

# Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH): Pathophysiologie und Ernährungsaspekte

Jörn M. Schattenberg, Mainz

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH; *non-alcoholic steatohepatitis*) zählt zum Erkrankungsspektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), die zu den häufigsten Lebererkrankungen weltweit zählt. Wesentliche Risikofaktoren von NAFLD und NASH sind eine durch Fehl- und Überernährung hervorgerufene Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz. Die vorliegende Online-Fortbildung fasst die Epidemiologie und Pathophysiologie zusammen und diskutiert die Bedeutung der Ernährung für den Verlauf und die Therapie der Erkrankung.

## Definition

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD; *non-alcoholic fatty liver disease*) zählt zu den häufigsten Lebererkrankungen weltweit. Das Erkrankungsspektrum reicht von der einfachen Leberverfettung (Steatosis hepatis) über die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH; *non-alcoholic steatohepatitis*) bis hin zur Fettleberzirrhose (♦ Abbildung 1) [1].

## Erscheinungsbild und Symptomatik

Ebenso wie die alkoholischen Formen kann auch die durch metabolische Risikofaktoren gekennzeichnete nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zur Leberzirrhose voranschreiten (♦ Abbildung 1). Zur Abgrenzung der NAFLD und NASH gegenüber der Alkoholischen Fettlebererkrankung (AFLD) und Alkoholischen Steatohepatitis (ASH) gilt, dass bei letzteren anamnestisch ein Konsum von mehr als 20 g Alkohol/Tag bei Frauen und mehr als 30 g/Alkohol pro Tag bei Männern fest-

zustellen ist (♦ Abbildung 1). Die Menge an konsumiertem Alkohol ist jedoch nicht immer einfach nachzuvollziehen und Mischformen einer durch metabolische Faktoren und einer durch zu hohen Alkoholkonsum verursachten Schädigung sind vermutlich häufig.

Histologisches Kennzeichen der NAFLD ist eine grobtropfige (makrovesikuläre) Einlagerung von Fetten in mehr als 5 % der Leberzellen. Der Übergang von der Leberverfettung zur NASH ist durch das Auftreten von Entzündung und Fibrose gekennzeichnet. Histologisch stellt sich letztere als degenerative Schädigung des Lebergewebes mit dem Nachweis von ballonierten Hepatozyten dar (♦ Abbildung 2).

Im zirrhotischen Endstadium verlieren die Patienten stark an Gewicht. Auch der Diabetes mellitus und die charakteristische Verfettung im histologischen Schnitt bilden sich zurück. Dies erschwert die korrekte Diagnose der Erkrankung. Deshalb wird angenommen, dass ein großer Teil der als kryptogen bezeichneten Zirrhosen auf eine NASH zurück-

zuführen sind. Aus diesem Grund sollte in der Patientenanamnese ein längerer Zeitraum erfasst werden.

## Prävalenz

Die verschiedenen Erscheinungsformen der NAFLD stellen sowohl in den USA als auch in Europa die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung dar.

In den USA hatten in einer populationsbasierten Analyse von Gesundheitsdaten (NHANES III) – erhoben zw. 1988 und 1994 an insgesamt 11 613 Teilnehmern – 2 185 (18,77 %) eine NAFLD und davon 307 eine NASH [2]. Der Anteil der Patienten, die eine Lebertransplantation aufgrund einer NASH erhielten, stieg in den USA im Vergleich zu anderen Ätiologien von Lebererkrankungen am stärksten an. Während 2001 nur 1,2 % aller Lebertransplantationen aufgrund einer NASH durchgeführt wurden, betrug der Anteil 2009 schon 9,7 % [3].

In Europa sind Schätzungen zufolge heute bis zu 30 % der Bevölkerung

## Glossar

**Aszites** = pathologische Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum

**ballonierte Hepatozyten** = histologische Beschreibung geschädigter, angeschwollener Leberzellen

**Fibrose** = narbige Faservermehrung

**kryptogen** = Erkrankung oder Erkrankungsfolge, deren Ursache nicht genau nachvollzogen werden kann

**Leberzirrhose** = narbiger Umbau des Lebergewebes als Endstadium von chronischen Lebererkrankungen

**Sensitivität** = Die Sensitivität eines diagnostischen Tests gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch den Test tatsächlich erkannt wird.

**Spezifität** = Die Spezifität eines Tests gibt an, welchen Prozentsatz der Gesunden er als gesund erkennt.

**viszerale Adipositas** = Adipositas mit Fettspeicherung im Bauchraum

von einer NAFLD betroffen. Aber auch in weniger stark industrialisierten Ländern ist ein Anstieg der Erkrankung zu verzeichnen. Diese Zunahme wird im Wesentlichen auf den Anstieg von metabolischen Risikofaktoren durch einen veränderten Lebensstil, die Alterung der Bevölkerung, aber auch eine erhöhte Wahrnehmung im klinischen Alltag zurückgeführt [4].

Zahlen zum relativen Anteil der fortgeschrittenen Stadien und insbesondere der NASH an der NAFLD sind schwer zu benennen, da eine Leberbiopsie erforderlich ist, um die Diagnose zu stellen. Es wird angenommen, dass zwischen 2 und 15 % der Patienten mit NAFLD eine NASH aufweisen; in Risikogruppen, d. h. bei vorliegenden metabolischen Erkrankungen, bis zu 75 %. Da die Inzidenz von Übergewicht und Adipositas auch in Deutschland weiterhin ansteigt, wird insgesamt mit einer weiteren Zunahme der NAFLD gerechnet.

## Entstehung, Ursachen

Die NAFLD ist eine multifaktorielle Erkrankung und weist eine starke Assoziation mit metabolischen Risikofaktoren, insbesondere viszeraler

Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz auf. Aus diesem Grund wird sie auch als „hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms“ bezeichnet [5].

Weiterhin tragen bis jetzt unzureichend definierte Umwelt-, Lebensstil- und Ernährungsfaktoren – insbesondere werden mit Fruchtzucker angereicherte Getränke diskutiert

(siehe unten) – sowie genetische und epigenetische Aspekte zur Entstehung und Progression bei. So sind ein höheres Alter, höherer BMI bzw. Bauchumfang und geringere physische Aktivität mit der NAFLD assoziiert. Eine erhöhte Energiezufuhr ist damit auch unabhängig von der Zusammensetzung der energieliefernden Nährstoffe mit der Entstehung der NAFLD assoziiert. Darüber hinaus wird eine unzureichende Zufuhr an Vitaminen als mit ursächlich für die Entstehung der NAFLD und der NASH diskutiert [6].

Genetisch besteht eine starke Assoziation der NASH mit einem Polymorphismus im *patatin-like phospholipase domain containing 3 Gen* (PNPLA3), das unabhängig von den klassischen Risikofaktoren BMI, Insulinresistenz und Dyslipidämie ein Prädiktor für die histologische Leberverfettung, Inflammation und Fibrose ist [7].

Abzugrenzen von der primären NAFLD sind sekundäre Ursachen der Fettleber, z. B. verursacht durch die Einnahme von Medikamenten oder chronische Virusinfektionen (♦ Abbildung 3).

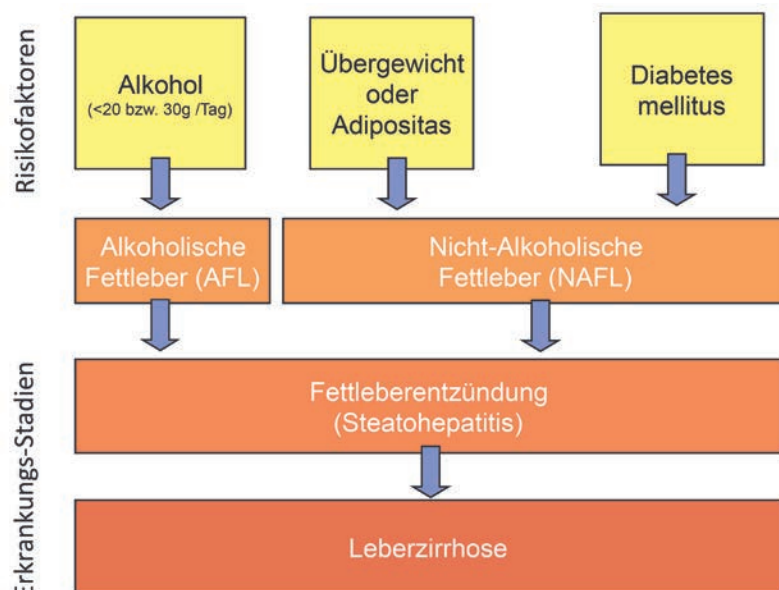


Abb. 1: Fettlebererkrankungen: Risikofaktoren und Erkrankungsstadien

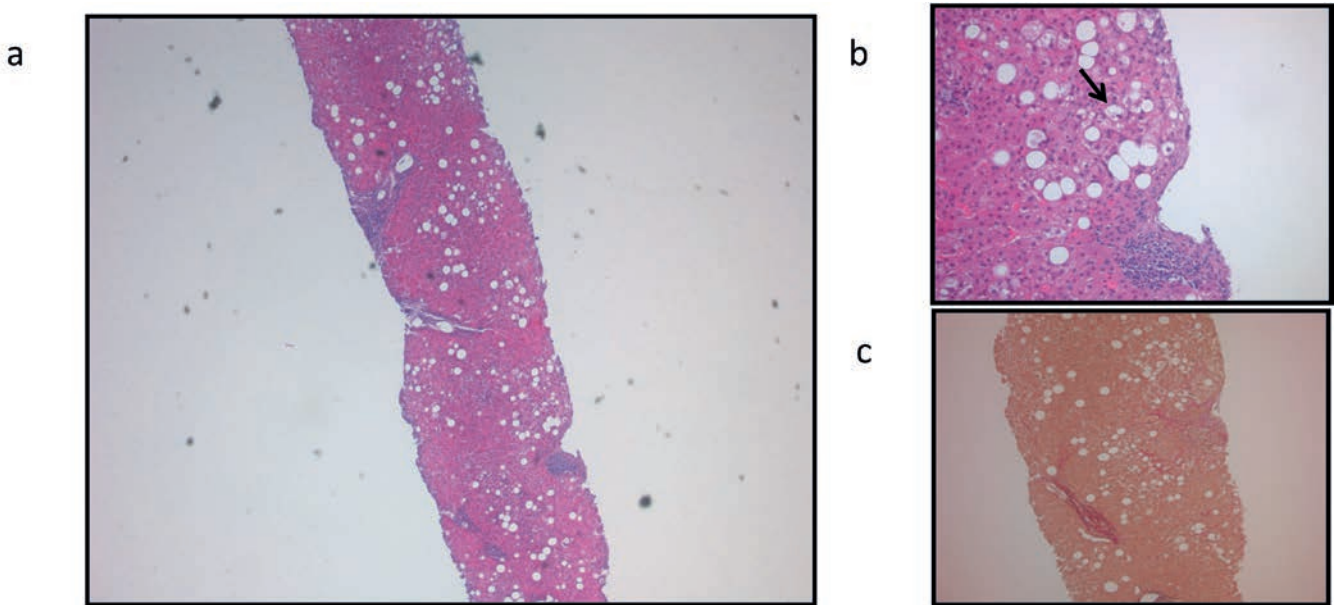


Abb. 2: Histologische Darstellung von (a–b) Lebergewebe mit makrovesikulärer Verfettung und ballonierten Hepatozyten in H&E Färbung (Pfeil markiert ballonierten Hepatozyten), (c) Faserfärbung im Lebergewebe (histologische Abbildungen Dr. A. Schad)

### Pathophysiologie und Verlauf

Die Pathophysiologie der NAFLD ist noch nicht hinreichend verstanden, insbesondere die Auslöser, die zum Fortschreiten der Erkrankung mit Entstehung einer NASH führen, sind noch nicht abschließend erforscht. Mit zunehmender Einlagerung von Lipiden im viszeralen Fettgewebe bei Übergewicht und Adipositas

kommt es auch zu einer verstärkten Freisetzung von Triglyzeriden. Diese werden in der Leber abgelagert und führen dort zu einer veränderten de-novo Lipogenese und einer gestörten  $\beta$ -Oxidation in den Leberzellen. In diesem Zusammenhang entstehen toxische Lipide und oxidativer Stress, welche schädigend auf Leberzellen wirken und zur „Anlockung“ von Entzündungszellen (Inflammation) führen. Dies verursacht in der

Folge den Zelltod von Leberzellen durch Apoptose und die Ablagerung von Fasergewebe (Fibrogenese), welches keine leberspezifischen Funktionen mehr erfüllt (♦ Abbildung 4, unten). Entzündliche Mediatoren, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen, sind Zytokine, z. B. Interleukin-6, Tumornekrosefaktor alpha (TNF) und *transforming growth factor beta*.

Während die Verfettung und Entzündungsreaktionen in der Leber durch therapeutische Gegenmaßnahmen reversibel sind, lässt sich die komplette, bindegewebige Umbildung der Leber nach Entstehung einer Zirrhose nicht mehr rückgängig machen. Das Lebergewebe ist dann in seiner Funktion beeinträchtigt.

Als prognostischer Faktor für den Erkrankungsverlauf von Patienten mit NAFLD kann die Menge an histologisch nachweisbarer Entzündung und Fibrose in der Leber herangezogen werden. Patienten, die in der Leberhistologie diese Veränderungen aufweisen, haben auch ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) als Komplikation der Erkrankung zu entwickeln. Die jährliche

Unterscheidung der primären und sekundären NAFLD	
Primäre NAFLD	Sekundäre NAFLD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergewicht (BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2</li> <li>• Hyperlipoproteinämie und/oder Hypertriglyzeridämie</li> <li>• Alkoholkonsum &lt; 20 g/d (♀), bzw. 30 g/d (♂)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangelernährung: Protein-Malnutrition, rascher Gewichtsverlust, gastrointestinale Bypass-Chirurgie</li> <li>• Medikamente: Glukokortikoide, Östrogene, Amiodaron, Methotrexat, Diltiazem, Valproat</li> <li>• metabolische Erkrankungen: Lipodystrophie; Weber-Christian Syndrom</li> <li>• andere Ursachen: HIV-Infektion, HCV-Infektion, andere Hepatotoxine</li> </ul>

Abb. 3: Unterscheidung der primären und sekundären NAFLD  
NAFLD = nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

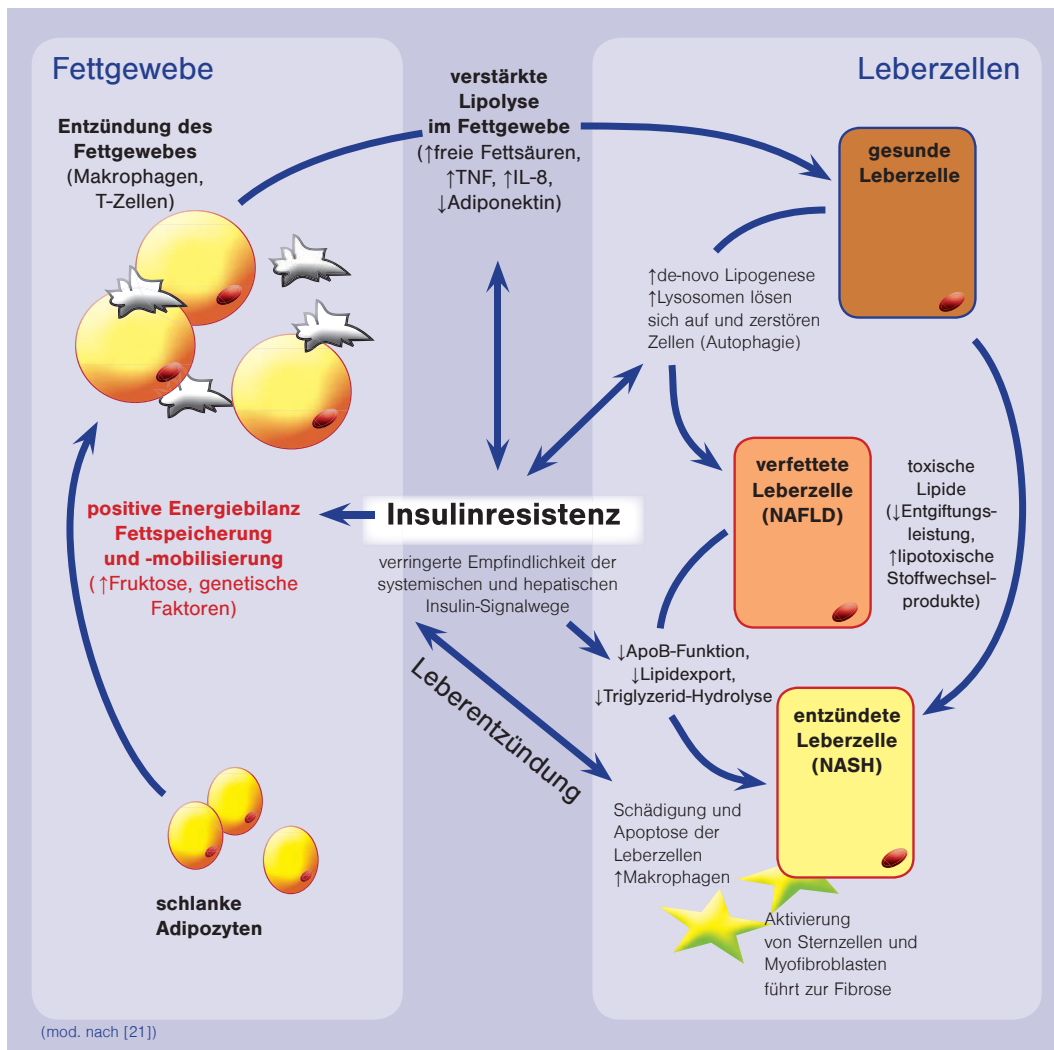
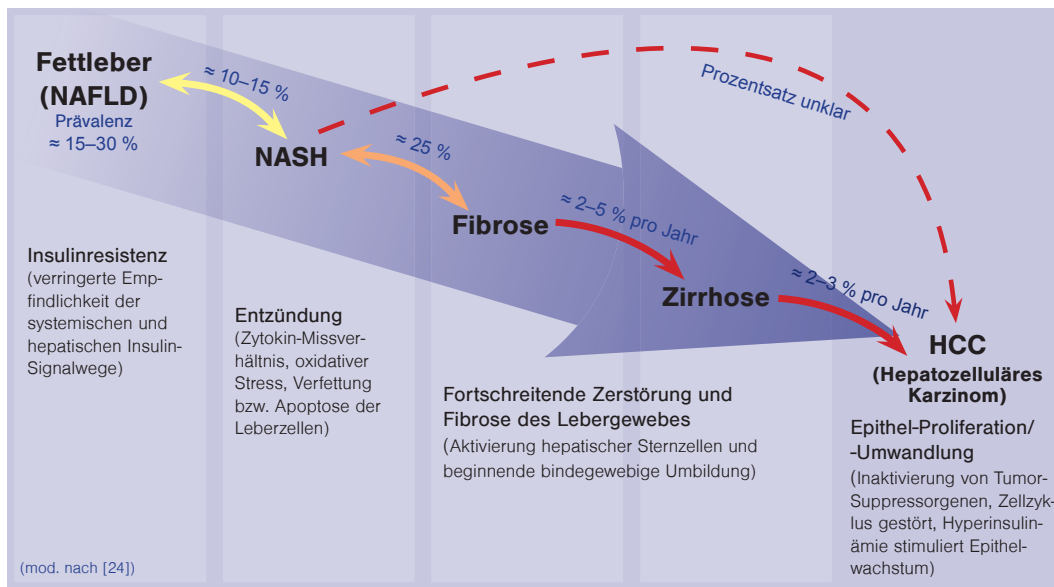


Abb. 4: NAFLD und NASH

Oben: Spektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD).

Unten: Pathophysiologie der NASH (vereinfacht). Die NASH ist eine systemische Erkrankung, bei deren Auftreten mehrere Faktoren zusammenwirken.

NAFLD = nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis



kumulative Inzidenz eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Zirrhose auf dem Boden einer NASH beträgt 2,6 %. Die Entstehung eines HCCs ist allerdings auch bei nicht-zirrhatischen Patienten mit NASH möglich und steht hier im Zusammenhang mit der „sterilen“ (nicht durch eine Infektion verursachten) Entzündungsreaktion in der Leber [8] (♦ Abbildung 4, oben). Patienten mit NASH weisen im Gegensatz zu Patienten mit „einfacher“ Fettleber insgesamt auch eine erhöhte Sterblichkeit als Folge von vermehrt auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen auf [9].

### Bedeutung der Ernährung

In mehreren Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit NASH eine über den Bedarf zur Erhaltung des Normalgewichts hinausgehende Energieaufnahme aufweisen [11]. Vorrangig findet sich hierbei häufig eine erhöhte Aufnahme von Kohlenhydraten in Form von Glukose, Fruktose und Saccharose im Vergleich zu Kontrollgruppen. Vor allem einem hohen Fruktosekonsum wird für die Entstehung der viszeralen Adipositas, Insulinresistenz und NASH eine zunehmende Bedeutung beigemessen [12]. Hierbei sind vor allem rasch resorbierbare Kohlenhydrate durch einen hohen Konsum von „Softdrinks“ ein wesentlicher Faktor, der auch schon bei Jugendlichen die Entstehung einer NASH begünstigt [13].

Einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung der NAFLD stellt die erhöhte Aufnahme von Fetten dar. Eine fettreiche Ernährung enthält in der Regel einen hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren, deren Konsum mit Insulinresistenz und vermehrtem oxidativen Stress in der Leber einhergeht und die Entstehung der NAFLD fördert [14]. Die Bedeutung der Zusammensetzung des Fettanteils in der Nahrung wurde auch in klinischen Studien untersucht. Durch die Supplementation von n3-Fettsäuren konnte bei Patienten mit NAFLD eine

Reduktion der Leberverfettung beobachtet werden [15].

Die Bedeutung der Proteinzufuhr für die Entstehung der Fettleber ist nicht hinreichend verstanden. Sowohl eine deutlich erhöhte als auch eine erniedrigte Proteinaufnahme stellen ein Risiko für die Entwicklung einer Fettleber dar. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Fettleber in der Regel eine deutlich erhöhte Aufnahme von tierischen Proteinen im Vergleich zu nicht erkrankten Menschen aufweisen [6].

Die Bedeutung von Vitamin- und Mineralstoffaufnahme bei der Entstehung der NAFLD ist ungewiss. Insgesamt weisen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen häufig einen Mangel an Vitaminen und Spurenelementen auf und in klinischen Kohorten konnte ein erniedrigter Spiegel von Vitamin D bei der NAFLD beobachtet werden [16]. Eine kausale Beteiligung von Vitamin D ist allerdings nicht belegt.

### Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 und dem Erkrankungsspektrum der NAFLD ist wechselseitig. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass bis zu 74 % der Patienten mit Diabetes Typ 2 eine Fettleber aufweisen und bis zu 40 % der Patienten mit Adipositas und Diabetes Typ 2 an dem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium NASH leiden [17]. Deshalb wird Insulinresistenz als bedeutsamster Risikofaktor für die Entwicklung einer Fettleber betrachtet.

Auch in Bezug auf den Erkrankungsverlauf hat der Diabetes Typ 2 einen starken Einfluss. Das Risiko, dass eine bestehende NAFLD zur NASH fortschreitet, sowie die Mortalität werden durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht. Maßgeblich für diesen Zusammenhang sind die gemeinsamen Risikofaktoren, die oft als metabolisches Syndrom zusammengefasst werden. Unabhängig vom Alter kommt es

auch bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas zu einer Insulinresistenz, das Risiko einer Fettleber ist in dieser Gruppe stark erhöht.

Auch umgekehrt zeigen Patienten mit Fettleber ein stark erhöhtes Risiko, an einem Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Pathophysiologisch wird der Zusammenhang von Insulinsensitivität und NAFLD auf eine verstärkte Mobilisation von Fetten und eine Entzündungsreaktion des Fettgewebes zurückgeführt. Dabei kommt es neben einer reduzierten Sekretion des anti-inflammatorischen Adiponektin zur Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen, die die Insulinsensitivität in den Zielorganen Leber und Muskulatur negativ beeinflussen. Die Bedeutung dieser Zytokine konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, wo es durch die genetische oder medikamentöse Blockade von TNF zur Verbesserung der Insulinsensitivität in Adipozyten und Hepatozyten kommt [18].

### Klinik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik bei einer NAFLD ist unspezifisch. Es können Müdigkeit und rechtsseitige Oberbauchbeschwerden auftreten. Die meisten Patienten haben jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Beschwerden. Häufig liegen parallel weitere Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis vor, die das klinische Erscheinungsbild bestimmen.

### Blutwerte

Serologische Marker, die mit der Entzündungsaktivität oder dem Erkrankungsstadium korrelieren, haben keine hohe Sensitivität und normale Leberwerte schließen eine NAFLD nicht aus. Daher ist die Diagnose NAFLD wie auch der NASH anhand von Blutwerten nicht möglich. Dennoch sind die Leberwerte bei Patienten mit NAFLD häufig erhöht und werden als Marker zur Erkennung einer Lebererkrankung

eingesetzt. Zu den Markern zählen Alanin-Aminotransferase (ALT; ältere Bezeichnung: Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT]) und die Aspartat-Amino-Transferase (AST; älter: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT]).

Als nicht-invasiver Score kann der *NAFLD fibrosis score* (NFS) verwendet werden, der in einem Algorithmus Alter, BMI, Insulinsensitivität, Thrombozyten, Albumin und Transaminasen verrechnet, um eine fortgeschrittene Erkrankung auszuschließen [19]. Ein neuerer Biomarker ist *Caspasen-generierte Cytokeratin 18-Fragmente* (CK18). Er korreliert mit dem Ausmaß an zellulärer Schädigung durch Apoptose in der Leber und kann das fortgeschrittene Stadium NASH bei Patienten mit NAFLD erkennen. Allerdings kommen diese nicht-invasiven Scores und Marker bis jetzt nur in klinischen Studien zum Einsatz.

## Leberbiopsie

Der Goldstandard zur Diagnose der NAFLD ist die Leberbiopsie. Neben der Bestimmung des Erkrankungsstadiums können damit andere chronische Lebererkrankungen ausgeschlossen werden (♦ Abbildung 2). Die histologischen Veränderungen bei der NAFLD sind allerdings nicht gleichmäßig in der Leber verteilt und es kann sowohl zur Über- als auch Unterschätzung der Entzündung und des Grades der Fibrose kommen. Zur Vereinheitlichung der histologischen Veränderungen wurden zwei Scores entwickelt: Verfettung, Entzündung und hepatozelluläre Schädigung können durch den semi-quantitativen *NAFLD Activity Score* (NAS) bestimmt werden, um das Vorliegen einer Steatohepatitis zu erkennen. Mit dem *Steatosis, Activity and Fibrosis Score* (SAF) kann zusätzlich das Ausmaß der Leberfibrose als prognostisch wichtiger Faktor beurteilt werden.

## Ultraschall und Kernspintomografie

Die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Methode zur Detektion einer Leberverfettung ist der abdominelle Ultraschall. Mit einer Sensitivität von 60–94 % und einer Spezifität von 66–97 % stellt er eine nicht-invasive und breit verfügbare Untersuchung zur Erkennung der Leberverfettung dar. Allerdings ist die Sensitivität abhängig vom BMI und dem Grad der Verfettung und nimmt bei milden Leberverfettungsgraden deutlich ab.

Dagegen kann eine kernspintomografische Untersuchung bereits eine geringe Verfettung (> 5 %) mit einer Sensitivität von 85–100 % nachweisen. Neuere sonografische Techniken unterschiedlicher Hersteller können zusätzlich eingesetzt werden, um nicht-invasiv die Lebersteifigkeit zu bestimmen. Allerdings sind diese Verfahren bei Adipositas oder bei Vorliegen von Aszites in ihrer Aussagekraft reduziert [20].

## Therapie der NAFLD/NASH

Eine Leber-spezifische medikamentöse Therapie steht heute noch nicht zur Verfügung. Deshalb werden zur Therapie der NAFLD primär eine Gewichtsreduktion durch Änderung des Lebensstils mit gesteigerter körperlicher Aktivität und Umstellung der Ernährung empfohlen [21]. Hierbei scheint eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % erforderlich zu sein, um die Leberverfettung positiv zu beeinflussen. Ein weiteres therapeutisches Ziel, dass durch den Gewichtsverlust erreicht werden soll, ist die Vermeidung anderer metabolisch bedingter Erkrankungen, z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da diese die Prognose der NAFLD wesentlich beeinflussen.

### Steigerung der körperlichen Aktivität

Ein wesentlicher Baustein in der Therapie sollte die Steigerung der körperlichen Aktivität sein. Durch

körperliche Aktivität kommt es schon kurzfristig zur Verbesserung der Insulinsensitivität mit Reduktion der inflammatorischen Zytokine und einer günstigen Veränderung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels [21]. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass schon eine körperliche Aktivität von 200 Minuten pro Woche in mäßiger Intensität über 48 Wochen zu einem Gewichtsverlust von 9 % und einer signifikanten Verbesserung der Leberverfettung und Entzündung führte [22]. Aber auch die kurzfristige Aktivität hat einen positiven Effekt: Patienten mit Fettleber wiesen bereits nach einem einwöchigen Training von 60 Minuten pro Tag eine signifikante Reduktion der Leberschädigung auf [23].

Allerdings gelingt es nur selten, durch eine allgemeine Empfehlung des behandelnden Arztes eine anhaltende Gewichtsreduktion oder Erhöhung der körperlichen Aktivität zu erzielen. Deshalb besteht ein hoher Bedarf für individuelle Betreuung und auch medikamentöse Therapien für die Patienten, die nicht durch Umstellung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten eine Gewichtsreduktion erzielen können [24].

## Ernährungstherapie

Eine „unausgewogene“, hyperkalorische Ernährungsweise mit hohem Anteil von Mono- und Disacchariden, aber auch mit zu hohem Fettanteil, ist der bedeutendste exogene Risikofaktor für die NAFLD und den Progress zur NASH.

Die Bedeutung einer veränderten Ernährungszusammensetzung in der Therapie der NASH wurde in einer randomisierten Studie an Patienten mit Insulinresistenz und Adipositas untersucht. In zwei Gruppen, die eine hypokalorische Diät erhielten, wurde zwischen **geringer Kohlenhydrataufnahme** (40–45 Energie%) und **moderater Kohlenhydrataufnahme** (60 Energie%) über insgesamt 16 Wochen unterschieden. In der Gruppe mit der geringeren Kohlenhydrataufnahme zeigten sich

eine signifikante Reduktion von erhöhten Leberwerten und eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Durch eine gleichartige Reduktion der Fettaufnahme waren diese Effekte nicht zu erzielen [25].

Eine Begrenzung der Gesamt-Kohlenhydrataufnahme auf ca. 50–55 % bei einer niedrigen Aufnahme einfacher Kohlenhydrate wie Fruktose und Glukose scheint daher sinnvoll zu sein. Da eine zu hohe Zufuhr von **Fetten** aber ebenfalls ein Risiko für die Entstehung der NAFLD ist, sollte bei positiver Energiebilanz eine Fettaufnahme von über 30 % der Energiezufuhr vermieden werden.

Die **Proteinzufuhr** sollte den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) entsprechen, da sowohl eine zu hohe als auch eine zu niedrige Proteinaufnahme die Erkrankung begünstigt. Hier gilt unter Berücksichtigung individueller Faktoren eine Proteinzufuhr von 0,8–1 g/kg Körpergewicht und Tag als günstig.

Eine randomisierte Studie zum Einsatz von **Vitamin E** (800 IU Tocopherol/Tag) ergab bei nicht-diabetischen Patienten mit NASH eine Verbesserung der Leberwerte in 48 % der Fälle, wohingegen unter Placebo nur in 18 % eine Verbesserung eintrat [26]. Die US-amerikanische Lebergesellschaft nahm dies zum Anlass, eine Vitamin-E-Substitution in ihre Empfehlungen aufzunehmen. Da nur ein Teil der Patienten auf diese Therapie anspricht und die Nebenwirkungen der langfristigen Vitamin-E-Substitution unklar sind, hat eine europäische Konsensus-Konferenz diese Empfehlung nicht uneingeschränkt übernommen [27].

Die Bedeutung von „sozialem“ **Alkoholkonsum** auf den Verlauf der NAFLD ist nicht hinreichend untersucht und wird durchaus kontrovers diskutiert. Einerseits führt regelmäßiger Konsum von Alkohol bei Patienten mit metabolischem Syndrom durch toxische Effekte und durch eine positive Energiebilanz zu einer verstärkten Progression des Leberschadens. Andererseits zeigen

Berichte eine protektive Wirkung des Konsums „geringer“ Mengen Alkohols, die auf eine verbesserte Insulinsensitivität zurückgeführt wird. Deshalb kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine abschließende Empfehlung zur absoluten Alkoholkarenz gegeben werden. Es sollte individuell abgewogen werden, inwieweit der vollständige Verzicht auf Alkohol zum Verlust an Lebensqualität auf der einen Seite bzw. zum Fortschreiten der NAFLD auf der anderen Seite beiträgt.

Ein protektiver Faktor bei der Entstehung der NASH ist der Konsum von **koffeinhaltigem Filterkaffee** – dessen protektiver Effekt auf die Leberentzündung und Fibroseentstehung in mehreren Studien gezeigt werden konnte. In einer Kohorten-Analyse zeigte sich, dass zwei bis drei Tassen Filterkaffee – entsprechend einem Koffeinkonsum von ca. 300 mg pro Tag – das Risiko für die Entstehung einer Fettleber senken [28].

Zusammenfassend betrachtet ist die genaue Bedeutung der Makro- und Mikronährstoffe in der Ernährung für den Verlauf der NAFLD und NASH noch nicht hinreichend verstanden. Als sicher kann angesehen werden, dass eine zu hohe Energiezufuhr durch die Begünstigung von metabolischen Risikofaktoren auch die Entstehung der NAFLD fördert. Für Patienten mit NASH gelten deshalb die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für eine vollwertige Ernährung, für übergewichtige Patienten steht eine Gewichtsreduktion im Zentrum der Ernährungstherapie.

### Medikamentöse Optionen

An medikamentösen Therapieansätzen wurden aufgrund der Bedeutung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Pathophysiologie der NAFLD in vielen Studien orale Antidiabetika eingesetzt. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich durch den PPARgamma-Agonist Pioglitazon – der allerdings mittlerweile aufgrund des Nebenwirkungsprofils in der Anwendung

deutlich eingeschränkt ist – eine Verbesserung der Leberverfettung und der Entzündung unter Therapie [29]. Nach Absetzen des Therapeutikums gingen diese protektive Effekte jedoch wieder verloren.

Als neue Therapeutika sind Agonisten von nukleären Hormonrezeptoren zu nennen. In einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie zeigte eine sechswöchige Therapie mit dem Farnesoid-X-Rezeptor(FXR)-Agonist Obeticholsäure (OCA) einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität und eine Verbesserung des Fettstoffwechsels bei Patienten mit NASH [30].

Auch die Modulation der Mikrobiota im Darm durch Pro- oder Präbiotika könnte durch günstige Effekte auf Entzündungsvorgänge in der Leber zukünftig eine therapeutische Option darstellen [31].

### Fazit für die Praxis

- Die NAFLD ist die häufigste Lebererkrankung weltweit, mit der höchsten Prävalenz bei Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2.
- Die Art und Zusammensetzung der Ernährung ist – neben genetischen Faktoren – der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung der NAFLD und NASH.
- Patienten mit Fettleber leiden häufig an einer reduzierten Insulinsensitivität oder bereits einem Diabetes mellitus und sollten daraufhin untersucht werden.
- Patienten mit NASH sollten auf das Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen untersucht werden.
- Die Therapie der NAFLD besteht aus der Modifikation der metabolischen Risikofaktoren durch vermehrte körperliche Aktivität, eine gesundheitsfördernde Ernährungsweise und eine negative Energiebilanz zur Reduktion des Körpergewichts. Leberspezifische Therapeutika befinden sich derzeit in der Erprobung im Rahmen von klinischen Studien.

Priv. Doz. Dr. med. Jörn M. Schattenberg  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik und  
Zirrhose Zentrum Mainz (CCM)  
Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg  
Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
E-Mail: joern.schattenberg@unimedizin-mainz.de

#### Interessenkonflikt:

Im Zusammenhang mit Forschungsarbeiten zur NASH bezieht der Autor Beraterhonorare der Morphosys AG und erhält Forschungsunterstützung durch die Yakult GmbH Deutschland.

#### Literatur

1. Dietrich P, Hellerbrand C (2014) Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 28: 637–653
2. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F et al. (2012) Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 91: 319–327
3. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA et al. (2011) Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 141: 1249–1253
4. Weiss J, Rau M, Geier A (2014) Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111: 447–452
5. Lade A, Noon LA, Friedman SL (2014) Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol* 26: 100–107
6. Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K et al. (2013) Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients* 5: 4093–4114
7. Sookoian S, Pirola CJ (2011) Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 53: 1883–1894
8. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. (2010) The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51: 1972–1978
9. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. (2006) Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44: 865–873
10. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis & clinical management. *J Hepatol* DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034. [Epub ahead of print]
11. Sathiaraj E, Chutke M, Reddy MY et al. (2011) A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr* 65: 533–537
12. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. (2009) Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119: 1322–1334
13. Abdelmalek MF, Lazo M, Horská A et al. (2012) Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 56: 952–960
14. Videla LA, Rodrigo R, Araya J et al. (2006) Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 12: 555–558
15. Capanni M, Calella F, Biagini MR et al. (2006) Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1143–1151
16. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. (2007) Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17: 517–524
17. Smith BW, Adams LA (2011) Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 48: 97–113
18. Tilg H, Kaser A (2011) Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 121: 2126–2132
19. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. (2007) The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45: 846–854
20. Castera L, Vilgrain V, Angulo P (2013) Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 666–675
21. Schattenberg JM, Schuppan D (2011) Non-alcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic. *Curr Opin Lipidol* 22: 479–488
22. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. (2010) Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51: 121–129
23. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP et al. (2012) Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* (1985) 113: 1–6
24. Schuppan D, Schattenberg JM (2013) Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol* 28 Suppl 1: 68–76
25. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C et al. (2007) Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care* 30: 1075–1080
26. Hoofnagle JH, van Natta ML, Kleiner DE et al. (2013) Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 38: 134–143
27. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. (2010) A position statement on NAFLD/ NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53: 372–384
28. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD et al. (2012) Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 55: 429–436
29. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. (2006) A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297–2307
30. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ et al. (2013) Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 145: 574–582
31. Ritze Y, Bardos G, Claus A et al. (2014) *Lactobacillus rhamnosus* GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One* 9: e80169



Anerkannte Fortbildung für die Zertifikate der DGE, des VDD, des VDOE und der Landesärztekammer (Hessen)

## Online-Fortbildung 10 Fragen

Weitere Informationen zur Online-Fortbildung finden Sie unter [www.ernaehrungs-umschau.de](http://www.ernaehrungs-umschau.de)

**Bei allen Fragen ist jeweils nur eine Antwort richtig:**

### 1. In welcher Reihenfolge folgen die Lebererkrankungen aufeinander:

- A NAFLD, NASH, Fettleberzirrhose
- B NASH, ASH, NAFLD
- C Fettleberzirrhose, AFLD
- D AFLD, Fettleberzirrhose, NASH

### 2. Wie wird eine nicht-alkoholische von einer alkoholischen Fettlebererkrankung unterschieden?

- A Eine alkoholisch bedingte Erkrankung liegt vor, wenn ALT erhöht ist, nicht aber AST.
- B Eine alkoholisch bedingte Erkrankung liegt bei einem Konsum von mehr als 20 g Alkohol/Tag bei Frauen bzw. mehr als 30 g bei Männern vor.
- C Eine alkoholisch bedingte Erkrankung kann ausgeschlossen werden, wenn sich ballonierte Hepatozyten in der Leber befinden.
- D Eine alkoholisch bedingte Lebererkrankung kann erst bei Vorliegen einer Leberzirrhose histologisch von einer nicht-alkoholisch bedingten unterschieden werden.

### 3. Wieviel Prozent der Bevölkerung in Europa sind Schätzungen nach von einer NAFLD betroffen?

- A bis zu 5 %
- B bis zu 15 %
- C bis zu 30 %
- D bis zu 40 %

### 4. Die NAFLD wird auch als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms bezeichnet. Warum?

- A Weil durch die fortschreitende Leberschädigung Übergewicht und Dyslipidämie verursacht werden.
- B Weil die NAFLD eng assoziiert mit Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz auftritt.
- C Weil Herz-Kreislauf-Erkrankungen stets auch die Leber schädigen.
- D Diese Bezeichnung trifft eigentlich nicht zu. Sie ist historisch bedingt, weil man früher davon ausging, dass NAFLD ein Teil des metabolischen Syndroms sei.

### 5. Welche der folgenden Erkrankungen/Medikamente können eine sekundäre Fettlebererkrankung verursachen?

1. HIV-Infektion
2. Die medikamentösen Wirkstoffe Glukokortikoide, Östrogene, Methotrexat, Valproat u. a.
3. Die medikamentösen Wirkstoffe Amiodaron, Diltiazem, Bisacodyl u. a.
4. Mangelernährung, z. B. Protein-Malnutrition

- A Nur Antwort 2 ist richtig.
- B Nur die Antworten 1 und 4 sind richtig.
- C Nur die Antworten 1, 2 und 4 sind richtig.
- D Alle Antworten sind richtig.

### 6. Was unterscheidet die NASH von der NAFLD?

- A Eine NASH liegt vor, wenn bereits über 60 % des Lebergewebes zerstört sind.
- B Die NASH wird durch zu hohen Alkoholkonsum verursacht, die NAFLD durch ein erhöhtes Körpergewicht verbunden mit metabolischen Risikofaktoren.
- C Die NASH ist die Vorstufe der NAFLD – die Leberwerte sind bei NASH noch nicht erhöht.
- D Bei der NASH kommen zur Verfettung der Leber Entzündung und Fibrose hinzu.

### 7. Welche Ernährungsfaktoren begünstigen eine NAFLD/NASH?

1. Hohe Aufnahme v. a. einfacher Kohlenhydrate (z. B. Fruktose)
2. Hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren

3. Niedrige Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen
4. Hohe Fettzufuhr

- A Nur die Antworten 1 und 2 sind richtig.
- B Nur die Antworten 2 und 3 sind richtig.
- C Nur die Antworten 2, 3 und 4 sind richtig.
- D Alle Antworten sind richtig.

### 8. Der Goldstandard für die Diagnose einer NAFLD ist:

- A die Leberbiopsie
- B der Nachweis einer erhöhten Alanin-Amino-Transaminase (ALT) im Serum
- C der Biomarker Caspase-generierte Cytokeratin 18-Fragmente (CK18)
- D der abdominelle Ultraschall

### 9. Die wichtigsten Therapiemaßnahmen bei NAFLD und NASH sind:

- A Einnahme des PPARgamma-Agonisten Pioglitazon und orale Antidiabetika + Ernährungsumstellung
- B Ernährungstherapie inkl. Gewichtsreduktion (bei Übergewicht) und Steigerung der körperlichen Aktivität
- C Ernährungstherapie in Form einer definierten Leberschonkost
- D Abdominelle Infrarotbestrahlung in Kombination mit der Gabe von Aspartat-Amino-Transferase (AST)

### 10. Welche der folgenden Maßnahmen gehört NICHT in die Ernährungstherapie bei NAFLD/NASH?

- A Begrenzung der Proteinaufnahme auf weniger als 0,8 g/kg Körpergewicht
- B Reduktion einer (zu hohen) Aufnahme von v. a. einfachen Kohlenhydraten
- C ein Fettanteil in der Nahrung von bis zu höchstens 30 % der Energie
- D Begrenzung des Alkoholkonsums