

Auch ohne Alkohol und bei Normalgewichtigen

Fettleber – Gewichtsreduktion, mediterrane Diät und Sport

Immer mehr Menschen leiden an einer Fettleber aufgrund einer metabolischen Dysfunktion. Dies ist inzwischen der häufigste Grund für eine Lebertransplantation. Prof. Dr. Mathias Plauth, Gastroenterologe und Ernährungsmediziner am Städtischen Klinikum Dessau (D) und Hauptautor der neuen Ernährungsrichtlinien bei Leberkrankheiten der DGEM, zeigte auf, mit welchen ernährungstherapeutischen Massnahmen sich das Fortschreiten der Lebererkrankung und die Häufigkeit von Komplikationen reduzieren lassen. Er präsentierte wissenschaftliche Daten, die darlegen, welche Rolle dabei die Reduktion des Körpergewichts, die Art der Ernährung und die körperliche Aktivität spielen.

International wurde eine Nomenklatur erarbeitet, die unter dem Überbegriff «steatotische Lebererkrankung» die beiden häufigen Ursachen, die metabolische Dysfunktion und den Alkohol, abbildet. Auf diese neue Terminologie haben sich Fachgesellschaften weltweit geeinigt (1). Eine Übersicht findet sich in der *Tabelle*.

Alkoholbedingte Lebererkrankung

Die alkoholinduzierten Lebererkrankungen (ALD) haben einen unterschiedlichen Verlauf, auch in Abhängigkeit des Ernährungszustands der Betroffenen. So zeigen Patienten mit einer schweren Alkoholhepatitis und einer täglichen Energiezufuhr unter 21,5 kcal/kg KG eine doppelt so hohe Mortalität wie die Patienten, die über 21,5 kcal/kg KG zu sich nehmen (2).

Dass diesen Patienten mit einer Ernährungstherapie geholfen werden kann, zeigten die Veterans Administration Studien. Bei Patienten mit einer Alkoholhepatitis und schwerer Mangelernährung kann eine Ernährungstherapie die Sterblichkeit senken (3).

Bei Patienten mit ALD sollen eine Energiezufuhr von 30 kcal/kg KG pro Tag und eine Eiweisszufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG täglich angestrebt werden (4).

Alle Empfehlungen stammen aus den neuen Ernährungsrichtlinien in der Hepatologie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Bei allen besteht Konsens zu 100% (4).

Doch beim Beginn einer Ernährungstherapie muss man immer an das Risiko eines Refeeding-Syndroms denken. Vor der ersten Kohlenhydratgabe sollte unbedingt Vitamin B₁ substituiert werden (4).

Bei Patienten mit ALD sollte Vitamin B₁ umgehend substituiert werden. Die erste Gabe sollte spätestens vor Beginn der Ernährungstherapie erfolgen.

Weltweit auf dem Vormarsch: MASLD

Lebererkrankungen aufgrund metabolischer Dysfunktion (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease,

MASLD) sind nicht nur ein Problem der Industriestaaten, sondern eine globale Epidemie, besonders betroffen sind Regionen wie Westasien (arabische Länder), Indien und Südostasien. Global sind Patienten mit Typ-2-Diabetes zu 55% davon betroffen, dazu gerechnet werden Lebererkrankung mit Steatose mit und ohne Fibrose (5).

Diese hohe Prävalenz bedeutet, dass in Zukunft viel häufiger Folgekrankheiten wie dekompensierte Leberzirrhose und Leberzellkarzinom auftreten werden. Eine Publikation aus dem Jahr 2018 prognostizierte für den Zeitraum 2016 bis 2030 eine Verdoppelung der Inzidenz von Dekompensation der Leberfunktion, Zirrhose, Leberzellkrebs und leberbedingtem Tod (6).

Schon heute kann man feststellen, dass Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation immer häufiger eine Adipositas aufweisen, im französischen Transplantationsregister stieg der Anteil von 2007 bis 2017 von 20 auf 30%, auch der Anteil an schwerer Adipositas mit einem Body-Mass-Index > 35 kg/m² steigt stark (7).

Alkoholabstinenz

Patienten mit MASLD soll eine Alkoholabstinenz empfohlen werden, um das Risiko für hepatische und extrahepatische Morbidität und Mortalität zu senken.

Bei der Beratung der Patienten mit einer MASLD sollte man bezüglich des Alkoholkonsums eine klare Empfehlung geben. Auch wenn in gewissen Leitlinien steht, dass der Alkoholkonsum lediglich reduziert werden sollte, zeigt die Datenlage aber sehr klar, dass eine vollständige Alkoholabstinenz empfohlen werden sollte (4), da der Outcome dadurch stark verbessert werden kann.

Daten aus Finnland zeigten anhand klinischer und epidemiologischer Daten, dass sich Alkoholkonsum und Adipositas oder metabolisches Syndrom gegenseitig verstärken. Bei Menschen, die viel Alkohol trinken, ist das Risiko höher, einen schweren Leberschaden zu entwickeln, wenn sie gleichzeitig ein metabolisches Syndrom haben (8).

Tabelle:

Neue Nomenklatur der Steatosis der Leber

2024 einigte man sich auf eine neue Nomenklatur zu den verschiedenen Formen der Steatosis der Leber und damit verbundenen Zuständen (1).

Bisherige Definitionen		Neue Nomenklatur
Steatotic liver disease (SDL)		
Non-alcoholic fatty disease (NAFLD)	→	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)
Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	→	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)
	→	Metabolic dysfunction-associated alcoholic liver disease (MetALD)*
Alcoholic liver disease	→	Alcohol-associated (related) liver disease (ALD)
Alcoholic hepatitis	→	Alcohol-associated (related) hepatitis (AH)
Alcoholic cirrhosis	→	Alcohol-associated (related) cirrhosis (AC)
alcoholism	→	Alcohol use disorder (AUD)
alcoholic	→	Person with alcohol use disorder

*wöchentlicher Alkoholkonsum: ♀ 140–350 g / ♂ 210–420 g

Noch eindrücklicher wird der supra-additive Effekt von Alkohol bei Adipositas, wenn man die Wirkung von Alkohol bei Menschen mit unterschiedlicher Waist-to-Hip-Ratio untersucht: Bei höheren Werten ist das Risiko für einen Leberschaden schon bei einem täglichen Konsum von 10 g Alkohol genauso hoch wie bei einem Konsum von 40 g bei Menschen mit niedriger Waist-to-Hip-Ratio. Die Kombination von Adipositas und Alkohol ist also eine sehr gefährliche Konstellation (8).

Weitere Daten dieser finnischen Studie zeigen auch, dass es keine sichere Dosis Alkohol für leberkranke Menschen gibt. Bei 8345 Personen mit Lebersteatose zeigte der Alkoholkonsum einen dosisabhängigen Anstieg des Risikos für fortgeschrittene Lebererkrankungen und Leberzellkarzinom. Im Vergleich zur Alkoholabstinenz verdoppelte sich das Risiko beim Konsum von 10–20 g. Bei noch höherem Konsum stieg es dosisabhängig noch stärker an (9). Aufgrund dieser Daten wird in den Leitlinien klar eine Alkoholabstinenz empfohlen.

Zur Verbesserung von Steatose und biochemischem Profil (Transaminasen) sollen übergewichtige bzw. adipöse Patienten mit MASLD ihr Gewicht um 5–10% reduzieren. Zur Verbesserung der Fibrose, Rückbildung einer metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) sowie zur Senkung des hepatisch-portalvenösen Druckgradienten sollten Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erzielen.

Reduktion des Körpergewichts

Bei Patienten mit einer MASLD kann eine Reduktion des Körpergewichts das biochemische Profil verbessern, den Fettgehalt und den Fibrosegrad der Leber vermindern, den Überdruck im Pfortaderkreislauf senken und schliesslich auch die Prognose verbessern. Um aber eine Verbesserung der portalen Hypertension und des prognostisch ausschlaggebenden Fibrosegrads zu erreichen, braucht es eine Reduktion des Körpergewichts um mindestens 10%.

In einer Studie bei Menschen mit histologisch gesicherter Fettleberentzündung (MASH) wurden die Effekte einer Lebensstiländerung mittels einer hypokalorischen Ernährung und vermehrter körperlicher Aktivität (200 min/Woche) mit

einer Kontrollgruppe verglichen, die nur eine strukturierte Beratung bekam. Nach 48 Wochen betrug in der Interventionsgruppe der Gewichtsverlust durchschnittlich 9,3%, in der Kontrollgruppe 0,2%. Die aktive Gruppe zeigte auch eine stärkere Verbesserung der Leberhistologie. Bei Patienten, die das Studienziel einer Gewichtsabnahme von ≥ 7% erreichten, war die Verbesserung der Steatose und Entzündung signifikant stärker als bei denen, die das Reduktionsziel nicht erreichten; für eine Verbesserung des Fibrosegrads reichte die erzielte Gewichtsreduktion jedoch nicht (10).

Qualitative Unterschiede der Diät, körperliche Aktivität

Mit welcher Diätformel die Gewichtsreduktion erreicht wird, ist dabei nicht entscheidend. Eine Studie aus Berlin verglich die Wirkung von zwei verschiedenen 30%-Reduktionsdiäten, Low-Carb- oder Low-Fat-Diät. Es liess sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Fettgehalts der Leber feststellen (11).

Die mediterrane Ernährung, reich an ungesättigten Fetten und arm an Kohlenhydraten, hat auch einen besonderen Effekt auf die Mobilisierung ektooper Fettdepots in Leber, Pankreas und Herz. So verglich eine Studie verschiedene Ernährungsweisen in Bezug auf die Mobilisierung der Fettdepots in Organen. Während 18 Monaten erhielten 178 Erwachsene mit abdominaler Adipositas oder Dyslipidämie entweder eine isokalorische fettarme oder eine mediterrane Diät plus Walnüsse, also kohlenhydratarm, aber reich an ungesättigten Fettsäuren. Bei beiden Gruppen erhielt eine Hälfte der Probanden zusätzlich aerobes Training. Es zeigte sich, dass die mediterrane Diät bei der Mobilisierung spezifischer ektooper Fettdepots in Leber, Pankreas und Herz überlegen war. Das körperliche Training leistete einen zusätzlichen, unabhängigen Beitrag zur Fettmobilisierung (12).

Den Effekt einer mediterranen Ernährung kann man weiter steigern, wenn man die mediterrane Ernährung mit einer zusätzlichen «grünen» Komponente anreichert. Diese besteht aus grünem Tee und Mankai, einem Extrakt aus Wasserlinsen. Verglichen mit einer konventionellen mediterranen Reduk-

tionsdiät fand sich mit der «grünen mediterranen Diät» eine deutlich stärkere Fettmobilisation aus der Leber (13).

Normalgewichtigen Patienten mit MASLD kann eine Gewichtsreduktion um 3–5% und eine Erhöhung der körperlichen Aktivität zur Verbesserung der Steatose und des Muskelaufbaus empfohlen werden (4).

Patienten mit MASLD sollte auch bei Normalgewicht eine mediterrane Diät zur Verbesserung der hepatischen Steatose sowie der Insulinsensitivität empfohlen werden (4).

Auch allein eine gewichtsneutrale Sporttherapie ohne Reduktionsdiät hat bei einer Fettleberentzündung einen positiven Effekt. Von 24 adipösen Patienten mit bioptisch gesicherter MASH, die sich bisher nicht körperlich betätigt hatten, wurde die Hälfte einem zwölf Wochen dauernden, betreuten Training zugeführt. Bei der Sportgruppe war schon nach dieser relativ kurzen Zeit eine Senkung des Leberfettgehalts und des viszeralen Fetts nachzuweisen (14).

Normalgewichtige mit MASLD

Etwa 10–20% der Patienten mit Fettleber sind nicht adipös. Auch bei Nichtadipösen kann eine Lebensstiländerung mittels Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität einen positiven Effekt haben. Bei einer solchen Patientengruppe kam es bei allen Patienten zu einer vollständigen Normalisierung des zuvor erhöhten Fettgehalts der Leber nach einer 10%igen Gewichtsreduktion (15).

Alle Patienten mit MASLD sollten wöchentlich mindestens drei Stunden aerobes oder isometrisches Training von mittlerer Intensität praktizieren, um die Leberverfettung zu reduzieren und die Wirkung einer Gewichtsreduktion auf die Inflammation zu verstärken.

Ungesicherte Empfehlungen

Für eine Reihe von ausserhalb der Leitlinie propagierten Empfehlungen zur Ernährung bei Lebererkrankungen liegt keine ausreichende wissenschaftliche Datenlage vor. Deshalb wurden sie nicht in die Leitlinien aufgenommen. Für das sogenannte Leberfasten oder verschiedene Formen des intermittierenden Fastens konnte keine Überlegenheit gegenüber einer leitlinienkonformen hypokalorischen Ernährung nachgewiesen werden.

Auch wenn epidemiologischen Studien zeigen, dass ein erhöhter Kaffeekonsum mit einem niedrigeren Risiko einer MASLD assoziiert ist, konnte bisher keine Kausalität nachgewiesen werden, auch Interventionsstudien fehlen. Deshalb kann Kaffee zur Behandlung einer MASLD nicht empfohlen werden. Patienten, die gerne Kaffee trinken, können dies mit gutem Gewissen weiterhin tun.

Änderungen gegenüber früheren Leitlinien

Die Datenlage erforderte eine Änderung gegenüber früheren Leitlinienempfehlungen zum Vitamin E. Wohl gab es einige positive Studien zur Behandlung der MASH mit hochdosiertem Vitamin E, inzwischen mahnen aber neue Studien aufgrund eines erhöhten Krebsrisikos zur Vorsicht. Eine hochdosierte Vitamin-E-Gabe wird deshalb nicht mehr empfohlen.

Wann intensive Therapie?

Viele Studien zeigen den Nutzen der Gewichtsreduktion und einer verstärkten körperlichen Aktivität. Je grösser die Gewichtsreduktion (mindestens 10%), desto stärker der positive Einfluss auf die Entzündung und Fibrose (16,17). Das Problem ist, dass es in der Praxis nur etwa 10% der Patienten gelingt, eine solche Gewichtsreduktion durch Lebensstiländerung zu erreichen.

Falls mit konservativen Massnahmen mittels Veränderung des Lebensstils keine ausreichende Gewichtsreduktion erreicht wird, sollten auch chirurgische Massnahmen in Betracht gezogen werden, um die Steatohepatitis und die Fibrose zu verbessern.

Wenn für einen adipösen Patienten mit MASLD ohne Zirrhose nach erfolgloser Adipositas therapie eine metabolisch chirurgische Massnahme in Betracht kommt, soll diese zur Verbesserung von Komorbiditätsrisiko, Heilung der Steatohepatitis, Rückbildung der Fibrose und Verbesserung des Überlebens angeboten werden.

Mehrere Studien konnten den Nutzen der bariatrischen Chirurgie zur Verbesserung der metabolischen Situation zeigen. Eine neuere Studie verglich bei über 400 Patienten die Auswirkungen einer Veränderung des Lebensstils versus einer bariatrischen Chirurgie, entweder Roux-en-Y-Magenbypass oder Schlauchmagen. Die Verbesserung bezüglich Fettleberentzündung und Fibrose war nach einem Jahr bei beiden chirurgischen Verfahren deutlich stärker als bei der konservativen Therapie (18). Eine weitere Studie bestätigte positive Langzeitergebnisse. 1158 adipöse Patienten mit histologisch bestätigter NASH und einer Leberfibrose, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen hatten, wurden mit einer nichtchirurgischen Kontrollgruppe verglichen. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von sieben Jahren hatten die operierten Patienten seltener eine schwerwiegende Entwicklung der Leberkrankheit (Zirrhose, Karzinom, Transplantation, leberbedingte Mortalität) und seltener ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten (19).

Eine bariatrische Operation ist keine Erstlinientherapie, sondern sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn man mit konservativen Methoden nicht zu Ziel kommt, betonte Prof. Plauth.

Neben der metabolischen Chirurgie hat der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten in letzter Zeit grosses Interesse gefunden. Nach Publikation der aktuellen DGEM-Leitlinie wurden auf dem AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Liver Meeting im November 2024 erste Ergebnisse der geplanten Interim-Analyse der ESSENCE-Studie (NCT04822181) präsentiert. Nach 72 von geplanten 240 Wochen zeigte sich bei den ersten 800 Teilnehmern dieser Studie eine Überlegenheit von Semaglutid 2,4 mg s.c. einmal wöchentlich gegenüber Placebo im Erreichen von primären und sekundären Endpunkten. Den ersten primären Endpunkt, Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose, erreichten 62,9% in der Semaglutidgruppe und 34,1% in der Kontrollgruppe. Den zweiten primären Endpunkt, Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung der MASH, erreichten

Zusammenfassung

Prävention

- Refeeding-Syndrom vermeiden, insbesondere bei ALD, aber auch bei Übergewichtigen oder Adipösen
- Fettleber als Frühwarnsignal begreifen und nicht als «Kavaliersdelikt»
- MASLD und MASH sind Warnzeichen einer zukünftigen Herz-Kreislauf- und Krebserkrankung

Bei Übergewicht oder Adipositas

- Erfolgreiche Lebensstiländerung (kein Alkohol, Gewichtsreduktion, mehr Bewegung) heilt MASLD und MASH, ist aber schwer zu erreichen
- Multimodale und multidisziplinäre Behandlungskonzepte sind wirksam zum Erreichen dieser Ziele
- Metabolische Chirurgie erwägen bei Versagen konservativer Konzepte

Bei Normalgewicht

- Moderate Gewichtsreduktion, mediterrane Ernährung
- Sport 3 × 1 Stunde

37% unter Semaglutid und 22,5% unter Plazebo. Die Kombination von Rückbildung der MASH mit Verbesserung der Fibrose um mindestens ein Grad wurde bei 32,8% in der Semaglutidgruppe und bei 16,2% in der Kontrollgruppe beobachtet. Weitere Ergebnisse dieser Langzeitstudie werden mit Spannung erwartet. □

Barbara Elke

Quelle: Gemeinsame Jahrestagung DGEM, VDOe, BDEM, Onlineveranstaltungstag 22. Juni 2024; Prof. Dr. Mathias Plauth, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Städtisches Klinikum Dessau: «Fettleber – viel mehr als Alkohol»

Referenzen:

1. Rinella ME et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003
2. Moreno C et al.: Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology.* 2016;150(4):903-10.e8. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.038
3. Mendenhall CL et al.: A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology.* 1993;17(4):564-576. doi:10.1002/hep.1840170407
4. Plauth M et al.: S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Hepatologie, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed.* 2024;49:256-317.
5. Younossi ZM et al.: The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021
6. Estes C et al.: Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896-904. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036
7. Delacôte C et al.: Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: a prospective cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2022; 10(4): 396-408. doi:10.1002/ueg2.12226
8. Åberg F et al.: Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191-206. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.030
9. Åberg F et al.: Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology.* 2020;71(3):835-848. doi:10.1002/hep.30864
10. Promrat K et al.: Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(1):121-129. doi:10.1002/hep.23276
11. Haufe S et al.: Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011;53(5):1504-1514. doi:10.1002/hep.24242
12. Gepner Y et al.: Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;137(11):1143-1157. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030501
13. Yaskolka Meir A et al.: Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085-2095. doi:10.1136/gutjnl-2020-323106
14. Houghton D et al.: Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):96-102.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.07.031
15. Wong VW et al.: Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(6):1349-1356. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.011
16. Romero-Gómez M et al.: Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016
17. Vilar-Gomez E et al.: Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-e15. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
18. Verrastro O 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(10390):1786-1797. doi:10.1016/S0140-6736(23)00634-7
19. Aminian A et al.: Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA.* 2021;326(20):2031-2042. doi:10.1001/jama.2021.19569