

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

Der Einfluss einer ATI-freien Diät auf die hepatische Entzündung bei Patienten mit
nichtalkoholischer Fettlebererkrankung

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

vorgelegt von

Alexander Mang
aus Möhrendorf

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	I
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	II
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	III
<u>1 EINLEITUNG</u>	1
<u>2 LITERATURDISKUSSION</u>	3
2.1 NICHT ALKOHOLISCHE FETTLIBERERKRANKUNG	3
2.1.1 DEFINITION	3
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE	4
2.1.3 PATHOPHYSIOLOGIE	4
2.1.4 DIAGNOSTIK	6
2.1.5 THERAPIE	10
2.2 ATI- UND GLUTEN-ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN	13
<u>3 PATIENTEN UND METHODIK</u>	17
3.1 PATIENTEN	17
3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	18
3.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	18
3.2 STUDIENDESIGN	18
3.3 BEOBACHTUNGSSCHEMA	19
3.4 BEHANDLUNGSVISITEN (V1, V3, V5, V6)	19
3.5 TELEFONISCHE VISITEN (V2, V4)	20
3.6 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	20
3.7 BLUTENTNAHME UND LABORPARAMETER	20
3.8 BEURTEILUNG DER LEBERFIBROSE UND DER STEATOSIS HEPATIS	21
3.9 BEURTEILUNG DER LEBENSQUALITÄT	22
3.10 BEURTEILUNG DER KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT	22
3.11 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	23
3.12 STATISTIK UND AUSWERTUNG	23
<u>4 ERGEBNISSE</u>	25
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	25
4.2 ALLGEMEINE ANGABEN	25
4.3 LEBER-SPEZIFISCHE PARAMETER	26
4.4 KÖRPERLICHE AKTIVITÄT UND LEBENSQUALITÄT	27
4.5 LEBERWERTE	31
4.5.1 ALT/GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE (GPT)	31

4.5.2	AST/GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASE (GOT).....	32
4.6	KÖRPERLICHE AKTIVITÄT.....	34
4.7	LEBENSQUALITÄT	38
4.8	WEITERE ENDPUNKTE.....	40
4.9	SUBGRUPPENANALYSE.....	42
5	<u>DISKUSSION</u>	48
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	53
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	55
8	<u>LEBENS LAUF</u>	59

Abkürzungsverzeichnis

AFLD	<i>Alkoholische Fettlebererkrankung</i>	IPAQ	<i>international physical activity questionnaire</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>	IQR	<i>interquartile range</i>
AP	<i>alkalische Phosphatase</i>	KHK	<i>koronare Herzkrankheit</i>
APRI	<i>aspartate aminotransferase to platelet ratio index</i>	LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
APZ	<i>Antigen-präsentierende Zellen</i>	LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>	MAFLD	<i>metabolic associated fatty liver disease</i>
AST	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>	MET	<i>metabolic equivalent of task</i>
ATI	<i>Amylase-Trypsin-Inhibitoren</i>	MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
AUROC	<i>Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve</i>	MRE	<i>Magnetresonanz-Elastographie</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>	MRI-PDFF	<i>Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction</i>
CAP	<i>Controlled Attenuation Parameter</i>	MRS	<i>Magnetresonanztomographie</i>
CCL2	<i>CC-Chemokin-Ligand-2</i>	MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>	NAFL	<i>Nicht alkoholische Fettleber</i>
CK18	<i>Cytokeratin-18</i>	NAFLD	<i>Nicht alkoholische Fettlebererkrankung</i>
CLDQ	<i>chronic liver disease questionnaire</i>	NASH	<i>Nicht alkoholische Steatohepatitis</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>	NFS	<i>NAFLD-Fibrosis-Score</i>
DGE	<i>Deutsche Gesellschaft für Ernährung</i>	nsLTP	<i>nicht-spezifisches Lipidtransfer-Protein</i>
DHA	<i>Docosahexaensäure</i>	PNPLA3	<i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>	PPAR	<i>Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor</i>
EPA	<i>Eicosapentaensäure</i>	SCD	<i>skin-to-liver capsule distance</i>
FIB-4	<i>Fibrosis-4</i>	SGLT2	<i>sodium-glucose linked transporter 2</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptid 1</i>	TE	<i>Transiente Elastographie</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>	TG2	<i>tissue transglutaminase 2</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>	TH1	<i>Typ1-T-Helferzellen</i>
HCC	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>	TLR	<i>Toll-like Rezeptoren</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>	TNF	<i>Tumornekrosefaktor, Tumornekrosefaktor</i>
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>	UDCA	<i>Ursodesoxycholsäure</i>
HrQoL	<i>health-related quality of life</i>	VCTE	<i>vibration-controlled transient elastography</i>
IFN	<i>Interferon</i>	VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
IL	<i>Interleukin</i>	WS	<i>Weizensensitivität</i>
		γ-GT	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienverlaufsschema mit (V1) Baseline und Randomisation, (V3) Cross-over, (V5) End of treatment, (V2) und (V4) telefonische Visiten und (V6) End of follow-up	19
Abbildung 2: Transiente Elastographie und CAP-Messung	22
Abbildung 3: Flussdiagramm der randomisierten Studienteilnehmer	25
Abbildung 4: Veränderung der ALT unter ATI-freier Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben	31
Abbildung 5: Veränderung der ALT unter „gesunder“ Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben	32
Abbildung 6: Veränderung der AST unter ATI-freier Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben	33
Abbildung 7: Veränderung der AST unter „gesunder“ Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben	34
Abbildung 8: Veränderung der körperlichen Aktivität unter ATI-freier Diät unterteilt nach niedriger/mittlerer/hoher Aktivität (entspricht 0-599/600-3000/>3000 MET-Minuten pro Woche)	35
Abbildung 9: Veränderung der körperlichen Aktivität unter „gesunder Diät“ unterteilt nach niedriger/mittlerer/hoher Aktivität (entspricht 0-599/600-3000/>3000 MET-Minuten pro Woche)	35
Abbildung 10: Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes in Abhängigkeit der Veränderung der MET/Woche unter ATI-freier Diät	36
Abbildung 11: Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes in Abhängigkeit der Veränderung der MET/Woche unter „gesunder Diät“	37
Abbildung 12: Veränderung der Lebensqualität unter ATI-freier Diät	38
Abbildung 13: Veränderung der Lebensqualität unter „gesunder Diät“	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baselineparameter	27
Tabelle 2: Weitere Endpunkte	40
Tabelle 3: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes	42
Tabelle 4: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes unter ATI-freier Diät	43
Tabelle 5: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes unter gesunder Diät	43
Tabelle 6: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion	44
Tabelle 7: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion unter ATI-freier Diät	45
Tabelle 8: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion unter „gesunder Diät“	46
Tabelle 9: Subgruppenanalyse nach Vorliegen einer Normalisierung des ALT-Wertes	47

1 Einleitung

Die Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist durch das Vorliegen einer hepatischen Steatose bei gleichzeitig fehlenden Hinweisen einer sekundären Genese der Leberverfettung definiert. Der übermäßige Konsum von Alkohol, die Einnahme von leberschädigenden Medikamenten oder genetische Faktoren stellen häufige sekundäre Ursachen einer Lebersteatose dar (1). Während bei vielen Patienten die Erkrankung durch eine reine Leberverfettung auffällt, kann es durch das Zusammenspiel verschiedener leberschädigender Einflüsse zur Entstehung einer hepatischen Entzündungsreaktion und Fibrosierung des Lebergewebes kommen, die das Krankheitsbild der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) ausmachen (2). In jüngsten präklinischen, tierexperimentellen und klinischen Daten konnten Proteine aus Weizen und verwandten (glutenhaltigen) Getreiden und hier insbesondere Amylase-Trypsin Inhibitoren (ATI) als Trigger des angeborenen Immunsystems identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine Ernährung mit Weizen, kommerziellem Gluten (welches signifikante Mengen ATI enthält) oder mit reinen ATI (1g/kg Futter) gegenüber einer ATI-freien Ernährung zu einer Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) in den darmnahen mesenterialen Lymphknoten führt und hier eine Potenzierung der peripheren Immunantwort durch ATI-aktivierte APZ stattfindet. Nach Elimination der ATIs aus der Nahrung zeigte sich ein Rückgang der entzündlichen Aktivität bei NASH (3). Glutenhaltige Getreide und Nahrungsmittel (primär Weizen, Roggen und Gerste) werden nach aktuellem Stand der Wissenschaft mit der Zöliakie (Reaktion der Typ1-T-Helferzellen des Dünndarms auf bestimmte Glutenpeptide, mit nachfolgender Zerstörung der resorptiven Villi), der Weizenallergie (Reaktion vom Soforttyp auf diverse Proteine glutenhaltiger Getreide) und der Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität (Weizensensitivität, WS) in Verbindung gebracht. Der Einfluss einer gluten- und damit ATI-freien Diät auf die hepatische Entzündung im Menschen ist bisher noch nicht geklärt. In dieser Studie wurde die ATI-freie Diät bei insgesamt 47 Studienteilnehmern mit histologisch bestätigter Nicht alkoholischer Fettlebererkrankung durch eine gezielte Ernährungsintervention über sechs Wochen untersucht. Die Kontrollgruppe führte eine Diät nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) durch. Das primäre Ziel der Studie war es, den Einfluss einer weitgehend ATI-freien Diät auf die Reduktion von Parametern der hepatischen Entzündung zu evaluieren. Weiterhin wurde die Effektivität einer ATI-freien Diät auf Parameter der Lebensqualität, Entzündungsparameter, Surrogatparameter des metabolischen Syndroms und der Leberfibrose untersucht. Die Studie sah vier Visiten in der Leberambulanz und zwei telefonische Visiten vor. Hierbei wurden neben der körperlichen Untersuchung, eine Blutuntersuchung sowie Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und der körperlichen Aktivität eingesetzt. Mithilfe der transienten Elastographie (TE) und

Controlled Attenuation Parameter (CAP)-Messung wurde zudem der Einfluss der Ernährungsintervention auf die hepatische Fibrose und Steatose evaluiert.

2 Literaturdiskussion

2.1 Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

2.1.1 Definition

Die NAFLD beschreibt eine Krankheitsentität, bei der eine histologisch oder mittels Bildgebung nachgewiesene Steatosis hepatis vorliegt und gleichzeitig sekundäre Ursachen (z.B. Alkohol, Medikamente, Hepatitis C) einer Fettlebererkrankung fehlen (1). Die Steatosis hepatis muss dabei fünf Prozent der Hepatozyten betreffen. Das Krankheitsspektrum der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung umfasst die Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) und die NASH. Die NAFL zeichnet sich durch eine reine Steatose der Leber aus. Bei der NASH kommt zur Steatose eine Leberzellschädigung hinzu, die sich in Form einer Ballonierung der Leberzellen zeigt (1). Während eine reine Steatose keinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression gibt, erhöht sich mit Voranschreiten der Leberfibrose das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) (4). Wie die Bezeichnung NAFLD suggeriert, ist von der NAFLD die Alkoholische Fettlebererkrankung (AFLD) abzugrenzen. Als relevante Alkoholmenge wird ein täglicher Alkoholkonsum von 10g bei der Frau und 20g beim Mann angesehen (5). Andere Quellen gehen ab einer täglichen Menge von >20g bei der Frau und >30g beim Mann von einem relevanten Alkoholkonsum aus (6). Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass auch moderate Alkoholmengen (10-29,9g pro Tag beim Mann, 10-19,9g pro Tag bei der Frau) mit einem erhöhten Risiko der Entstehung und Progression einer NAFLD einhergehen (7). Um das individuelle Risiko für eine Lebererkrankung zu bestimmen, erscheint es notwendig, neben der konsumierten Alkoholmenge Faktoren wie Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes zu berücksichtigen (8). Neben dem Vorliegen von Risikofaktoren existieren auch genetische Einflussfaktoren (z.B. Träger der Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) Genvariante), die im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion das individuelle Risiko beeinflussen (9). Aus den genannten Gründen kam zuletzt der Vorschlag auf, die Nomenklatur zu präzisieren und in Zukunft von „metabolic associated fatty liver disease“ (MAFLD) zu sprechen (10).

2.1.2 Epidemiologie

Die NAFLD-Prävalenz wird in den meisten Quellen für die westliche Bevölkerung mit 20-30 Prozent und für die asiatische Bevölkerung mit ca. 15 Prozent angegeben. Die unterschiedlichen Schätzungen der Prävalenz kommen unter anderem durch Unterschiede in der Diagnostik zustande. In den meisten Studien erfolgt die Diagnosestellung mittels Ultraschalluntersuchung (11). Die NASH-Prävalenz wird weltweit auf zwei bis drei Prozent geschätzt. Aufgrund von besseren epidemiologischen Daten konnte in den letzten Jahren ein Zusammenhang zwischen ethnischer Herkunft und der NAFLD-Prävalenz gezeigt werden. Die höchsten Prävalenzen wurden in Südamerika (31%) und im mittleren Osten (32%) gefunden, wohingegen in Afrika (14%) eine niedrigere Prävalenz beobachtet wurde (12). Daten aus den USA belegen, dass auch innerhalb der US-amerikanischen Bevölkerung verschiedene ethnische Gruppen unterschiedliche NAFLD-Prävalenzen aufweisen. Eine besonders hohe NAFLD-Prävalenz konnte bei US-Amerikanern lateinamerikanischer Herkunft nachgewiesen werden, während sich bei US-Amerikanern afroamerikanischer Herkunft eine niedrigere Prävalenz zeigte. Neben Umweltfaktoren scheinen hier auch genetische Einflüsse eine Rolle zu spielen (12). Bezüglich der Geschlechterverteilung geht man mittlerweile davon aus, dass prämenopausale Frauen durch einen möglicherweise schützenden Östrogeneinfluss seltener betroffen sind. Nach der Menopause steigt die NAFLD-Prävalenz bei Frauen an und entspricht in etwa der bei Männern (13). Die Altersverteilung zeigt eine Zunahme der NAFLD-Prävalenz mit steigendem Alter, wobei Männer im Alter von 40 bis 65 Jahren eine besonders hohe Prävalenz aufweisen (11). Die pädiatrische NAFLD gewann in den letzten Jahren aufgrund der steigenden Zahl übergewichtiger Kinder ebenfalls an Bedeutung. Prospektive Studien zeigten, dass Übergewicht im Jugendalter mit erhöhtem Risiko für NAFLD, Leberzirrhose und Entstehung eines HCC einhergeht (14). In den letzten 20 Jahren stellte die NAFLD in Europa und in den USA die am stärksten ansteigende Indikation für eine Lebertransplantation dar. Mittlerweile ist sie die zweithäufigste Indikation für eine Lebertransplantation in den USA (15). Modellierungen der epidemiologischen Daten gehen davon aus, dass die NAFLD-Prävalenz bis 2030 global weiter ansteigen wird. Zusätzlich soll der Anteil der Patienten mit NASH aufgrund der steigenden Diabetes-Prävalenz zunehmen. Damit einhergehend soll auch die HCC-Prävalenz und die Nachfrage nach Spenderorganen wachsen. (16).

2.1.3 Pathophysiologie

Die Pathogenese der NAFLD wurde lange Zeit durch eine „two hit“-Hypothese erklärt. Nach der Entwicklung einer Lebersteatose als „first hit“ führt das Einwirken eines „second hit“ (z.B. oxidativer Stress oder mitochondriale Dysfunktion) zur Progression der reinen Steatose zur

NASH. In den letzten Jahren wurde jedoch offensichtlich, dass dieses Modell der Komplexität der NASH-Entwicklung nicht gerecht wird. Mittlerweile geht man davon aus, dass zum einen nicht immer eine Lebersteatose als „first hit“ vorausgehen muss und zudem das Zusammenwirken unterschiedlicher pathophysiologischer Faktoren zur Progression der NAFLD beiträgt (17).

Die Insulinresistenz wird als zentraler Faktor bei der NAFLD-Entstehung angesehen. Im Zustand der Insulinresistenz wird die antilipolytische Wirkung des Insulins abgeschwächt, so dass es zur vermehrten Lipolyse im Fettgewebe und Transport der freien Fettsäuren zur Leber kommt. Die in die Leber aufgenommenen Fettsäuren werden u.a. zur Triglyzerid-Synthese verwendet. Neben freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe tragen die De-novo-Lipogenese aus überschüssigen Kohlenhydraten und Nahrungsfette zur Triglyzerid-Synthese bei. Verschiedene Metabolite der freien Fettsäuren können eine hepatozelluläre Schädigung verursachen, die mit einer mitochondrialen Dysfunktion sowie einer Schädigung des Endoplasmatischen Retikulums einhergeht. In der Folge kommt es zu einer hepatozellulären Entzündungsreaktion, Apoptose und Fibrosierung des Lebergewebes. Alle diese Faktoren begünstigen eine Progression zur NASH (18).

Das intestinale Mikrobiom wurde als weiterer wichtiger Einflussfaktor für die NAFLD-Entwicklung identifiziert. Bestimmte Ernährungsformen wie sehr fettreiche oder stark Fructosehaltige Nahrung können zu einer Veränderung des intestinalen Mikrobioms führen. Das veränderte Mikrobiom kann im Zusammenspiel mit Nahrungsinhaltsstoffen die Darmwandpermeabilität erhöhen und so den Einstrom bakterieller Endotoxine (z.B. Lipopolysaccharide (LPS)) in die Blutbahn ermöglichen. Über den portalvenösen Kreislauf gelangen die bakteriellen Endotoxine in die Leber und können dort über Aktivierung von Toll-like Rezeptoren (TLR) 4/9 und vermehrte Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Expression die hepatische Entzündungsreaktion unterstützen (19).

Aufgrund der Tatsache, dass NAFLD auch bei normalgewichtigen Menschen beobachtet wird, wurde die Forschungsarbeit auch auf die pathophysiologischen Hintergründe der „lean NAFLD“ ausgerichtet. Genomweite Assoziationsstudien konnten einige Gene in Zusammenhang mit der Entstehung einer NAFLD bringen. Das PNPLA3-Gen kodiert für ein Enzym mit Triglyzerid-Hydrolase-Aktivität. Bestimmte genetische Polymorphismen wie die I148M-Variante führen zu einem Funktionsverlust des Allels und somit zur Akkumulation von Triglyzeriden in den Hepatozyten. Als weiteres mit NAFLD-assoziiertes Gen wurde TM6SF2 identifiziert. Dieses Gen kodiert für ein Protein, das an der Sezernierung von Very Low Density Lipoprotein (VLDL) beteiligt ist. Genetische Polymorphismen des TM6SF2-Gens können mit einer verminderten VLDL-Sekretion einhergehen und dadurch die NAFLD-Entstehung begünstigen (20).

Neben der Beteiligung am Fettstoffwechsel nimmt das Fettgewebe auch mit seiner endokrinen Funktion Einfluss auf die NAFLD-Entstehung. Bei übergewichtigen Menschen produziert das Fettgewebe vermehrt inflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-6 und TNF- α und unterstützt damit auch die hepatische Inflammation. Zudem produziert das Fettgewebe Leptin, das im Hypothalamus appetitstimulierende Neuropeptide reguliert. Diese appetitregulierende Wirkung ist bei adipösen Menschen durch eine Leptinresistenz vermindert. Die in der Folge sehr hohen Leptinspiegel führen über eine Aktivierung von hepatischen Sternzellen zu einer Zunahme der Leberfibrose. Adiponektin ist ein weiteres Hormon, das vom Fettgewebe produziert wird. Es verbessert die Wirkung von Insulin und wirkt dadurch der Insulinresistenz entgegen. Daneben wurden auch antiinflammatorische, antifibrotische und antioxidative Effekte nachgewiesen. Bei Patienten mit NAFLD kommt es im Verlauf zu einem Rückgang der Adiponektinspiegel um 20-40 Prozent (18, 21).

Zuletzt sei noch der Einfluss der Ernährung erwähnt. Die hyperkalorische Ernährung wird als zentraler Faktor in der NAFLD-Entstehung angesehen. Studien haben jedoch gezeigt, dass neben der reinen Kalorienmenge auch einzelne Mikro- und Makronährstoffe eine Rolle spielen. Kohlenhydrate tragen bei NAFLD-Patienten ca. 30 Prozent zur hepatischen Fettsäuresynthese bei. Vor allem Fructose, die als Bestandteil der Saccharose in zuckergesüßten Nahrungsmitteln enthalten ist, begünstigt eine hepatische Steatose. Fructose wird in der Leber insulinunabhängig verstoffwechselt und dient als Substrat für die De-novo-Lipogenese. Zudem unterstützt eine Fructose-reiche Ernährung die hepatische Inflammation und verursacht oxidativen Stress. Wie schon beschrieben nimmt das Nahrungsfett eine entscheidende Rolle bei der NAFLD-Entstehung ein, indem es direkt zur Synthese und Akkumulation von Triglyzeriden beiträgt. Ein übermäßiger Konsum gesättigter Fettsäuren scheint hierzu einen deutlichen Beitrag zu leisten. Mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden unterschiedliche Effekte auf die Lebergesundheit zugeschrieben. Während Metabolite der ω 6-Fettsäuren proinflammatorisch wirken, wurden für die ω 3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) positive Effekte auf die Leberinflammation und -steatose nachgewiesen. Auch der Mangel an einigen Mikronährstoffen wird mit der NAFLD in Verbindung gebracht. Besonders wichtig für die Lebergesundheit sind die fettlöslichen Vitamine D, E und A sowie Vitamin C. Hierbei ist Vitamin E hervorzuheben, das mit seinen antioxidativen Effekten der mitochondrialen Dysfunktion entgegenwirkt und aus diesem Grund NASH-Patienten als Nahrungsergänzungsmittel empfohlen wird (18, 22, 23).

2.1.4 Diagnostik

Eine NAFLD kann mit verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Methoden festgestellt werden. In der klinischen Praxis ist es initial schwierig, das Vorliegen einer NAFLD zu

vermuten, da die meisten Patienten keine Symptome aufweisen. Häufig führen ein Transaminasenanstieg und die klinischen Zeichen eines metabolischen Syndroms zum Verdacht und zur weiteren Abklärung einer NAFLD. Jedoch können zahlreiche Lebererkrankungen mit einer Erhöhung der Transaminasen einhergehen und einige NAFLD-Patienten weisen keinen der genannten metabolischen Risikofaktoren auf. Zudem können bei fast 80 Prozent der NAFLD-Patienten normwertige Transaminasen nachgewiesen werden. Den für die Diagnose erforderlichen Nachweis einer Lebersteatose erbringt meist eine Ultraschalluntersuchung. Die kostengünstige und breit verfügbare Sonographie ist das Mittel der Wahl zur Evaluation einer hepatischen Steatose. Die Sensitivität wird mit 60-94 Prozent und die Spezifität mit 66-97 Prozent für die Erkennung einer Lebersteatose angegeben. Jedoch ist die Genauigkeit der Untersuchung bei einer gering ausgeprägten Steatose eingeschränkt und zudem vom Untersucher abhängig (24). Während die reine Lebersteatose einen meist gutartigen Verlauf zeigt, steigt mit voranschreitender Leberfibrose die NAFLD-bezogene Morbidität und Mortalität. Die Leberbiopsie stellt den Goldstandard in der Abklärung der Leberfibrose dar. Die Invasivität der Untersuchung und die damit verbundenen Komplikationen schränken die breite klinische Anwendung ein. In den vergangenen Jahren wurden deshalb einige nicht-invasive Methoden zur NAFLD-Diagnostik entwickelt.

Die nicht-invasive Diagnostik der Lebersteatose kann mit verschiedenen Biomarkern und bildgebenden Verfahren erfolgen. Der Fatty Liver Index beinhaltet Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, sowie Triglyzeride und Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) im Serum. Die Genauigkeit in der Erkennung einer NAFLD wurde in mehreren Studien validiert. Aufgrund der mangelhaften Unterscheidung unterschiedlicher Steatosegrade konnte der Index keinen Einzug in die tägliche klinische Praxis finden. Neben dem Fatty Liver Index existieren zahlreiche weitere Scores zur Evaluation einer hepatischen Steatose. Neben Biomarkern werden verschiedene bildgebende Verfahren in der NAFLD-Diagnostik eingesetzt. Die Sonographie stellt, wie oben beschrieben, häufig die erste diagnostische Maßnahme dar. Im Ultraschallbild erscheint die Fettleber hyperechogen. Die diagnostische Genauigkeit wird durch eine Leberverfettung von weniger als 20 Prozent, ausgeprägte Leberfibrose oder Adipositas eingeschränkt. Zudem ist die Sonographie Untersucher-abhängig. Die vibrationskontrollierte transiente Elastographie (VCTE) stellt eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung einer Steatose dar. Bei dieser Ultraschall-basierten Technik wird durch einen Vibrationsimpuls eine Scherwelle erzeugt, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit und Intensität im Gewebe gemessen werden. Eine erhöhte Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen deutet auf eine durch Fibrosierung versteifte Leber hin, eine deutlich abgeschwächte Intensität der erzeugten Scherwellen würde für eine Leberverfettung sprechen. Metaanalysen ergaben eine Sensitivität von 0,78 und eine Spezifität von 0,79 für die Erkennung einer Lebersteatose im Vergleich zum Goldstandard der Leberbiopsie. Die diagnostische Genauigkeit wird durch

eine nur leicht ausgeprägte Steatose oder Adipositas eingeschränkt. Für die Anwendung bei adipösen Patienten wurde eine XL-Sonde entwickelt, die die fehlerhaften Messungen bei diesen Patienten reduzierte. Weiterhin stehen verschiedene Magnetresonanztomographie (MRT)-Verfahren zur Steatosebeurteilung zur Verfügung. Gängige Verfahren sind die Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF) und die Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Die MRI-PDFF gilt mit einer Sensitivität von 86 Prozent und einer Spezifität von 83 Prozent in der Unterscheidung von Steatosegrad 0 und 1 als die genaueste diagnostische Methode. Auch die MRS wird als ein sehr genaues Verfahren angesehen, das eine hohe Übereinstimmungen mit dem Befund der Leberbiopsie zeigt. Beide Verfahren werden aufgrund hoher Kosten, geringer Verfügbarkeit und langer Untersuchungsdauer klinisch nicht breit eingesetzt. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bildgebende Verfahren aufgrund ihrer höheren diagnostischen Genauigkeit bevorzugt zur Evaluation einer hepatischen Steatose eingesetzt werden. Die Sonographie und die Steatosebeurteilung mittels CAP eignen sich aufgrund der schnellen Durchführbarkeit und breiten Verfügbarkeit gut als Screeningverfahren. Eine genauere Beurteilung des Steatosegrades kann mithilfe des MRI-PDFF vorgenommen werden (25-28).

Der nicht-invasiven Diagnostik der NASH kommt aufgrund der vergleichsweise häufigen Krankheitsprogression eine besondere Bedeutung zu. Ähnlich wie bei der Diagnostik der Lebersteatose stehen verschiedene Biomarker zur Verfügung. Cytokeratin-18 (CK18) ist ein umfangreich untersuchter Biomarker in der NASH-Diagnostik. CK-18-Fragmente entstehen bei der hepatozellulären Apoptose und sind somit ein Marker für die Leberzellschädigung. Metaanalysen ergaben eine Sensitivität von 66-75 Prozent und eine Spezifität von 77-82 Prozent für die Diagnose einer NASH (29, 30). Aufgrund dieser relativ geringen diagnostischen Genauigkeit wird CK18 meist in Kombination mit anderen Parametern eingesetzt. Weitere Marker der Leberentzündung sind die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8, CXCL10 und TNF- α . Auch diese Biomarker werden wegen ihrer bei alleiniger Anwendung beschränkten diagnostischen Genauigkeit mit anderen Parametern kombiniert. Ein weit verbreitetes Biomarker-Panel ist der NASH-Test, der die Parameter Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Triglyzeride, Cholesterin, Alpha2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, γ -GT, Transaminasen und Bilirubin umfasst. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer NASH werden mit 33 und 94 Prozent angegeben, für den positiven und negativen prädiktiven Wert werden 66 und 81 Prozent genannt. Der Test eignet sich deshalb vor allem für den Ausschluss einer NASH. Neben der Diagnostik der Leberentzündung werden verschiedene diagnostische Methoden zur Erkennung einer Leberfibrose eingesetzt. Die Fibrosierung ist mit erhöhter Kollagensynthese und Produktion von Hyaluronsäure verbunden. Prokollagen III und Hyaluronsäure stellten sich als vielversprechende Fibrosemarker heraus. Die Genauigkeit von Prokollagen III in der Diagnostik einer fortgeschrittenen Leberfibrose wird mit einer Area Under

the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) von 0,81 angegeben. Verschiedene Biomarker-Panels wurden zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit entwickelt. Der NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) setzt sich aus den Parametern Alter, Glukosespiegel, BMI, Thrombozytenzahl, Albumin und Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)-Verhältnis zusammen. Eine Metaanalyse ergab eine AUROC für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Fibrose von 0,73 und für die Diagnostik einer Leberzirrhose von 0,83. Der Fibrosis-4 (FIB-4) ist ein weiterer Score zur Diagnostik einer Leberfibrose und berechnet sich aus Alter, Thrombozytenzahl, AST und ALT. Die AUROC für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Fibrose wird mit 0,8 angegeben. Als weiterer Score sei noch der AST-Thrombozyten Ratio-Index (APRI) erwähnt, der sich aus dem Quotienten von AST und Thrombozytenzahl berechnet. Verschiedene Studien ermittelten eine AUROC für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Leberfibrose von 0,75 (31). Weiterhin können bildgebende Verfahren zur Evaluation einer Leberfibrose eingesetzt werden. Die transiente Elastographie erlaubt neben der Steatosebeurteilung mittels CAP eine Messung der Leberfibrose. Wie oben dargestellt, korreliert die Ausbreitungsgeschwindigkeit der erzeugten Scherwelle mit der Lebersteifigkeit. Die Messwerte betragen zwischen 1,5 und 75 kPa, als Normalwert wird ein Wert von ca. 5 kPa angesehen. Für die M-Sonde wurde eine AUROC von 0,83 für die Diagnostik einer mittelgradigen Fibrose (F2), 0,87 für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Fibrose (F3) und 0,92 für die Diagnostik einer Leberzirrhose ermittelt (31). Einschränkend sei erwähnt, dass die TE einen relativ geringen positiven prädiktiven Wert in der Diagnostik einer Leberfibrose besitzt. Jedoch schließen normale Werte in der TE eine fortgeschrittene Leberfibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (32). Bei einem Cut-off-Wert von 7,9 kPa konnte in einer Studienkohorte eine fortgeschrittene Leberfibrose zu 100 Prozent ausgeschlossen werden (33). Die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Elastographie ist eine weitere Methode in der Diagnostik der Leberfibrose und kann wie auch die TE in herkömmliche Ultraschallgeräte integriert werden. Bei der ARFI-Elastographie erzeugen akustische Impulse eine Scherwelle, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe mittels Ultraschall gemessen wird. Die AUROC in der Diagnostik einer fortgeschrittenen Leberfibrose wurde in Studien mit 0,9 angegeben (32). Einschränkungen in der ARFI-Elastographie sind die häufig auftretenden Messfehler bei adipösen Patienten und die begrenzte Anzahl an Studien zum Einsatz bei NAFLD (28). Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE) als weiteres elastographisches Verfahren zur Fibrosediagnostik misst die Ausbreitungsgeschwindigkeit der erzeugten Scherwellen mittels MR-Tomographie. Die AUROC für die Differenzierung einer fortgeschrittenen Fibrose von den Fibrorestadien F0-F2 wurde in einer Metaanalyse mit 0,92 angegeben (34). Die MRE liefert zudem auch bei ausgeprägter Adipositas genaue Messwerte. Trotz der höchsten Genauigkeit unter den elastographischen Verfahren wird der Einsatz durch hohe Kosten, lange Untersuchungsdauer und begrenzte Verfügbarkeit eingeschränkt.

Die Identifikation weiterer Biomarker, die die Progression einer NAFLD erkennen lassen, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung (28).

2.1.5 Therapie

Die Behandlung der NAFLD umfasst verschiedene Therapieoptionen, die grob in Änderungen des Lebensstils und pharmakologische Behandlungsmethoden unterteilt werden können. Bei ausgeprägter Adipositas kann zudem eine bariatrische Operation erwogen werden.

Änderungen des Lebensstils zielen oftmals auf eine Körpergewichtsreduktion ab, die durch körperliche Aktivität oder eine Veränderung der Ernährung erreicht werden kann. Studienergebnisse ermittelten eine signifikante Körpergewichtsreduktion als stärksten Prädiktor für die Ausheilung einer NASH (35). Als signifikanter Gewichtsverlust wird eine Reduktion des Körpergewichts von sieben bis zehn Prozent angesehen. Verschiedene Studien zum Einfluss der körperlichen Aktivität auf die NAFLD untersuchten sowohl den Einfluss eines aktiven Lebensstils als auch körperliches Training in unterschiedlichen Intensitäten. Es konnte gezeigt werden, dass ein aktiver Lebensstil mit einem geringeren Risiko für das Vorliegen einer NAFLD verbunden ist. Dabei besteht eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und der Ausprägung der hepatischen Steatose (36). Zudem werden die häufig mit einer NAFLD einhergehenden Faktoren des metabolischen Syndroms durch einen aktiven Lebensstil günstig beeinflusst. Einschränkend muss festgehalten werden, dass die körperliche Aktivität meist durch Fragebögen erfasst wird und damit der subjektiven Beurteilung der Probanden unterliegt (37). Neben einem aktiven Lebensstil scheint regelmäßiges körperliches Training einen positiven Einfluss auf die NAFLD zu haben. Eine Metaanalyse untersuchte den Einfluss unterschiedlicher Formen von Ausdauer- und Krafttraining. In fast allen Studien, die Ausdauertraining bei Patienten mit NAFLD untersuchten, konnte ein Rückgang der hepatischen Steatose beobachtet werden. Den Studien lag im Median ein Training von 4,8 metabolischen Äquivalenten (MET), 40 Minuten/Training, 3x/Woche über 12 Wochen zugrunde. Zwei Studien, bei denen das Ausdauertraining nur über einen kurzen Zeitraum oder mit sehr niedriger Intensität (ca. 3,5 MET) durchgeführt wurde, konnten keinen Effekt auf die Leberverfettung nachweisen. Auch die ausgewerteten Studien zum Einfluss eines Krafttrainings auf die hepatische Steatose zeigten fast ausnahmslos einen Rückgang der Leberverfettung. Im Median wurde ein Training mit einer Frequenz von 3x/Woche, einer Dauer von 45 Minuten und einer Intensität von 3,5 MET durchgeführt. Der durch das Krafttraining erreichte Rückgang des BMI betrug dabei nur $-0,35 \text{ kg/m}^2$ und deutet damit auf einen vom Gewichtsverlust unabhängigen positiven Einfluss

des Krafttrainings auf die NAFLD hin (38). Eine Änderung der Ernährung stellt die zweite Säule in der NAFLD-Behandlung dar. Einen Hauptrisikofaktor für die NAFLD stellt die Adipositas aufgrund einer positiven Kalorienbilanz dar (39). Die Kalorienrestriktion wird deshalb als Eckpfeiler einer Ernährungsumstellung bei Patienten mit NAFLD angesehen. Eine weitere allgemeine Empfehlung ist eine Einschränkung des Fructoseanteils der Ernährung. Abzuraten ist vor allem von zuckergesüßten Getränken, die häufig hohe Mengen an Fructose in Form von Saccharose enthalten. Studien zeigten, dass eine fructosereiche Ernährung in Verbindung mit einer hyperkalorischen Diät zu einer Zunahme der Leberverfettung führte (40). Die Rolle der Ernährungszusammensetzung wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Häufig wird eine mediterrane Diät empfohlen, die sich durch einen hohen Anteil an ω 3-Fettsäuren (v.a. EPA und DHA) und gesättigten Fettsäuren (v.a. in Form von nativem Olivenöl) auszeichnet (gesamt ca. 30-50 Prozent). Der Kohlenhydratanteil der Ernährung beläuft sich auf ca. 40-50 Prozent und stammt vor allem aus langkettigen Kohlenhydraten, wie sie z.B. in Vollkornprodukten enthalten sind. Die restlichen ca. 10-20 Prozent macht der Proteinanteil aus, der über Geflügel und Fisch abgedeckt wird. Die weiteren Charakteristika dieser Ernährungsform sind eine überwiegende pflanzliche Ernährung und ein weitgehender Verzicht auf tierische und verarbeitete Lebensmittel (37). Zwei Studien konnten positive Effekte auf den Typ-2-Diabetes und die koronare Herzkrankheit nachweisen (41, 42). Zudem konnte ein von der Körpergewichtsreduktion unabhängiger Rückgang der Lebersteatose und eine Verbesserung der Insulinsensitivität beobachtet werden (43). Aufgrund der guten Studienlage wird die mediterrane Diät in der derzeit geltenden Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) für die Behandlung von Patienten mit NAFLD empfohlen (6). Ebenfalls häufig propagiert wird eine kohlenhydratreduzierte Ernährungsweise. Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher Kohlenhydratanteil in der Ernährung zu einer stärkeren Zunahme der De-novo-Lipogenese führt als es bei einer kohlenhydratarmer Diät der Fall ist. Dieser Effekt war besonders bei Probanden mit verringerter Insulinsensitivität zu beobachten (44). Verschiedene Studien, die eine kohlenhydratarmer Diät bei Patienten mit NAFLD untersuchten, kommen dennoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Studie, die eine kohlenhydratreduzierte Ernährung mit einer fettreduzierten Diät über einen Zeitraum von sechs Monaten verglich, konnte einen gleichermaßen ausgeprägten Rückgang der Lebersteatose bei beiden Ernährungsformen nachweisen. (45). Andere Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Leberverfettung unter kohlenhydratreduzierter Diät (46). Einschränkend muss gesagt werden, dass die Studiendesigns sehr unterschiedlich waren und nur selten eine isokalorische, kohlenhydratreduzierte Diät mit einer alternativen Ernährungsform über einen längeren Zeitraum verglichen wurde. Neben der kohlenhydratreduzierten Ernährungsweise sind noch zahlreiche weitere Ernährungsformen Gegenstand aktueller Studien. Da eine starke Einschränkung der Ernährung über längere Zeit häufig mit einer geringen Adhärenz der

Probanden einhergeht, erfreut sich das intermittierende Fasten zunehmender Beliebtheit. Hierbei wird lediglich das tägliche Zeitfenster, in dem Mahlzeiten eingenommen werden, begrenzt. Neben dem klassischen intermittierenden Fasten über z.B. 16 Stunden täglich, gibt es auch Varianten, bei denen ganze Tage wenig bis keine Nahrung zugeführt wird. Während einige Studien auf positive Effekte des Fastens bezüglich der Lebergesundheit hindeuten, fehlt es bisher an Studien, die einen isolierten Effekt dieser Ernährungsform nachweisen (47).

Eine Pharmakotherapie der NAFLD wird in der aktuellen Leitlinie der EASL nicht generell empfohlen. Verschiedene Medikamente zeigen jedoch vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien positive Effekte und können deshalb bei diesen Patienten erwogen werden (6). Der Einsatz von Vitamin E bei Patienten mit NAFLD wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der PIVENS-Studie zeigte eine Vitamin E-Dosis von 800 IU/d eine signifikante Reduktion der hepatischen Steatose und Inflammation (48). Jedoch wurden verschiedene Nebenwirkungen mit einer Vitamin E-Einnahme in Verbindung gebracht, darunter eine Erhöhung der Gesamtmortalität sowie ein vermehrtes Auftreten von Prostatakarzinomen und hämorrhagischen Schlaganfällen (49). Die Leitlinie der EASL nennt Vitamin E deshalb nur als Therapiemöglichkeit bei Patienten mit NASH (6). Thiazolidinedione stellen eine weitere Medikamentengruppe zur NAFLD-Therapie dar. Die Wirkung wird über die Aktivierung verschiedener Subtypen der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) vermittelt, die als Transkriptionsfaktoren verschiedene Gene im Fettgewebe regulieren. Der PPAR γ -Agonist Pioglitazone konnte in Studien bei NASH-Patienten und gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Verbesserung der hepatischen Steatose und Inflammation führen. Auch bei Pioglitazone wurden zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet, u.a. ein erhöhtes Prostata- und Pankreaskarzinom-Risiko, eine Gewichtszunahme und ein vermehrtes Auftreten von Knochenbrüchen bei Frauen (50). Die EASL-Leitlinie empfiehlt Pioglitazone als Therapieoption bei Patienten mit NASH, insbesondere bei Vorliegen eines Typ 2-Diabetes (6). Ursodesoxycholsäure (UDCA), das insbesondere bei der primär sklerosierenden Cholangitis Anwendung findet, zeigte bei Patienten mit NASH keine Verbesserung der Leberhistologie (51). Die synthetische Gallensäure Obeticholsäure konnte als Aktivator des Farnesoid-X-Rezeptors eine Verbesserung histologischer Veränderungen bei Patienten mit NASH herbeiführen. Eine breite klinische Anwendung wird jedoch durch Nebenwirkungen wie erhöhte Low Density Lipoprotein (LDL)-Spiegel und ausgeprägtem Juckreiz eingeschränkt (52). In Anbetracht des häufig gleichzeitig vorliegenden Diabetes mellitus Typ 2 wurden auch die Effekte von Antidiabetika auf die NAFLD untersucht. Abgesehen vom oben erwähnten Pioglitazone konnte bisher jedoch kein weiteres Antidiabetikum eine Zulassung für den Einsatz bei Patienten mit NAFLD/NASH erhalten. Metformin zeigte in Studien keine Verbesserung der Leberhistologie. Die Datenlage zu Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1)-Analoga weist auf einen Rückgang der Inflammation und Fibrose bei Patienten mit NASH hin. Ergebnisse weiterer

Studien werden in den nächsten Jahren erwartet (50). Eine Metaanalyse zu sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren ergab Hinweise auf einen Rückgang der Transaminasen, sowie der hepatischen Steatose und Fibrose (53). Weitere Medikamente, die insbesondere die Leberfibrose beeinflussen, sind derzeit noch Gegenstand der Forschung.

Aufgrund der bei NAFLD-Patienten häufig vorliegenden Adipositas stellt die bariatrische Chirurgie eine weitere Therapieoption dar. Die Leitlinie der EASL empfiehlt die bariatrische Chirurgie für Patienten bei denen Änderungen des Lebensstils und eine Pharmakotherapie keinen Erfolg zeigten (6). Häufig wird ein Roux-en-Y-Magenbypass durchgeführt, bei dem ein Großteil des Magens und das Duodenum von der Nahrungspassage ausgeschaltet werden und durch die resultierende verringerte Resorptionsfläche eine Gewichtsreduktion erreicht werden soll. Eine Studie zu verschiedenen bariatrischen Operationsverfahren bei Patienten mit NASH zeigte einen Rückgang der histologischen Veränderungen bei 85 Prozent der Patienten nach einjährigem Follow-up (54). Eine Metaanalyse, die 32 Studien mit insgesamt 3093 Leberbiopsien untersuchte, konnte einen kompletten Rückgang der Lebersteatose bei 66 und der Leberfibrose bei 40 Prozent der Patienten beobachten (55).

2.2 ATI- und Gluten-assoziierte Erkrankungen

ATI stellen eine Gruppe von Proteinen dar, die in verschiedenen Getreidesorten vorkommen und zum Schutz der Pflanzen vor Insekten und Parasiten beitragen (56). Im Weizen nehmen ATI einen Anteil von ca. 2-4 Prozent der gesamten im Weizen enthaltenen Proteine ein. Daneben sind sie vor allem in den glutenhaltigen Getreiden Roggen und Gerste enthalten. Gluten macht mit ca. 80 Prozent den Großteil des Weizenproteins aus und kann in die beiden Fraktionen Prolamine (im Weizen Gliadin) und Gluteline (im Weizen Glutenin) unterteilt werden (57). Die biochemischen Eigenschaften des Glutens sind verantwortlich für die Elastizität des Teiges in Brot und anderen Weizenprodukten. In der westlichen Welt beträgt der tägliche Glutenkonsum wegen der großen Beliebtheit von Brot und Nudeln ca. 5-20g täglich. Während in den letzten 500 Jahren der Anteil an Weizenprodukten in der Ernährung durch die Weiterentwicklung der Landwirtschaft stetig zunahm, gewann in den letzten 30 Jahren eine glutenfreie Diät an Beliebtheit. Die Anzahl an Menschen, die Gluten reduzieren oder komplett vermeiden, übersteigt bei weitem die diagnostizierten Fälle an Weizen-(Gluten-) assoziierten Erkrankungen und deutet auf eine hohe Dunkelziffer hin. Jedoch kann auch davon ausgegangen werden, dass durch das steigende Bewusstsein bezüglich der Zöliakie und anderen Gluten-assoziierten Erkrankungen, eine glutenfreie Diät als Therapie für eine Vielzahl an gastrointestinalen Beschwerden angewendet wird (58). Zudem konnte gezeigt werden,

dass auch viele gesundheitsbewusste Menschen und Sportler trotz fehlenden Symptomen Gluten vermeiden. In einer Studie unter nicht an Zöliakie leidenden Sportlern gaben 41 Prozent der Teilnehmer, an zumindest teilweise eine glutenfreie Diät zu verfolgen (59). In der jüngsten Vergangenheit konnten auch ATI in Zusammenhang mit Beschwerden des Verdauungstrakts in Verbindung gebracht werden. ATI können durch Aktivierung des TLR4 auf Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen. Im Mausversuch führte eine orale Zufuhr von ATI zu einer deutlichen Zunahme der Darmwandentzündung. Die TLR4-Aktivierung wird vor allem durch ATI aus glutenhaltigen Getreidesorten vermittelt und die Vermeidung von Gluten führt auch automatisch zu einer Reduktion der ATI-Zufuhr. Die Entdeckung der immunologischen Bedeutung der ATI konnte zu einem besseren Verständnis der Weizen-(Gluten-) assoziierten Erkrankungen beitragen und warf zudem die Frage auf, inwieweit extraintestinale Autoimmunerkrankungen durch ATI beeinflusst werden könnten (58, 60).

Bei den Gluten-assoziierten Erkrankungen wird zwischen der Zöliakie, der Weizenallergie und der Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität (Weizensensitivität, WS) unterschieden. Die Zöliakie stellt eine chronische Autoimmunerkrankung dar, die sich vor allem im Dünndarm manifestiert und eine Prävalenz von ca. einem Prozent in der westlichen Bevölkerung zeigt. Bei genetisch prädisponierten Individuen kommt es nach Glutenexposition zu einer Typ1-T-Helferzellen (TH1)-vermittelten immunologischen Reaktion. Dabei wurden die major histocompatibility complex (MHC)-II Subtypen human leukocyte antigen (HLA)-DQ2,-DQ7 und -DQ8 als Voraussetzung für die Krankheitsentstehung identifiziert. Glutenpeptide können nach Deamidierung durch die Gewebstransglutaminase (TG2) auf Antigen-präsentierenden Zellen cluster of differentiation (CD)4+ T-Lymphozyten präsentiert werden. In der Folge kommt es zu einer TH1-vermittelten Produktion von Interferon (IFN)- γ und Entstehung einer intestinalen Entzündungsreaktion, die letztendlich zu einer Atrophie der Mukosazellen führt. Die Beschwerden der Patienten können sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Betroffenen können keine oder nur leichte Symptome (z.B. Müdigkeit) auftreten. In diesen Fällen liegt eine genetische Prädisposition vor, ohne dass es zu einer klinischen Manifestation der Krankheit kommt. Typische Beschwerden der Zöliakie umfassen Diarrhö und Zeichen der Malabsorption wie Gewichtsverlust, Mangelerscheinungen und Gedeihstörung bei Kindern. Neben diesen häufig auftretenden Krankheitszeichen kann sich die Zöliakie auch mit neurologischen (z.B. Ataxie), psychiatrischen (z.B. Depression, Konzentrationsstörung) und dermatologischen (Dermatitis herpetiformis Duhring) Symptomen präsentieren (61). Die Behandlung der Zöliakie sieht eine lebenslange glutenfreie Diät vor. Die Betroffenen sollten eine Ernährungsberatung erhalten, um den Umgang mit der Erkrankung zu lernen. Eine hohe Adhärenz kann Mangelerscheinungen vorbeugen und die Beschwerden der Patienten lindern. Schon geringe Spuren von Gluten in der Nahrung können bei Zöliakie-Patienten Symptome hervorrufen und

zu histologischen Veränderungen der Mukosa führen (62). Die Weizenallergie als zweite der Gluten-assoziierten Erkrankungen stellt eine allergische Reaktion gegenüber verschiedenen Weizenbestandteilen dar. Als häufige Weizenallergene wurden ATI, ω 5-Gliadine, nicht-spezifisches Lipidtransfer-Protein (nsLTP) und High-molecular-weight-Glutene identifiziert. Nach Art der Exposition können verschiedene Unterformen unterschieden werden. Das Bäckerasthma beschreibt eine allergische Reaktion im Bereich der Atemwege und wird durch Inhalation von Mehlstaub ausgelöst. Bei kutaner Exposition kann sich die Weizenallergie in Form einer Urtikaria äußern.

Die Weizenallergie, die sich in Form einer Nahrungsmittelallergie äußert, kann in die IgE-vermittelte, die Nicht-IgE-vermittelte Form und die weizen-abhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie unterteilt werden. Die Erstmanifestation zeigt sich meistens im Kindes- und Jugendalter als Reaktion vom Soforttyp nach Weizenexposition über die Nahrung. Typische Symptome sind abdominale Schmerzen, Erbrechen, Bronchialobstruktion, Urtikaria, Angioödem und selten eine systemische anaphylaktische Reaktion. Im jungen Erwachsenenalter mildert sich die Weizenallergie häufig ab. Bei Erwachsenen kann sie sich mit gastrointestinalen Beschwerden wie Völlegefühl oder Diarrhoe präsentieren (58, 63).

Die Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität (Weizensensitivität, WS) wurde erst in den letzten Jahren definiert und die genaue Pathophysiologie ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Nach jüngsten Erkenntnissen kommt es zu einer Reaktion des angeborenen Immunsystems des Darmes auf ATI aus Weizen und anderen glutenhaltigen Getreiden. Die Prävalenz der WS in der westlichen Bevölkerung ist derzeit noch unklar. Schätzungen geben einen Wert von 0,6-6 Prozent der Bevölkerung an. Die oben genannte Diskrepanz zwischen einer Prävalenz der Zöliakie von ca. einem Prozent und der deutlich höheren Zahl von Menschen, die eine glutenfreie Diät durchführen, könnte auf eine hohe Dunkelziffer der WS hindeuten (64). Die Pathophysiologie der WS unterscheidet sich von der T-Zell-vermittelten Immunreaktion bei der Zöliakie und der Weizenallergie. Es konnte gezeigt werden, dass ATI (nicht aber Gliadin-Peptide) über eine Interaktion mit dem TLR4 eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems hervorrufen können (60). Die klinischen Beschwerden der WS umfassen intestinale und extraintestinale Symptome. Im Bereich des Gastrointestinaltrakts äußert sich die WS typischerweise durch Bauchschmerzen, Diarrhoe, Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen. Neben diesen Beschwerden geben ca. zwei Drittel der Patienten eine ausgeprägte Müdigkeit, einen reduzierten Allgemeinzustand und Kopfschmerzen an. Gelegentlich wird auch über ein Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Bewusstseinsstörungen und Angstzustände berichtet. Aufgrund der klinisch häufig schwierigen Abgrenzung gegenüber der Zöliakie und der Weizenallergie gestaltet sich die Diagnostik schwierig. Bisher konnte kein Biomarker identifiziert werden, der die WS sicher identifizieren kann. Ein möglicher

diagnostischer Algorithmus besteht im ersten Schritt aus dem Ausschluss einer Zöliakie sowie einer Weizenallergie und der Durchführung einer zwölfwöchigen Diätintervention. Diese sollte in den ersten sechs Wochen aus einer Gluten-haltigen Ernährung und in den zweiten sechs Wochen aus einer glutenfreien Diät bestehen. Während dieser Zeit sollen die Patienten ihre Symptome genau beobachten. Wenn unter der sechswöchigen glutenfreien Ernährung keine Symptombesserung beobachtet wurde, kann eine WS als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden. Bei Verbesserung der Symptomatik folgt die zweite Phase des diagnostischen Algorithmus. Dabei wird eine glutenfreie Diät + Placebo bzw. eine glutenfreie Diät + Gluten, unterbrochen durch eine wash-out-Phase von einer Woche, durchgeführt. Das Placebo sollte glutenfrei sein und es sollte eine Verblindung von Arzt und Patient vorliegen. Eine Symptombesserung von mindestens 30 Prozent unter der glutenfreien Diät + Placebo gegenüber der glutenfreien Diät + Gluten würde das Vorliegen einer WS bekräftigen (58, 64). Die Behandlung der WS besteht aus einer Gluten- bzw. ATI-freien Diät, wobei im Gegensatz zur Zöliakie eine 90-95-prozentige ATI-Reduktion ausreichen sollte, um die Entzündungsreaktion im Darm zurückzufahren (65).

Derzeit wird auch ein möglicher Einfluss der ATI-induzierten Aktivierung des angeborenen Immunsystems auf extraintestinale Entzündungsreaktionen diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein verändertes Mikrobiom eine Erhöhung der Darmwandpermeabilität hervorrufen kann. In der Folge kann es zu einer Translokation von bakteriellen Abbauprodukten sowie ATI und der Induktion einer systemischen Immunaktivierung kommen (58). Es wird davon ausgegangen, dass die TLR4-Aktivierung auf antigenpräsentierenden Zellen eine Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine verursacht und gleichzeitig zu einer T-Zell-vermittelten Aktivierung des adaptiven Immunsystems führt. Diese ist im Mausmodell mit einer Verschlechterung extraintestinaler entzündlicher Erkrankungen verbunden (60).

Ein Zusammenhang zwischen Darm und extraintestinalen Organen wurde zuletzt insbesondere für den Einfluss des Mikrobioms auf die NAFLD-Pathogenese gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass bei NAFLD der oben beschriebene Mechanismus einer erhöhten Permeabilität der intestinalen Barriere auftritt (66). Zudem konnte eine durch ATI induzierte erhöhte Aktivierung des angeborenen Immunsystems in nahegelegenen Lymphknoten nachgewiesen werden. Diese war höher als in der Darmmukosa und legt damit nahe, dass eine Progression der Inflammation in die Peripherie stattfindet. Tierexperimentelle Daten zeigten, dass Mäuse, die eine ATI-angereicherte Diät erhielten, Zeichen der hepatischen Steatose, Inflammation und Fibrose entwickelten. Weiterhin förderten ATI dosisabhängig die bei der NAFLD häufig beobachtete Insulinresistenz (3).

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Es wurden 47 Patienten mit bestätigter NAFLD ohne fortgeschrittene Fibrose in die Studie eingeschlossen. Nach Berücksichtigung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Kollektiv von 26 Männern und 21 Frauen. Die Studienteilnehmer wurden aus der Leberambulanz der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Bei insgesamt 13 Patienten lag ein in der Vergangenheit erhöhter ALT-Wert zum Baseline-Zeitpunkt im Normbereich. Diese Studienteilnehmer wurden in den Analysen größtenteils mitberücksichtigt.

3.1.1 Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- Histologisch nachgewiesene NASH innerhalb von 36 Monaten mit erhöhter ALT: Männer: >60, Frauen > 42 U/ml (1.2-fach) oder Hinweise auf eine NAFLD im Fibroscan (Fibroscan <9,6kPa, CAP >250db/m) mit erhöhter ALT (>60 bzw. >42 U/ml) (zum Baseline-Zeitpunkt lag bei drei Patienten in der ATI-freien Gruppe und bei acht Patienten in der „gesunde Diät“-Gruppe eine normwertige ALT vor)
- Änderung des Körpergewichts von maximal 10% in den letzten 24 Wochen
- Keine neuen Medikamente zur Behandlung der Komponenten des metabolischen Syndroms in den letzten 12 Wochen.
- Bei Vorliegen eines Diabetes: HbA1c Wert <8.6%
- Fähigkeit, die Studie und die individuellen Konsequenzen einer Studienteilnahme zu verstehen
- Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vor Beginn jeglicher Studienaktivität

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Instabile koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate
- Andere Lebererkrankungen
- Fortgeschrittene Fibrose (Fibroscan >9.6 kPa) oder histologische Leberzirrhose
- Hepatozelluläres Karzinom oder nicht-kurativ behandelte Karzinome
- Alkoholkonsum >10g (Frauen) und >20g (Männer) / Tag
- Schwangerschaft
- Medikamente, die sekundär eine NASH hervorrufen (z.B. Tamoxifen, Corticosteroide) oder Entzündung beeinflussen (Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten).
- Immunologische oder entzündliche Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses)
- Marcumar-Therapie
- Durchführung einer einschränkenden, speziellen Diät
- Patienten mit Organtransplantationen
- Mangelnde oder fehlende Einwilligungsfähigkeit

3.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, open-label Cross-over Studie über 24 Wochen zum Vergleich von Weizenhaltiger (normaler) vs. ATI (Gluten)-freier Ernährung bei Patienten mit NASH. Verglichen wurden die beiden Prüfgruppen mit dem primären Endpunkt des Abfalls der Transaminasen nach sechs Wochen ATI-freier Ernährung. Nach dem schriftlichen Einverständnis wurden die Patienten in eine von zwei Interventionsgruppen randomisiert, die entweder mit einer Diät nach den Empfehlungen der DGE oder einer ATI-freien Diät begannen. Die (weitgehend) ATI- (Gluten)-freie Diät wurde durch das Meiden evidenter Glutenquellen erreicht, um damit eine ca. 95%ige Reduktion des normalen täglichen ATI-Konsums von ca. 0.7g auf <0.05g (hier als ATI-freie Diät bezeichnet), zu erzielen. Die Ernährungsintervention erfolgte über sechs Wochen, danach wurden die Ernährungsvorgaben aufgehoben und ein „end of follow up“ Besuch erfolgte nach sechs weiteren Wochen (Gesamtstudiendauer: 24 Wochen).

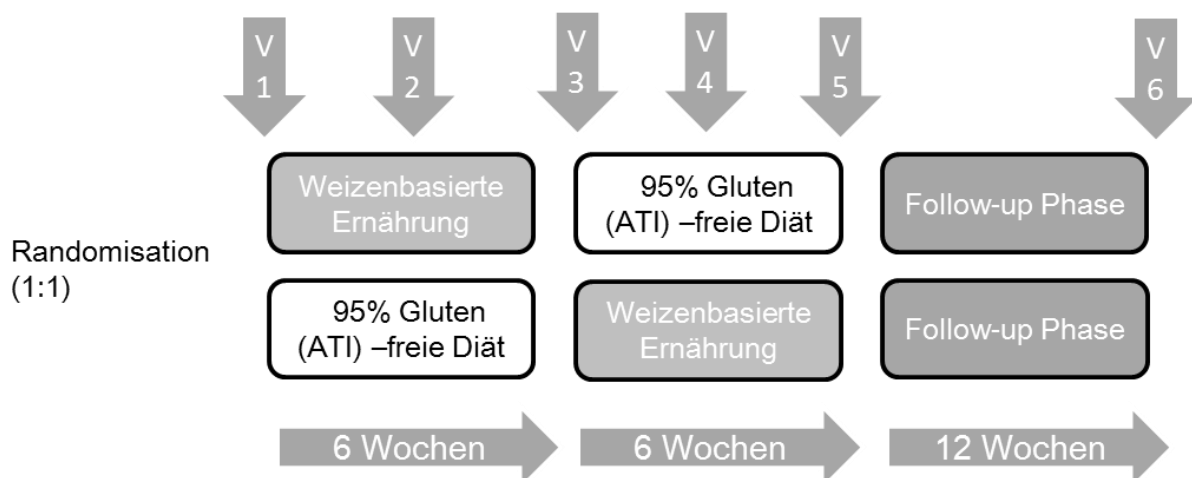


Abbildung 1: Studienverlaufsschema mit (V1) Baseline und Randomisation, (V3) Cross-over, (V5) End of treatment, (V2) und (V4) telefonische Visiten und (V6) End of follow-up

3.3 Beobachtungsschema

Es fanden vier Visiten (V1, V3, V5 und V6) in der Leber- und Infektionsambulanz und zwei telefonische Visiten (V2 und V4) statt.

3.4 Behandlungsvisiten (V1, V3, V5, V6)

Im Rahmen der vier Behandlungsvisiten wurden zunächst eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Blutentnahme in nüchternem Zustand. Zur Bestimmung der Compliance wurde ein Urintest auf Gluten verwendet. Die Ernährungsweise der Patienten wurde durch einen vereinfachten Diätfragebogen nach dem Muster des validierten Diätfragebogens des Robert-Koch-Instituts erhoben, in dem speziell der Konsum Gluten/ATI-haltiger Nahrungsmittel abgefragt und quantifiziert wird. Mit zwei weiteren Fragebögen wurden die Lebensqualität (chronic liver disease questionnaire (CLDQ)) und die körperliche Aktivität (international physical activity questionnaire (IPAQ)) der Studienteilnehmer erfasst.

3.5 Telefonische Visiten (V2, V4)

Die telefonischen Visiten dienen der Überprüfung der Sicherheit. Es wurden Gewicht und Allgemeinbefinden erfragt. Zusätzlich sollten Fragen zur Diät beantwortet werden.

3.6 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu Beginn jeder der vier Behandlungsvisiten wurde bei den Studienteilnehmern eine Anamnese erhoben. Hierbei wurden eine mögliche Vorbehandlung und die aktuelle Therapie der NASH abgefragt sowie eine allgemeine Medikamentenanamnese durchgeführt. Zudem wurden die Studienteilnehmer nach auffälligen Gewichtsveränderungen im letzten halben Jahr sowie dem Alkohol- und Nikotinkonsum befragt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden die Vitalzeichen, Körpergröße, Körpergewicht und der BMI ermittelt. Weiterhin wurden Hüft- und Bauchumfang gemessen.

3.7 Blutentnahme und Laborparameter

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgte eine Blutentnahme. Dabei wurde ein komplettes Blutbild erhoben, sowie AST, ALT, γ GT, alkalische Phosphatase (AP), high density lipoprotein (HDL), LDL, C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin und Pankreasenzyme bestimmt. Daneben wurden metabolische Parameter wie Nüchternblutglukose, Nüchterninsulin und HbA1c ermittelt. Zudem erfolgte eine Bestimmung der peripheren Zytokine/Chemokine, deren Freisetzung durch ATI in myeloiden Zellen induziert wird (u.a. IL-6, IL-8, CC-Chemokin-Ligand-2 (CCL2)).

3.8 Beurteilung der Leberfibrose und der Steatosis hepatis

Zur Beurteilung der Leberfibrose wurde eine TE (FibroScan® Echosens) durchgeführt. Bei dieser Methode wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit elastischer Wellen im Lebergewebe mit Ultraschall gemessen. Dabei besteht eine Korrelation zwischen der Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Wellen und der Steifigkeit des Lebergewebes. In gesunden Patientenkollektiven findet man Messwerte der Transienten Elastographie zwischen 4,4 und 5,5 kPa. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der klinischen und labormedizinischen Untersuchung kann hiermit eine signifikante Leberfibrose ausgeschlossen werden. Der Patient liegt bei der Untersuchung auf dem Rücken, der rechte Arm wird in maximaler Extension hinter dem Kopf abgelegt. Der Ultraschallkopf wird zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie auf Höhe des Xiphoids platziert. Bei den Messungen wurden die Empfehlungen des Herstellers beachtet nach denen zehn gültige Messungen erforderlich sind. Ein weiteres Gütekriterium einer validen Untersuchung stellt der Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR) dar, der die Variabilität der gültigen Messwerte beschreibt. Ein IQR bezogen auf den Medianwert $<30\%$ und eine Erfolgsquote (erfolgreiche Messungen/gesamte Messungen) $>60\%$ wurden bei allen Messungen eingehalten. Bei Patienten mit erhöhter skin-to-liver capsule distance (SCD) wurde ein XL-Schallkopf verwendet, der Messungen in einem größeren Abstand vom Schallkopf als der üblicherweise eingesetzte M-Schallkopf erlaubt.

Mittels Fibroscan wurde zudem der CAP bestimmt, der Aufschluss über den Grad der hepatischen Steatose gibt. Bei konstanter Frequenz wird die Intensität der Ultraschallwelle proportional zum Fettgehalt der Leber abgeschwächt. CAP-Werte schwanken zwischen 100 und 400 dB/m, wobei höhere Werte auf eine stärker ausgeprägte Steatosis hindeuten.

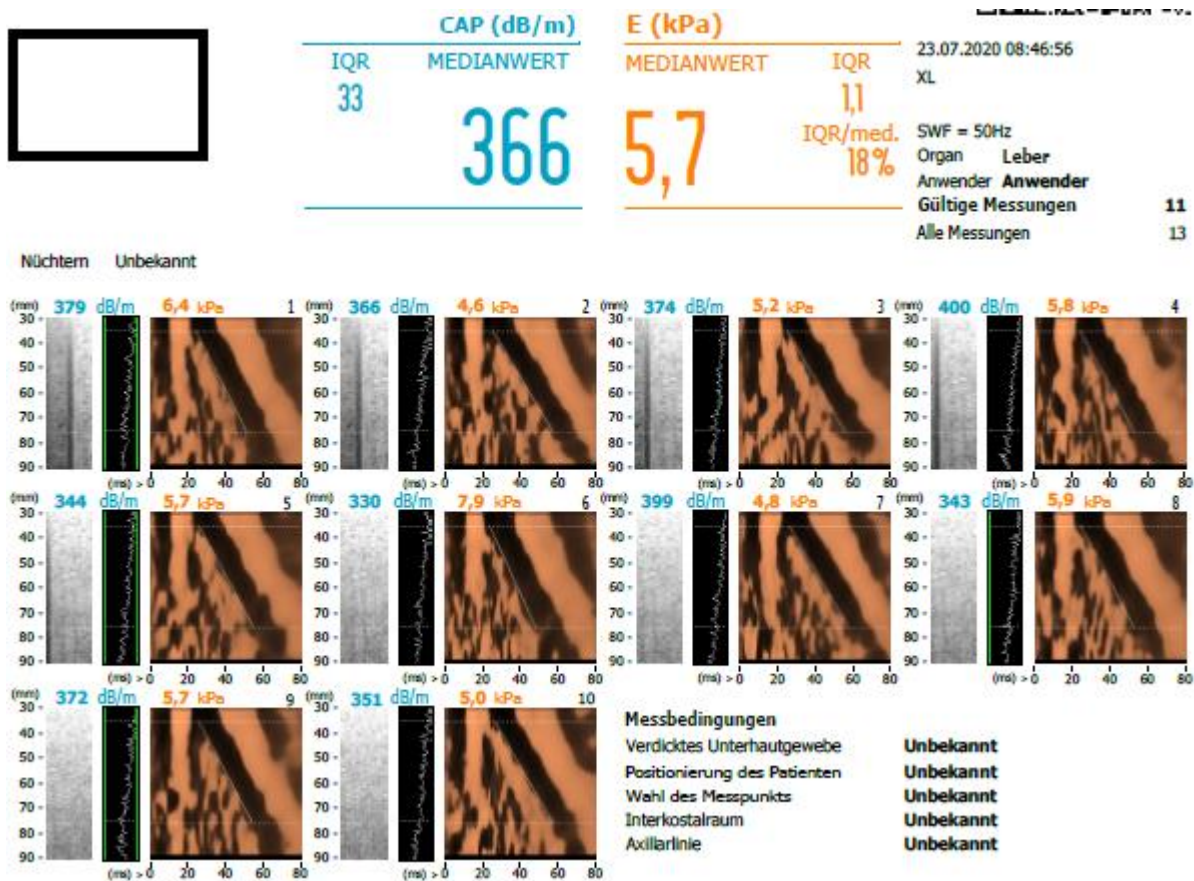


Abbildung 2: Transiente Elastographie und CAP-Messung

3.9 Beurteilung der Lebensqualität

Die Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde mit dem CLDQ evaluiert. Der CLDQ ist ein speziell für chronische Lebererkrankungen entwickelter Fragebogen. Er besteht aus 29 Items, die die Bereiche abdominelle Symptome, Müdigkeit, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktionen und Sorgen abdecken. Alle Bereiche des Tests weisen eine hohe Reliabilität und Validität auf und zeigen keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und BMI.

3.10 Beurteilung der körperlichen Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde mit dem IPAQ beurteilt. Dieser besteht aus 27 Items, die die Bereiche körperliche Aktivität am Arbeitsplatz, körperliche Aktivität zur Beförderung, Hausarbeit, körperliche Aktivität in der Freizeit und im Sitzen verbrachte Zeit abdecken. In jedem dieser Bereiche werden mit dem Fragebogen die mit Gehen, mit moderater Aktivität

und mit anstrengenden Tätigkeiten verbrachten Zeiten erfasst. Die gewonnenen Daten wurden mithilfe des Scoring Protokolls der IPAQ-group ausgewertet. Die im Fragebogen angegebene Zeit pro Aktivität wird dabei in MET umgerechnet. Die Einteilung in die Kategorien geringe, moderate und hohe Aktivität erfolgte in Abhängigkeit von den MET-Minuten pro Woche, wobei moderate Aktivität durch mindestens 600 MET-Minuten pro Woche und hohe Aktivität durch mindestens 3000 MET-Minuten pro Woche definiert wurden.

3.11 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der ALT nach 6-wöchiger ATI-freier Diät. Als sekundäre Endpunkte wurden der Abfall proinflammatorischer Zytokine/Chemokine im Blut, der Abfall von Surrogatparametern der Leberfibrose im Blut, die Besserung des CLDQ (health-related quality of life (HrQoL)-Fragebogen) für Leber-spezifische Lebensqualität sowie Veränderungen in Ultraschall, Fibroscan und CAP unter ATI-freier Diät beurteilt.

3.12 Statistik und Auswertung

Es handelte sich um eine explorative Pilotstudie. Insgesamt sollten 48 Patienten eingeschlossen werden. Die Fallzahl begründet sich auf Schätzungen zur Adhärenz (15% drop-out Rate) und der angenommenen Effektgröße, zu der keine publizierten Daten existieren und die damit auf Empirie beruht. Es wurden zwar eine verminderte hepatische Entzündung und ggf. (in der Kürze der Zeit) ein gemilderter Krankheitsverlauf unter der ATI-freien Diät vermutet; die Stärke des Effekts der beiden Diäten auf die Entzündung und den klinischen Verlauf der NASH war jedoch nicht voraussagbar. Deshalb wurde eine deskriptive Statistik eingesetzt, welche die Unterschiede für die Surrogatparameter der Leberentzündung (ALT, Chemokine/Zytokine im Blut), der Leberfibrose und des metabolischen Syndroms zwischen den Patienten auf der ATI-haltigen vs. nahezu ATI-freien Diät analysiert. Zusätzlich wurden diese Veränderungen im Rahmen des Follow-up nach Aufnahme einer optionalen Diät bestimmt. Die Bewertung der Unterschiede zwischen den analysierten Variablen erfolgte durch Anwendung des t-Tests bzw. des Mann-Whitney-U-Tests. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des χ^2 -Tests analysiert. Die Subgruppenanalysen wurden im Sinne einer explorativen Analyse durchgeführt. Aufgrund der stellenweisen geringen Anzahl analysierter Studienteilnehmer wurde hierbei auf Tests bzgl. statistischer Signifikanz verzichtet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert < 0,05 angenommen. Die statistische

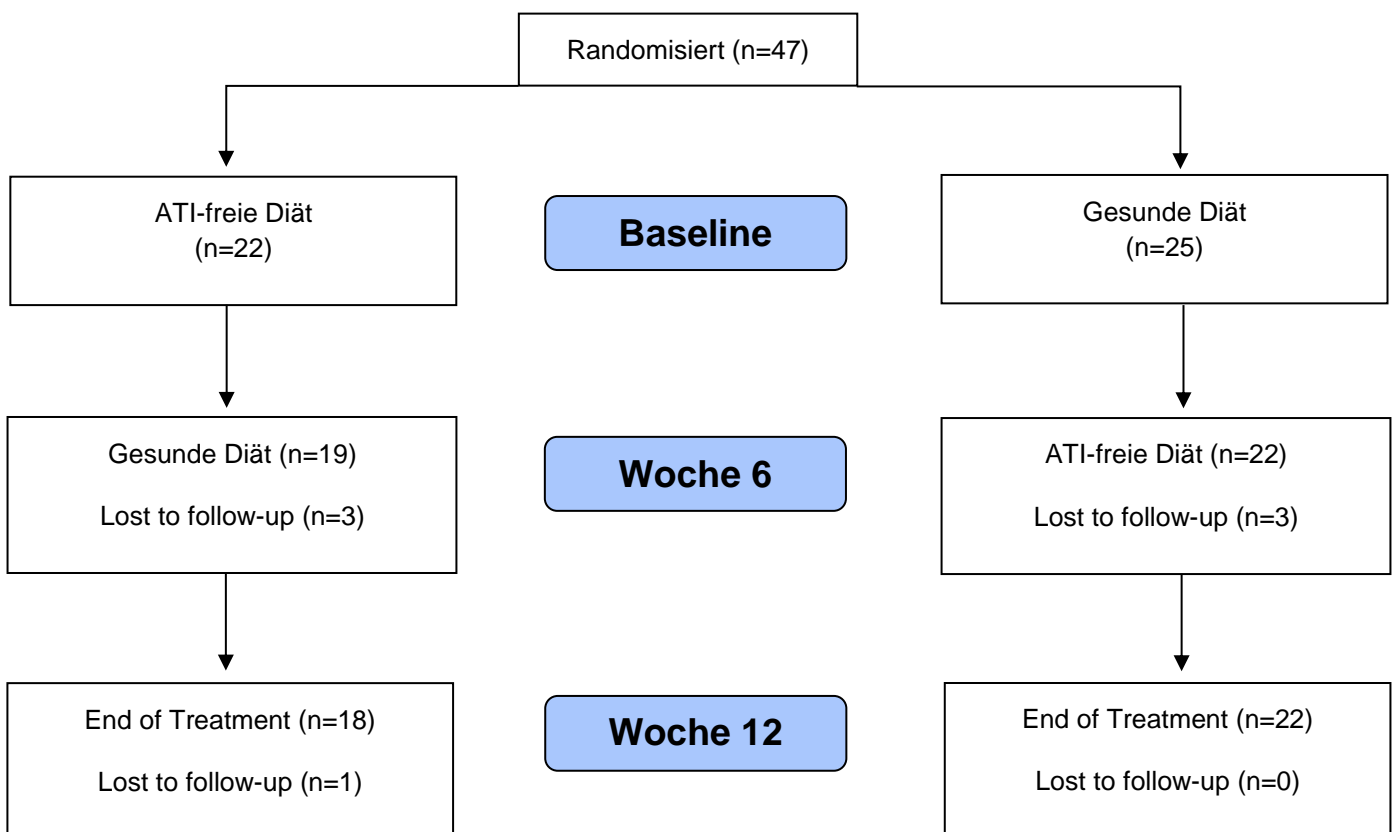
Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 23. Zuvor fand eine Beratung durch einen Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik statt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

An der Studie nahmen insgesamt 26 Männer und 21 Frauen teil. Von den 47 Studienteilnehmern wurden 22 in den Behandlungsarm ATI-freie Diät und 25 in den Arm „gesunde Diät“ randomisiert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer, aufgeteilt nach den zwei Untergruppen.

Abbildung 3: Flussdiagramm der randomisierten Studienteilnehmer



4.2 Allgemeine Angaben

Das Alter der Studienteilnehmer lag in der ATI-freien Gruppe im Mittel bei 49,2 Jahren, in der „gesunde Diät“-Gruppe bei 55,3 Jahren. Der BMI betrug im Mittel 30,7 kg/m² bzw. 33,9 kg/m², 64% bzw. 24% der Studienteilnehmer waren nicht adipös (BMI < 30 kg/m²).

In der ATI-freien Gruppe hatten zehn bzw. elf Patienten eine histologisch nachgewiesene NAFLD bzw. eine NASH. In der „gesunde-Diät“-Gruppe war bei fünf Teilnehmern eine NAFLD und bei 19 Teilnehmern eine NASH histologisch bestätigt worden. Bauch- bzw. Hüftumfang lagen im Mittel bei 105,1 cm bzw. 108,2 cm in der ATI-freien Gruppe und in der „gesunde Diät“-Gruppe bei 114,3 bzw. 114,5 cm.

In der ATI-freien Gruppe lag bei drei Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 vor, in der „gesunde-Diät“-Gruppe bei sechs Patienten. Eine arterielle Hypertonie war bei neun bzw. 13 Studienteilnehmern bekannt, eine Hypercholesterinämie bei 13 bzw. 16 Patienten.

Die Teilnehmer, die zunächst die „gesunde Diät“ durchführten, waren im Vergleich zu den Teilnehmern, die mit der ATI-freien Diät begannen, tendenziell älter und wiesen einen höheren BMI sowie einen höheren Bauch- und Hüftumfang auf. Zudem lag in der „gesunde Diät“-Gruppe bei einem Großteil der Patienten eine NASH vor, während in der ATI-freien Gruppe nur bei 50% der Studienteilnehmern eine NASH diagnostiziert war. Insbesondere die Leberwerte und metabolische Parameter waren jedoch in beiden Untergruppen zum Baseline-Zeitpunkt erhöht.

4.3 Leber-spezifische Parameter

Die Transaminasen und die γ -GT wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns in beiden Gruppen erhöhte Werte auf. Die ALT betrug im Median 77 U/l in der ATI-freien Gruppen bzw. 58 U/l in der „gesunde Diät“-Gruppe. Zudem konnten in beiden Gruppen erhöhte Werte für Parameter des metabolischen Syndroms festgestellt werden. Die TE der Leber ergab E-Werte im Median von 6,15 bzw. 5,4 kPa und CAP-Werte von 314 bzw. 330 dB/m. Bei 27% bzw. 23% der Patienten konnte zum Baseline-Zeitpunkt ein E-Wert >9,8 kPa als Hinweis auf eine signifikante Leberfibrose (\geq F2) festgestellt werden. Bei 95% bzw. 100% der Studienteilnehmer konnte eine TE erfolgreich durchgeführt werden (definiert als Vorliegen von zehn validen Messwerten und Interquartilsabstand geteilt durch den Median (IQR/med) < 30%).

4.4 Körperliche Aktivität und Lebensqualität

Die körperliche Aktivität der Teilnehmer wurde mittels IPAQ erfasst und ergab in der ATI-freien Gruppe vier Teilnehmer mit niedriger körperlicher Aktivität, sechs mit moderater Aktivität und zwölf mit hoher Aktivität, in der „gesunde Diät“-Gruppe waren es zum Baseline-Zeitpunkt neun, drei bzw. 13 Teilnehmer. Die Lebensqualität, gemessen mittels CLDQ, zeigte in der ATI-freien-Gruppe einen Wert von 5,66; in der „gesunde Diät“-Gruppe betrug der Wert 5,2 im Median.

Tabelle 1: Baselineparameter

Parameter	ATI-frei	Gesund	P-Wert
Studienteilnehmer, n	22	25	
Alter, Jahre (mean±SD)	49 ± 11	55 ± 12	0,092
Männliches Geschlecht, n (%)	12 (55)	14 (56)	0,92
Ethnizität (kaukasisch), n (%)	21 (95)	25 (100)	0,281
Körpergewicht, kg (mean±SD)	90,6 ± 18,7	99,3 ± 20,4	0,153
Größe, m (mean±SD)	1,72 ± 0,10	1,71 ± 0,08	0,781
Body Mass Index (mean±SD)	30,7 ± 5,5	33,9 ± 6,3	0,068
BMI-basierte Einteilung, n (%)			
Übergewicht (25-29.9)	10 (45)	5 (20)	
Adipositas Grad I (30-34,9)	5 (23)	8 (32)	
Adipositas Grad II (35-39,9)	2 (9)	4 (16)	
Adipositas Grad III (>40)	2 (9)	8 (24)	
Bauchumfang, cm (mean±SD)	105,14 ±15,38	114,32 ±14,26	0,02
Hüftumfang, cm (mean±SD)	108,21 ± 8,73	114,48 ± 12,1	0,071
Systolischer Blutdruck, mmHg (mean±SD)	143 ± 19	138 ± 19	0,387
Diastolischer Blutdruck, mmHg (mean±SD)	94 ± 13	88 ± 12	0,058
Komorbiditäten, n (%)			

Bluthochdruck	9 (41)	13 (52)	0,447
Hypercholesterinämie	13 (59)	16 (64)	0,73
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	0 (0)	5 (20)	0,026
Glukosestoffwechselstörung			0,412
Keine	12 (55)	9 (36)	
Prädiabetes	7 (32)	9 (40)	
Diabetes mellitus Typ 2	3 (14)	6 (24)	
Medikamente, n (%)			
ASS	0 (0)	5 (20)	0,026
Orale Antidiabetika	3 (14)	5 (20)	0,82
Insulin oder GLP1-Agonist	1 (5)	3 (12)	0,361
Statin	4 (18)	7 (28)	0,428
Antihypertensiva	8 (36)	15 (60)	0,106
Antidepressiva	3 (14)	3 (12)	0,867
L-Thyroxin	5 (23)	2 (8)	0,157
Vitamine oder Nahrungsergänzungsmittel	3 (14)	3 (12)	0,479
Leberwerte, Median (Min; Max)			
ALT, U/L	77 (22; 458)	58 (20; 235)	0,272
AST, U/L	47 (19; 170)	43 (18; 115)	0,468
γ -GT, U/L	89 (20; 1608)	71 (27; 671)	0,873
Metabolismus, Median (Min; Max)			
Nüchtern glukose, mg/dl	95 (80; 310)	101 (79; 226)	0,351
Nüchtern insulin, μU/ml	11 (5,3; 30,2)	16 (4,7; 105,5)	0,051
HbA1c, %	6 (4,9; 9,7)	6 (4,5; 9,5)	0,17
Gesamt- Cholesterin, mg/dl	224 (111; 310)	214 (113; 348)	0,949
HDL-Cholesterin, mg/dl	50 (30; 59)	49 (36; 89)	0,326
LDL-Cholesterin, mg/dl	134 (31; 227)	122 (34; 273)	0,773
Triglyceride, mg/dl	147 (21; 228)	130 (56; 279)	0,924
Harnsäure, mg/dl	77 (22; 458)	58 (20; 235)	0,326
Lobuläre Entzündung, Median (Min; Max)			
CRP, mg/l	3 (0,4; 14,0)	4 (0,1; 18,0)	0,749

IL-6, pg/ml	3 (2,0; 12,0)	4 (0,0; 9,0)	0,369
IL-8, pg/ml	6 (0,0; 134,7)	4 (0,0; 17,9)	0,199
Blutbild, Median (Min; Max)			
Hämoglobin, g/dl	15 (11,6; 17,8)	15 (12,8; 17,4)	0,21
MCV, fl	90 (84,2; 101,2)	89 (81,5; 96,3)	0,379
Leukozyten, x10 ⁹ /l	6 (3,6; 11,2)	7 (3,6; 11,8)	0,141
Thrombozyten, /nl	239 (141; 372)	235 (126; 778)	0,782
Histologie			0,064
NAFLD, n (%)	11 (50)	6 (24)	
NASH, n (%)	11 (50)	19 (76)	
NAS ≥ 5, n (%)	4 (18)	5 (20)	0,946
Steatose, n (%)			0,585
5-33%	8 (36)	7 (28)	
34-66%	10 (45)	15 (60)	
>66%	3 (14)	2 (8)	
Entzündung, n (%)			0,145
0	7 (33)	2 (8)	
1	3 (14)	3 (13)	
2	10 (48)	15 (63)	
3	1 (5)	4 (17)	
Ballonierung, n (%)			0,121
Keine	8 (36)	3 (12)	
Wenig	11 (50)	19 (76)	
Zahlreich	2 (9)	2 (8)	
Fibrose, n (%)			0,333
0	1 (5)	0 (0)	
1	10 (45)	7 (28)	
2	9 (41)	12 (48)	
3	1 (5)	4 (16)	
4	0 (0)	1 (4)	
Fibroscan			
Technical reliable, n (%)	21 (95)	25 (100)	0,281
E, Median (Min; Max)	6,15 (3,7; 24,3)	5,4 (3,7; 20,8)	0,508

IQR, Median (Min; Max)	20 (8; 32)	17 (6; 28)	0,227
CAP, Median (Min; Max)	314 (100; 400)	330 (207; 400)	0,583

4.5 Leberwerte

4.5.1 ALT/Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Die ALT-Aktivität wurde zum Baseline-Zeitpunkt und nach sechswöchiger ATI-freier Diät zum Zeitpunkt Woche 6 bzw. Woche 12 erfasst und ausgewertet. Im Median betrug die ALT-Aktivität zum Baseline-Zeitpunkt 64,5 U/l. Nach sechswöchiger ATI-freier Diät wurde eine ALT-Aktivität von 63,0 U/l gemessen. Bei sieben Studienteilnehmern wurde eine ALT-Reduktion von ≥ 16 U/l beobachtet. Eine Analyse nur der Probanden, die zum Baseline-Zeitpunkt einen erhöhten ALT-Wert aufwiesen, ergab eine ALT-Reduktion von 5,5 U/l im Median.

In der Gruppe, die zunächst mit der ATI-freien Diät begonnen hatte, zeigte sich nach sechswöchiger ATI-freier Diät ein Abfall der ALT-Aktivität von 76,50 U/l auf 76,0 U/l im Median. In der „gesunde Diät“-Gruppe stieg die ALT-Aktivität nach sechswöchiger ATI-freier Diät von 49,5 U/l auf 60,5 U/l im Median.

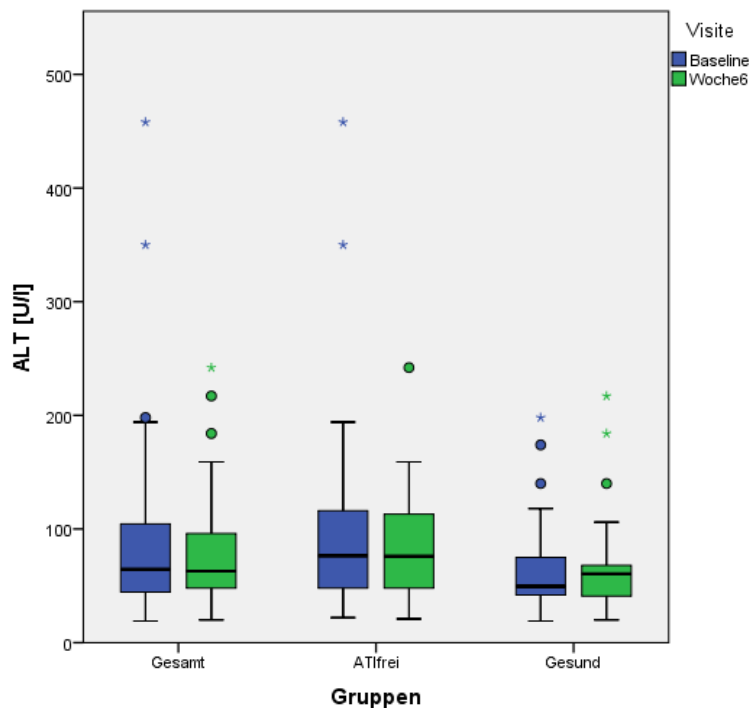


Abbildung 4: Veränderung der ALT unter ATI-freier Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben

Die ALT-Aktivität nach sechswöchiger „gesunder Diät“ reduzierte sich von 63 U/l im Median auf 53 U/l. Bei sechs Studienteilnehmern konnte nach sechswöchiger „gesunder Diät“ eine Normalisierung (♂ <50 U/l; ♀ <35 U/l) der ALT-Aktivität erreicht werden, elf Patienten erreichten eine Reduktion der ALT-Aktivität von ≥ 16 U/l. Eine Analyse nur der Patienten, die

zum Baseline-Zeitpunkt einen erhöhten ALT-Wert aufwiesen, ergab eine ALT-Reduktion von 11,5 U/l im Median.

In der ATI-freien Gruppe nahm die ALT-Aktivität im Median von 76 U/l auf 53 U/l ab, in der Gruppe, die mit der „gesunden Diät“ begonnen hatte, konnte eine Reduktion der ALT-Aktivität von 58 U/l auf 49,5 U/l beobachtet werden.

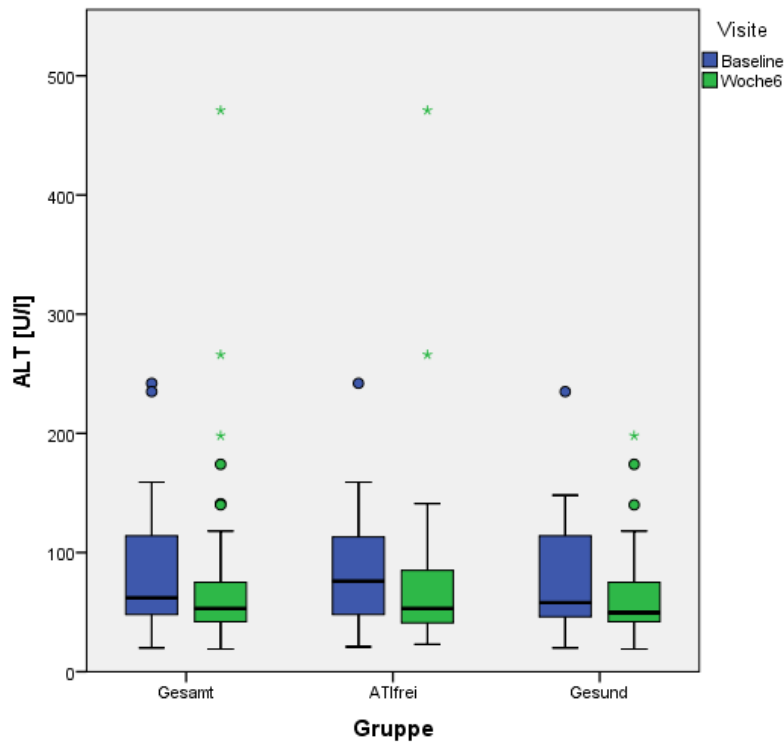


Abbildung 5: Veränderung der ALT unter „gesunder“ Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben

Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der ALT-Reduktion zwischen der ATI-freien Diät und der „gesunden Diät“ festgestellt werden.

4.5.2 AST/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die AST-Aktivität sank nach sechswöchiger ATI-freier Diät von 43 U/l auf 38 U/l im Median. In der ATI-freien Gruppe betrug die AST-Aktivität zum Baseline-Zeitpunkt 47 U/l und reduzierte sich nach sechs Wochen im Median auf 38 U/l. In der „gesunde Diät“-Gruppe veränderte sich die AST-Aktivität von anfangs 37 U/l auf 37,5 U/l nach sechs Wochen ATI-freier Diät.

Insgesamt konnte bei drei Patienten eine Normalisierung (♂ <50 U/l; ♀ <35 U/l) der AST-Aktivität nach sechswöchiger ATI-freier Diät beobachtet werden, sieben Studienteilnehmer erreichten eine Reduktion der AST-Aktivität von ≥ 16 U/l.

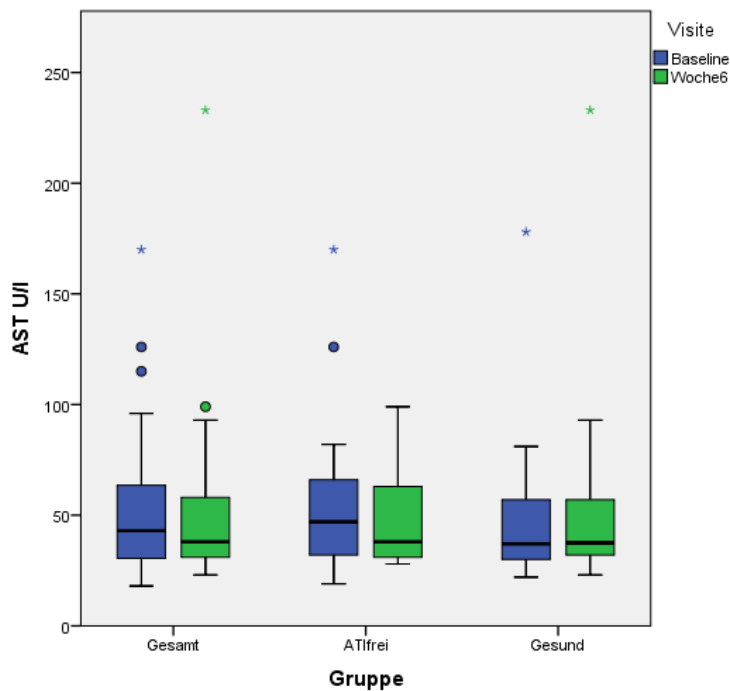


Abbildung 6: Veränderung der AST unter ATI-freier Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben

Die AST-Aktivität nach sechswöchiger „gesunder Diät“ reduzierte sich im Median von 40,5 U/l auf 37 U/l. Bei sieben Studienteilnehmern konnte nach sechswöchiger „gesunder Diät“ eine Normalisierung (♂ <50 U/l; ♀ <35 U/l) der AST-Aktivität erreicht werden, fünf Patienten erreichten eine Reduktion der AST-Aktivität von ≥ 16 U/l. In der Gruppe, die mit der ATI-freien Diät begonnen hatte, sank die AST-Aktivität nach sechs Wochen von 38 U/l im Median auf 37 U/l. In der Gruppe, die zunächst die „gesunde Diät“ durchgeführt hatte, verringerte sich die AST-Aktivität von 43 U/l im Median nach sechs Wochen auf 37 U/l.

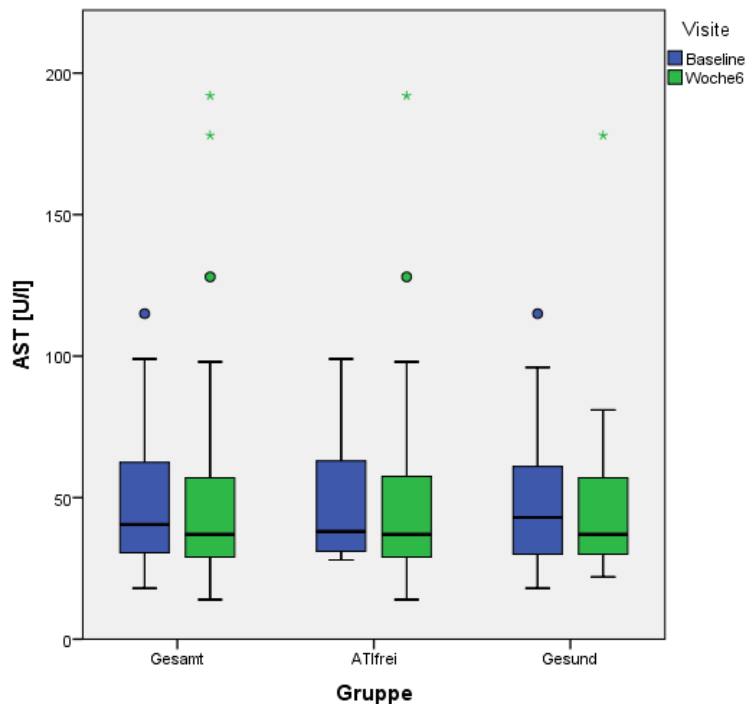


Abbildung 7: Veränderung der AST unter „gesunder“ Diät. Gesamt: alle Studienteilnehmer, ATI-frei: Studienteilnehmer, die mit der ATI-freien Diät begonnen haben, Gesund: Studienteilnehmer, die mit der „gesunden Diät“ begonnen haben

Auch bezüglich der AST-Reduktion bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der ATI-freien Diät und der „gesunden Diät“.

4.6 Körperliche Aktivität

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die körperliche Aktivität unter ATI-freier Diät und gesunder Diät jeweils zum Baseline-Zeitpunkt und nach sechswöchiger Intervention. Die Einteilung in niedrige, mittlere und hohe körperliche Aktivität erfolgt nach den MET-Minuten pro Woche. Niedrige Aktivität wird durch 0-599, mittlere Aktivität durch 600-3000 und hohe Aktivität durch >3000 MET-Minuten pro Woche definiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Veränderung der körperlichen Aktivität über die Dauer der Interventionsphase zwischen ATI-freier und gesunder Diät festgestellt werden.

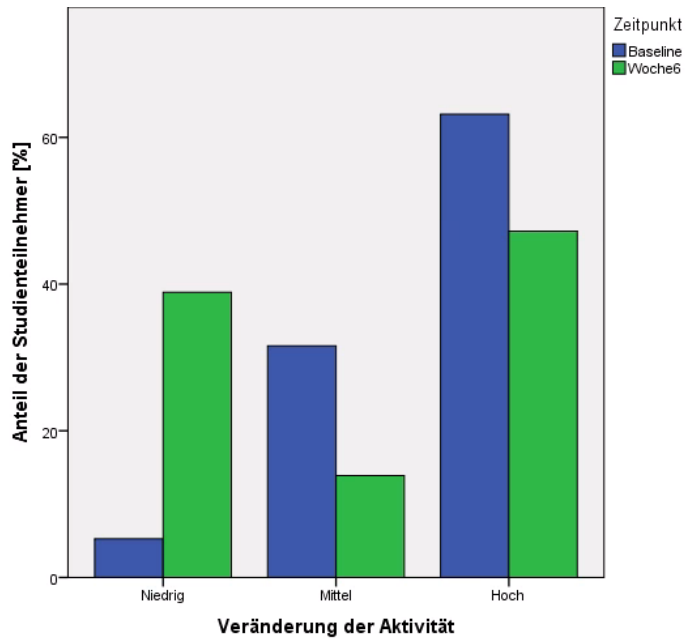


Abbildung 8: Veränderung der körperlichen Aktivität unter ATI-freier Diät unterteilt nach niedriger/mittlerer/hocher Aktivität (entspricht 0-599/600-3000/>3000 MET-Minuten pro Woche)

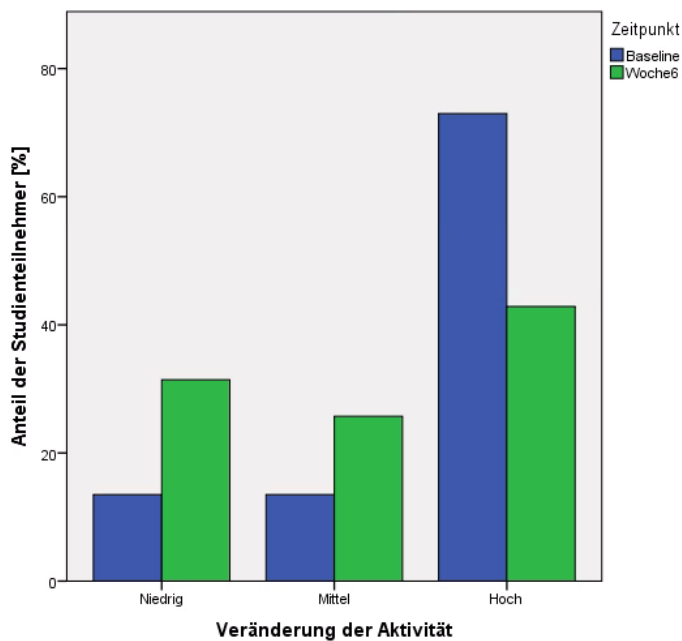


Abbildung 9: Veränderung der körperlichen Aktivität unter „gesunder Diät“ unterteilt nach niedriger/mittlerer/hocher Aktivität (entspricht 0-599/600-3000/>3000 MET-Minuten pro Woche)

Die Veränderung der körperlichen Aktivität der Studienteilnehmer über die Interventionsphase zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Veränderung der Transaminasen während beider Diätphasen. Auch die CAP-Werte als Maß für die Lebersteatose korrelierten nicht mit der Veränderung der Aktivität. Die beobachtete Verbesserung der Lebensqualität unter ATI-freier Diät zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zur Veränderung der MET/Woche (Abb. 9).

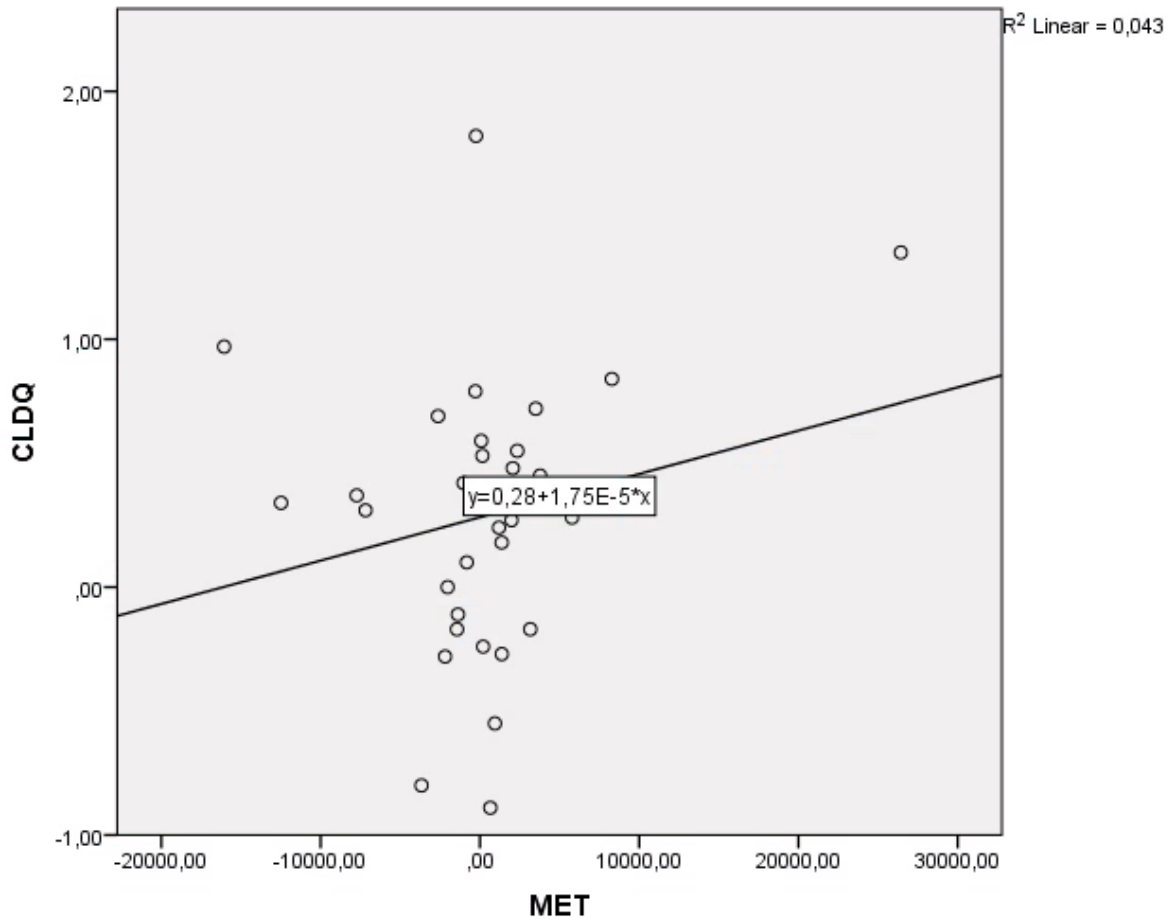


Abbildung 10: Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes in Abhängigkeit der Veränderung der MET/Woche unter ATI-freier Diät

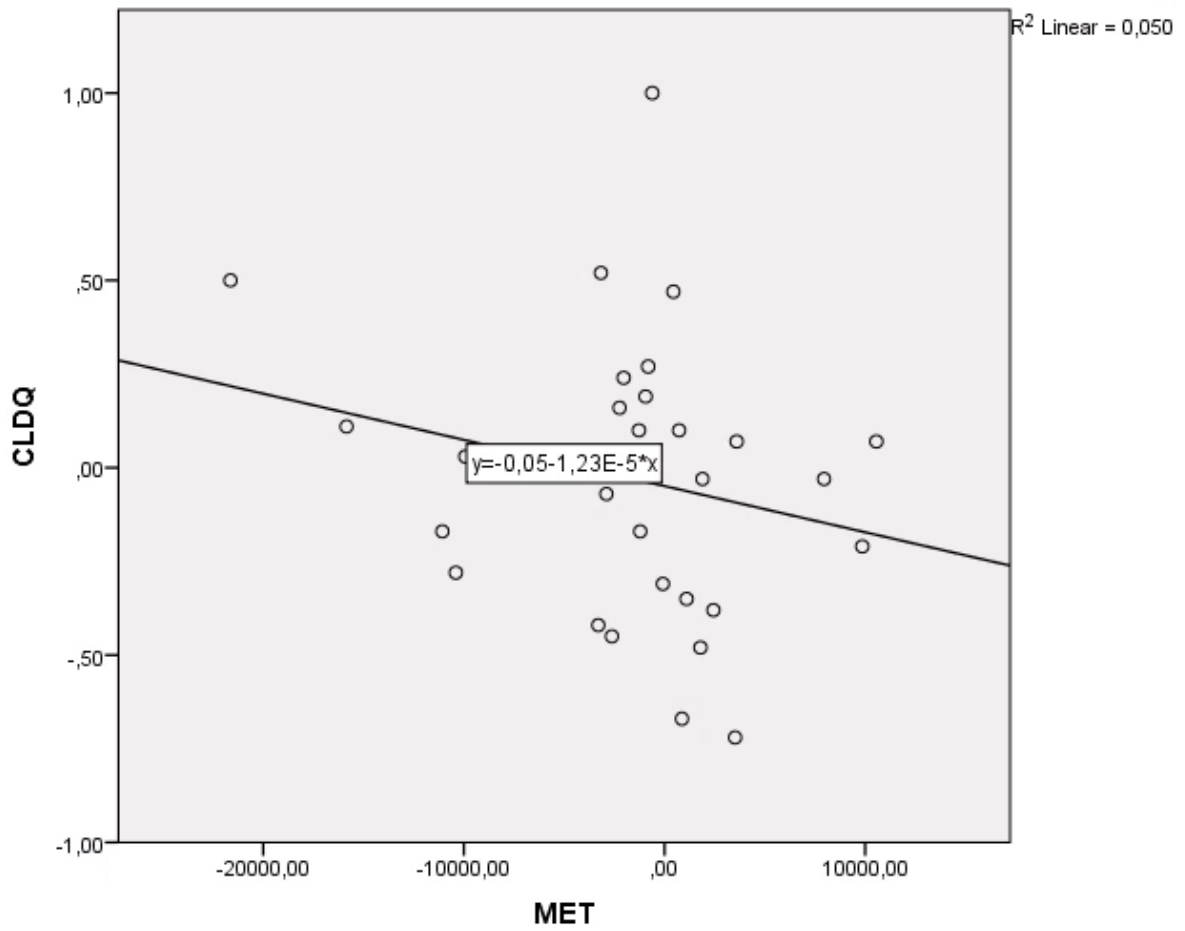


Abbildung 11: Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes in Abhängigkeit der Veränderung der MET/Woche unter „gesunder Diät“

4.7 Lebensqualität

Nach sechswöchiger ATI-freier Diät konnte eine Zunahme des CLDQ-Gesamtwertes von 0,27 im Median beobachtet werden. Nach sechswöchiger „gesunder Diät“ betrug die mediane Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes -0,03. Die Veränderung des CLDQ-Gesamtwertes war im Median nach ATI-freier Diät signifikant höher als nach „gesunder Diät“. Verglichen mit der „gesunden Diät“ konnte unter ATI-freier Diät zudem eine signifikante Zunahme der Lebensqualität in den Domänen „abdominelle Symptome“ (0,33 vs. -0,33; $p=0,006$), „emotionale Funktion“ (0,25 vs. 0,00; $p=0,007$), „systemische Symptome“ (0,2 vs. 0,0; $p=0,022$) beobachtet werden.

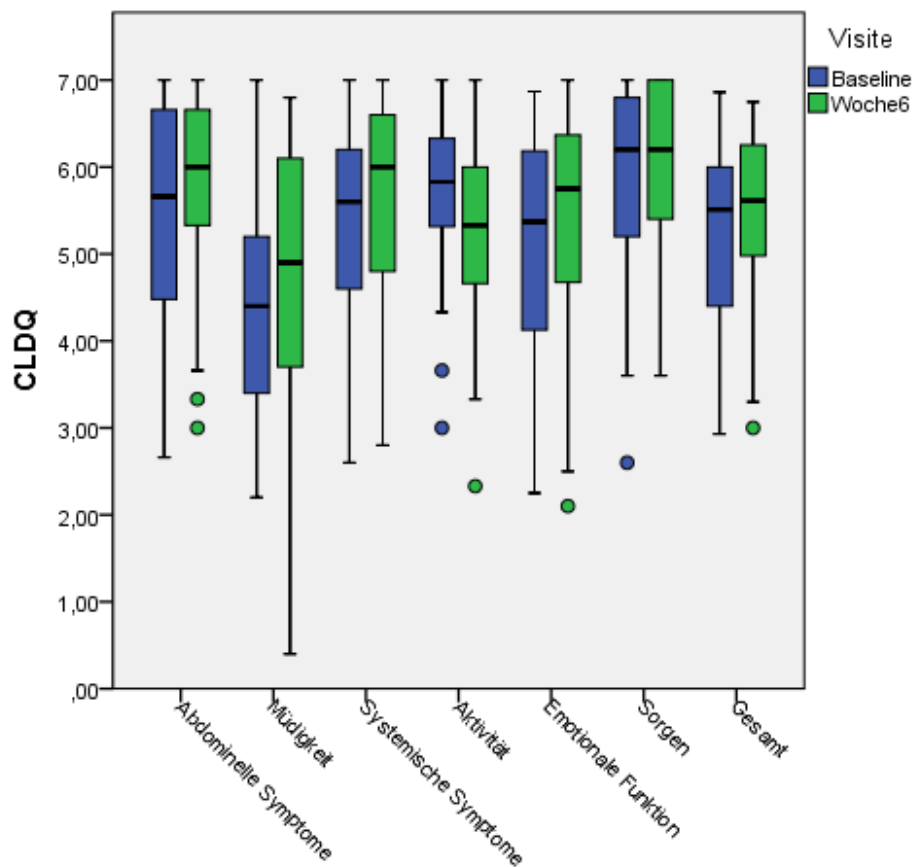


Abbildung 12: Veränderung der Lebensqualität unter ATI-freier Diät

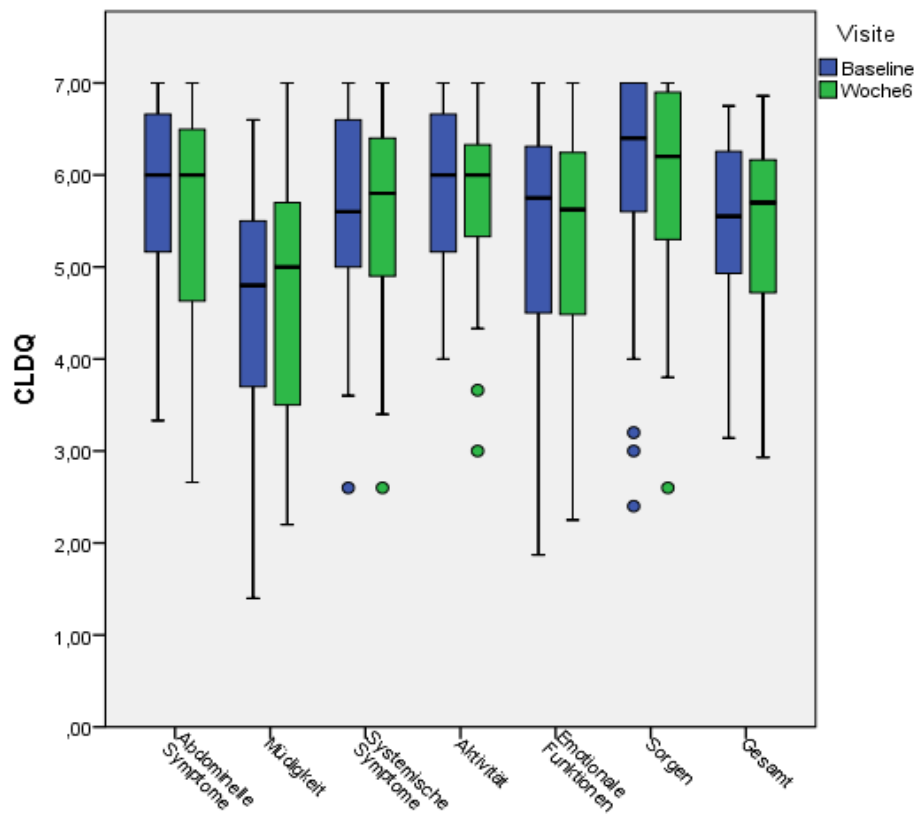


Abbildung 13: Veränderung der Lebensqualität unter „gesunder Diät“

4.8 Weitere Endpunkte

Nach sechswöchiger ATI-freier Diät konnte eine verglichen mit der „gesunden Diät“ signifikante Reduktion von Gewicht (-1,0 vs. 0,0; p=0,003), BMI (-0,57 vs. 0,00; p=0,004) und Hüftumfang (-2,5 vs. 0,0; p=0,001) erreicht werden. Zudem konnte unter ATI-freier Diät eine signifikante Reduktion der TE-Werte beobachtet werden (-0,45 vs. 0,50; p=0,024). Nach sechswöchiger „gesunder Diät“ zeigte sich eine signifikante Abnahme der AP-Aktivität (3,0 vs. -5,0; p<0,01). Bezüglich der übrigen Veränderungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ATI-freier und „gesunder“ Diät nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Weitere Endpunkte

	ATI-frei		Gesunde Diät		P-Wert
	Baseline	Woche 6	Baseline	Woche 6	
Gewicht (kg)	90 (53-147)	87,75 (52-138)	88 (52-138)	89,7 (50-153)	0,003
BMI	31,3 (23,7-42,6)	30,4 (24,1-47,8)	30,2 (24,1-47,2)	31,1 (23,1-46,2)	0,004
Hüftumfang	109,5 (97-133)	105,5 (92-148)	106 (92-138)	107 (89-146)	0,001
Bauchumfang	108 (91-136)	105 (85-150)	105 (85-150)	107 (82-148)	0,445
ALT (U/L)	65 (19-458)	63 (20-242)	63 (20-458)	53 (19-471)	0,177
AST (U/L)	43 (18-170)	38 (23-233)	40,5 (18-115)	37 (14-192)	0,449
Gesamtbilirubin	0,8 (0,4-2,5)	0,65 (0,2-4)	0,6 (0,2-4)	0,8 (0,4-2,8)	0,913
Alkalische Phosphatase	93 (23-184)	89 (51-183)	89 (51-183)	85 (23-145)	<0,001
GGT	82 (20-1608)	82 (5-1365)	85 (16-1365)	92 (17-832)	0,886
CRP	3,35 (0,46-32)	3,45 (0,57-15)	3,7 (0,56-18)	2,7 (0,23-36)	0,39
Glucose	98,5 (80-310)	99 (83-247)	98 (79-247)	98 (9,4-188)	0,694
Triglyceride	122,5 (48-349)	136,5 (55-305)	133 (55-279)	120 (22-349)	0,109
Cholesterin	214 (97-287)	212 (102-344)	219 (113-348)	202 (97-279)	0,508

HDL	47,5 (30-78)	48 (28-81)	48 (28-89)	50 (29-78)	0,715
LDL	138 (31-209)	134,5 (24-259)	134 (34-273)	133 (36-191)	0,162
HbA1c	5,7 (4,1-9,7)	5,6 (4,2-9,2)	5,7 (4,5-9,5)	5,7 (4,1-9)	0,358
HOMA-IR	2,93 (0,37-60,95)	3,2 (0,68-170,18)	3,04 (0,68-48,19)	2,83 (0,37-60,95)	0,897
TE	6,6 (3,7-24,3)	6,2 (1,5-17)	5,4 (1,5-20,8)	6,8 (3,9-16,8)	0,024
CAP	321 (100-400)	316,5 (100-400)	312 (100-400)	318 (100-400)	0,162

4.9 Subgruppenanalyse

Die folgende Tabelle zeigt die Unterteilung der Studienteilnehmer in zwei Gruppen, abhängig vom Vorliegen einer Abnahme des ALT-Wertes in einer der beiden Interventionsphasen. Teilnehmer, bei denen eine Reduktion der ALT-Aktivität beobachtet wurde, nahmen tendenziell mehr Gewicht ab und erhöhten ihre körperliche Aktivität während der Interventionsphase.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes

		ALT-Reduktion					
		Keine			Ja		
		Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Geschlecht	Mann	18			28		
	Frau	14			21		
Alter			53	54		53	53
Gewichtsveränderung			-0,13	0		-1,05	-1
MET-Veränderung			-1990,1	-1213,5		99,05	322,5
CLDQ-Veränderung			0,17	0,09		0,06	0,03
CAP-Veränderung			-66,03	-22		-36,62	-13

Bei der Subgruppenanalyse der ATI-freien Gruppe fallen ähnliche Veränderungen auf. Studienteilnehmer, bei denen eine Reduktion der ALT-Aktivität beobachtet wurde, erhöhten ihre Aktivität verglichen mit denen, bei denen keine Veränderung des ALT-Wertes nachgewiesen wurde. Die Reduktion des ALT-Wertes zeigte bei dieser Gruppe keine Abhängigkeit von der Körpergewichtsreduktion.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes unter ATI-freier Diät

		ALT-Reduktion					
		Keine			Ja		
		Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Geschlecht	Mann	12			11		
	Frau	8			10		
Alter			55	55		51	51
Gewichtsveränderung			-0,9	-1,5		-1,56	-1
MET-Veränderung			-1270,38	-925,5		1301,85	939,4
CLDQ-Veränderung			0,31	0,21		0,17	0,31
CAP-Veränderung			-98,26	-127		-104,5	-70

In der Gruppe, die die „gesunde Diät“ durchführte, wurde bei den Studienteilnehmern, die eine Reduktion des ALT-Wertes erreichten, gleichzeitig eine signifikante Abnahme des Körpergewichts beobachtet.

Tabelle 5: Subgruppenanalyse nach Reduktion des ALT-Wertes unter „gesunder Diät“

		ALT-Reduktion					
		Keine			Ja		
		Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Geschlecht	Mann	6			17		
	Frau	6			11		
Alter			50	52		54	54
Gewichtsveränderung			1,16	1,6		-0,67	-0,4
MET-Veränderung			-3269,61	-2037		-874,64	-610,5
CLDQ-Veränderung			-0,05	-0,04		-0,03	-0,03
CAP-Veränderung			-10,36	0		9,14	1

Die folgende Tabelle zeigt Veränderungen wichtiger Parameter über die Interventionsphasen in Abhängigkeit der beobachteten Veränderung der ALT-Aktivität.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion

		ALT-Reduktion							
		Keine		<5%		5-10%		>10%	
		Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median
Geschlecht									
	Mann	18		1		8		19	
	Frau	14		3		4		14	
Alter			54		58		53		53
Gewichtsveränderung			0		-2		-1		-0,9
MET-Veränderung			-1213,5		9855		908,25		82
CLDQ-Veränderung			0,09		-0,07		0,07		0
CAP-Veränderung			-22		0		-13		-19

In der ATI-freien Gruppe erreichten die Studienteilnehmer eine besonders ausgeprägte ALT-Reduktion, wenn gleichzeitig die Aktivität über die Interventionsphase gesteigert wurde. Das Ausmaß der ALT-Reduktion zeigte in dieser Gruppe keinen Zusammenhang zur Veränderung des Körpergewichts.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion unter ATI-freier Diät

		ALT-Reduktion							
		Keine		<5%		5-10%		>10%	
		Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median
Geschlecht									
	Mann	12		0		4		7	
	Frau	8		1		2		7	
Alter			55		51		56		51
Gewichtsveränderung			-1,5		-3		-1,4		-1
MET-Veränderung			-925,5		-12492		3162		201
CLDQ-Veränderung			0,21		0,34		0,14		0,34
CAP-Veränderung			-127		-30		-111		-66,5

In der „gesunde Diät“-Gruppe zeigte sich – wie bereits beschrieben – ein signifikanter Zusammenhang zwischen ALT-Abnahme und Reduktion des Körpergewichts während der Interventionsphase. Die Studienteilnehmer mit einer besonders starken ALT-Abnahme nahmen jedoch nicht am stärksten ab und erhöhten auch nicht ihre Aktivität.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse nach Höhe der beobachteten ALT-Reduktion unter „gesunder Diät“

		ALT-Reduktion							
		Keine		<5%		5-10%		>10%	
		Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median
Geschlecht									
	Mann	6		1		4		12	
	Frau	6		2		2		7	
Alter			52		60		50		54
Gewichtsveränderung			1,6		-1		-1		0
MET-Veränderung			-2037		10205,75		-1278		-711,95
CLDQ-Veränderung			-0,04		-0,21		0,07		-0,1
CAP-Veränderung			0		9		-1		-2

Tabelle 9 zeigt die Analyse relevanter Parameter in Abhängigkeit von der Normalisierung des ALT-Wertes. In der ATI-freien Gruppe erreichte kein Studienteilnehmer eine Normalisierung eines vor der Interventionsphase erhöhten ALT-Wertes. In der „gesunde Diät“-Gruppe gelang dies sieben Teilnehmern. Studienteilnehmer, die eine Normalisierung der ALT-Aktivität unter „gesunder Diät“ erzielten, haben während der Interventionsphase ihre Aktivität tendenziell erhöht.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse nach Vorliegen einer Normalisierung des ALT-Wertes

		Gruppe							
		ATI-frei				Gesund			
		ALT-Normalisierung (ALT <35/<50 U/l)				ALT-Normalisierung (ALT <35/<50 U/l)			
		Keine Normalisierung		Normalisierung		Keine Normalisierung		Normalisierung	
		Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median	Anzahl	Median
Geschlecht									
	Mann	23		0		17		6	
	Frau	18		0		16		1	
Alter			53				53		52
Gewichtsveränderung			-1				0		0
MET-Veränderung			82				-1245,75		126,75
CLDQ-Veränderung			0,27				-0,03		-0,16
CAP-Veränderung			-71				5		-9

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss einer weitgehend ATI-freien Diät auf die Reduktion der ALT-Aktivität als Surrogatparameter der hepatischen Entzündung. Zudem erfolgte eine Beurteilung der Lebensqualität der Studienteilnehmer und der Veränderung der anthropometrischen Daten unter ATI-freier Diät. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der ALT-Reduktion zwischen der ATI-freien Diät und der von der Kontrollgruppe durchgeführten mediterranen Diät feststellen. Unter der ATI-freien Diät zeigten sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität sowie – verglichen mit der mediterranen Diät – eine signifikante Reduktion von Gewicht, BMI und Hüftumfang.

Bei der von uns durchgeführten Studie handelte es sich um eine explorative Pilotstudie. Da noch keine Studien zur ATI-freien Diät bei NAFLD-Patienten vorliegen, wurde die Fallzahl anhand empirischer Kenntnisse bestimmt. Es wurde ein Crossover-Design gewählt, um die statistische Power zu erhöhen. Die angestrebte 95%ige ATI-Reduktion sollte durch ein Meiden evidenter Glutenquellen erreicht werden. Der Kontrollgruppenarm erhielt eine mediterrane Diät, deren positive Effekte auf die NAFLD am besten belegt sind. Das primäre Ziel der Studie war es, den Einfluss einer weitgehend ATI-freien Diät auf den ALT-Wert, als Surrogatparameter der Leberentzündung, zu untersuchen. Vor dem Hintergrund, dass keine medikamentöse Therapieoption für die NAFLD zur Verfügung steht, kommt der Lifestyle-Änderung eine entscheidende Bedeutung zu. Ein niedriges Aktivitätsniveau und eine hyperkalorische Ernährung stellen bei den meisten NAFLD-Patienten Hauptfaktoren der Entstehung und Progression der Erkrankung dar. Studien zu Lifestyle-Interventionen bei NAFLD zeigen, dass die Höhe des erreichten Gewichtsverlustes positiv mit der Verbesserung NASH-assoziiierter histologischer Veränderungen korreliert (67). Besonders drastische Änderungen der Lebensgewohnheiten können jedoch mit einer schlechteren Adhärenz verbunden sein. Untersuchungen zur Adhärenz sind mit dem Problem behaftet, dass kein einheitliches Instrument der Adhärenz-Messung verwendet wird. In einer Metaanalyse, die Studien zur Adhärenz bzgl. einer glutenfreien Diät bei Zöliakie-Patienten untersuchte, wurden Werte von 53 bis 76 Prozent angegeben. Faktoren, die mit einer hohen Adhärenz verbunden waren, stellten insbesondere die Symptomschwere vor Therapiebeginn und eine ausreichende Ernährungsberatung dar. Eine glutenfreie Ernährung setzt zudem voraus, dass der Betroffene fähig und gewillt ist, sich mit Inhaltsangaben auf Lebensmittelverpackungen auseinanderzusetzen und diese korrekt zu interpretieren. Nicht zuletzt können die höheren Kosten glutenfreier Produkte eine Ursache niedriger Adhärenz sein (68). In der von uns durchgeführten Studie versuchten wir die Adhärenz durch eine ausführliche Schulung der Probanden bzgl. der glutenfreien Diät zu erhöhen. Zudem erfolgten wöchentliche Ernährungs-Recalls. Es zeigte sich nach sechswöchiger ATI-freier Diät kein Unterschied hinsichtlich der

ALT-Reduktion verglichen mit einer sechswöchigen mediterranen Ernährungsweise. Vergleichbare Studien zur ATI-freien Diät bei NAFLD-Patienten wurden bisher noch nicht durchgeführt. Jedoch weisen Daten zur glutenfreien Diät bei Zöliakie-Patienten auf eine erhöhte NAFLD-Inzidenz bei dieser Patientengruppe hin. Eine prospektive Kohortenstudie mit über 26000 Probanden ermittelte ein 4,2-fach erhöhtes NAFLD-Risiko im ersten Jahr nach der Diagnosestellung einer Zöliakie (69). Als eine mögliche Erklärung wird eine erhöhte Nährstoffabsorption nach der Umstellung auf eine glutenfreie Diät genannt. Zudem reduzieren viele Patienten im Zuge der Ernährungsumstellung den Anteil langkettiger Kohlenhydrate und ballaststoffreicher Kost zugunsten zuckerhaltiger und fettreicher Lebensmittel. Dies geschieht oft unbeabsichtigt, da mit dem Aufdruck „glutenfrei“ versehene Produkte häufig hochkalorisch und nährstoffarm sind. Die Aufklärung über derartige Risiken stellt deswegen einen wichtigen Bestandteil der Ernährungsberatung vor Beginn einer glutenfreien Diät dar (70).

Die Subgruppenanalyse zeigt, dass Studienteilnehmer, die eine Reduktion des ALT-Wertes erreichten, tendenziell mehr Körpergewicht verloren und ihre Aktivität erhöhten. In der ATI-freien Gruppe zeigte sich kein Unterschied bzgl. der Körpergewichtsreduktion zwischen Studienteilnehmern, die eine Reduktion des ALT-Wertes erreichten und denen, die keine Veränderung der ALT-Aktivität aufwiesen. In der „gesunde Diät“-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen ALT-Reduktion und Abnahme des Körpergewichts. Die Verbesserung der Transaminasen war demzufolge in der ATI-freien Gruppe im Gegensatz zur „gesunde Diät“-Gruppe nicht auf eine Reduktion des Körpergewichts zurückzuführen. Es bleibt unklar, ob diese Reduktion bei einigen Studienteilnehmern unter ATI-freier Diät einem spezifischen Effekt der ATI-freien Diät zuzuschreiben ist.

Unsere Daten können den von Ashfaq-Khan et al. (3) festgestellten Anstieg der Transaminasen unter ATI-angereicherter Kost nicht bestätigen. In dieser Studie zeigte sich im Mausversuch eine dosisabhängige Zunahme der ALT unter ATI-haltiger Diät. Der ATI-Gehalt der Nahrung entsprach in etwa dem einer gewöhnlichen westlichen Ernährung. Die mediterrane Diät, die in unserer Studie von der Kontrollgruppe durchgeführt wurde, könnte dazu beigetragen haben, dass die Studienteilnehmer eine relativ geringe Menge an ATI zuführten. Demgegenüber stellten Zevallos et al. (71) fest, dass auch eine verglichen mit einer normal weizenhaltigen Ernährung bis zu 12-fach niedrigere ATI-Konzentration zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt. Einschränkend muss auch festgehalten werden, dass die Höhe des ALT-Wertes schlecht mit der Schwere der Leberentzündung korreliert und eine NAFLD auch ohne Transaminasen-Erhöhung vorliegen kann (72).

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde in unserer Studie der CLDQ angewendet. Die NAFLD zeigt sich nur selten mit eindeutigen Symptomen. Viele Patienten berichten über unspezifische Symptome, wie abdominelle Schmerzen oder eine ausgeprägte Müdigkeit.

Teilweise werden auch vermehrt Sorgen und Angstzustände geäußert. Daten zur Lebensqualität bei NAFLD-Patienten zeigen eine reduzierte Lebensqualität verglichen mit der gesunden Allgemeinbevölkerung und Patienten mit Leberkrankungen anderer Ätiologie. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, die Lebensqualität bei dieser Patientengruppe zu evaluieren und Veränderungen unter der Therapie zu bemerken. Da die Beschwerden für den behandelnden Arzt häufig schwer einzuschätzen sind, wurden verschiedene Fragebögen entwickelt, die bei der Erfassung der Lebensqualität verwendet werden können (73). Mithilfe des CLDQ kann eine krankheitsspezifische Evaluation der Lebensqualität vorgenommen werden. Der Fragebogen besteht aus 29 Items und umfasst die Domänen abdominelle Symptome, Fatigue, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktion und Sorgen. Innerhalb der Domänen ordnet der Patient die Einschränkung der Lebensqualität auf einer Skala von 1 (maximale Einschränkung) bis 7 (keine Einschränkung) ein. Zudem wird ein Gesamtscore ermittelt, der die Lebensqualität des Probanden über alle Domänen widerspiegelt. Daten zeigen eine hohe Reliabilität und Validität des CLDQ und konnten seine Unabhängigkeit von Alter und Geschlecht des Patienten sowie dem Vorliegen eines Diabetes mellitus nachweisen (74). Die Domäne Fatigue ist bei den meisten NAFLD-Patienten am stärksten beeinträchtigt. Auch in frühen Krankheitsstadien liegt häufig eine ausgeprägte Müdigkeit und Erschöpfung vor, die sich auf die körperliche Aktivität der Patienten auswirkt und damit die Krankheitsprogression stark beeinflusst (75). In unserer Studie konnte zum Baseline-Zeitpunkt ebenfalls eine hohe Fatigue beobachtet werden. Diese konnte sowohl durch die ATI-freie als auch durch die mediterrane Diät reduziert werden. Die Verbesserung der Lebensqualität gemessen am CLDQ-Gesamtwert war unter der ATI-freien Diät signifikant höher als unter der mediterranen Diät. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Lebensqualität in den Domänen „abdominelle Symptome“, „emotionale Funktion“ und „systemische Symptome“. Eine Studie zur Lebensqualität bei NAFLD-Patienten konnte die Adipositas als Risikofaktor für eine reduzierte Lebensqualität identifizieren (76). Eine durch Lifestyle-Veränderungen erzielte Reduktion des Körpergewichts konnte in einer weiteren Studie eine Verbesserung der Lebensqualität herbeiführen (77). Die Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „abdominelle Symptome“ könnte auch auf spezifische Effekte der glutenfreien Diät zurückzuführen sein. Daten zur glutenfreien Ernährung bei Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigten eine Verbesserung der abdominalen Beschwerden unter einer glutenfreien Diät (78). Ein Reizdarmsyndrom liegt bei ca. 15 Prozent der Allgemeinbevölkerung vor, wobei davon ausgegangen wird, dass bei einem Teil dieser Patienten eine WS für die Beschwerden verantwortlich ist (79). Neben einer Reduktion abdominalen Beschwerden konnte die ATI-reduzierte Diät zur Verbesserung systemischer Symptome (z.B. Juckreiz oder Muskelkrämpfe) und der Fatigue beitragen. Die Entstehung dieser Symptome bei NAFLD-Patienten ist nicht vollständig geklärt. Als möglicher

Erklärungsansatz käme ein Fortschreiten der hepatischen Inflammation in die Peripherie (z.B. Gehirn, Muskulatur) in Frage. Auch denkbar sei ein Versagen der Entgiftungsfunktion der Leber mit der Folge einer erhöhten Konzentration inflammatorischer Zytokine im Blut (75). Tierexperimentelle Daten konnten zeigen, dass es nach dem Verzehr von ATI-haltiger Kost zu einem signifikanten Anstieg proinflammatorischer Zytokine im Blut kommt. Es wird davon ausgegangen, dass ATI im Darm die Zellen des angeborenen Immunsystems aktivieren und diese Entzündungsreaktionen in der Peripherie verstärken (3, 71). Die Reduktion dieser entzündlichen Vorgänge unter einer ATI-freien Diät könnten die Verbesserung der systemischen Symptome und der Fatigue erklären.

In unserer Studie konnten wir nach sechswöchiger ATI-freier Diät eine – verglichen mit der mediterranen Diät – signifikante Reduktion von Körpergewicht, BMI und Hüftumfang beobachten. Studien lassen vermuten, dass die WS eine deutlich höhere Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung haben könnte als bisher angenommen. Schätzungen gehen von bis zu 10,6 Prozent der Bevölkerung aus (57). Es wäre demnach denkbar, dass ein signifikanter Anteil unserer Studienkohorte eine WS aufwies. Das Aktivitätsniveau der Studienteilnehmer könnte durch die mit der WS einhergehenden chronischen Müdigkeit und Fatigue zusätzlich vermindert gewesen sein. Die ATI-freie Diät könnte bei diesen Probanden zur Steigerung der Alltagsaktivität beigetragen haben und somit den Gewichtsverlust miterklären. Ashfaq-Khan et al. (65) stellten zudem fest, dass Mäuse, die eine ATI-angereicherte Diät erhielten, signifikant an Körpergewicht zunahmten und eine zunehmende Insulinresistenz entwickelten. Es wird davon ausgegangen, dass ATI die Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen stimulieren und diese zur Insulinresistenz des Fettgewebes und einem gestörten Lipidmetabolismus beitragen. Entgegen diesen Beobachtungen konnte, wie oben angedeutet, eine Metaanalyse zur glutenfreien Ernährung zeigen, dass der Beginn einer glutenfreien Diät bei Patienten mit Zöliakie mit einer Zunahme des Körpergewichts einherging. Als Ursache wird eine erhöhte Absorption von Nährstoffen durch Rückgang der Darmwandentzündung diskutiert. Zudem weichen viele Patienten unter einer glutenfreien Diät auf sehr zuckerhaltige und fettreiche Nahrungsmittel aus (70). Die als glutenfrei deklarierten Ersatzprodukte weisen häufig einen niedrigen Protein- und hohen Fettgehalt auf. In den letzten Jahren konnte ein Trend zu einem höheren Ballaststoffgehalt und niedrigeren Zuckeranteil bei den glutenfreien Ersatzprodukten beobachtet werden (80). Vor dem Hintergrund einer sehr weizenbasierten Ernährung ersetzten einige Teilnehmer unserer Studie ihre glutenhaltige Nahrung durch die entsprechenden glutenfreien Ersatzprodukte. Im Rahmen unserer Patientenschulung wiesen wir auch auf die von Natur aus glutenfreien Lebensmittel hin.

Aufgrund der Tatsache, dass viele der untersuchten Endpunkte durch die körperliche Aktivität beeinflusst werden, erhoben wir diese mit Hilfe des IPAQ. Eine hohe körperliche Aktivität kann

zur Reduktion der Lebersteatose und Verbesserung Insulinsensitivität beitragen (36). Eine Erhöhung der körperlichen Aktivität kann einerseits durch einen aktiven Lebensstil und andererseits durch körperliches Training erreicht werden. Studien konnten zeigen, dass körperliches Training auch ohne gleichzeitige Reduktion des Körpergewichts zu einer 20-30-prozentigen Abnahme der Leberverfettung führen kann (37). Im Rahmen der Schulungen unserer Studie empfohlen wir den Teilnehmern regelmäßige körperliche Aktivität in Form von Sport oder einer aktiven Gestaltung des Alltags. Die mittels IPAQ erhobene Aktivität zeigte sowohl unter ATI-freier Diät als auch unter der mediterranen Diät eine Tendenz zu eher abnehmender Aktivität. Diese Beobachtung würde die Annahme unterstützen, dass die beobachteten Effekte bzgl. der Lebensqualität tatsächlich auf die ATI-freie Diät zurückzuführen sind. Einschränkend gilt, dass die Antworten der Befragten einem subjektiven Bias unterliegen.

Unsere Studie weist einige Limitationen auf. Zwar hatten die meisten Patienten eine histologisch gesicherte NAFLD bzw. NASH, jedoch lag die Biopsie bei vielen Studienteilnehmern schon längere Zeit zurück, so dass die Krankheitsaktivität zum Baseline-Zeitpunkt nur anhand der Transaminasen abgeschätzt werden konnte. Die eingeschränkte Aussagekraft der ALT-Aktivität bzgl. der hepatischen Inflammation wurde oben dargestellt. Die Beurteilung der Leberfibrose mittels TE, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, hat einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Ausschluss einer Leberzirrhose. Die Leberbiopsie bleibt jedoch diagnostischer Goldstandard und eignet sich im Gegensatz zur TE auch zur Unterscheidung verschiedener Fibrosestadien (27). Aufgrund der Tatsache, dass derzeit noch keine vergleichbare Studie vorliegt, wurden verschiedene Parameter vor Studienbeginn anhand von Schätzungen beurteilt. Möglicherweise waren die angenommene Effektgröße, die Fallzahl und die Dauer der Intervention zur Untersuchung der Endpunkte unserer Studie ungeeignet. Ein Problem stellt möglicherweise die Adhärenz der Probanden über die gesamte Dauer der Studie dar. Die Teilnehmer erhielten keine monetäre Vergütung und profitierten vor allem in Form der regelmäßigen Untersuchungen in der Leberambulanz. Eine hohe Adhärenz könnte deshalb unterstellt werden. Im Gespräch mit den Patienten konnte in vereinzelt Fällen in Erfahrung gebracht werden, dass Probanden positive Effekte der neuen Ernährungsweise während den ersten sechs Wochen bemerkten und ihre Ernährung im zweiten Teil der Interventionsphase nicht gemäß den Vorgaben anpassten.

6 Zusammenfassung

Die NAFLD bzw. NASH stellen in den vergangenen 20 Jahren die am stärksten ansteigende Indikation für eine Lebertransplantation in Europa und in den USA dar (15). Eine geringe körperliche Aktivität und eine übermäßige Kalorienzufuhr tragen maßgeblich zur Krankheitsentstehung und -progression bei. Lifestyleveränderungen kommen insbesondere in Anbetracht der fehlenden medikamentösen Therapieoptionen eine entscheidende Bedeutung zu. Die Kalorienrestriktion, die Begrenzung des täglichen Alkoholkonsums und das Meiden fructosereicher Nahrung und Getränke werden in den Leitlinien als zentrale Bausteine der Ernährung bei Patienten mit NAFLD genannt. Demgegenüber gibt es bei den Empfehlungen zur Makronährstoffzusammensetzung der Ernährung bei NAFLD eine weniger eindeutige Datenlage. Die EASL empfiehlt derzeit die mediterrane Diät für Patienten mit NAFLD, die sich durch einen hohen Fettanteil (insbesondere ω 3-Fettsäuren und gesättigten Fettsäuren, v.a. in Form von nativem Olivenöl) auszeichnet. Mit der Low-Carb-Diät, der High-Protein-Diät, der ketogenen Ernährungsweise, der Paleo-Diät und verschiedenen pflanzlichen Ernährungsformen werden weitere Ernährungsstrategien zur Therapie der NAFLD in Studien untersucht (47).

Die vorliegende Arbeit stellt die erste wissenschaftliche Studie zum Einfluss einer ATI-freien Ernährung auf die Leberentzündung bei Patienten mit Nicht alkoholischer Fettlebererkrankung dar. Die Studie umfasste ein Gesamtkollektiv von 47 Patienten mit histologisch gesicherter Nicht alkoholischer Fettlebererkrankung. Die Studienteilnehmer führten jeweils sechs Wochen einer Diät nach den Empfehlungen der DGE und einer ATI-freien Diät durch. Die (weitgehend) ATI- (Gluten)-freie Diät wurde durch das Meiden evidenter Glutenquellen erreicht, um damit eine ca. 95%ige Reduktion eines in Westeuropa normalen täglichen ATI-Konsums zu erzielen. Die sechswöchige ATI-freie Diät zeigte hinsichtlich der ALT-Reduktion keinen Unterschied zu einer sechswöchigen Diät nach den Empfehlungen der DGE. In der Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass eine ALT-Reduktion in der ATI-freien Gruppe im Gegensatz zur „gesunde Diät“-Gruppe mit einer geringeren Abnahme des Körpergewichts verbunden war. Diese Beobachtung könnte auf eine spezifische Wirkung der ATI-freien Diät zurückzuführen sein. Die Lebensqualität gemessen am CLDQ-Gesamtwert konnte durch die ATI-freie Diät signifikant verbessert werden. Die Studienteilnehmer gaben unter der ATI-freien Diät weniger abdominale Beschwerden, systemische Symptome und Fatigue an. Die mittels IPAQ erfasste Aktivität der Probanden während den Interventionsphasen zeigte keine signifikanten Unterschiede und lässt damit nicht auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch Steigerung der Aktivität zurückschließen. Die aus tierexperimentellen Daten gewonnene Erkenntnis, dass eine ATI-angereicherte Diät extraintestinale entzündliche Erkrankungen negativ beeinflussen kann und bei Mäusen einen Anstieg der Transaminasen hervorruft,

konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Während die Rolle der ATIs bei der Pathogenese der WS geklärt scheint, konnte bisher keine Studie den Einfluss auf die NAFLD beim Menschen aufzeigen. Da es sich um eine Pilotstudie handelte, wird die Aussagekraft der Studie durch einige Limitationen eingeschränkt. An dieser Stelle müssen zukünftige Studien mit höherer Fallzahl, längeren Beobachtungszeiträumen und besserer Kontrolle der Adhärenz anknüpfen.

7 Literaturverzeichnis

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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(1):328-57.
2. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
3. Ashfaq-Khan M, Aslam M, Qureshi MA, Senkowski MS, Yen-Weng S, Strand S, et al. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors promote features of murine non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):17463.
4. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):754-64.
5. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(7):668-723.
6. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
7. Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS, et al. Nonheavy Drinking and Worsening of Noninvasive Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Hepatology*. 2019;69(1):64-75.
8. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Färkkilä M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology*. 2018;67(6):2141-9.
9. Romeo S, Sanyal A, Valenti L. Leveraging Human Genetics to Identify Potential New Treatments for Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2020;31(1):35-45.
10. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020;40(6):1254-61.
11. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:81-4.
12. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
13. Arshad T, Golabi P, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in North America. *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):993-7.
14. Hagström H, Stål P, Hultcrantz R, Hemmingsson T, Andreasson A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *J Hepatol*. 2016;65(2):363-8.
15. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep*. 2020;2(6):100192.
16. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, 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.
17. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908-22.
18. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
19. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015;48(13-14):923-30.
20. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6571-92.

21. Shabalala SC, Dlodla PV, Mabasa L, Kappo AP, Basson AK, Pheiffer C, et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110785.
22. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int J Biol Sci.* 2019;15(2):265-76.
23. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:102-8.
24. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082-90.
25. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4574-86.
26. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307-26.
27. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan[®]) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7236-51.
28. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells.* 2020;9(4).
29. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9729107.
30. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):254-69.
31. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486-501.
32. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):274-82.
33. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):677-84.
34. Loomba R, Cui J, Wolfson T, Haufe W, Hooker J, Szeverenyi N, et al. Novel 3D Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Diagnosis of Advanced Fibrosis in NAFLD: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):986-94.
35. Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology.* 2016;63(6):1875-87.
36. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragona F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care.* 2007;30(3):683-8.
37. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-46.
38. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142-52.
39. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
40. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):416-23.

41. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093-100.
42. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj*. 2014;186(17):E649-57.
43. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43.
44. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):43-50.
45. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, 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):1504-14.
46. Haghghatdoost F, Salehi-Abargouei A, Surkan PJ, Azadbakht L. The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Res Med Sci*. 2016;21:53.
47. Moore MP, Cunningham RP, Dashek RJ, Mucinski JM, Rector RS. A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(10):1843-52.
48. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
49. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018;6(4).
50. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-76.
51. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52(2):472-9.
52. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
53. Raj H, Durgia H, Palui R, Kamalanathan S, Selvarajan S, Kar SS, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World J Diabetes*. 2019;10(2):114-32.
54. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
55. 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.
56. Tchewonpi Sagu S, Huschek G, Bönick J, Homann T, Rawel HM. A New Approach of Extraction of α -Amylase/trypsin Inhibitors from Wheat (*Triticum aestivum* L.), Based on Optimization Using Plackett-Burman and Box-Behnken Designs. *Molecules*. 2019;24(19).
57. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11).
58. Mumolo MG, Rettura F, Melissari S, Costa F, Ricchiuti A, Ceccarelli L, et al. Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients*. 2020;12(12).
59. Lis DM. Exit Gluten-Free and Enter Low FODMAPs: A Novel Dietary Strategy to Reduce Gastrointestinal Symptoms in Athletes. *Sports Med*. 2019;49(Suppl 1):87-97.
60. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):469-76.

61. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
62. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):449-59.
63. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110-9.
64. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017;23(40):7201-10.
65. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260-3.
66. Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS, Jindal R, et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):222-32.
67. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):72-84.
68. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):418-25.
69. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol*. 2015;62(6):1405-11.
70. Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients*. 2020;12(4).
71. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1100-13.e12.
72. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33(9):1398-405.
73. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531-44.
74. Chawla KS, Talwalkar JA, Keach JC, Malinchoc M, Lindor KD, Jorgensen R. Reliability and validity of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000069.
75. Newton JL, Jones DE, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*. 2008;57(6):807-13.
76. Huang R, Fan JG, Shi JP, Mao YM, Wang BY, Zhao JM, et al. Health-related quality of life in Chinese population with non-alcoholic fatty liver disease: a national multicenter survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):140.
77. Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology*. 2016;63(4):1184-9.
78. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84.
79. Usai-Satta P, Bassotti G, Bellini M, Oppia F, Lai M, Cabras F. Irritable Bowel Syndrome and Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2020;12(4).
80. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11(1).

8 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt

Aus Datenschutzgründen entfernt