (jeweils p < 0,05). Auf dieser Basis wurden die Variablen in die multivariaten Modelle aufgenommen, um unabhängige Zusammenhänge zu prüfen.

Im Basismodell logB1 (n = 780) zeigen sowohl Alter als auch männliches Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Steatose (Alter: OR = 1,022; 95 %-KI: 1,007-1,037; p = 0,004; männliches Geschlecht: OR = 1,533; 95 %-KI: 1,136–2,069; p = 0,005). Die Diskriminationsfähigkeit des Modells liegt bei einer AUC von 0,65. Mit Hinzunahme des BMI im Modell logB2 (n = 778) verbessert sich die AUC auf 0,8 und alle drei Variablen bleiben signifikant mit der Steatose assoziiert. Der BMI zeigt hierbei den stärksten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Steatose (OR = 1,30; 95 %-KI: 1,245-1,358; p < 0,001). Im Modell logB3 (n = 772), welches zusätzlich die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus / Prädiabetes einbezieht, bleibt der BMI hochsignifikant (OR = 1,272; 95 %-KI: 1,210-1,337; p < 0,001). Hypertonie (OR = 2,367; 95 %-KI: 1,503-3,728; p < 0,001) zeigen ebenfalls signifikante Zusammenhänge. Alter (p = 0,09) und Geschlecht (p = 0,099) verlieren ihre Signifikanz. Die Modellgüte zeigt mit einer AUC von 0,83 eine weitere Verbesserung. Nach Erweiterung um die Faktoren erniedrigtes HDL-Cholesterin und Hypertriglyceridämie (logB4a; n = 769) bleibt der BMI signifikant (OR = 1,259; 95 %-KI: 1,204-1,316; p < 0,001), ebenso Diabetes mellitus, Prädiabetes (OR = 2,182; 95 %-KI: 1,378-3,453; p = 0,001) und Hypertonie (OR = 1,444; 95 %-KI: 0,958-1,906; p = 0,045). Neu zeigt sich die Hypertriglyceridämie als signifikanter Prädiktor (OR = 2,283; 95 %-KI: 1,435-3,632; p < 0,001), während erniedrigtes HDL-Cholesterin keinen signifikanten Einfluss hat (OR = 1,206; 95 %-KI: 0,736-1,974; p = 0,468). Die AUC beträgt 0,84. Eine weitere Verbesserung der Modellgüte erfolgt unter Einbeziehung der Leberenzyme ALT und GGT im Modell logB4b (n = 764). In diesem Modell zeigen sich der BMI (OR = 1,247; 95 %-KI: 1,193-1,305; p < 0,001), Diabetes mellitus und Prädiabetes (OR = 2,109; 95 %-KI: 1,303–3,361; p = 0,002), Hypertriglyceridämie (OR = 2,053; 95 %-KI: 1,278–3,298; p = 0,003), Hypertonie (OR = 1,384; 95 %-KI: 0,995-1,926; p = 0,045)

und ALT (OR = 1,953; 95 %-KI 1,232-3,093; $p = 0,003$) unabhängig signifikant. Die Variable GGT (OR = 1,227; 95 %-KI: 0,825-1,826; $p = 0,311$) ist wie erniedrigtes HDL-Cholesterin ($p = 0,452$), Alter ($p = 0,178$) und Geschlecht ($p = 0,958$) nicht signifikant. Die AUC steigt auf 0,85. Im finalen Modell logB5 ($n = 764$) erreicht das Modell mit einer AUC von 0,86 seine höchste Diskriminationsfähigkeit. Signifikante unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer Steatose sind der BMI (OR = 1,236; 95 %-KI: 1,181–1,294; $p < 0,001$), Diabetes mellitus und Prädiabetes (OR = 2,065; 95 %-KI: 1,291–3,301; $p = 0,002$), Hypertriglyceridämie (OR = 2,111; 95 %-KI: 1,306–3,411; $p = 0,002$), ALT (OR = 1,918, 95 %-KI: 1,155–3,186; $p = 0,012$) und LSM (OR = 2,136; 95 %-KI: 1,206–3,783; $p = 0,009$). Alter ($p = 0,319$), Geschlecht ($p = 0,924$), Hypertonie ($p = 0,105$), erniedrigtes HDL-Cholesterin ($p = 0,375$) und GGT ($p = 0,474$) zeigen keine signifikanten Zusammenhänge in diesem Modell.

Es lässt sich festhalten, dass BMI, Diabetes mellitus oder Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, ALT und LSM signifikante Prädiktoren für das Vorliegen einer hepatischen Steatose darstellen, während Alter, Geschlecht, Hypertonie, erniedrigtes HDL-Cholesterin und GGT im finalen Modell keinen signifikanten Einfluss zeigen. Zudem wurden Modellvergleiche mithilfe des Likelihood-Ratio-Tests durchgeführt. Der Test zeigt in allen Schritten eine signifikante Verbesserung der Modellgüte (logB2 vs. logB1: $p < 0,001$; logB3 vs. logB2: $p < 0,001$; logB4a vs. logB3: $p < 0,001$; logB4b vs. logB4a: $p < 0,001$; logB5 vs. logB4b: $p = 0,008$).

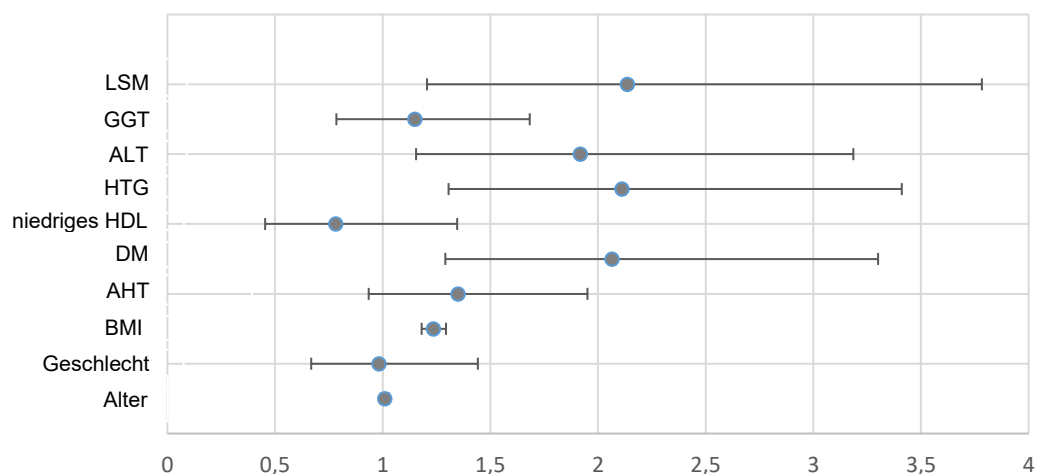


Abbildung 8: Forest Plot mit Darstellung der Odds Ratios der untersuchten Prädiktoren
 Abkürzungen: LSM = Liver Stiffness Measurement; GGT = γ -Glutamytransferase;
 ALT = Alanin-Aminotransferase; HTG = Hypertriglyceridämie; niedriges HDL = niedriges High-Density-Lipoprotein; DM = Prädiabetes/Typ II Diabetes mellitus; AHT = arterielle Hypertonie; BMI = Body-Mass-Index

Zur Überprüfung, ob ein vereinfachtes Modell mit ausschließlich signifikanten Prädiktoren eine vergleichbare Modellgüte erreicht, wird ein Parsimonious Modell (P5) berechnet. In diesem Modell, welches die in der multivariaten Regressionsanalyse signifikanten Variablen berücksichtigt, zeigt sich eine Diskriminationsfähigkeit von $AUC = 0,72$ und der berechnete Wert des Hosmer-Lemeshow-Tests beträgt $p = 0,094$.

Um die Stabilität der Ergebnisse des finalen Modells zu testen, wurden ergänzend zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im ersten Sensitivitätsmodell (S1), bei dem anstelle des BMI die dichotome Variable zentrale Adipositas (ja/nein) aufgenommen wurde, zeigt sich diese ebenfalls als signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer Steatose ($OR = 4,152$; 95 %-KI: 2,891–5,965; $p < 0,001$). Darüber hinaus sind Alter ($OR = 0,974$; 95 %-KI: 0,982–1,019; $p = 0,001$), Geschlecht ($OR = 0,908$; 95 %-KI: 0,670–1,428; $p = 0,013$), Diabetes mellitus und Prädiabetes ($OR = 2,255$; 95 %-KI: 1,421–2,102; $p = 0,001$), Hypertonie ($OR = 1,467$; 95 %-KI: 1,024–2,102; $p = 0,037$), Hypertriglyceridämie ($OR = 2,156$; 95 %-KI: 1,357–3,425; $p = 0,001$), erniedrigtes HDL-Cholesterin ($OR = 0,930$; 95 %-KI: 0,581–1,642; $p = 0,008$), ALT ($OR = 2,157$; 95 %-KI: 1,330–3,500; $p = 0,008$) und LSM ($OR = 3,411$; 95 %-KI: 1,985–5,864; $p = 0,001$) signifikant. Nur GGT ($p = 0,415$) zeigt keine Signifikanz. Die Diskriminationsfähigkeit des Modells beträgt $AUC = 0,73$ und der Hosmer-Lemeshow-Test ergibt $p = 0,239$.

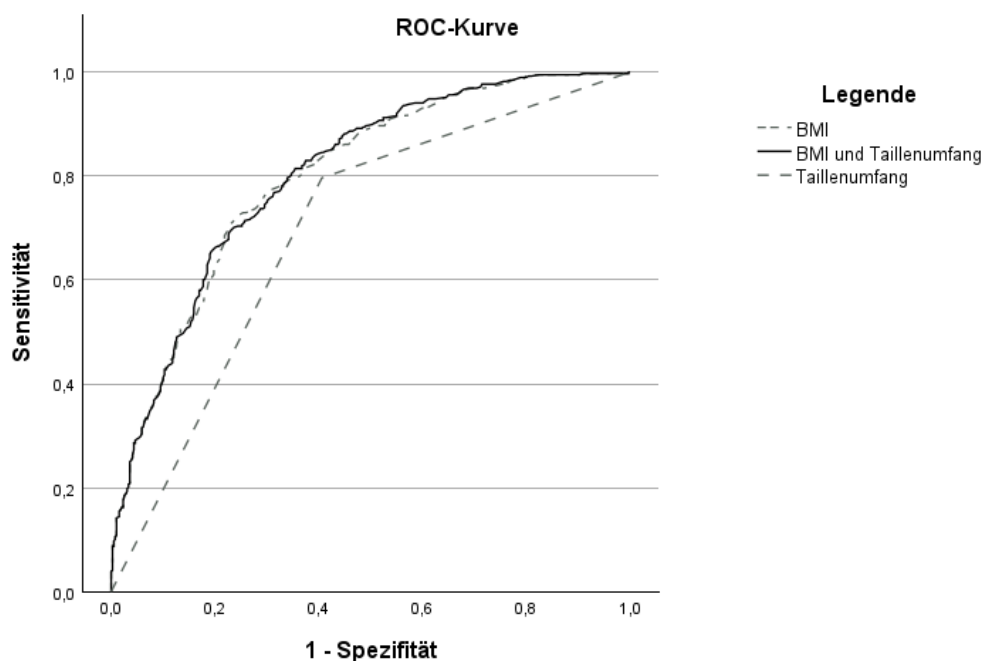


Abbildung 9: ROC-Kurve mit Vergleich von BMI, Taillenumfang und Kombination

Im zweiten Sensitivitätsmodell (S2) wird als Definition der Steatose ein Cut-off-Wert von 275 dB/m statt 250 dB/m verwendet. Unter diesem alternativen Grenzwert sind BMI (OR = 1,212; 95 %-KI: 1,160–1,266; $p < 0,001$), Diabetes mellitus oder Prädiabetes (OR = 2,018; 95 %-KI: 1,284–3,173; $p = 0,002$), Hypertriglyceridämie (OR = 2,066; 95 %-KI: 1,313–3,251; $p = 0,002$), ALT (OR = 2,047; 95 %-KI: 1,218–3,442; $p = 0,007$) und LSM (OR = 2,004; 95 %-KI: 1,121–3,583; $p = 0,019$) signifikant mit dem Vorliegen einer Steatose assoziiert. Alter ($p = 0,393$), Geschlecht ($p = 0,209$), Hypertonie ($p = 0,053$), erniedrigtes HDL-Cholesterin ($p = 0,991$) und GGT ($p = 0,275$) zeigen keine signifikanten Zusammenhänge. Die Diskriminationsfähigkeit des Modells beträgt AUC = 0,84.

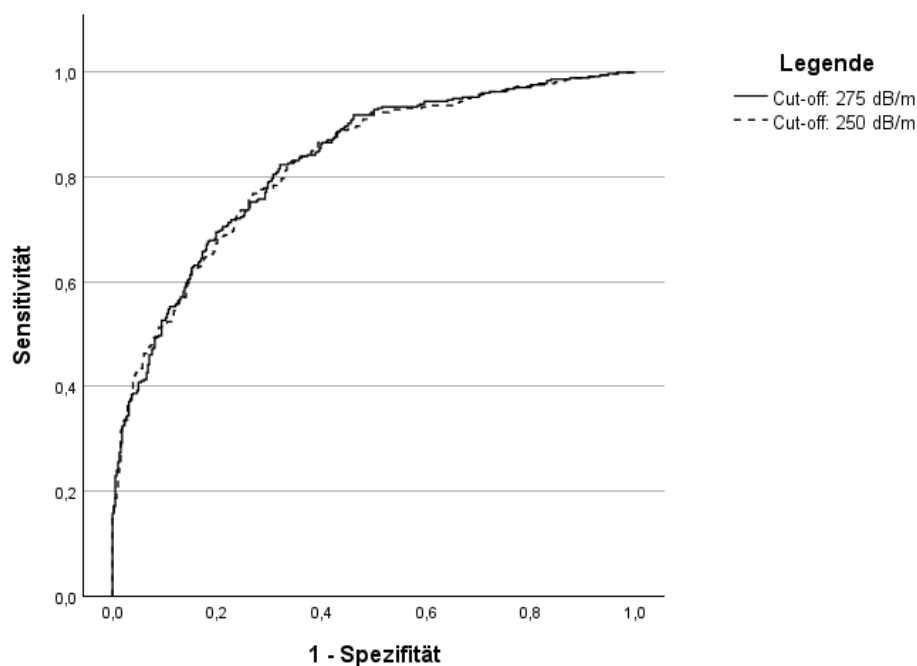


Abbildung 10: ROC-Kurven zum Vergleich verschiedener CAP-Cut-off-Werte

4.1.3 ROC-Analysen und diagnostische Trennschärfe

Zur quantitativen Beurteilung der diagnostischen Trennschärfe der untersuchten Parameter sowie zur Bewertung der Diskriminationsfähigkeit der multivariaten Modelle wurden ergänzend ROC-Analysen durchgeführt.

In den univariaten Analysen weist der BMI mit einer AUC von 0,799 (95 %-KI: 0,769–0,830; $p < 0,001$) den höchsten Wert unter den Einzelparametern auf. Der Cut-off-Wert nach dem Youden Index liegt bei 26,25 kg/m² (Sensitivität = 0,72; Spezifität = 0,76). Für ALT, GGT und LSM ergeben sich AUC-Werte von 0,661 (95 %-KI: 0,623–0,669; $p < 0,001$), 0,673 (95 %-KI: 0,635–0,771; $p < 0,001$) und 0,650 (95 %-KI: 0,612–0,688; $p < 0,001$). Die Variablen Diabetes

mellitus oder Prädiabetes, Hypertonie, Hypertriglyceridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Alter und Geschlecht zeigen AUC-Werte zwischen 0,55 und 0,62.

Für die multivariaten Modelle zeigt sich eine stufenweise Zunahme der AUC-Werte von 0,65 (logB1) über 0,80 (logB2), 0,83 (logB3), 0,84 (logB4a), 0,85 (logB4b) bis 0,86 (logB5). Das Parsimonious Modell (P5) weist eine AUC von 0,72, die Sensitivitätsmodelle (S1 und S2) AUC-Werte von 0,83 bzw. 0,844 auf.

Tabelle 9: Übersicht AUC-Werte der Modelle logB1 bis logB5

Modell	AUC-Wert
logB1	0,65
logB2	0,80
logB3	0,83
logB4a	0,84
logB4b	0,85
logB5	0,86
Parsimonious Modell P5	0,72
Sensitivitätsmodell S1	0,73
Sensitivitätsmodell S2	0,84

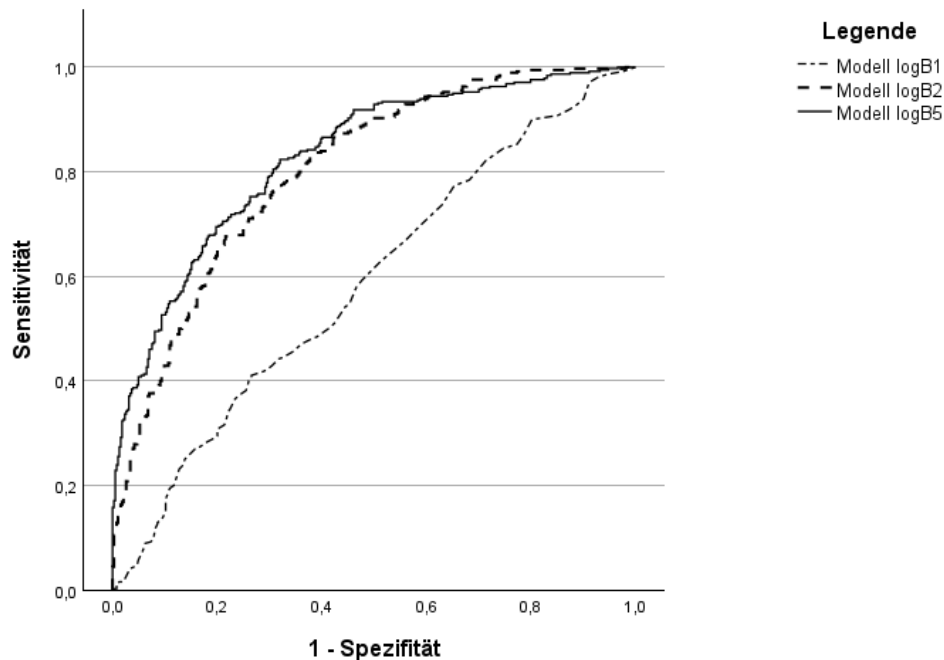


Abbildung 11: ROC-Kurven zum Vergleich der Modellgüte von logB1, logB2 und logB5

4.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der statistischen Analyse zusammengefasst. Insgesamt wurden 785 Proband*innen in die Auswertung eingeschlossen, davon 65,2 % Frauen und 34,8 % Männer. Das mittlere Alter beträgt 55 Jahre. Der durchschnittliche BMI liegt bei 27,1 kg/m². Arterielle Hypertonie bestand bei 34,5 %, eine zentrale Adipositas bei 45,6 % und ein Diabetes mellitus oder Prädiabetes bei 31,6 % der Teilnehmenden. Eine Hypertriglyceridämie liegt bei 24,3 % vor, während 22,8 % der Proband*innen ein erniedrigtes HDL-Cholesterin aufweisen.

Die Gesamtprävalenz der MASLD beträgt 41 %. Männer sind häufiger betroffen (49 %) als Frauen (36 %). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz bis zur siebten Lebensdekade an auf 58,8 %, bevor sie in der höchsten Altersgruppe bei den über 77-jährigen Proband*innen wieder abnimmt auf 47,5 %. Eine erhöhte Prävalenz der MASLD findet sich insbesondere bei Vorliegen von metabolischen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Diabetes mellitus/Prädiabetes, arterieller Hypertonie, Hypertriglyceridämie oder erniedrigtem HDL-Cholesterin.

In den univariaten Analysen sind Alter, männliches Geschlecht, BMI, Hypertonie, Diabetes mellitus / Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, ALT, GGT und LSM signifikant mit dem Vorliegen einer Steatose assoziiert. In den linearen

Regressionsmodellen zeigen sich positive Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Steatose und den Parametern BMI, Diabetes mellitus / Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, ALT und LSM. In den multivariaten logistischen Regressionsanalysen bestätigen sich diese Variablen als unabhängige Prädiktoren. Im finalen Modell (logB5) bleiben BMI, Diabetes mellitus / Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, ALT und LSM signifikant mit dem Vorliegen einer hepatischen Steatose assoziiert. (AUC = 0,86). Alter, Geschlecht, Hypertonie, erniedrigtes HDL-Cholesterin und GGT zeigen keine Signifikanz.

Das Parsimonious Modell (P5), welches die in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse signifikanten Variablen BMI, Diabetes mellitus / Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, ALT und LSM umfasst, weist eine AUC von 0,72 auf. Innerhalb der Sensitivitätsanalysen ergeben sich für S1 ein AUC-Wert von 0,73 und für S2 ein AUC-Wert von 0,844.

5 Diskussion

Das zunehmende Auftreten der metabolisch assoziierten Steatose stellt ein zentrales Krankheitsbild der Hepatologie dar. Mit der steigenden Prävalenz metabolischer Risikofaktoren wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und (Prä-)Diabetes steigt auch die Häufigkeit und klinische Relevanz steatotischer Leberveränderungen in der Allgemeinbevölkerung stetig an.(5) Trotz dieser Entwicklung ist die tatsächliche Verbreitung der MASLD in Deutschland bislang nur unzureichend beschrieben. Auch im Hinblick auf die 2023 neu eingeführte Definition, welche die metabolischen Kriterien fest in die Diagnose miteinschließt, fehlen Daten zum Ausmaß und zu genauen Zusammenhängen der Einflussfaktoren.

Die Arbeit wurde durchgeführt, um die Prävalenz der MASLD in einer populationsbasierten Kohorte der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen und die Zusammenhänge zwischen klinischen, laborchemischen und metabolischen Einflussfaktoren zu analysieren. Ziel war es, ein klareres Bild der Verteilung dieser Erkrankung und ihrer Risikokonstellation zu gewinnen, einen Beitrag zu den epidemiologischen Grundlagen der MASLD zu leisten und die Bedeutung metabolischer Einflussfaktoren für die Entstehung und Ausprägung der MASLD zu quantifizieren. Mittels standardisierter Erhebung klinischer Parameter und laborchemischer Werte sowie nicht-invasiver Bestimmung des Steatosegrades durch VCTE konnten Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und der Lebergesundheit identifiziert werden. Für die Auswertung konnten 785 Proband*innen eingeschlossen werden. Die hohe Teilnehmerzahl stellt dabei eine wesentliche Stärke der Studie dar. Die Ergebnisse ermöglichen eine differenziertere Einordnung der MASLD im Zusammenspiel mit klinischen und metabolischen Risikofaktoren und eine bessere Einschätzung des Ausmaßes in der Bevölkerung.

Die in dieser Arbeit ermittelte Gesamtprävalenz der MASLD von 41 % liegt über den in europäischen und deutschen berichteten Daten.(6, 16) Diese Abweichung lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass die bisher verfügbaren Daten überwiegend auf der NAFLD-Definition beruhen und häufig modelliert oder aus Schätzungen abgeleitet wurden. Im Update der aktuellen deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2024 wird die Prävalenz der MASLD auf etwa 23 % geschätzt (17). Auch in den europäischen Metaanalysen beruhen die Angaben auf Schätzungen oder Labor- und Ultraschallparametern, nicht standardisiert auf Elastographiedaten (6). Zudem kann die erhöhte Prävalenz der MASLD auf die Zusammensetzung der Studienpopulation zurückgeführt werden. Das untersuchte Kollektiv weist eine ausgeprägte metabolische Belastung mit einem hohen Anteil an Übergewicht, (Prä-)Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie auf, was eine überdurchschnittliche kardiometabolische Risikokonstellation hinweist.(152, 157, 158) So ist beispielsweise der

Anteil Übergewichtiger (BMI > 25 kg/m²) mit 60 % gegenüber rund 54 % in nationalen Erhebungen höher (152). Auch der Anteil von Proband*innen mit arterieller Hypertonie liegt mit circa 55 % deutlich über den in der ESH-Guideline angegebenen Prävalenzrate von etwa 30-40 % (155). Die ausgeprägte metabolische Belastung führt in diesem Kollektiv sowohl zu einem erhöhten Risiko für steatotische Leberveränderungen als auch zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, die in der aktuellen MASLD-Definition verankerten Kriterien zu erfüllen.

Die Analyse der untersuchten Daten zeigt, dass Männer mit einer Prävalenz von 49 % deutlich häufiger von einer MASLD betroffen sind als Frauen (36 %). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den meisten internationalen Studien, die eine höhere Betroffenheit bei Männern beschreiben (6). Die Interpretation der Geschlechtsunterschiede ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da das Studienkollektiv mit einem Frauenanteil von 65 % eine deutlich Ungleichverteilung aufweist. Frauen sind in bevölkerungsbasierten Gesundheitsstudien häufig überrepräsentiert, da sie tendenziell eine höhere Teilnahmebereitschaft an Präventions- und Screeninguntersuchungen zeigen. Diese ungleiche Geschlechterverteilung stellt ein bekanntes und wiederholt nachgewiesenes Problem in gesundheitsbezogenen Studien dar (159). Auch wenn in diesem Fall das Ergebnis mit der offiziellen internationalen Datenlage übereinstimmt, sollten die Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser demographisch ungleichen Zusammensetzung interpretiert werden.

Die Ergebnisse zeigen neben den Geschlechtsunterschieden einen deutlich altersabhängigen Verlauf, bei dem die Prävalenz mit zunehmendem Alter zunächst ansteigt, ihren Höhepunkt in der Altersgruppe der 68- bis 76-Jährigen erreicht und anschließend wieder abnimmt. Dieses Muster wird auch in internationalen Studien zur MASLD beschrieben und häufig auf altersassoziierte Stoffwechselforgänge sowie Selektions- und Überlebenseffekte zurückgeführt (160). Die ungleiche Besetzung der Altersgruppen, insbesondere die geringe Anzahl älterer Teilnehmender, stellt eine Limitation der Studie dar und kann die Vergleichbarkeit der Prävalenzraten sowie die spätere Einflussanalyse beeinträchtigen.

Um den Einfluss der erhobenen Variablen auf die Leberverfettung möglichst differenziert zu erfassen, wurde ergänzend zur logistischen Regression, die das Vorliegen einer Steatose als dichotomes Outcome (ja/nein) analysierte, auch eine lineare Regressionsanalyse mit dem CAP-Wert als kontinuierlichem Parameter durchgeführt. Durch die Kombination beider Ansätze lässt sich sowohl der Einfluss klinischer Faktoren auf das Vorliegen einer hepatischen Steatose als auch deren Zusammenhang mit dem Ausmaß der Steatose differenziert beurteilen. Als Cut-off-Wert für das Vorliegen einer Steatose in der Analyse wurde ein CAP-Wert von 250 dB/m gewählt, entsprechend dem im Studienprotokoll der LiverScreen Studie festgelegten und in der aktuellen Leitlinie am nächsten liegenden Referenzwert von 248 dB/m. Die Leitlinie betont zugleich, dass kein universeller Grenzwert existiert und Werte

in der Literatur stark kohorten- und sondenspezifisch variieren.(12, 17) Da in der Literatur unterschiedliche Grenzwerte je nach Studie verwendet werden, variiert die Abgrenzung zwischen normwertigem und pathologischem Bereich teils erheblich, was die Vergleichbarkeit zwischen Studien einschränkt (69). Um die Stabilität der Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Variabilität zu überprüfen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse mit einem Grenzwert von 275 dB/m durchgeführt, auf deren Ergebnisse ich im weiteren Verlauf der Diskussion eingehen werde.

Die Auswahl der in die Analyse einbezogenen Variablen orientiert sich an den in der MASLD-Definition verankerten sowie in der Literatur etablierten Risikofaktoren, die einen bekannten pathogenetischen Einfluss und eine hohe Vorhersagekraft besitzen. Berücksichtigt wurden daher die zentralen metabolischen Parameter Diabetes/Prädiabetes, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hypertriglyceridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin.(16) Der BMI diene dabei als Standardparameter zur Erfassung von Übergewicht und Adipositas. In einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich der Taillenumfang als Maß der zentralen Adipositas geprüft.(16) Die Aufnahme der Lebersteifigkeit als nicht-invasiver Fibrosemarker und der Leberenzyme ALT und GGT in die Modelle diene der umfassenden Beurteilung der Lebergesundheit. Beide Laborparameter gelten als sensitive Marker für frühe hepatozelluläre Veränderungen (161, 162). Variablen mit starker Überschneidung oder Multikollinearität – etwa Glukose, HOMA-Index oder AST – wurden aus Gründen der Modellstabilität nicht in die multivariaten Modelle aufgenommen. Weitere potentiell relevante Einflussgrößen wie Entzündungsmarker oder Lebensstilfaktoren blieben unberücksichtigt, die diese nur unvollständig erhoben waren und den Fokus der Arbeit überschritten hätten. Insgesamt zielte die Variablenauswahl darauf ab, die wesentlichen metabolischen und leberspezifischen Determinanten der MASLD abzubilden und eine statistisch robuste Modellierung ohne redundante Kovariablen zu gewährleisten.

Im Anschluss an die definierte Variablenauswahl wurde mittels linearer und logistischer Regressionsanalyse geprüft, welche Faktoren in welchem Ausmaß mit einer Steatose assoziiert sind. Durch die Kombination beider Analysesätze konnte sowohl der Einfluss der Variablen auf das Vorliegen einer Steatose als dichotomes Ereignis als auch deren Zusammenhang mit dem Ausmaß der Steatose als kontinuierlichen Parameter differenziert bewertet werden, was eine ganzheitliche Betrachtung der Einflussfaktoren ermöglicht.

Nur wenige Arbeiten haben den Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und dem Steatoseausmaß auf Basis kontinuierlicher CAP-Werte untersucht, weshalb eine Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Forschungslage nur eingeschränkt möglich ist. Eine solche Herangehensweise stärkt die Aussagekraft der bisher verfügbaren Datenlage, da sie die methodische Heterogenität reduziert, die durch die Verwendung unterschiedlicher CAP-

Grenzwerte entsteht. Es lässt sich der Einfluss einzelner Variablen über das gesamte Spektrum der Leberverfettung quantifizieren, anstatt diesen anhand dichotomer Schwellenwerte zu beurteilen.

Die Ergebnisse der linearen Regression verdeutlichen, dass das Ausmaß der hepatischen Steatose in erster Linie durch metabolische und leberspezifische Einflussfaktoren bestimmt wird. Unter den untersuchten Parametern zeigt der BMI mit einer Effektstärke von 0,57 in den univariaten Analysen den stärksten Zusammenhang mit dem Steatosegrad. Dies steht in Einklang mit den Clinical Practice Guidelines, welche Adipositas als Haupttreiber der MASLD-Epidemie bezeichnen und eine Gewichtsreduktion als wichtigste therapeutische Maßnahme hervorheben (31). Alle in der univariaten Analyse untersuchten Variablen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem CAP-Wert. Auch wenn die Stärke dieser Zusammenhänge teils nur schwach oder moderat ausfällt, unterstreicht es die Kohärenz der Datengrundlage und Relevanz der eingeschlossenen Parameter. Um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren, wurde eine multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Im finalen Modell bestätigte sich der BMI weiterhin als stärkster unabhängiger Prädiktor für das Ausmaß der Steatose, gefolgt von ALT, Diabetes/Prädiabetes, Hypertriglyceridämie und LSM. Obwohl LSM und ALT nicht Teil der offiziellen MASLD-Definition sind, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sie frühe funktionelle Veränderungen der Leber widerspiegeln könnten. Besonders der Zusammenhang innerhalb überwiegend normwertiger ALT- und LSM-Werte spricht dafür, dass diese Parameter empfindlich auf subklinische Veränderungen reagieren. Da bisherige Kohortenanalysen überwiegend dichotome Endpunkte verwenden, fehlen repräsentative Studien, die ALT und LSM mit dem kontinuierlichen CAP-Wert untersuchen. Die vorliegenden Ergebnisse können daher nicht direkt mit der Literatur verglichen werden, leisten jedoch einen eigenständigen Beitrag zur Erweiterung der Evidenzbasis. Alter und Geschlecht verlieren im Verlauf der Modelle bei Hinzufügen weiterer metabolischer Parameter ihre Signifikanz und auch die Effektstärke nimmt sukzessive ab, was bestätigt, dass metabolische Risikofaktoren den Haupteinfluss bei der MASLD darstellen (16).

In den univariaten Analysen zeigt die arterielle Hypertonie zunächst einen signifikanten Zusammenhang mit dem Steatosegrad. Nach Adjustierung um metabolische und leberspezifische Parameter verliert dieser Effekt jedoch seine Signifikanz in den multivariaten Analysen. Auch die Effektgröße, welche eine Aussage über die klinische Relevanz andeutet, zeigt eine deutliche Regredienz von 0,145 in B3 auf 0,06 in B5. Eine groß angelegte Kohortenstudie, die den systolischen und diastolischen Blutdruck in Beziehung zu CAP als kontinuierliche Variable analysierte, bestätigt die Befunde dieser Arbeit. Auch bei ihnen konnte keine signifikante Assoziation gefunden werden.(163) Es stützt die Annahme, dass die arterielle Hypertonie zwar Teil des metabolischen Risikoprofils ist, das Ausmaß der

hepatischen Fettanreicherung jedoch nicht unabhängig bestimmt. Abgesehen von der Arbeit von Alnimer et al. liegen derzeit kaum Studien vor, die den Steatosegrad als kontinuierliches Outcome modellieren.

Auch ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, welches wie die arterielle Hypertonie zu den Diagnosekriterien der MASLD-Definition gehört, zeigt in der vorliegenden Arbeit nach multivariater Adjustierung keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Steatosegrad. Die Dynamik der Effektgröße zeigt, dass der Einfluss zunächst durch Erweiterung der laborchemischen Parameter ansteigt, bevor er im Übergang von Modell B4b auf B5 durch Hinzunahme des LSM-Parameters stagniert, beziehungsweise leicht abfällt. Auch die bisherigen Untersuchungen zu HDL-Cholesterin als Einflussfaktor beruhen auf logistischen Modellen mit dichotomer Endpunktdefinition, weshalb keine Aussagen über eventuelle graduelle Zusammenhänge getroffen werden können, und eine Einordnung in aktuelle Literatur nicht direkt möglich ist. Alnimer et al. beschreiben zwar eine negative Korrelation zwischen HDL und CAP, schlossen HDL jedoch aufgrund von Kollinearität mit den Triglyceriden aus der multivariaten linearen Regression aus. Zwar zeigt sich in dieser Arbeit keine Kollinearität zwischen HDL und Triglyceriden, ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich jedoch ebenfalls nicht nachweisen. Dies spricht gegen die eigenständige Bedeutung des HDL im Rahmen der hepatischen Fettanreicherung, wenngleich die über die Modelle hinweg steigende beziehungsweise stabile Effektstärke auf eine moderat ausgeprägte Relevanz hinweist.(163)

Die durchgeführte logistische Regressionsanalyse erweitert die Ergebnisse der linearen Modelle um eine kategoriale Betrachtung des Steatose-Risikos und erlaubt eine differenzierte Einschätzung, welche Faktoren unabhängig mit dem Vorliegen einer Steatose assoziiert sind. Während die lineare Regression das Ausmaß der hepatischen Fettanreicherung als kontinuierliche Variable beschreibt, identifiziert die logistische Regressionsanalyse jene Variablen, die mit dem Übergang von metabolischer Belastung zu einer manifesten Leberveränderung assoziiert sind. Sie stellt somit eine komplementäre Perspektive zur linearen Modellierung dar, die die Eintrittswahrscheinlichkeit einer manifesten Steatose erfasst.

Die Entwicklung der Modelle verdeutlicht einen Zugewinn an erklärter Varianz und Diskriminationsfähigkeit mittels Erweiterung um metabolische oder leberspezifische Einflussfaktoren. Im Verlauf der Modellhierarchie steigt die Aussagekraft der Analyse deutlich an, was sich in der progressiven Zunahme der AUC von 0,65 im Basismodell auf 0,86 im finalen Modell manifestiert. Es unterstreicht, dass sich das Risiko einer manifesten hepatischen Steatose zunehmend präziser vorhersagen lässt, sobald metabolische und leberspezifische Parameter berücksichtigt werden und stützt somit die Rechtfertigung der

Aufnahme dieser Parameter in die neuen Definitionskriterien (16). Die Zuwächse der jeweiligen Modellgüte von logB2 zu logB5 fallen nur gering aus und sind im Kontext logistischer Regressionsmodelle kritisch zu interpretieren, da sich die AUC bei Hinzunahme von Variablen modellbedingt obligat verbessert. Deshalb spiegeln die minimalen Steigerungen nicht zwingend einen diagnostischen Mehrwert wider. Mit einer AUC von 0,86 erreicht das finale Modell eine Diskriminationsfähigkeit, die im Bereich publizierter Modelle aus großen Kohorten liegt. In Relation zu etablierten nicht-invasiven Verfahren wie dem FLI oder dem NFS, bei welchen typischerweise AUC-Werte zwischen 0,80 und 0,85 angegeben werden, zeigt sich eine vergleichbare Güte.(17, 31) Es unterstreicht die Validität des Modells.

Besonders hervorzuheben ist der deutliche Sprung zwischen logB1 und logB2 nach Einbeziehung des BMI, welcher die zentrale Bedeutung der Adipositas für das Steatoserisiko demonstriert. Diese Dynamik hinsichtlich des BMI ist konsistent mit Beobachtungen aus großen Kohortenstudien. Dort, wie auch bereits in der linearen Analyse, kann der BMI, als Maß der Adipositas, als stärkster Einzelprädiktor identifiziert werden und hebt ihn als Diagnosekriterium sowie als wichtigstes therapeutisches Angriffsziel hervor.(31)

Im Gegensatz zur linearen Analyse, in der Alter und Geschlecht zwar einen schwachen, aber graduellen Einfluss auf den CAP-Wert zeigen und erst im finalen Modell beide ihre Signifikanz verlieren, konnte sich diese Tendenz in der logistischen Regressionsanalyse nicht bestätigen. Dies ist primär methodisch zu erklären, da in der logistischen Analyse durch die Dichotomisierung gering ausgeprägte Effekte weniger deutlich abgebildet werden als in kontinuierlichen Modellen. Die klinische Relevanz beider Variablen lässt sich durch die Effektstärken hervorheben, welche über die Modelle hinweg stabil bleiben. So kann trotz ausbleibender statistischer Signifikanz keine inhaltliche oder klinische Irrelevanz abgeleitet werden. Große epidemiologische Untersuchungen berichten über eine alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz der MASLD, ohne dabei eine Adjustierung für metabolische Einflussgrößen vorzunehmen (6, 30). In Analysen, die eine multivariate Adjustierung einschließen, finden sich uneinheitliche Ergebnisse: Während Wang et al. (164) Alter und Geschlecht als unabhängige Prädiktoren bestätigen, verloren diese Variablen wie in der vorliegenden Analyse in der Arbeit von Alnimer et al. (163) ihre Signifikanz nach Berücksichtigung metabolischer Kovariaten. Entsprechend besteht bislang keine konsistente Evidenz, ob diese beiden Variablen einen eigenständigen Einfluss auf das Vorliegen einer Steatose ausüben oder primär indirekt über metabolische Mechanismen wirken.

Die in der logistischen Analyse beobachtete Dynamik der arteriellen Hypertonie deckt sich im Wesentlichen mit den in der linearen Regressionsanalyse beschriebenen Ergebnissen und unterstreicht, dass der anfänglich bestehende Zusammenhang nach Einbeziehung metabolischer und leberspezifischer Variablen seine Signifikanz verliert. Die Werte für die

Effektstärke der Hypertonie sinkt über die Modelle hinweg leicht. In der logistischen Modellierung spricht dieses Muster dafür, dass der Einfluss auf das Steatoserisiko wesentlich durch metabolische Determinanten vermittelt wird. Dieses Ergebnis steht in Diskrepanz mit mehreren aktuellen Studien, die auch nach Adjustierung metabolischer Kovariablen über einen bestehenden signifikanten Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Vorliegen einer Steatose berichten (165). Dieser Unterschied dürfte auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein, vor allem auf die Verwendung höherer CAP-Grenzwerte in anderen Arbeiten. Hierdurch werden eine leichtgradige Steatose und frühe Krankheitsstadien nicht erfasst, welche in der Analyse dieser Arbeit inkludiert sind. Es lässt sich rückschließen, dass die arterielle Hypertonie bei milderer Steatoseformen eine geringere pathogenetische Relevanz besitzt. Diese Annahme wird durch Befunde gestützt, die zeigen, dass der Effekt der arteriellen Hypertonie vor allem bei fortgeschrittenen Leberveränderungen, insbesondere bei bestehender Fibrose, ausgeprägt ist. (165, 166) Diese Arbeit ist nur auf die Steatose und deren Einflussfaktoren eingegangen, weshalb keine Aussage zum Einfluss auf Fibrose getroffen werden kann. Zudem deutet aktuelle Evidenz darauf hin, dass arterielle Hypertonie besonders bei lean-MASLD-Patient*innen eine stärkere Rolle spielt, wohingegen das Kollektiv dieser Dissertation einen überdurchschnittlich hohen Anteil Übergewichtiger aufweist. (167)

Auffällig ist, dass neben den klassischen metabolischen Risikofaktoren die leberspezifischen Parameter ALT und LSM deutlich Effektstärken aufweisen, obwohl diese nicht Bestandteil der diagnostischen MASLD-Kriterien sind. Zudem wird dieser Zusammenhang überwiegend bei Werten im Normbereich beobachtet, da nur einzelne wenige Proband*innen auffällig ALT- und LSM-Werte aufwiesen. Dieses Ergebnis unterstreicht die potenzielle Bedeutung der ALT-Aktivität, die in der Literatur bereits als sensitiver Marker für frühe hepatozelluläre Veränderungen beschrieben wird, selbst wenn die Werte sich noch im Normbereich befinden (161). Ein ähnliches Muster zeigt sich für normwertige LSM-Werte, die ebenfalls mit dem Ausmaß der Steatose korrelieren. Auch dies wird in einzelnen Studien bereits beschrieben und stützt damit die vorliegenden Befunde. (69)

HDL zeigt sich nicht signifikant im multivariaten logistischen Regressionsmodell. Auch die Effektstärke sinkt im Verlauf der Modelle deutlich von 1,21 in Modell B4a auf 0,78 in Modell B5. Eingeordnet in die aktuelle Literatur finden sich zu HDL-Cholesterin als Einfluss auf die Steatose gemischte Evidenz, weshalb die Analyseergebnisse dazu passen. Zum einen steht das Ergebnis im Gegensatz zu einer Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2023 (164), in der HDL-Cholesterin auch nach multivariater Adjustierung einen unabhängigen, inversen Zusammenhang mit der MASLD aufweist. Wobei zu erwähnen ist, dass diese Studie auf einer sehr großen asiatischen Kohorte basiert, in der Lipidstoffwechsel und HDL-Verteilungen von europäischen Populationen abweichen. Die aktuellen EASL-Leitlinien weisen jedoch kritisch darauf hin, dass HDL-Cholesterin nur schwach mit der Insulinresistenz, der zentralen

pathophysiologischen Grundlage, korreliert und daher seine diagnostische Gewichtung im MASLD-Konzept begrenzt ist.(31) Auch Hoekstra et al. (168) betonen, dass die Rolle des HDL-Cholesterin nicht abschließend geklärt ist. Es ist unklar, ob das erniedrigte Cholesterin als Bestandteil der allgemeinen Dyslipidämie wirkt oder einen eigenständigen Einflussfaktor auf die MASLD darstellt. Zudem weisen die Autor*innen darauf hin, dass die in vitro gezeigte protektive Wirkung von HDL auf die hepatozelluläre Lipidakkumulation nur eingeschränkt auf in vivo übertragbar ist und bislang offenbleibt, ob Rückschlüsse daraus gezogen werden können, dass umgekehrt auch ein Mangel an HDL-Cholesterin die Entwicklung einer MASLD begünstigt. Ein Limitationsaspekt der vorliegenden Dissertation liegt darin, dass HDL ausschließlich isoliert betrachtet wurde. Neuere Studien zeigen, dass kombinierte Indizes aus HDL und Entzündungsparametern – beispielsweise Lymphozyten-HDL-Ratio – ein prädiktives Potenzial für das Vorliegen und Schwere der MASLD aufweisen (169). Da HDL nicht im kombinierten Kontext untersucht wurde, lassen sich zu dieser Evidenz keine Aussagen treffen.

Das parsimonische Modell, das abschließend lediglich die signifikanten Prädiktoren BMI, Diabetes/Prädiabetes, Hypertriglyceridämie, ALT und LSM umfasst, weist mit einer AUC von 0,72 eine deutlich geringere Diskriminationsfähigkeit auf als das volladjustierte Modell mit einer AUC von 0,86. Es spiegelt den erwartbaren Verlust an erklärter Varianz wider, der mit der Reduktion auf eine kleinere Modellstruktur einhergeht. Es betont zudem, dass auch nicht signifikante Kovariaten im Gesamtmodell zur Trennschärfe beitragen und so ihre Berechtigung als Fokus im Thema der MASLD haben.

Im Variatenmodell S1, in dem der BMI durch den dichotomisierten Taillenumfang ersetzt wurde, ergab sich mit einer AUC von 0,73 eine geringere Diskriminationsfähigkeit. Methodisch lässt sich dies am ehesten durch den Informationsverlust erklären, der mit der Dichotomisierung eines kontinuierlichen Prädiktors einhergeht. Alle Werte oberbeziehungsweise unterhalb des Cut-offs werden gleich behandelt, wodurch feine Abstufungen des metabolischen Risikos verloren gehen. Vor allem Werte an der Schwelle werden statistisch unterschiedlich klassifiziert, obwohl sich ihr klinisches Risikoprofil klinisch kaum unterscheidet. Diese Änderung der kontinuierlichen in eine weniger aussagekräftige Risikoinformation des stärksten Prädiktors resultiert in einer sinkenden Trennschärfe des Modells.

Demgegenüber bleibt der Effekt in S2 trotz Anhebung des CAP-Grenzwertes auf 275 dB/m mit einer AUC von 0,84 nahezu unverändert bestehen. Dies unterstreicht die Robustheit der Modellergebnisse gegenüber unterschiedlicher Definitionen der Steatose in der transienten Elastographie und zeigt, dass die prädiktive Leistungsfähigkeit der einbezogenen Variablen nicht wesentlich von der gewählten Schwelle abhängt. Außerdem lassen sich so die Befunde

auch konsistent in den Kontext anderer Studien mit abweichenden CAP-Grenzwerten einordnen. Es unterstützt die Vergleichbarkeit und externe Validität der Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund mehrerer Einschränkungen zu interpretieren. Durch die freiwillige Teilnahme besteht ein potenzieller Selektionsbias, der insbesondere durch eine Überrepräsentation gesundheitsbewusster Personen und einen Frauenüberschuss begünstigt sein kann. Darüber hinaus ist die Studienpopulation auf die Region Mainz beschränkt, wodurch regionale Unterschiede, beispielsweise im Lebensstil oder sozioökonomischen Status, unberücksichtigt bleiben und eine Übertragbarkeit auf andere Bevölkerungen oder Gegenden eingeschränkt ist. Angaben zu Alkoholkonsum basieren auf Selbstauskunft und sind anfällig für Recall-Bias oder soziale Erwünschtheit, was zu einer möglichen Unter- oder Überschätzung einzelner Variablen führen kann. Auch wenn standardisierte Untersuchungsprotokolle verwendet wurden und eine offizielle Schulung und Einführung durch den Hersteller erfolgte, lässt sich eine gewisse Untersucherabhängigkeit oder Messvariabilität bei der CAP- und LSM-Messung nicht ausschließen. Technische Faktoren, wie ein erhöhter BMI, subkutane Fettverteilung oder individuelle anatomische Abweichungen können die Messergebnisse zusätzlich beeinflussen. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Untersuchung um ein querschnittliches Studiendesign ohne Follow-Up handelt. So können zwar Assoziationen zwischen metabolischen Risikofaktoren und der Steatose beschrieben werden, jedoch keine kausalen Zusammenhänge oder Aussagen über Krankheitsverläufe und Progression getroffen werden.

Trotz der genannten Limitationen überwiegen die methodischen und konzeptionellen Stärken der Arbeit, unter anderem durch die hohe Anzahl der Teilnehmenden und die standardisierte Erhebung klinischer, laborchemischer und apparativer Parameter. Die Kombination aus linearer und logistischer Modellierung ermöglicht eine differenzierte Betrachtung sowohl hinsichtlich des Ausmaßes als auch des Risikos der hepatischen Steatose. Die Arbeit kann damit wesentlich zur Erweiterung der epidemiologischen Datenlage zur MASLD als häufigste Lebererkrankung in der Allgemeinbevölkerung beitragen. Zukünftige Studien sollten diese Ergebnisse in unabhängigen Kohorten validieren und um verhaltensbezogene, inflammatorische und genetische Einflussgrößen erweitern, um das Verständnis weiter zu vertiefen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Prävalenz und die Einflussfaktoren der metabolisch assoziierten Steatose in einer populationsbasierten Kohorte zu bestimmen sowie die Bedeutung klinischer, laborchemischer und metabolischer Variablen für das Risiko und das Ausmaß der Steatose zu analysieren. Grundlage dafür bildeten die standardisiert im Rahmen der LiverScreen Studie erhobenen demografischen, klinischen und laborchemischen Daten von 785 Teilnehmenden, bei denen das Vorliegen und das Ausmaß der hepatischen Steatose mittels transienter Elastographie objektiv quantifiziert wurde.

Im untersuchten Kollektiv zeigt sich eine Prävalenz der MASLD von 41 %, mit einer deutlich höheren Betroffenheit bei Männern als bei Frauen und einem altersabhängigen Verlauf. Die detaillierten linearen und logistischen Auswertungen verdeutlichen, dass metabolische Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes/Prädiabetes und Hypertriglyceridämie neben leberspezifischen Parametern wie der ALT den größten Einfluss auf das Vorliegen und das Ausmaß einer Steatose besitzen. Der Body-Mass-Index erweist sich als stärkster Prädiktor. Alter und Geschlecht als demographische Variablen verlieren nach Adjustierung für metabolische Kovariaten ihre statistische Bedeutung, wobei ihre klinische Relevanz als modulierende Einflussfaktoren weiterhin besteht. Dies gilt ebenso für die arterielle Hypertonie und das HDL-Cholesterin.

Das finale logistische Modell erreicht mit einer AUC von 0,86 eine hohe Diskriminationsfähigkeit und damit eine Modellgüte, die im Bereich etablierter nicht-invasiver Prädiktionsverfahren liegt. Sensitivitätsanalysen bestätigen die Stabilität der Ergebnisse gegenüber anderen Cut-off-Definitionen und betonen das Zusammenspiel mehrerer Faktoren als Ursache der Steatose. Damit liefert die Arbeit eine belastbare Datengrundlage und stärkt die Evidenz für die Einbeziehung metabolischer Parameter in die neue Definition der MASLD.

Die Ergebnisse basieren auf einer großen, gut charakterisierten Bevölkerungsstichprobe und einer standardisierten Datenerhebung. Einschränkungen ergeben sich aus Querschnittsanlage, der regionalen Begrenzung, einem Selektionsbias durch die Teilnahme auf Freiwilligenbasis sowie einer ungleichen Geschlechts- und Altersverteilung. Sie limitieren die Generalisierbarkeit der Befunde.

Insgesamt tragen die Befunde zu einem besseren Verständnis der epidemiologischen Datenlage der MASLD und der detaillierten Zusammenhänge der Einflussfaktoren auf die Steatose bei. Sie verdeutlichen die Bedeutung metabolischer Risikokonstellationen in der Allgemeinbevölkerung. Weitere Studien sind erforderlich, um die in dieser Arbeit identifizierten Zusammenhänge und epidemiologischen Daten in unterschiedlichen Populationen und prospektiven Studiendesigns zu validieren. Eine solche vertiefte Evidenzbasis ist

entscheidend, um Präventionsstrategien und gegebenenfalls Screeningansätze für die MASLD in der Allgemeinbevölkerung langfristig zu etablieren und die Krankheitslast nachhaltig zu reduzieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
2. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-47.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-56.
5. Ginès P, Serra-Burriel M, Kamath PS. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-The New Epidemic of Chronic Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2025;8(6):e2516381.
6. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(3):404-14.
7. Kuchay MS, Choudhary NS, Ramos-Molina B. Pathophysiological underpinnings of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2025;328(5):C1637-c66.
8. Hagström H, Shang Y, Hegmar H, Nasr P. Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(10):944-56.
9. Frączek J, Sowa A, Agopsowicz P, Migacz M, Dylińska-Kala K, Holecki M. Non-Invasive Tests as a Replacement for Liver Biopsy in the Assessment of MASLD. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4).
10. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut.* 2024;73(4):691-702.
11. Schneider CV, Li T, Zhang D, Mezina AI, Rattan P, Huang H, et al. Large-scale identification of undiagnosed hepatic steatosis using natural language processing. *EClinicalMedicine.* 2023;62:102149.
12. LiverScreen. LiverScreen Clinical Study [Available from: <https://www.liverscreen.eu/objectives/>].
13. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R. *Physiologie* [eBook]. 9. Auflage ed. Stuttgart: Thieme 2019.
14. Schünke M, Erik S, Udo S, Markus V, Karl W. *Prometheus LernAtlas der Anatomie* [eBook]. 6. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2022.
15. N. S, M. M, B. S, M. D. *Harrisons Innere Medizin* [eBook]. 20. Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020.
16. AWMF DGfG, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Neue Nomenklatur zur MASLD zur S2k Leitlinie "Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung" AWMF; 2024 27.07.2025.
17. E R, A C, H B, al e. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)2022. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-025l_S2k_-_NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2022-10.pdf.
18. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol.* 2024;80(2):e76-e7.
19. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999-2010.e8.
20. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015;33(6):1207-14.
21. Le P, Payne JY, Zhang L, Deshpande A, Rothberg MB, Alkhoury N, et al. Disease State Transition Probabilities Across the Spectrum of NAFLD: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Paired Biopsy or Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(5):1154-68.
22. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
23. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(8):697-707.
24. Huang M, Chen H, Wang H, Zhang Y, Li L, Lan Y, et al. Global burden and risk factors of MASLD: trends from 1990 to 2021 and predictions to 2030. *Intern Emerg Med*. 2025;20(4):1013-24.
25. Nasereldin DS, White LJ, Hodge DO, Roberts LR, Patel T, Antwi SO. Association of metabolic health phenotypes, obesity, and hepatocellular carcinoma risk. *Dig Liver Dis*. 2022;54(7):964-72.
26. Josloff K, Beiriger J, Khan A, Gawel RJ, Kirby RS, Kendrick AD, et al. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12).
27. Cernea S. NAFLD Fibrosis Progression and Type 2 Diabetes: The Hepatic-Metabolic Interplay. *Life (Basel)*. 2024;14(2).
28. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD, et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):931-9.e5.
29. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-57.e17.
30. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S32-s50.
31. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542.
32. Obeidat AA, Ahmad MN, Ghabashi MA, Alazzeah AY, Habib SM, Abu Al-Haijaa D, et al. Developmental Trends of Metabolic Syndrome in the Past Two Decades: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025;14(7).
33. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(12).
34. Sato-Espinoza K, Chotiprasidhi P, Huaman MR, Díaz-Ferrer J. Update in lean metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World J Hepatol*. 2024;16(3):452-64.
35. Pu S, Zhao B, Jiang Y, Cui X. Hypothyroidism/subclinical hypothyroidism and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: advances in mechanism and treatment. *Lipids Health Dis*. 2025;24(1):75.
36. Xu Q, Zhang J, Lu Y, Wu L. Association of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease with polycystic ovary syndrome. *iScience*. 2024;27(2):108783.
37. Arvanitakis K, Chatzikalil E, Kalopitas G, Patoulis D, Popovic DS, Metallidis S, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome: A Complex Interplay. *J Clin Med*. 2024;13(14).
38. Shahbaz M, Almatooq H, Foucambert P, Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, et al. A Systematic Review of the Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):e29928.
39. Donghia R, Bonfiglio C, Giannelli G, Tatoli R. Impact of Education on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Southern Italy Cohort-Based Study. *J Clin Med*. 2025;14(6).
40. Díaz LA, Lazarus JV, Fuentes-López E, Idalsoaga F, Ayares G, Desaleng H, et al. Disparities in steatosis prevalence in the United States by Race or Ethnicity according to the 2023 criteria. *Commun Med (Lond)*. 2024;4(1):219.

41. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):63.
42. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-76.
43. Malnick SDH, Alin P, Somin M, Neuman MG. Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).
44. Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, Arshad T, Henry L, Younossi ZM. Poor Awareness of Liver Disease Among Adults With NAFLD in the United States. *Hepatol Commun*. 2021;5(11):1833-47.
45. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
46. Tholey DNM. Metabolismus-assoziierte Lebererkrankung (MASLD) – Diagnose: MSD Manual; 2023 [Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/erkrankungen-der-leber-der-gallenblase-und-der-gallenwege/diagnostischer-zugang-bei-patienten-mit-lebererkrankungen/metabolismus-assoziierte-lebererkrankung-masld>].
47. Archer AJ, Belfield KJ, Orr JG, Gordon FH, Abeysekera KW. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(5):436-9.
48. Wu ATCJGSGY. Biliary Disease Workup: Laboratory Studies, Imaging Studies, Staging: Medscape, WebMD LLC; 2025 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/171386-workup?form=fpf>].
49. Ramírez-Mejía MM, Castillo-Castañeda SM, Pal SC, Qi X, Méndez-Sánchez N. The Multifaceted Role of Bilirubin in Liver Disease: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(11):939-48.
50. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19.
51. Association AD. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-s42.
52. Shimabukuro M. MAFLD and Small Dense LDL Cholesterol: A Mechanistic Link. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31(1):17-8.
53. Xu XL, Jiang LS, Wu CS, Pan LY, Lou ZQ, Peng CT, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *J Formos Med Assoc*. 2022;121(2):454-66.
54. Åsberg A, Løfblad L, Hov GG, Mikkelsen G. Reference change values of FIB-4. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(6):394-6.
55. Anstee QM, Berentzen TL, Nitze LM, Jara M, Jensen AB, Kjær MS, et al. Prognostic utility of Fibrosis-4 Index for risk of subsequent liver and cardiovascular events, and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;36:100780.
56. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261-70.
57. Park H, Yoon EL, Kim M, Lee J, Cho S, Jun DW, et al. Reappraisal of fibrosis-4 index and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for advanced fibrosis in average-risk population. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1024836.
58. Zhang J, Li L, Lin L, Wu Y, Hu L, Feng Z, et al. Prognostic value of FIB-4 and NFS for cardiovascular events in patients with and without NAFLD. *BMC Public Health*. 2025.
59. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
60. Patel PJ, Connoley D, Rhodes F, Srivastava A, Rosenberg W. A review of the clinical utility of the Enhanced Liver Fibrosis test in multiple aetiologies of chronic liver disease. *Ann Clin Biochem*. 2020;57(1):36-43.

61. Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. *J Appl Lab Med*. 2019;3(5):815-26.
62. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-73.
63. Ravaioli F, Dajti E, Mantovani A, Newsome PN, Targher G, Colecchia A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with fibrotic non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023;72(7):1399-409.
64. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1079-89.e5.
65. Stefano B, Alessandro M, Christopher DB, Amedeo L, Giovanni T. Diagnostic accuracy of ultrasonography for the detection of hepatic steatosis: an updated meta-analysis of observational studies. *Metabolism and Target Organ Damage*. 2021.
66. Leivas G, Maraschin CK, Blume CA, Telo GH, Trindade MRM, Trindade EN, et al. Accuracy of ultrasound diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with classes II and III obesity: A pathological image study. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(5):461-5.
67. Wong VW, Chan HL. Transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(11):1726-31.
68. EchoSens. Software Smart Exame [Available from: <https://www.echosens.com/products/smart-exam/>].
69. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
70. Lee HA, Kim SS, Choi JY, Seo YS, Park BJ, Sim KC, et al. Magnetic resonance imaging improves stratification of fibrosis and steatosis in patients with chronic liver disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(11):3733-45.
71. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
72. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2020;72(5):828-38.
73. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(8):714-25.
74. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475-85.
75. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
76. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):117.
77. Iturbe-Rey S, Maccali C, Arrese M, Aspichueta P, Oliveira CP, Castro RE, et al. Lipotoxicity-driven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Atherosclerosis*. 2025;400:119053.
78. Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab*. 2022;34(11):1700-18.

79. Termite F, Archilei S, D'Ambrosio F, Petrucci L, Viceconti N, Iaccarino R, et al. Gut Microbiota at the Crossroad of Hepatic Oxidative Stress and MASLD. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(1).
80. Garza AL, Lee M, Blangero J, Bauer CX, Czerwinski SA, Choh AC. Genetic correlations between liver fat content, metabolic health, and adiposity distribution in the Fels Longitudinal Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(7):1610-8.
81. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784-93.
82. Zhu X, Xia M, Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188221132138.
83. Moretti V, Romeo S, Valenti L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. *Hepatol Int*. 2024;18(Suppl 2):848-60.
84. Basil B, Myke-Mbata BK, Eze OE, Akubue AU. From adiposity to steatosis: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, a hepatic expression of metabolic syndrome - current insights and future directions. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10(1):39.
85. Cervellati C, Marsillach J. Impact of Antioxidant and Anti-Inflammatory Functions of HDL in Diseases-2nd Edition. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(3).
86. Engin A. Lipid Storage, Lipolysis, and Lipotoxicity in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:97-129.
87. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(18):3313-27.
88. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):930-40.
89. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
90. Januario E, Barakat A, Rajsundar A, Fatima Z, Nanda Paliengar V, Bullapur AV, et al. A Comprehensive Review of Pathophysiological Link Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome. *Cureus*. 2024;16(12):e75677.
91. Art SM. Liver - Servier Medical Art Illustration 2025 [Available from: <https://smart.servier.com>].
92. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265-73.
93. Akbari C, Dodd M, Stål P, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, et al. Long-term major adverse liver outcomes in 1,260 patients with non-cirrhotic NAFLD. *JHEP Rep*. 2024;6(2):100915.
94. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10.
95. H.-E. RU-KWMS. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Auflage, editor. Berlin/Heidelberg: Thieme; 2004.
96. Lam R, Jain D, Deng Y, Acharya E, Lim JK. Advanced Liver Fibrosis Predicts Liver Outcomes in Biopsy-proven Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: A U.S.-based Single-center Retrospective Cohort Study. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(12):988-96.
97. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):903-13.
98. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal N, et al. Fibrosis-4 Index Can Independently Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):453-61.

99. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Weight change and resolution of fatty liver in normal weight individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1S Suppl 1):e529-e34.
100. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, Ryan MC, Itsiopoulos C, Abbott G, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. *Liver Int.* 2022;42(6):1308-22.
101. Liu Z, Huang H, Zeng Y, Chen Y, Xu C. Association between ultra-processed foods consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based analysis of NHANES 2011-2018. *Br J Nutr.* 2023;130(6):996-1004.
102. Baker CJ, Martinez-Huenchullan SF, D'Souza M, Xu Y, Li M, Bi Y, et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2021;13(1):63-77.
103. Keating SE, Chawla Y, De A, George ES. Lifestyle intervention for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a 24-h integrated behavior perspective. *Hepatol Int.* 2024;18(Suppl 2):959-76.
104. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90.
105. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-24.
106. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):511-22.
107. Machado MV. MASLD treatment-a shift in the paradigm is imminent. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1316284.
108. Alba M, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes.* 2021;11(2):e12432.
109. Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, Chaudhri E, Liu J, Lam RLH, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;79(4):888-97.
110. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2037-48.
111. Keam SJ. Resmetirom: First Approval. *Drugs.* 2024;84(6):729-35.
112. Agency EM. Rezdiffra: European Medicine Agency; 2025 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezdiffra>].
113. Viszeralchirurgie DGfA-u. S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen: AWMF; 2018 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02-abgelaufen.pdf].
114. Pedersen JS, Rygg MO, Serizawa RR, Kristiansen VB, Albrechtsen NJW, Gluud LL, et al. Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A 12-Month Follow-Up Study with Paired Liver Biopsies. *J Clin Med.* 2021;10(17).
115. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1040-60.e11.
116. Elsaid MI, Li Y, Bridges JFP, Brock G, Minacapelli CD, Rustgi VK. Association of Bariatric Surgery With Cardiovascular Outcomes in Adults With Severe Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2235003.
117. Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, Ponnaiah M, Oppert JM, Siksik JM, et al. Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery. *Hepatology.* 2022;76(2):456-68.
118. (ASMBS) ASfMaBS. Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Lead to Greater Weight Loss Than GLP-1 Agonists: A Real-World Comparative Study Gainesville, Florida, USA:

- American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; 2025 [Available from: https://asmbs.org/news_releases/head-to-head-study-shows-bariatric-surgery-superior-to-glp-1-drugs-for-weight-loss].
119. Organization WH. Health Promotion Glossary. Geneva; 1998. Contract No.: WHO/HPR/HEP/98.1.
120. Zhang JZ, Cai JJ, Yu Y, She ZG, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene Expr.* 2019;19(3):187-98.
121. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(4):806-15.e5.
122. Lin H, Lee HW, Yip TC, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. *Jama.* 2024;331(15):1287-97.
123. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023-9.
124. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
125. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-s66.
126. Kotak PS, Kumar J, Kumar S, Varma A, Acharya S. Navigating Cirrhosis: A Comprehensive Review of Liver Scoring Systems for Diagnosis and Prognosis. *Cureus.* 2024;16(3):e57162.
127. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
128. Yagüe-Caballero C, Casas-Deza D, Pascual-Oliver A, Espina-Cadena S, Arbones-Mainar JM, Bernal-Monterde V. MASLD-Related Hepatocarcinoma: Special Features and Challenges. *J Clin Med.* 2024;13(16).
129. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):521-30.
130. Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström NK, Hagström H. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int.* 2019;39(6):1098-108.
131. Zhou J, Sun DQ, Targher G, C DB, Lee BW, Hamaguchi M, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *eGastroenterology.* 2023;1(1):e100005.
132. Bilson J, Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes Metab.* 2024;50(1):101506.
133. Krishnan A, Schneider CV, Mukherjee D, Woreta TA, Alqahtani SA. Adverse Liver and Renal Outcomes After Initiating SGLT-2i and GLP-1RA Therapy Among Patients With Diabetes and MASLD. *J Diabetes.* 2025;17(4):e70069.
134. Hydes TJ, Kennedy OJ, Buchanan R, Cuthbertson DJ, Parkes J, Fraser SDS, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis on adverse clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study using the UK Biobank. *BMC Med.* 2023;21(1):185.
135. Zhou BG, Jiang X, She Q, Ding YB. Association of MASLD with the risk of extrahepatic cancers: A systematic review and meta-analysis of 18 cohort studies. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(11):e14276.
136. Mantovani A, Lonardo A, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic gastrointestinal cancers. *Metabolism.* 2024;160:156014.

137. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.
138. AC NHTMEUS. Prävalenz von Bluthochdruck bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Journal of Health Monitoring*. 2017;2(1).
139. J BCHCDYB. Regionale Unterschiede in der Diagnoseprävalenz der Hypertonie – Eine Auswertung von vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung; 2020.
140. Organization WH. Hypertension: fact sheet: World Health Organization; 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>].
141. Williams B. MG, Rosei EAD, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2024;45.
142. Medizin NVNÄZfQid. Nationale Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes - Langfassung, Version 3.0. Berlin 2023.
143. Scheidt-Nave C; Damerow S; Heidemann C; Gutsche J SSGA. Gesundheitliche Lage der Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der GEDA 2019/2020-EHIS-Befragung. *Journal of Health Monitoring*. 2021;6(3).
144. Landgraf R; Müller-Wieland D NM, et al. Therapie des Typ 2 Diabetes - Praxisempfehlungen 2023 der DDG. Berlin 2023.
145. Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, Moylan CA, Guy CD, Henao R, et al. Glycemic Control Predicts Severity of Hepatocyte Ballooning and Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2021;74(3):1220-33.
146. Manuals M. Dyslipidämie Kenilworth, NJ: MSD-Manuals; 2024 [Available from: <https://www.msmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/fettstoffwechselst%C3%B6rungen/dyslipid%C3%A4mie>].
147. Tsutsumi T, Kawaguchi T, Fujii H, Kamada Y, Suzuki Y, Sawada K, et al. Low HDL cholesterol levels in women and hypertriglyceridemia in men: predictors of MASLD onset in individuals without steatosis. *J Gastroenterol*. 2025;60(7):891-904.
148. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
149. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(49):825-32.
150. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1394-407.
151. V. DA-Ge. Definition von Adipositas Berlin Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V.; 2023 [Available from: <https://adipositas-gesellschaft.de/ueber-adipositas/definition-von-adipositas/>].
152. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GBM. Overweight and obesity among adults in Germany - Results from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*. 2022;7(3):21-8.
153. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG) DDGD, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), u. a. S3-Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas. Berlin; 2024.
154. Reinert DF, Allen JP. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(2):272-9.
155. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
156. Nogami A, Iwaki M, Kobayashi T, Honda Y, Ogawa Y, Imajo K, et al. Real-world assessment of SmartExam, a novel FibroScan computational method: A retrospective single-center cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):321-9.

157. Unnikrishnan R, Shaw JE, Chan JCN, Wild SH, Peters AL, Orrange S, et al. Prediabetes. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):49.
158. Schütte S, Eberhard S, Burger B, Hemmerling M, Rossol S, Stahmeyer JT. [Prevalence of metabolic syndrome : Analysis based on routine statutory health insurance data]. *Inn Med (Heidelb)*. 2023;64(5):482-9.
159. Pirastu N, Cordioli M, Nandakumar P, Mignogna G, Abdellaoui A, Hollis B, et al. Genetic analyses identify widespread sex-differential participation bias. *Nat Genet*. 2021;53(5):663-71.
160. Zeng J, Gu C, Wen C, Shen C. The burden of NAFLD (now referred to as MASLD)-related chronic liver disease and cirrhosis from 1990 to 2021 with projections to 2036: a comparative study of global China the United States and India. *Lipids Health Dis*. 2025;24(1):298.
161. Wang D, Zhou BY, Xiang L, Chen XY, Feng JX. Alanine aminotransferase as a risk marker for new-onset metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(25):3132-9.
162. Chen LW, Huang MS, Shyu YC, Chien RN. Gamma-glutamyl transpeptidase elevation is associated with metabolic syndrome, hepatic steatosis, and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based cross-sectional study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021;37(9):819-27.
163. Alnimer Y, Alnimer T. Prediction of Liver Steatosis and Fibrosis Based on Clinical Variables Using a Large National Survey Database. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2023;2023:1791500.
164. Wang G, Shen X, Wang Y, Lu H, He H, Wang X. Analysis of risk factors related to nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study based on 31,718 adult Chinese individuals. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1168499.
165. Fu H, Yu H, Zhao Y, Chen J, Liu Z. Association between hypertension and the prevalence of liver steatosis and fibrosis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):85.
166. Liu J, Lv H, Wang J, Zhu Q, Chen G, Jiang Y, et al. Blood pressure stratification for predicting liver fibrosis risk in metabolic dysfunction associated fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2023;28(2):100892.
167. Mostafa AM, Fouad Y, Gaber Y, Alem SA, Pan Z, Eslam M. Differential risk factors of fibrosis between lean and obese MAFLD. *Clin Exp Med*. 2025;25(1):211.
168. Hoekstra M, Van Eck M. High-density lipoproteins and non-alcoholic fatty liver disease. *Atheroscler Plus*. 2023;53:33-41.
169. Jia S, Ye X, Kong Y, Wang Z, Wu J. Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol-Based Inflammatory Markers With MASLD and Significant Liver Fibrosis in US Adults: Insights From NHANES 2017-2020. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025;16(8):e00873.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die kontinuierliche fachliche Betreuung, die jederzeitige Ansprechbarkeit sowie die wertvollen Anregungen während der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke meiner Kollegin für die gemeinsame Durchführung der Studie sowie die gemeinsame Datenerhebung und Untersuchung der Proband*innen.

Abschließend danke ich meiner Familie für den Rückhalt und die Unterstützung während der Promotionszeit.

