

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Dezember 2025
Seite S109–S464
20. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2025

 **Thieme**

Diabetes und Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatotische Lebererkrankung

Autorinnen/Autoren

Norbert Stefan^{1, 2†}, Michael Roden^{1, 3, 4†}

Institute

- 1 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg, Deutschland
- 2 Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz, Tübingen, Deutschland
- 3 Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und Universitätsklinikum Düssel, Düsseldorf, Deutschland
- 4 Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

eingereicht 26.6.2025

akzeptiert 15.7.2025

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S299–S305

DOI 10.1055/a-2592-8383

ISSN 1861-9002

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S299–S305. doi: 10.1055/a-2592-8383

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Stefan N, Roden M. Diabetes und Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatotische Lebererkrankung. Diabetol Stoffwechs 2024; 19: S290–S296. DOI: 10.1055/a-2312-0452

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Norbert Stefan
Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10,
72076 Tübingen, Deutschland
norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. univ. Dr. h. c. Michael Roden
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität und
Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstrasse 5,
40225 Düsseldorf, Deutschland
michael.roden@ddz.de

Aktualisierungshinweis

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

kennnisse zur möglichen zukünftigen pharmakologischen Therapie der MASLD gewonnen.

INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

Neuerung 1: Neue Erkenntnisse zur Heterogenität der Pathogenese der MASLD werden diskutiert und deren Bedeutung für Leber-spezifische und kardiometabolische Erkrankungen werden aufgezeigt.

Stützende Quellenangabe:[1, 2, 3, 4]

Neuerung 2: Neue Erkenntnisse zur Therapie der MASLD mittels bariatrischer Chirurgie werden diskutiert.

Stützende Quellenangabe:[5]

Neuerung 3: Ein neues Ergebnis einer pharmakologischen Phase-3-Therapiestudie mit dem Präparat Semaglutid wird aufgeführt. Begründung: Damit wurden wichtige neue Er-

Vorbemerkung

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease [MASLD]) betrifft weltweit 38% der erwachsenen Bevölkerung [6]. Nach Analysen für das Jahr 2016 nimmt Deutschland bezüglich der Prävalenz der MASLD (22,9% der Gesamtbevölkerung) den 3. Platz hinter Griechenland (41%) und Italien (25,4%) ein. Für das Jahr 2030 wurde für Deutschland eine Zunahme der Prävalenz der MASLD auf 26,4% berechnet [7]. Mit etwa 70% ist die Häufigkeit der MASLD besonders hoch bei Menschen mit Adipositas und/oder Typ-2-Diabetes [8, 9]. Eine MASLD tritt aber auch bei etwa 7% der schlanken Menschen auf und ist dann häufiger genetisch bedingt [10]. Es gibt auch Hinweise, dass auch Checkpointinhibitoren, die zunehmend im Rahmen von Krebsbehandlungen eingesetzt werden, über eine subklinische Entzündung des Unterhautfettgewebes mit nachfolgender Gewichtsab-

† Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

nahme bei schlanken Menschen eine MASLD induzieren kann [11]. Die MASLD gilt in Europa und den USA als die mittlerweile häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen. Allerdings sterben die meisten Menschen mit einer MASLD an den Folgen des Diabetes bzw. an kardiovaskulären Erkrankungen. Deshalb gilt es vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, nach dem Vorliegen einer MASLD und vor allem nach MASLD zu fahnden und die Therapie entsprechend umfassend zu planen [12]. Untersuchungen aus der Deutschen Diabetes-Studie (German Diabetes Study, GDS) weisen darauf hin, dass besonders der schwer insulinresistente Diabetes-Subtyp (Cluster) bereits im Jahr der Diabetesdiagnose eine deutlich erhöhte Prävalenz der MASLD hat und in den ersten 5 Jahren einen stärkeren Anstieg von Surrogatmarkern der Fibrose zeigt [13]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Methoden der Subtypisierung des Typ-2-Diabetes [14].

Definition der MASLD

Die aktuelle Nomenklatur der steatotischen Lebererkrankungen (SLD) beruht auf einem internationalen Konsens, initiiert von den Fachgesellschaften AASLD (USA) und EASL (Europa) [15]. Die Diagnose der MASLD erfordert nun das Vorhandensein mindestens eines kardiometabolischen Risikofaktors bei einer Person mit dokumentierter Steatose. Personen mit MASLD, die mehr als 20 g (Frauen)/30 g (Männer) bis 50/60 g Alkohol täglich konsumieren, werden der Kategorie (MetALD, Alkoholkonsum prädominant) zugeordnet. Menschen mit SLD, die mehr als 50 g (Frauen)/60 g (Männer) Alkohol täglich konsumieren, werden der Kategorie Alkohol-assoziierte Lebererkrankung (ALD) zugeteilt. (► **Abb. 1**). Die kardiometabolischen Risikofaktoren sind in der ► **Abb. 2** zusammengefasst.

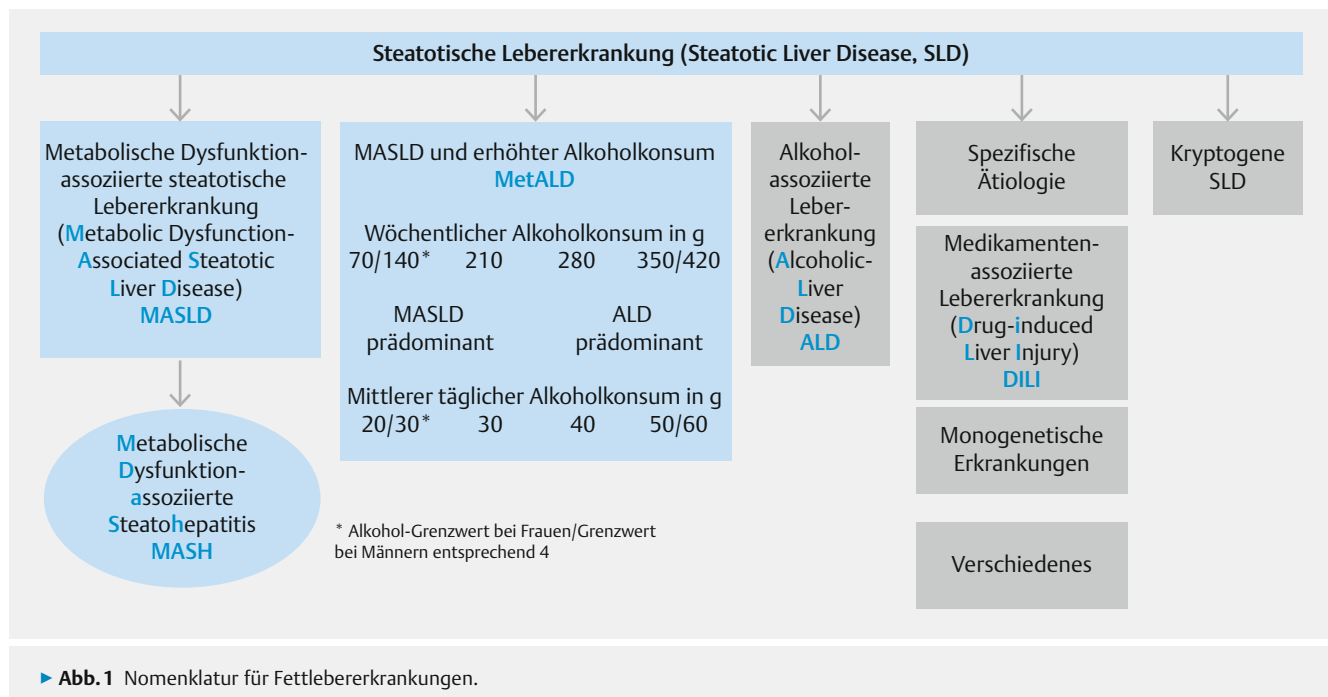
Screening

Die aktualisierte S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wurde unter Mitwirken von Vertretern verschiedener medizinischer Fachgesellschaften, darunter der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), vertreten durch Michael Roden und Norbert Stefan, veröffentlicht [16, 17]. Darin wird das Screening der Allgemeinbevölkerung auf MASLD nicht empfohlen. Eine (nicht-invasive) Abklärung sollte allerdings erfolgen, wenn Risikofaktoren für eine metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) und im Besonderen eine Leberfibrose vorliegen. Ein Case finding ist deshalb vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, Übergewicht/Adipositas oder einer arteriellen Hypertonie erforderlich.

Dazu wurde ein Screening-Algorithmus vorgeschlagen, der sowohl Steatose- und Fibrosierisiko enthält, nach Verfügbarkeit modifizierbar und in der Hausarztpraxis durchführbar ist. Dieser Algorithmus ist in weitgehender Übereinstimmung mit dem sogenannten Europäischen Algorithmus der European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines [18, 19] und der rezenten Consensus Statement der American Diabetes Association (ADA) [20]. Die wesentlichen Schritte bei diesem Vorgehen sind in der ► **Abb. 3** dargestellt.

Diagnostik

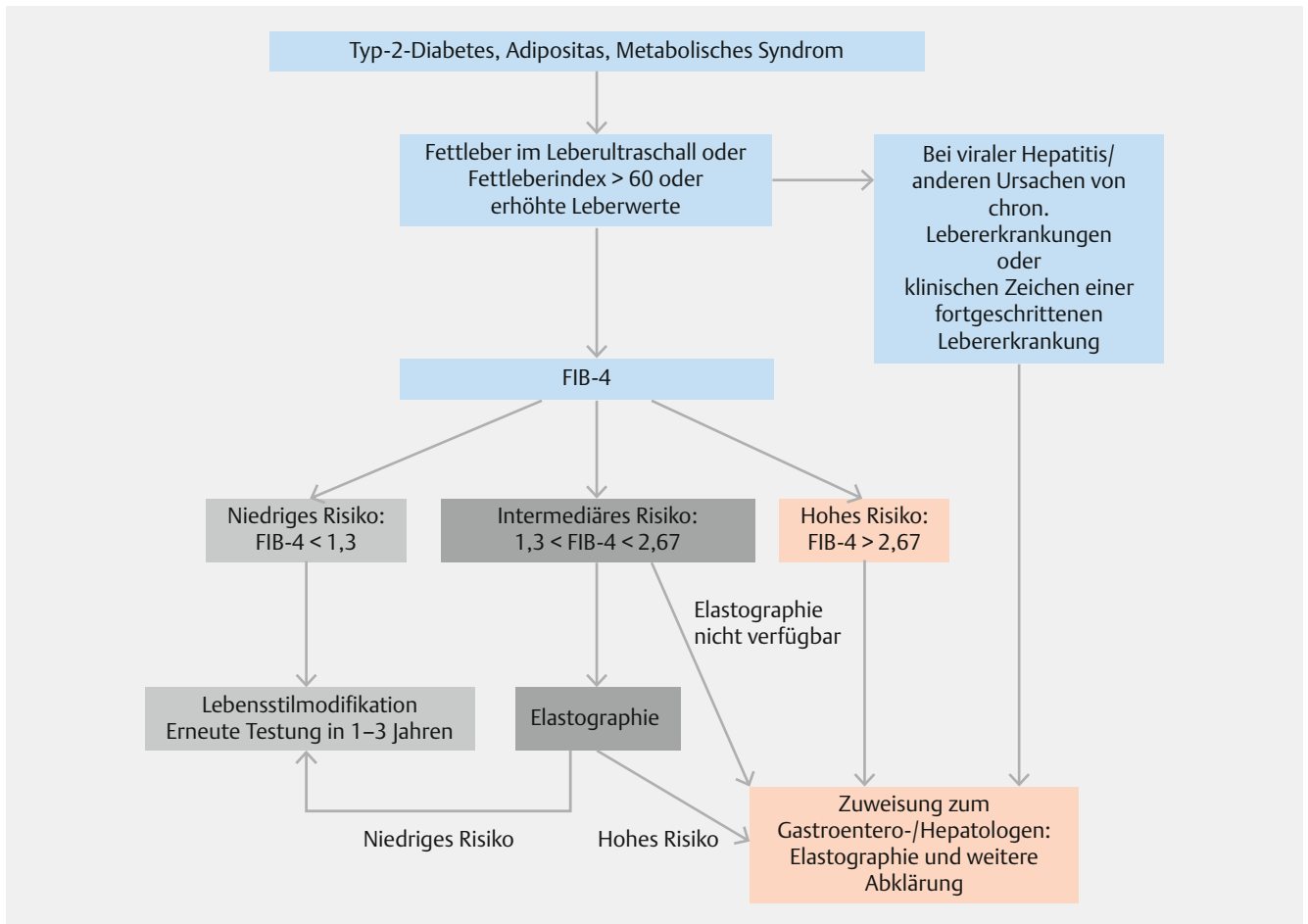
Zur Diagnose der MASLD werden zurzeit die Ultraschalluntersuchung, die Protonen-Magnetresonanztomographie (¹H-MRS) und die Magnetresonanztomografie (MR)-Bildgebung (MR Imaging, MRI) herangezogen. Die beiden nichtinvasiven MR-Methoden ermöglichen eine präzise Bestimmung des Fettgehalts größerer Teile bzw. der gesamten Leber und sind daher zur Quantifizierung des



Kardiometabolische Risikofaktoren

Kriterien für Erwachsene Mindestens Vorliegen eines Risikofaktors	Kriterien für Kinder Mindestens Vorliegen eines Risikofaktors
<ul style="list-style-type: none"> BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (23 Asien) oder Taillenumfang $> 94 \text{ cm}$ (M) 80 cm (F) oder ethnisch-angepasste Äquivalente Nüchternblutglukose $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($5,6 \text{ mmol/l}$) oder 2 h postprandiale Glukose $\geq 140 \text{ mg/dl}$ ($7,8 \text{ mmol/l}$) oder $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7 \%$ (39 mmol/mol) oder Therapie eines Typ-2-Diabetes Blutdruck $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ oder blutdrucksenkende Medikation Plasma Triglyceride $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($1,70 \text{ mmol/l}$) oder lipidsenkende Therapie Plasma HDL-Cholesterin $< 40 \text{ mg/dl}$ ($< 1,0 \text{ mmol/l}$) (M); $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,3 \text{ mmol/l}$) (F) oder lipidsenkende Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> BMI ≥ 85. Perzentile für Alter/Geschlecht (BMI z score $\geq 1 + 1$) oder Taillenumfang > 95. Perzentile oder ethnisch-angepasste Äquivalente Nüchternblutglukose $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($5,6 \text{ mmol/l}$) oder 2 h postprandiale Glukose $\geq 140 \text{ mg/dl}$ ($7,8 \text{ mmol/l}$) oder Glukose beliebig gemessen $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) oder $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7 \%$ (39 mmol/mol) oder Therapie eines Typ-2-Diabetes < 13 Jahre Blutdruck ≥ 95. Perzentile 5 oder $\geq 130/80 \text{ mmHg}$; ≥ 13 Jahre $\geq 130/85$ oder blutdrucksenkende Medikation Plasma Triglyceride Alter < 10 Jahre $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($1,15 \text{ mmol/l}$); Alter ≥ 10 Jahre $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($1,70 \text{ mmol/l}$) oder lipidsenkende Therapie Plasma HDL-Cholesterin $< 40 \text{ mg/dl}$ ($< 1,0 \text{ mmol/l}$) (M) oder lipidsenkende Therapie

► **Abb. 2** Liste kardiometabolischer Risikofaktoren von Erwachsenen und Kindern. BMI: Body-Mass-Index; HDL: High-Density Lipoprotein.



► **Abb. 3** Screening-Algorithmus. FIB-4: Fibrose-4-Index. Daten nach [16, 19, 20].

► **Tab. 1** Diagnose der MASLD.

Methoden	Charakteristika	Vorteile	Nachteile
Leberbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> Fetttröpfchen in den Hepatozyten 	<ul style="list-style-type: none"> bislang Referenz für die Fettbestimmung Referenz für die Bestimmung der Entzündung und der Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> nicht zum Screening geeignet Stichprobenfehler Invasiv mit Komplikationsrisiko
Sonografie	<ul style="list-style-type: none"> Leber- und Nierenechogenität 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt <25 %
Fettleberindex (FLI)	<ul style="list-style-type: none"> BMI Taillenumfang Gamma-GT Nüchtern-Triglyzeride 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt <25 %
Fibroseindizes (nicht-kommerziell: MASLD-FS, FIB-4 Score; kommerziell: ELF, Fibro Test, Fibro Meter)	Formeln aus folgenden Parametern: <ul style="list-style-type: none"> Alter, BMI, Nüchternblutglukose, Diabetesdiagnose, GOT (AST), GPT (ALT), Gamma-GT (GGT), Thrombozyten, Albumin sowie zusätzlich spezifische Blutmarker 	<ul style="list-style-type: none"> breit verfügbar günstig 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Sensitivität und Spezifität bei Fettgehalt <25 %
Transiente Elastografie	<ul style="list-style-type: none"> Ausbreitung des Impulses eines Niederfrequenzschallkopfes zur Schätzung des Fettgehalts und des Grades der Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> nichtinvasiv bessere Vorhersagekraft als der Fettleberindex oder die Fibroseindizes 	<ul style="list-style-type: none"> verminderte Sensitivität und Spezifität bei Adipositas relativ teuer
Computertomografie	<ul style="list-style-type: none"> Hounsfield-Einheiten 	<ul style="list-style-type: none"> bessere Vorhersagekraft des Fettgehalts als der Fettleberindex oder die transiente Elastografie 	<ul style="list-style-type: none"> Strahlenbelastung der MR-Bildgebung unterlegen
MR-Bildgebung (MRI) und -Spektroskopie (MRS)	<ul style="list-style-type: none"> MR-basierte Messung des Dichtegrades der Protonen der Triglyzeride und des Wassers (MR-PDFF) ¹H-MRS 	<ul style="list-style-type: none"> sehr präzise zur Diagnose des Fettgehalts geringer Stichprobenfehler 	<ul style="list-style-type: none"> teuer
MR-Elastografie (MRE)	<ul style="list-style-type: none"> MR-basierte Bildgebung der Anregung des Gewebes durch niederfrequente Schallwellen 	<ul style="list-style-type: none"> gut geeignet zur nichtinvasiven Diagnose der Fibrose geringer Stichprobenfehler 	<ul style="list-style-type: none"> teuer eingeschränkte Verfügbarkeit

MASLD: metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung; BMI: Body-Mass-Index; GOT (AST): Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT (ALT): Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MR: Magnetresonanztomografie.

Fettgehalts der Leberbiopsie vorzuziehen. Zur Diagnose entzündlicher Veränderungen, also der MASH, ist die Leberbiopsie derzeit noch am besten geeignet. Die Leberbiopsie wird auch zur Diagnose der Leberfibrose favorisiert. Ultraschall- oder MR-basierte Techniken wie transiente Elastografie und MR-Elastografie (MRE) sind recht genaue, aber auch relativ teure, nichtinvasive Methoden zur Diagnose der Fibrose (► **Tab. 1**). Allerdings stehen auch Tests bzw. Scores zur Verfügung, die anhand anthropometrischer und laborchemischer Parameter eine Risikoeinschätzung von MASH und Fibrose ermöglichen. Jenseits von Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)/Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)) können auch spezielle Tests die Diagnose vor allem der Fibrose-Sta-

dien 3 und 4 (F3 und F4) ermöglichen [18, 19, 20, 21, 22, 23], wobei die Treffsicherheit besonders bei Typ-2-Diabetes geringer zu sein scheint [23].

Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen und kardiometabolische Erkrankungen bei der MASLD

Eine große Metaanalyse von 11 Studien zeigte, dass Menschen mit einer durch die Leberbiopsie nachgewiesenen MASLD mit Fibrose über einen Zeitraum von 2145,5 Personenjahren in 33 % eine Pro-

gression, in 43 % eine Stabilisation und in 22 % eine Regression der Fibrose erleben [24]. Interessanterweise zeigen aber genauso viele Menschen mit einfacher Steatose oder MASH (jeweils etwa 18 %) ohne Fibrose in der ersten Leberbiopsie eine Progression zur fortgeschrittenen Fibrose in der Folgebiopsie. Ebenso kann sich ein hepatozelluläres Karzinom bei MASLD direkt aus einer Steatose, ohne Durchlauf einer MASH, entwickeln [25].

Menschen mit einer MASLD haben ein 2- bis 6-fach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen [26]. Dabei ist dieses Risiko besonders hoch, wenn eine abdominelle Adipositas und vor allem eine Insulinresistenz vorliegt. Da mehr Menschen mit einer MASLD an Komplikationen des Diabetes, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, sterben [18], ist nicht nur die Diagnostik und Prävention von fortgeschrittenen Lebererkrankungen, sondern vor allem von allen diabetesbedingten Komplikationen von größter Bedeutung.

Neueste Erkenntnisse weisen allerdings auf eine Heterogenität der MASLD und ihrer klinischen Folgen hin [3]. Cluster-Analysen zur Untersuchung der Heterogenität der MASLD ergaben 6 Cluster, unter denen Cluster 2 und 5 gleich hohe Prävalenz von MASH und fortgeschrittener Fibrose ($F \geq 3$) aufwiesen [1]. Das kardiometabolische Cluster (Cluster 2) und das leberspezifische Cluster (Cluster 5) wiesen ein ähnlich hohes Risiko für chronische Lebererkrankungen auf, wie das Kontrollcluster, das die Cluster 1, 3, 4 und 6 umfasst. Der Cluster 5 war mit genetischen MASLD-Risikovarianten angereichert, die mit erhöhtem Risiko zum Fortschreiten der Lebererkrankung zu MASH, Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom verbunden sind, zeigte aber ein relativ geringes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Cluster 2 wies andererseits bei ähnlich hoher Inzidenz für chronische Lebererkrankungen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes auf. Ähnliche Ergebnisse ergab eine auf genetischer Information basierende Analyse [2]. Personen, die dem leberspezifischen oder diskordanten (d. h. hoher Leberfettgehalt, aber relativ niedrige zirkulierende Triglyceride) MASLD-Phänotyp zugeordnet wurden, zeigten eine aggressive Lebererkrankung, aber ein geringeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der systemische oder konkordante MASLD-Phänotyp wies aber bei ähnlich hohem Risiko für aggressive Lebererkrankungen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes auf. Bestätigung dieser Ergebnisse in anderen Studien würde eine hohe klinische Bedeutung haben, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Menschen mit MASLD besser zu stratifizieren [4].

Therapie der MASLD

An erster Stelle der Therapie der MASLD und der Prävention ihrer Progression steht die Lebensstilmodifikation im Sinne einer kalorienreduzierten ausgewogenen Ernährung und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität (► **Tab. 2**). Grundsätzlich ist die Effektivität der Lebensstilintervention vom Ausmaß der erzielten Reduktion des Körpergewichts abhängig. So bewirkt eine Gewichtsabnahme von etwa 5 % eine etwa 30%ige Abnahme des Leberfettgehalts. Um aber eine hepatische Inflammation und Fibrose positiv zu beeinflussen, ist wahrscheinlich eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 % notwendig. Hinsichtlich der Nähr-

► **Tab. 2** Effekte der Intervention auf MASLD und Diabetes.

Intervention	Effekte auf die Leber	Systemische Effekte
Lebensstil	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
bariatrische Chirurgie	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓ ↓ ↓
Pioglitazon	Steatose: ↓ ↓ ↓ Entzündung: ↓ ↓ Fibrose: ↓ oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ ↓ Gewicht: ↑
GLP-1-Analoga	Steatose: ↓ ↓ Entzündung: ↓ Fibrose: ↓ (semaglutide) oder =	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ ↓ Dyslipidämie: ↓ Gewicht: ↓
SGLT2-Inhibitoren	Steatose: ↓ Entzündung: ? Fibrose: ?	Blutglukose: ↓ ↓ Insulinresistenz: ↓ Dyslipidämie: = Gewicht: ↓

stoffzusammensetzung ist vor allem eine Verminderung von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten, insbesondere von fruktosehaltigen Produkten, und von gesättigten Fettsäuren effektiv zur Therapie der MASLD. Hinsichtlich der körperlichen Aktivität sollen Ausdauer- und Kraftsport gleichermaßen additiv zur Ernährungsmodifikation wirksam sein [18].

Bariatrische Chirurgie bei ausgeprägter Adipositas bzw. moderater Adipositas und Typ-2-Diabetes bewirkt parallel zur Gewichtsabnahme eine ausgeprägte Verminderung des Leberfettgehalts. In der BRAVES-Studie war die bariatrische Chirurgie effektiver als Lebensstilmodifikation zur Auflösung der MASH ohne gleichzeitige Verschlechterung der Fibrose [5]. In der SPLENDOR-Studie konnte bei Menschen mit MASH und Fettleibigkeit die bariatrische Chirurgie, im Vergleich zu einer nichtchirurgischen Behandlung, das Risiko für unerwünschte Leberschäden und schwere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich vermindern [27].

Falls ein Typ-2-Diabetes vorliegt, kann man gezielt Medikamente zur Therapie des Diabetes einsetzen, die auch Effektivität bei MASLD aufweisen. Diesbezüglich empfehlen die gemeinsamen Leitlinien der Fachgesellschaften European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und European Association for the Study of Obesity (EASO) sowie jene der American Association for the Study of Liver Diseases den Einsatz des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-gamma-Agonisten Pioglitazon, falls keine entsprechenden Kontraindikationen (Herzinsuffizienz, Anamnese für ein Harnblasenkarzinom, erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen) vorliegen. Daten von Studien mit relativ kleinen Fallzahlen geben Hinweise, dass Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA) wie Liraglutid und niedrig-dosiertes Semaglutid, sowie Sodium dependent glucose transporter 2-Inhibitoren (SGLT2i) wie

Empagliflozin und Dapagliflozin den Leberfettgehalt bei MASLD und Typ-2-Diabetes reduzieren können. Die kürzlich publizierte große Phase-3-Studie mit Gabe von Semaglutid in der Dosierung von 2,4 mg einmal wöchentlich ergab im Vergleich zu Placebo bei Menschen mit einer MASH und F2–3-Fibrose eine signifikante Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose und ebenso eine signifikante Rückbildung der Fibrose ohne eine Verschlechterung der MASH [28]. In einer Phase-2-Studie zeigte dieselbe Dosierung von Semaglutid bei Menschen mit MASH-assoziiierter F4-Fibrose (Leberzirrhose) im Vergleich zu Placebo keine Auflösung der MASH oder Verbesserung der Fibrose, war allerdings sicher in der Anwendung [29]. In einer Phase-2-Studie zeigte der GIP/GLP-1-Rezeptor-Coagonist Tirzepatid bei Erwachsenen mit MASH und F2- oder F3-Fibrose überlegene Effekte gegenüber Placebo hinsichtlich Remission der MASH und Verbesserung der Fibrose [30]. Eine weitere Phase-2-Studie zeigte vorteilhafte Effekte des GCR/GLP1-Coagonisten Survodutide auf die Verbesserung von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose bei Erwachsenen mit MASH und F2- oder F3-Fibrose [31].

Unter den leberspezifischen Therapiekonzepten ergab bisher eine Phase-3-Studie mit dem Leber-selektiven Schilddrüsenhormon-Rezeptor- β -Agonisten Resmetirom bei Menschen mit MASH und F1-F3-Fibrose eine Resolution der MASH und Verbesserung der Fibrose [32]. Aufgrund dieser Ergebnisse erhielt Resmetirom im März 2024 von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA eine beschleunigte Zulassung (accelerated approval) zur Behandlung der MASH mit moderater bis fortgeschrittener Fibrose [33]. Am 19. Juni 2025 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine positive Stellungnahme zur bedingten Zulassung von Resmetirom zur Behandlung von Erwachsenen mit MASH und moderater bis fortgeschrittener Fibrose abgegeben (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezdiftra>; zuletzt geprüft am 15.07.2025). Langzeitstudien zur Effizienz und Sicherheit fehlen allerdings, wobei im Besonderen auf mögliche Nebenwirkungen auf die Schilddrüsen- und Sexualhormonspiegel zu achten sein wird. Auch einige andere Behandlungsansätze zeigten positive Effekte in Placebo-kontrollierten Phase-2-Studien. Der „Pan“-PPAR (PPAR alpha, delta und gamma)-Agonist Lanifibrinor ergab bei Menschen mit MASH ohne Zirrhose eine deutliche Verbesserung der MASH und der Fibrose [34]. Auch das Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Analogon Pegzofermin bewirkte bei Menschen mit einer MASH und F2-F3-Fibrose eine Auflösung der MASH und eine Verbesserung der Fibrose [35].

Ausblick

Die zunehmende Prävalenz von MASLD bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas und Typ-2-Diabetes erfordert ein gezieltes Screening, d. h. Case finding, und eine sorgfältige Diagnose von Leberkrankheiten bei den Betroffenen. Eine frühzeitige Prävention bzw. Therapie von MASLD wird nicht nur die leberspezifischen, sondern vor allem auch die diabetesspezifischen Folgen und Komplikationen reduzieren können. Dazu bedarf es in Zukunft zum einen der Ausnutzung aller vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten im Besonderen zur Bestimmung des Fibrosierisikos, zum anderen aber auch der Weiterentwicklung von kostengünstigen

und nicht bzw. wenig invasiven Tests. Das erklärte Ziel dabei ist die Reduktion von Leberbiopsien zur Diagnose und vor allem zur Beurteilung des Verlaufs von MASLD und der Effektivität von Therapien. Gegenwärtig fehlen noch immer große Studien, die die Effektivität von neuen Monotherapien oder Kombinationstherapien vorhandener Pharmaka überzeugend nachgewiesen haben. Allerdings werden derzeit bereits unterschiedliche innovative Therapiekonzepte experimentell und klinisch geprüft, sodass in näherer Zukunft spezifische Therapieempfehlungen für die steigende Zahl von Menschen mit MASLD und Diabetes zu erwarten sein dürften.

Interessenkonflikt

N. Stefan hat an Scientific Advisory Boards von Allergan, Intercept Pharma, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, Gilead, Genkyotex, GSK, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi sowie an klinischen Studien von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, DSM Nutritional Products und Roche Diagnostics teilgenommen.

M. Roden erhielt Vortragshonorare oder war Mitglied in Beiräten für Astra-Zeneca, Echosens, Eli Lilly, Madrigal, Merck-MSD, Novo Nordisk, Synlab und Target RWE und führte Investigator-initiated Studies (IITs) mit Unterstützung von Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk und Sanofi für das Deutsche Diabetes Zentrum (DDZ) durch.

Literatur

- [1] Raverdy V, Tavaglione F, Chatelain E et al. Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med* 2024; 30: 3624–3633
- [2] Jamialahmadi O, De Vincentis A, Tavaglione F et al. Partitioned polygenic risk scores identify distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Med* 2024; 30: 3614–3623
- [3] Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13: 134–148
- [4] Stefan N, Targher G. Clusters of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease for precision medicine. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025; 22: 226–227
- [5] Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023; 401: 1786–1797
- [6] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77: 1335–1347
- [7] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling MASLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904
- [8] Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 284–296
- [9] Younossi ZM, Golabi P, Price JK et al. The Global Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 21
- [10] Njei B, Al-Ajlouni YA, Ugwednum D et al. Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2023; 9: 11
- [11] Eigentler T, Lomberg D, Machann J et al. Lipodystrophic Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Ann Intern Med* 2020; 172: 836–837

- [12] Abeysekera KWM, Valenti L, Younossi Z et al. Implementation of a liver health check in people with type 2 diabetes. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 83–91
- [13] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 684–694
- [14] Schön M, Prystupa K, Mori T et al. Analysis of type 2 diabetes heterogeneity with a tree-like representation: insights from the prospective German Diabetes Study and the LURIC cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 119–131
- [15] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78: 1966–1986
- [16] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1346–1421
- [17] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2024; 62: 1077–1087
- [18] European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity; Clinical Practice Guideline Panel. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia* 2024; 67: 2375–2392
- [19] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75: 659–689
- [20] Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM et al. Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2025; 48: 1–26
- [21] Tilg H, Moschen AR, Roden M. MASLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 32–42
- [22] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357
- [23] Brill F, McPhaul MJ, Caulfield MP et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, MASHTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2019; 67: 303–311
- [24] Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643–654.e1–9
- [25] Kim J, Seki E. Unveiling the cancer risk nexus of the steatotic liver. *Trends Endocrinol Metab* 2024; 25:
- [26] Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–1153
- [27] Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021; 326: 2031–2042
- [28] Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis.; ESSENCE Study Group. *N Engl J Med* 2025; 392: 2089–2099
- [29] Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ 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: 511–522
- [30] Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391: 299–310
- [31] Sanyal AJ, Pierre B, Fraessdorf M et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391: 311–319
- [32] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390: 497–509
- [33] FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. FDA 14.03.2024, abgerufen am 02.07.2024
- [34] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in MASH. *N Engl J Med* 2021; 385: 1547–1558
- [35] Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in MASH. *N Engl J Med* 2023; 389: 998–1008