

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

Einfluss einer zeitlich begrenzten Nahrungsaufnahme
auf die MASLD im genderspezifischen Vergleich

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

Vorgelegt von

Marietta Evelyne Bourrat
aus Herdecke

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörn Markus Schattenberg
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Grimminger
Tag der Promotion: 23. Januar 2026

CC-BY-NC-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Einleitung	5
Epidemiologie	5
Begriffsdefinitionen.....	5
NAFLD jetzt MASLD	5
Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH).....	6
MASLD und Alkoholkonsum	6
MASLD im Gendervergleich	6
Zielsetzung	7
Literaturrecherche	8
Pathophysiologie/ Histo.....	11
NAS und SAF Score	12
Diagnostik.....	13
Bildgebung.....	13
Biomarker	14
Diagnostischer Algorithmus und Screening	15
Nicht medikamentöse Therapie	16
Ernährungsempfehlungen.....	18
Chrononutrition	18
Intervallfasten.....	19
Lebensstil.....	19
Therapeutischer Ausblick: zukünftige medikamentöse Ansätze	20
Material und Methoden.....	22
Studiendesign	22
Patient*innenpopulation	22
Durchführung	24
Statistische Verfahren.....	26
Datenanalyse und Ergebnisse	26
Deskriptive Statistik.....	26
CAP Werte im Verlauf der Intervention	28
Spezifische Leberparameter im Verlauf der Intervention	34
Analyse	39

Intragruppale Analyse- Wilcoxon Test.....	39
Intergruppale Analyse – Mann Whitney U Test.....	42
Drop out	45
Diskussion	47
Zusammenfassung Ergebnisse	47
Vergleich mit der aktuellen Datenlage	48
Methodische Reflexion	51
Betrachtung des Studiendesigns	51
Limitationen der Datenerfassung.....	51
Klinische und praktische Relevanz.....	52
Ausblick.....	54
Fazit.....	55
Zusammenfassung.....	56
Literaturverzeichnis.....	59
Anhang.....	64
Zusatz Deskriptive Statistik.....	64
Zusatz Analyse	66
Patient*inneninformation und Einwilligung	69
Danksagung	80
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	american association for the study of liver diseases
ALD	alcohol-related liver disease
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BMI	body mass index
CAP	controlled attenuation parameter
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
DGVS	deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
dB/m	Dezibel pro Meter
DM	Diabetes Mellitus
EASL	european association for the study of liver diseases
ELF	Enhanced Liver Fibrosis Test
FLI	fatty liver index
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDL	high density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
IF	Intermittierendes Fasten
IL-1 β	interleukin 1 beta
IL-6	interleukin 6

LDL	low density lipoprotein
kCal	Kilokalorien
kPa	Kilopascal
MASLD	metabolic associated steatotic liver disease
MASH	metabolic associated steatohepatitis
MDB	Mallory-Denk-Bodies
MetALD	Metabolic dysfunction–associated alcohol-related liver disease
NAFLD	non alcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD Activity Score
NASH	non alcoholic steatohepatitis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PIIINP	Prokollagen Typ III N-terminales Propeptid
PIVENS	Pioglitazone, Vitamin E or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PY	Patientenjahre (Patient Years)
SAF	Steatosis-activity-fibrosis
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter 2
SHF	Steatosis Hepatis Fibrosis
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1
T2DM	Typ-2-Diabetes Mellitus
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TRF	Time Restricted Feeding
U/l	Units per liter
UNOS	United Network of Organ Sharing
VCTE	Vibration-Controlled Transient Elastography
VLDL	very low density lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einfluss des Geschlechts auf die Pathogenese der MASLD [12]

Abbildung 2 Link between insulin resistance and metabolic dyslipidemia [19]

Abbildung 3 Fibrosis Stage Specific Liver-Related Mortality Rate & Mortality Rate Ratio [24]

Abbildung 4 Fibrosis Stage Specific All-Cause Mortality Rate and Mortality Rate Ratio [24]

Abbildung 5 Zusammenfassende Tabelle NAS [33]

Abbildung 6 clinical suspicion for fatty liver disease [5]

Abbildung 7 Cirrhosis prevention in nonalcoholic fatty liver disease [5]

Abbildung 8 Zusammenhang von Gewichtsreduktion u. Abnahme der Fibrose, Steatose [52]

Abbildung 9 prospektive Kohortenstudie von Schneider et al. zeigt den positiven Effekt auf die Lebergesundheit durch Erhöhung der täglichen Schrittzahl [69]

Abbildung 10 Patient*innenscreening

Abbildung 11: CAP-Werte (dB/m) zu sechs Messzeitpunkten in der Interventionsgruppe.

Abbildung 12: CAP-Werte (dB/m) zu drei Messzeitpunkten (Screening, Ende der Intervention, Follow-up) in der Kontrollgruppe.

Abbildung 13: CAP-Verläufe weiblicher Teilnehmerinnen der Intervallgruppe über vier Messzeitpunkte.

Abbildung 14: CAP-Verläufe weiblicher Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe über vier Messzeitpunkte.

Abbildung 15: CAP-Verläufe männlicher Teilnehmer der Intervallgruppe über vier Messzeitpunkte.

Abbildung 16: CAP-Verläufe männlicher Teilnehmer der Kontrollgruppe über vier Messzeitpunkte.

Abbildung 17: GPT-Werte (U/l) bei Männern und Frauen der Interventionsgruppe zu sechs Zeitpunkten.

Abbildung 18 GOT-Werte (U/l) bei Männern und Frauen der Interventionsgruppe zu sechs Zeitpunkten.

Abbildung 19: Boxplots der APT-Werte (U/l) bei Männern und Frauen der Interventionsgruppe zu drei Zeitpunkten

Abbildung 20: Drop out im zeitlichen Verlauf

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesign, zeitlicher Ablauf

Tabelle 2: Patienten-Charakteristika (n = 40)

Tabelle 3: deskriptive Statistik CAP db/m Intervallgruppe

Tabelle 4: CAP-Reduktion prozentual Frauen Beginn/Ende

Tabelle 5: CAP-Reduktion prozentual Männer Beginn/Ende

Tabelle 6: Wilcoxon Test Interventionsgruppe

Tabelle 7: T test Interventionsgruppe Frauen

Tabelle 8: Wilcoxon Analyse Männer Laborparameter

Tabelle 9: Wilcoxon Analyse Frauen Laborparameter

Tabelle 10: Mann Whitney U Test Frauen

Tabelle 11: Mann Whitney U Test Männer

Tabelle 12: Mann Whitney U Test Laborparameter

Tabelle 13: drop outs

Einleitung

Epidemiologie

Die Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) hat in Deutschland eine Prävalenz von etwa 23 % und stellt damit die häufigste chronische Lebererkrankung dar[1]. In den USA zeigen Daten des United Network of Organ Sharing (UNOS), dass MASLD derzeit die zweithäufigste Indikation für Lebertransplantationen ist und schnell zur führenden Indikation bei Patient*Innen mit hepatozellulärem Karzinom wird[2]. Eine Metaanalyse von Studien im Zeitraum von 1990-2019 ergab, dass die globale gepoolte Prävalenz von MASLD in den Jahren 1990 bis 2019 um 50,4% gestiegen ist. Die Prävalenz in Westeuropa wird mit 25,10 % (20,55 %–30,28 %) angegeben [3]. Diese Trends spiegeln die zunehmende globale Epidemie von Adipositas und Typ-2-Diabetes wider[4].

Begriffsdefinitionen

NAFLD jetzt MASLD

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst ein Erkrankungsspektrum, bei dem ≥ 5 % der Hepatozyten eine makrovesikuläre Steatose aufweisen, ohne dass eine erkennbare alternative Ursache vorliegt (z. B. Medikamente, Hungerzustände, monogene Erkrankungen), sowie bei geringem oder keinem Alkoholkonsum (definiert als < 20 g/Tag für Frauen und < 30 g/Tag für Männer)[5]. Häufig haben Patient*Innen mit NAFLD eine zentrale Adipositas und weitere Komponenten eines metabolischen Syndroms. Im März 2024 wurde die Nomenklatur von NAFLD in metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) geändert[6]. Die neue Definition schließt das Vorhandensein von mindestens einem von fünf kardiometabolischen Risikofaktoren ein. Diese Änderung basiert auf einem internationalen Konsens, der von den hepatologischen Fachgesellschaften AASLD (USA) und EASL (Europa) ausgeht, dem die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) angehört[7].

Die zentrale metabolische Dysfunktion bei MASLD ist die Insulinresistenz. Weitere Risikofaktoren sind: erhöhter BMI (≥ 25 kg/m²) oder Taillenumfang, gestörter Glukosestoffwechsel oder Typ-2-Diabetes, Hypertonie ($\geq 130/85$ mmHg) sowie eine gestörte Blutfettkonstellation (hohe Triglyzeride und/oder niedriges HDL-Cholesterin)[6].

Insulinresistenz und Steatose können auch ohne kardiometabolische Risikofaktoren vorhanden sein, insbesondere bei jüngeren Erwachsenen in der Primärversorgung. Patient*Innen mit Steatose ohne offensichtliche kardiometabolische Risikofaktoren oder andere erkennbare Ursachen werden als kryptogen bezeichnet [7].

Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH)

Die vormals als nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) wird neu als Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) definiert[7]. Histologisch zeichnet sich die MASH durch eine zusätzliche zur Verfettung bestehenden lobuläre Entzündungen und Zellschäden (Ballonierung der Hepatozyten) aus[8]. Bei progredientem Krankheitsverlauf kann es zu Maschendrahtfibrosierung kommen. Das Ausmaß der Entzündung und Fibrose werden histopathologisch anhand des NAS und SAF Scores beurteilt (F1-F3)[9]. Im weiteren Verlauf besteht die Möglichkeit eines zirrhotischen Umbaus und der Zerstörung der Hepatozyten, was das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) erhöht. Allerdings kann ein HCC auch bereits bei einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) ohne das Vorliegen einer Zirrhose entstehen[10].

MASLD und Alkoholkonsum

Die neue Definition berücksichtigt das gleichzeitige Vorhandensein von Alkoholkonsum und metabolischen Risikofaktoren, sodass eine bessere Subdifferenzierung möglich ist[11]. Bei gleichzeitiger metabolischer Dysfunktion und Alkoholkonsum zwischen 10–40 g/Tag (Frauen) bzw. 20–60 g/Tag (Männer) spricht man von MetALD. Ab höheren Mengen gilt die alkoholische Komponente als prädominant [6]. Liegt der Konsum über 50 g/Tag (Frauen) bzw. 60 g/Tag (Männer), wird die Diagnose ALD (alkoholassoziierte Lebererkrankung) gestellt [7].

Sowohl die alkoholische (ASH) als auch die nicht-alkoholische Steatohepatitis (MASH) sind durch eine Fettansammlung in der Leber sowie eine lobuläre Entzündung mit Ballonierung der Leberzellen gekennzeichnet. Eine sichere Differenzialdiagnose zwischen ASH und MASH kann in der Regel nicht allein aufgrund histologischer Kriterien gestellt werden[1].

MASLD im Gendervergleich

Für diese Arbeit ist es von Relevanz die epidemiologischen Unterschiede bezogen auf das Geschlecht genauer zu betrachten, sowie etwaige Erklärungsansätze. Die systematische Übersicht von Lonardo et. al beschreibt, dass die Prävalenz der NAFLD in den betrachteten erwachsenen Populationen bei Männern höher ist als bei Frauen. Außerdem zeigt sich, dass wenn menopausale oder geschlechtsspezifische Altersunterschiede differenziert wurden, die Prävalenz und Inzidenz von NAFLD bei Männern höher sind als bei prämenopausalen Frauen (oder \leq Alter von 50–60 Jahren), während sie bei Frauen nach der Menopause (oder \geq Alter von 50–60 Jahren) tendenziell ansteigen[12].

Auf histopathologischer Ebene zeigen prämenopausale Frauen teils stärkere histopathologische Veränderungen (z. B. Mallory-Denk-Körperchen), insbesondere bei oraler Kontrazeption. Postmenopausal erhöht eine Hormonersatztherapie ebenfalls das Risiko[13].

Östrogen scheint eine wichtige Rolle bei der Regulierung des weiblichen Leberstoffwechsels und der Entzündung zu spielen[14]. So konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass ein Östrogenmangel zu Insulinresistenz, Adipositas und Steatose führt[15]. Ein Mangel an Östrogenen ist zudem mit erhöhter Lipotoxizität, proinflammatorischen und oxidativem Stress verbunden[16]. Die Gabe von Östrogen verbessert die Insulinsensitivität und hemmt die Glukoneogenese[17]. Die kontinuierliche Verabreichung von Östrogenen oder selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) stellt jedoch die normale Regulation des Leberstoffwechsels nur teilweise wieder hergestell[t14].

Aus methodischen Gründen fokussiert sich diese Arbeit auf eine binäre Einteilung von Geschlechtern, erkennt jedoch die Existenz und Relevanz nicht-binärer und anderer Geschlechtsidentitäten an.

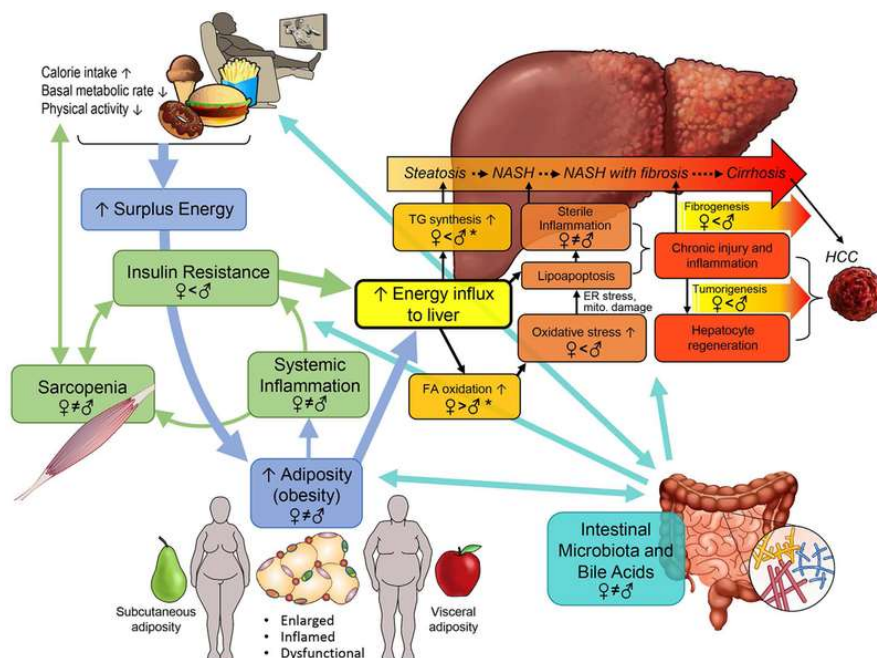


Abbildung 1: Einfluss des Geschlechts auf die Pathogenese der MASLD. Übernommen aus Lonardo et al., 2019. [12]

Zielsetzung

Allgemein wird untersucht, wie intermittierendes Fasten zwischen 16:00 und 08:00 Uhr die nicht alkoholische Fettleber, die Insulinsensitivität und das Körpergewicht beeinflusst.

Konkreter soll verglichen werden ob es einen signifikanten Unterschied der Lebersteifigkeit durch die Intervention bei Frauen und Männern gibt. Das hierzu genutzte Verfahren ist der Fibroscann mittels dessen der sogenannte CAP = controlled attenuation parameter in db/m gemessen wird.

Hypothese:

Time restricted feeding wird von Frauen besser durchgeführt als von Männern.

Endpunkte: Verglichen werden leberspezifische Laborparameter: GPT, GOT, ALP, GGT und der CAP mittels Fibroscann bei Frauen und Männern unter TRF

Sekundäre Endpunkte: Analysiert wird außerdem die Drop- out Rate in Bezug auf genderspezifische Unterschiede.

Literaturrecherche

Die neu gewählte Nomenklatur der Einteilung steatotischen Lebererkrankungen antizipiert bereits in ihrer Bezeichnung die assoziierten Risikofaktoren für eine erhöhte Prävalenz.

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) unterstreicht, dass alle Komponenten des metabolischen Syndroms unabhängig des BMIs mit dem Auftreten der MASLD korrelieren[18].

Ein wichtiges charakteristisches Merkmal der MASLD, auch bei nicht adipösen Personen, stellt die Insulinresistenz dar. In Folge dieser Resistenz kommt es zu einer Minderung des antilipolytischen Effekts von Insulin und einer vermehrten Freisetzung von Fettsäuren. Die erhöhten Insulinspiegeln in Kombination mit Lipolyse beziehungsweise stärker Fettaufnahme bedingt mehr hepatische Triglyceridsynthese[19]. In einem systematischen Review mit Daten von nicht auf MASLD vorselektierten Patient*innen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Typ-2- Diabetes und dem Vorkommen schwerer Lebererkrankungen. Wurden Studien betrachtet mit histologisch gesicherter MASLD, so war der Effekt ebenso gegeben[20].

Mehrgewicht, definiert als BMI > 30 kg/m², geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Fettlebererkrankungen und einem prognostisch ungünstigen Verlauf einher[18, 20]. Es wird drauf hingewiesen, dass das Taille- Hüft- Verhältnis eine genauere Aussagekraft hat in Bezug auf die Entwicklung schwerer Lebererkrankungen. Dies gilt besonders bei Frauen[21]. Ein erhöhter BMI führt maßgeblich zur Progression der Fettlebererkrankung in eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)[22].

Des Weiteren steigert arterielle Hypertonie die Prävalenz der MASLD[1]. In drei durch Jarvis et al. analysierten bevölkerungsbasierten Studien konnte ein Zusammenhang gezeigt werden mit HRs von 1.23 (95% CI 1.14–1.31, p < 0.001) und 1.59 (95% CI 1.51–1.69, p < 0.001)[20].

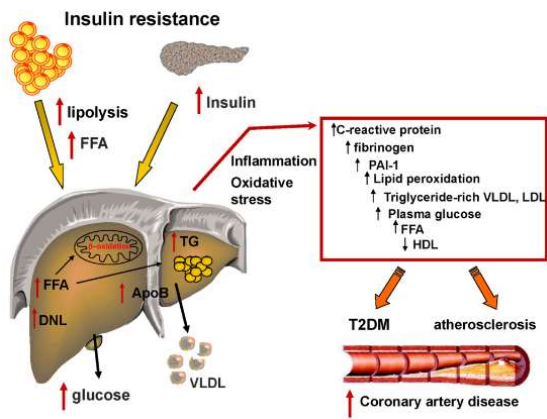


Abbildung 2: Link between insulin resistance and metabolic dyslipidemia. Übernommen aus Gaggini, M., et al., 2013. [19]

Dyslipidämie, speziell ein niedriger HDL-Wert ($<40/50$ mg/dl Männer/Frauen) und hohe Triglyceride in Serum (>150 mg/dl), nehmen ebenfalls Einfluss auf die steatotische Lebererkrankung und ihren Progress[1, 18]. Die Prävalenz bei Patient*innen mit MASLD wird mit 40,74 % (95 % CI:30,80–51,50) angegeben und bei zusätzlicher Entzündung mit 83,33 % (95 % CI: 36,87–97,72)[3]. Der vermehrte Anfall freier Fettsäuren durch die Insulinresistenz steigert die Triglyzeridproduktion und die VLDL-Sekretion in der Leber, welche in Fettansammlung mit oxidativem Stress und Lipidperoxidation resultieren und ebenfalls das Arteriosklerose- und somit kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflussen [19].

Die Kombination aus genannten metabolischen Risikofaktoren und einer Fettlebererkrankung weist eine ungünstige Prognose auf. Auf Basis von Daten der dritten National Health and Nutrition Examination Survey und einem Beobachtungszeitraum von 19 Jahren konnte von Golabi et al. gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität signifikant bei Vorliegen metabolischer Risikofaktoren steigt. Sie wird als 34mal höher angegeben. Die Anzahl an metabolischen Risikofaktoren korreliert dabei mit dem Sterberisiko, wobei Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen die stärkste unabhängige Vorhersagekraft haben[23].

Wichtigster Prädiktor für die leberspezifische Morbidität und Mortalität ist der Grad der Fibrose[1, 24]. Sowohl eine alleinige Steatosis als auch die Steatohepatitis können zur fortschreitenden Fibrose der Leber führen. Der Grad der Fibrose korreliert dabei mit dem NAFLD-Fibrosescore ($p = 0,004$), dem FIB-4-Score ($p < 0,001$), dem Alter ($p = 0,006$), dem BMI ($p = 0,034$) und dem Vorliegen von Diabetes mellitus ($p < 0,001$)[22]. Die Metaanalyse von Dulai et al. zeigt die Korrelation der Gesamtmortalität sowie der leberspezifischen Mortalität, letztere sogar annähernd exponentiell (siehe Abbildung 1 und 2)[24]. Die Todesursache ist, trotz hier vordergründig betrachteter Lebererkrankung, meist kardiovaskulärer Natur[1].

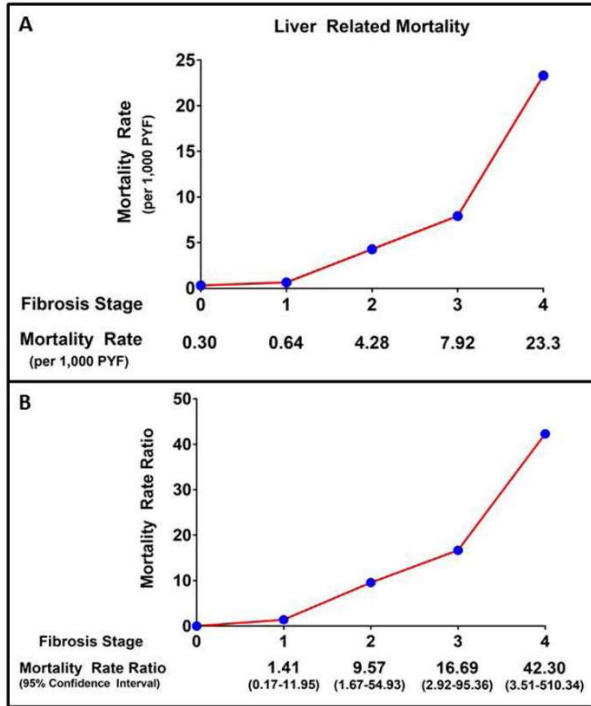


Abbildung 3: Fibrosis Stage Specific Liver-Related Mortality Rate and Mortality Rate Ratio. Übernommen aus Dulai, P.S., et al, 2017 [24]

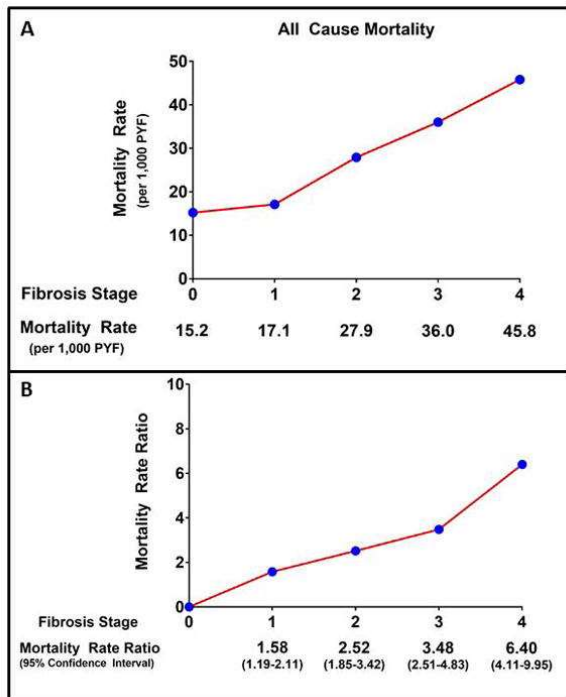


Abbildung4: Fibrosis Stage Specific All-Cause Mortality Rate and Mortality Rate Ratio Übernommen aus: Dulai, P.S., et al 2017. [24]

Konkret besteht bei Patient*innen mit MASLD das Risiko der Progression zur Zirrhose und dem hepatozellulären Karzinom. Diese Progression korreliert mit dem Fibrosegrad. Hagström et al. konnten in einer Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren zeigen, dass das gemittelte Intervall bis zur Diagnose der Zirrhose im Endstadium sich von 33,4 Jahren bei F0 auf 5,6 Jahren bei F4 verkürzt. Eine zusätzliche Entzündung (MASH) hatte dabei keinen signifikanten Einfluss[25].

Die Zirrhose selbst erhöht das Risiko für eine hepatische Dekompensation und die Entstehung eines HCC signifikant. Allerdings besteht selbst bei reiner steatotischer Lebererkrankung die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines HCCs im Verlauf[1, 26].

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Kanwal et al. entwickelten 490 NAFLD-Patienten während 2.382.289 Patientenjahren ein HCC, was einer jährlichen Inzidenzrate von 0,21 pro 1000 Patientenjahren (PY) entspricht. Das Ergebnis war damit signifikant höher gegenüber der Kontrollgruppe ohne NAFLD. Auch nach Anpassung an ethnische Zugehörigkeit und Charakteristika des metabolischen Syndroms blieb die Fettlebererkrankung mit einem über 7,6-fach höheren HCC-Risiko assoziiert (adjustiertes HR = 7.62, 95% CI = 5.76–10.09). In der Gruppe der MASLD-Patient*innen mit HCC war die Inzidenz des Tumors bei Männern höher als bei Frauen. [27].

Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit eines vorher bestehenden zirrhotischen Umbaus der Leber bei MASLD-Patient*innen variieren je nach Studie und liegen zwischen 20 und 50%. [1, 28]. Vergleicht man MASLD-HCC Patient*innen, fällt auf, dass 90% ohne vorher zirrhotische Leber >65 Jahre alt waren. Im Vergleich zu anderen mit dem Risiko eines HCCs einhergehenden Lebererkrankung sind Patient*innen mit MASLD weniger an einem zirrhotischen Umbau der Leber erkrankt, zu dem im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Diagnose älter und eher weiblich (71% vs. 78%, P = 0.01)[28].

Pathophysiologie/ Histo

Eine histologische Leberzellverfettung in Form von makrovesikulären Fetteinschlüssen in Hepatozyten > 5% wird als pathologisch klassifiziert und in vier abgestufte Kategorien unterteilt[1]. Stufe 0 entspricht einem gesunden Befund mit < 5% Fett, Stufe 1 < 33%, 2 > 33% und 3 > 66%. Bei zusätzlicher Steatohepatitis kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion und Ballonierung der Hepatozyten. Die Entzündung zeigt ein lobuläres Verteilungsmustern mit lymphozytären und makrophagen Herden. Ballionierte Hepatozyten zeichnen sich durch ihre abgerundete Form und zum Teil Schwellung aus[29, 30]. Immunhistologisch sieht man eine Reduktion der Keratin 8/18-Expression[31]. Weitere Charakteristika der MASH sind

apoptotische Zytoplasmaeinschlüsse sogenannte Mallory-Denk-Bodies (MDB), Glykogenlochkernen und Lipogranulomen[1].

Eine progrediente Fibrosierung der Leber kann bei bestehender MASH als auch bei MASLD hinzukommen. Typisch ist ein perivenulärer und perisinusoidaler Beginn, als Maschendrahttyp bezeichnet. Im weiteren Verlauf entstehen periportale und portozentrale Fibrosierungen mit brückenbildenden Septen. Die Fibrose wird ebenfalls in vier Kategorien F1-F4 klassifiziert. F1 entspricht dem perivenulären/ perisinusoidalen Beginn, F4 dem Stadium der Zirrhose[29].

NAS und SAF Score

NAS und SAF Scores sollen zur histologischen Klassifizierung der Aktivität herangezogen werden. Der semiquantitative NAFLD activity score kann als Verlaufsparemeter in klinischen Studien genauer Veränderungen erkennen als die einfache Unterscheidung zwischen MASH und MASLD ohne MASH. Es werden Steatose (0-3), lobuläre Entzündung (0-3) und Ballonierung (0-2) bewertet. Die Fibrose fließt nicht ein [8, 32]. Das Akronym SAF steht für Steatose, Aktivität und Fibrose. Die Steatose (S, von S0 bis S3), der Grad der Aktivität (A von A0 bis A4) und das Stadium der Fibrose (F von F0 bis F4) werden separat bewertet. Der Grad der Aktivität setzt sich aus einem halbquantitativen Score für lobuläre Entzündung (0-2) und hepatozytärer Ballonierung (0-2) zusammen. Ab A >2 wird von einer NASH ausgegangen[9].

Item	Score	Extent
Steatosis	0	<5%
	1	5–33%
	2	>33–66%
	3	>66%
Hepatocyte ballooning	0	None
	1	Few balloon cells
	2	Many balloon cells/prominent ballooning
Labor inflammation	0	No foci
	1	<2 foci/200×
	2	2–4 foci/200×
	3	>4 foci/200×

Abbildung 5: Zusammenfassende Tabelle NAS, Übernommen aus: Duseja, A., et al.2015 [33]

In der deutschen sk2 Leitlinie zum Thema NAFLD der DGVS wird auf zweierlei hingewiesen. Einerseits weisen die Scores auf Grund des Stufensystems eine Intra- und Interobservervariabilität auf. Deshalb ist die definitionsgemäße Anwendung von Relevanz. Außerdem ist die Einschätzung der Entzündungsaktivität im Vergleich zur Beurteilung der Fibrose kein geeigneter Verlaufsparemeter, sondern spiegelt lediglich die aktuelle Situation wider. Die Entwicklung der Erkrankung, Progression vs. Reversibilität, kann durch histopathologische Einschätzungen der Fibrose beschrieben werden[1].

Diagnostik

Bildgebung

Auf Grund der flächendeckenden, kostengünstigen Verfügbarkeit stellt eine nicht invasive Ultraschall Untersuchung häufig die zuerst genutzte, diagnostische Methode da. Sie wird von der deutschen und europäischen Leitlinie als primärer Anhaltspunkt empfohlen, allerdings ist die Sensitivität für eine Steatose < 20% unzureichend[1, 18]. Die Echogenität der Leber wird mit der rechten Niere verglichen, wobei sich durch die Fetteinlagerung die Leber hyperechogen darstellt. Zudem schränken Adipositas und renale Erkrankungen die Aussagekraft weiter ein. Ein Ausschluss einer MASLD und die weitere Unterscheidung in MASLD und MASH ist mittels Ultraschalles nicht möglich[34].

Eine weitere nicht invasive diagnostische Methode stellt der Controlled Attenuation Parameter (CAP) in Kombination mit der Lebersteifigkeitsmessung da. Während der Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) wird die Abschwächung des Ultraschallsignals detektiert. Der aus Metaanalysen hervorgehende Cut-off Wert für die M Sonde liegt bei 248 mg/dl[35], für die XL Sonde bei 302 mg/dl[36]. Die sk2 Leitlinie empfiehlt die Messung des CAPs zur Detektion, allerdings nicht zur Graduierung der MASLD bedingten Steatose. Bisher gibt es nur wenige Daten zur Beurteilung des CAPs als Verlaufparameter[1].

VCTE selbst als Möglichkeit der Lebersteifigkeitsmessung besitzt eine hohe Genauigkeit fortgeschrittene Fibrosestadien und Zirrhose auszuschließen. Es sollte beachtet werden, dass es eine M und XL- Sonde gibt. Letztere sollte bei adipösen Patient*innen mit einem BMI > 30 kg/m² verwendet werden. Die EFSUMB-Leitlinien von 2017 empfehlen dabei Grenzwerte von 5,7 kPa und 9,3 kPa mit einer Sensitivität und Spezifität von 90 % zum Ausschluss bzw. Bestätigung von fibrotischen Stadien F3[37]. Eine von Eddowes et al. durchgeführte prospektive Studie ermittelte folgende Grenzwerte: Für $F \geq 3$ wurde ein Cut-off von 9,7 kPa festgelegt, der eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 75 % aufwies. Für F4 wurde ein Cut-off von 13,6 kPa bestimmt, mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 79 %[38]. Die deutsche Leitlinie gibt orientierend den unteren Schwellenwert mit < 8kPa und den oberen mit > 12 kPa an[1].

Beide Techniken sollten zur Vergleichbarkeit und Reduktion möglicher confounder von ausgebildetem Personal durchgeführt werden. Zu untersuchende Personen sollten standardisiert liegen, nicht forciert atmen und >3 Stunden keine Nahrung zu sich genommen haben. Differentialdiagnosen, die auch die Lebersteifigkeit beeinflussen, wie zum Beispiel Hepatitiden und extrahepatische Krankheiten (Rechtsherzinsuffizienz), sollten in Betracht gezogen werden[39].

Biomarker

Der Fatty Liver Index (FLI) ist ein durch Bedogni et al. entwickeltes diagnostisches Werkzeug zur Bestimmung der Lebersteatose, welches sich durch seine einfache Umsetzbarkeit in der klinischen Praxis, sowie Genauigkeit im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Testverfahren auszeichnet[40]. BMI, Hüftumfang, Triglyceride und GGT werden dazu in einem Algorithmus verwendet, um einen Wert zwischen 0 und 100 zu ergeben. Ein Wert < 30 schließt eine Steatosis aus (negativer likelihood ratio = 0,2), ein Wert > 60 (positiver likelihood ratio = 4,3) spricht für die Erkrankung[41]. Studien weisen allerdings drauf hin, dass die cut-off Werte variieren. Der FLI scheint zusätzlich auch für die Diagnostik der MASLD einsetzbar zu sein. Die klinische Studie von Crudele et al. bewertet den FLI als besten diagnostischen Marker für MASLD mit einem Cut-off-Wert von 44 (AUC = 0.82), wobei dieser bei geschlechtsspezifischer Betrachtung für Frauen deutlich niedriger lag (32; AUC = 0.80) als für Männer (60; AUC = 0.80) [42].

Weitere verfügbare nicht-invasive Tests konzentrieren sich primär auf die Risikobewertung und die Feststellung einer bereits bestehenden Fibrose. Der NAFLD fibrosis Score (NFS) bestehend aus Alter, BMI, Thrombozyten, Albumin, Diabetes/ pathologische Nüchternnglucose und GOT/GPT Verhältnis wird zum Ausschluss einer bestehenden Fibrose genutzt. Ein Wert $< -1,45$ schließt eine Fibrose mit einem negativ prädiktiven Wert von 88 % aus[43]. Der FIB-4 Index setzt sich aus Alter, GOT, GPT und Thrombozytenzahl zusammen. Ein Wert $< 1,45$ schließt mit einer Sensitivität von 74% eine Fibrose aus, wobei eine Metaanalyse von Sun et al. zu dem Schluss kommt, dass ein Cut off bei $< 1,3$ noch sensitiver ist[44, 45]. Diese Grenzwerte wurden an Menschen zwischen 35-65 Jahren validiert. Altersangepasste Grenzwerte (NFS > 65 . Lebensjahr $< 0,12$ / FIB-4 < 2) scheinen zur Verbesserung der Spezifität zu führen[46]. Im Vergleich zur invasiven Leberbiopsie haben beide Bewertungsalgorithmen (FIB-4 und NFS) eine äquivalente Aussagekraft bezüglich der leberbezogenen Morbidität und Mortalität[47]. Ein weiterer Vorteil für die flächendeckende Anwendung in der Praxis stellt die Verwendung standardisierter erhobener Laborparameter da[1, 48].

Der enhanced liver fibrosis test (ELF) bestehend aus nicht-routinemäßig erhobenen Parametern, Typ III Prokollagen Peptid (PIIINP), Hyaluronsäure (HA) und Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), zeigte in einer Metaanalyse einen hohen negativen Prädiktiven Wert in Populationen mit niedriger Prävalenz der MASLD. Fortgeschrittene Leberfibrosen können zuverlässig ausgeschlossen werden, wobei die positive Aussagekraft eingeschränkt bleibt[49].

Diagnostischer Algorithmus und Screening

Die Prävalenz der metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotischen Lebererkrankung (MASLD) ist in der Gesellschaft hoch, wobei auf Grund des langsamen und symptomlosen Verlaufs die Diagnose häufig akzidentiell gestellt wird [50]. Nicht jede MASLD entwickelt sich zur Fibrose und Zirrhose. Eine Risikostratifizierung und Bewertung, insbesondere der das metabolischen Syndrom definierenden Erkrankungen, sind essentiell [23]. Ein Fortschreiten der Erkrankung soll vermieden werden. Das Screening und die Diagnose der MASLD stellt dabei den ersten Schritt in Hinblick auf die Zirrhoseprävention dar.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren sollte primärdiagnostisch eine Ultraschalldiagnostik durchgeführt werden. Der FLI stellt eine Alternative[18]. Der NFS oder der FIB-4 Score schätzen das Risiko für eine Fibrose ab. Ein FIB-4 $>2,67$ / NFS $>0,675$ (beziehungsweise mehrfach FIB-4 $>1,3$ / NFS $>-1,45$) sowie kontinuierlich erhöhte GOT/GPT Werte sollten eine fachärztlich hepatologisch/ gastroenterologische Betreuung und elastographische Untersuchung bedingen. Bei einem VCTE Wert zwischen 8 und 12 kPa besteht die Indikation zur Biopsie. Bei Werten >12 kPa und ohne klare laborchemische und klinische Anhaltspunkte für ein zirrhotisches Stadium kann ebenfalls eine Biopsie erfolgen[1]. Patient*innen mit metabolischem Syndrom oder erhöhten Leberwerten sollten insgesamt engmaschig an Kontrolluntersuchungen teilnehmen.

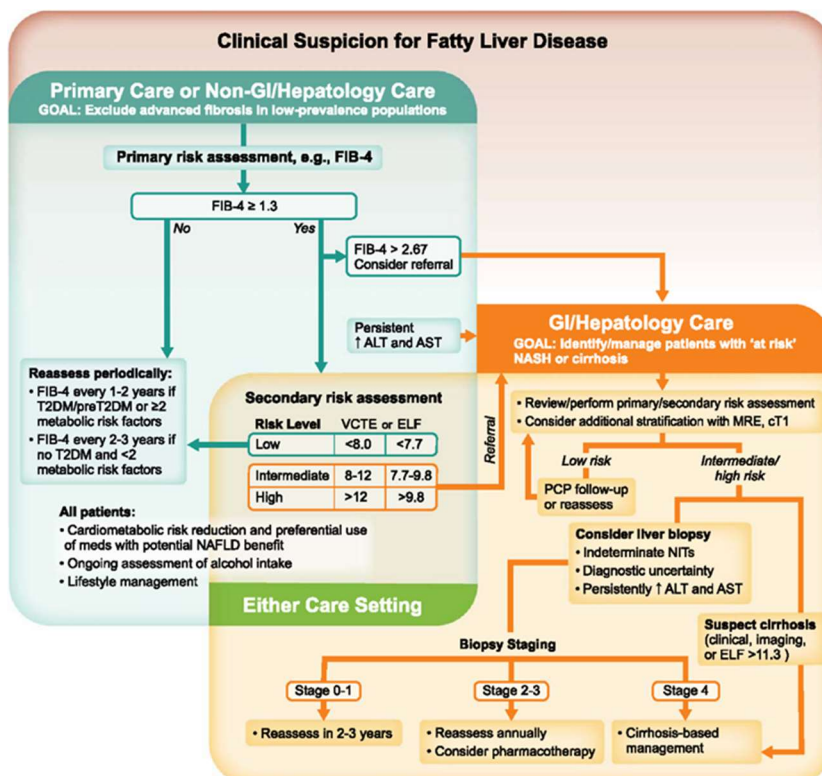


Abbildung 6: clinical suspicion for fatty liver disease, Übernommen aus Rinella, M.E., et al., 2023 [5]

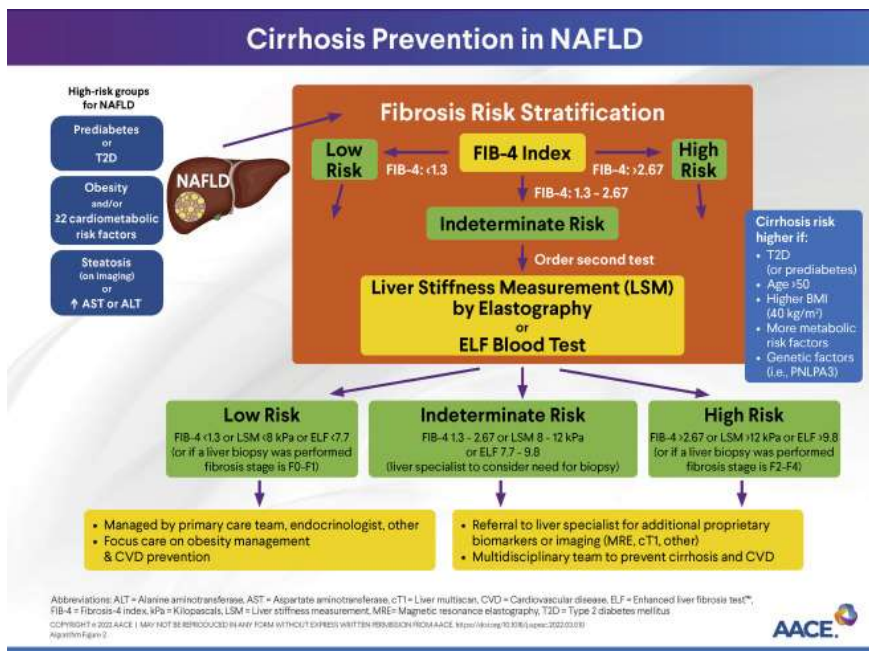


Abbildung 7: Cirrhosis prevention in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Übernommen aus Rinella, M.E., et al., 2023 [5]

Nicht medikamentöse Therapie

Therapieformen steatotischer Lebererkrankung sind aktuell Gegenstand klinischer Forschungen. Die zunehmende Prävalenz birgt ein gesundheitliches Risiko für Gesellschaften[51]. Die Basis des nicht-medikamentösen Ansatzes ist eine Gewichtsreduktion von 5-10% einhergehend mit Lebensstilveränderungen, konkret Ernährungsumstellung, Kalorienrestriktion und Bewegung[1].

Eine Gewichtsabnahme von mindestens 7–10% ist erforderlich um eine Verbesserung des NAFLD-Aktivitäts-Scores (NAS) und der Entzündung zu bewirken. Auch ein moderater, aber nachhaltiger Gewichtsverlust von etwa 5% des Ausgangskörpergewichts reduziert die Steatose und verbessert die Leberenzyme. Zusätzlich zeigen sich klinisch bedeutsame Verbesserungen des metabolischen Syndroms (Triglyzeriden, Blutzucker, Hämoglobin A1c)[52]. Konkret ist ein Gewichtsverlust von 1 kg mit einer Reduktion der ALT um 0,83 Einheiten (95% CI: 0,53 bis 1,14, $p < 0.0001$) der AST um 0,56 Einheiten (95% CI: 0,32 bis 0,79, $p < 0.0001$) und der Steatose um 0,77 Prozentpunkte (95% CI: 0,51 bis 1,03, $p < 0.0001$) assoziiert. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Leberentzündungen, Hepatozyten-Ballonierung und der Auflösung von MASLD oder MASH[53].

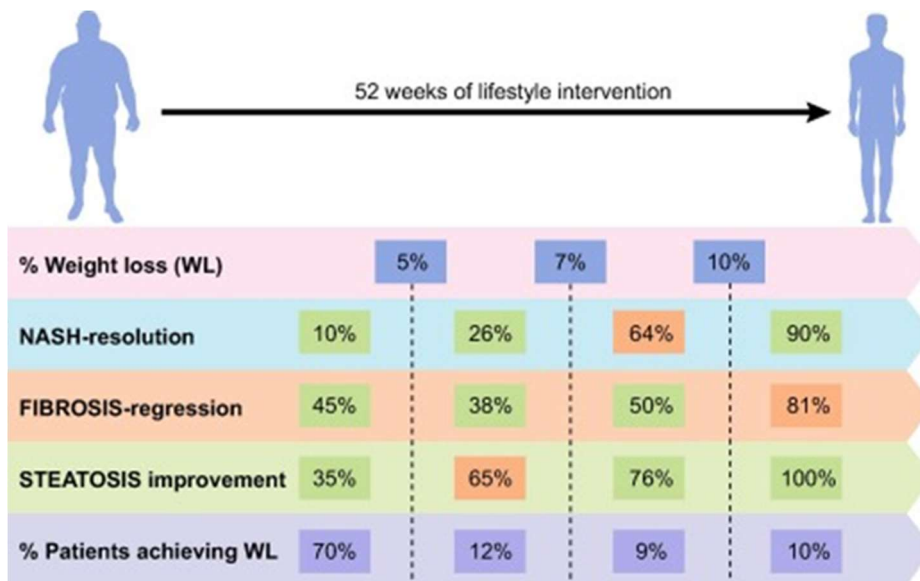


Abbildung 8: Zusammenhang von Gewichtsreduktion und Abnahme der Fibrose, Steatose Übernommen aus: Romero-Gómez, M., S. Zelber-Sagi, and M. Trenel, 2017. [52]

Abbildung 6 unterstreicht, dass trotz des nachgewiesenen Effekts einer Gewichtsabnahme zur Verbesserung der Lebergesundheit, nur wenige Patient*innen dieses Ziel erreichen [52]. Zur Verbesserung der Motivation sollte ein multidisziplinärer, verhaltenstherapeutischer Ansatz verfolgt werden. Außerdem kann eine genauere Aufklärung über die Gefahr der Progression der MASLD bis hin zum HCC helfen, dass Patient*innen die Bedeutung der Lebensstilveränderung besser verstehen[52]. Auch eine Visualisierung und Eigendokumentation der Ernährung („Kalorien-tracking“) kann bei der Gewichtsabnahme unterstützen[54].

Von Bedeutung ist, dass in einer Nachverfolgungsstudie gezeigt werden konnte, dass auch wenn Patient*innen nach einer Diät von 6 Monaten das abgenommene Gewicht im Laufe der folgenden zwei Jahre wieder zunehmen, die Reduktion der Verfettung der Leber und die Verbesserung der Leberfunktion trotzdem bestehen bleiben[55]. Laut der Leitlinie der DGVS sei die Verbesserung des Zustandes der Leber unabhängig der Art und Weise des Gewichtsverlustes[1]. Bisher konnte keine spezielle Diätform in Bezug auf Makronährstoffe, zum Beispiel Restriktion von Kohlenhydraten oder starke Fettreduktion, einen besonderen Vorteil zeigen[56]. Um eine Gewichtsreduktion zu erreichen, muss die täglich aufgenommene Kalorienanzahl reduziert werden. In der Literatur finden sich Angaben von einer maximalen täglichen Aufnahme von 1220 kcal für Frauen/ 1400 kcal für Männer beziehungsweise einer Reduktion der vorherigen Aufnahme um 500- 1000 kcal. Die intermittierend starke Reduktion der Kalorienzufuhr verbesserte auch längerfristig die Verfettung der Leber [56, 57].

Ernährungsempfehlungen

Abgesehen von der absoluten Menge, ist es von Relevanz was und wann Patient*innen essen. Die westliche Ernährungsweise, die reich an Fruktose aus zuckerhaltigen Getränken, raffinierten Lebensmitteln, verarbeitetem Fleisch und Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index ist, fördert die Entwicklung der metabolisch Dysfunktion assoziierten steatotischen Lebererkrankung [58, 59]. Im Gegensatz dazu wird die mediterrane Diät (MD) empfohlen, obwohl deren Umsetzung aufgrund kultureller, geografischer und ethnischer Unterschiede nicht für alle Patient*innen gleichermaßen praktikabel ist[54]. Die MD zeichnet sich durch den täglichen Verzehr von frischem Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten, minimal verarbeiteten Vollkornprodukten und Fisch aus. Hauptquellen für Omega-3-Fettsäuren sind dabei Olivenöl, Nüsse und Samen, während der Konsum von Milchprodukten sowie rotem und verarbeitetem Fleisch minimal bis gering gehalten wird[60].

Die Mittelmeerdiet führt bei adäquater Durchführung zur Reduktion hepatischer Steatose, hinzukommt eine geringere Wahrscheinlichkeit für Steatohepatitis, Leberfibrose und hepatozelluläres Karzinom. Metaanalytische Daten zeigen, dass es auch ohne begleitenden Gewichtsverlust zur Verbesserung der Leberenzyme, der Steatose, der Lebersteifigkeit und des Lipidprofils kommt[61]. Somit ist sie fettarmen, kohlenhydratreichen Diätformen diesbezüglich in der MASLD- Therapie überlegen[57]. Das Ergebnis der Analyse einer Kohorte der Framingham Heart Study zeigt, dass jede Standardabweichungserhöhung im Mediterranean Diet Score die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Fettleber um 26% reduziert[62]. Der Einfluss der MD auf die Leberhistopathologie ist noch nicht abschließend verstanden[60]. Eine hohe Adhärenz an die MD ist zusätzlich mit einer verringerten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert[57].

Chrononutrition

Der Stoffwechsel kann nicht allein durch einzelne Nahrungskomponenten verändert werden. Auch die Dauer und Zeit der Nahrungsaufnahme nehmen Einfluss. So weisen in Schichtarbeit tätige Personen eine erhöhte Inzidenz von MASLD auf [63]. Das Konzept der „Chrononutrition“ zeigt, dass der metabolische Rhythmus bestimmte Gene ("Clock-Gene") beeinflusst, die die metabolische Homöostase und den Stoffwechsel in Organen wie dem Hypothalamus, der Leber, den Skelettmuskeln, der Bauchspeicheldrüse und dem Fettgewebe synchron zu endogenen und exogenen Reizen (z.B. dem Schlaf-Wach-Zyklus) anpassen. Zwei exogen zu beeinflussende Aspekte werden dabei beschrieben. Einerseits wird das System exogen durch spezielle Nahrungsbestandteile beeinflusst, z.B. verlängert Koffein die aktive Periode, während fettreiche Diäten die Lipogenese, zirkulierenden Lipide und das Essverhaltens verändern. Andererseits ist der Zeitpunkt der Kalorienaufnahme von Bedeutung. So ist das

Auslassen des Frühstücks und nächtliches Essen positiv mit dem Risiko für Fettleibigkeit assoziiert [51, 64].

Der review von Marjot et al. zeigt den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme und MASLD auf. Eine unregelmäßige Nahrungsaufnahme im Laufe des Tages, im Sinne vieler unregelmäßiger Mahlzeiten (snacking), sowie ein Zeitraum >15 Stunden erwies sich als schädlich. Diese Essgewohnheiten waren unter anderem mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom, einer gesteigerten Insulinresistenz sowie erhöhter γ GT assoziiert. Außerdem wurde eine Verbesserung der Stoffwechselfundheit durch eine Verlagerung der gesamten täglichen Energieaufnahme weg vom Ende des Tages beobachtet begründet in der Rhythmizität der Insulinsensitivität beobachtet[51].

Intervallfasten

Dahingehend stellt die Methode des intermittierenden Fastens (IF) einen möglichen therapeutischen Ansatz dar. Eine Form des IFs ist das Time Restricted Feeding (TRF), bei dem täglich nur für einen vorgegebenen Zeitraum gegessen wird, meist 8 Stunden. Weitere Formen sind das alternierende Fasten oder das 5:2 Prinzip. Hier wird entweder abwechselnd einen Tag gefastet beziehungsweise an 2 von 5 Tagen[65]. Die Einhaltung der Diät scheint für Patient*innen leichter zu sein, da primär nicht das Kalorienzählen im Vordergrund steht und in dem vorgegeben Zeitintervall „normal“ gegessen wird[51, 54]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass TRF die Insulinresistenz und hepatische Steatose verbessert, sowie zur Gewichtsreduktion führt[66]. IF führte bei adipösen Patient*innen zu signifikanten positiven Effekten auf BMI, LDL- sowie Gesamtcholesterin, Triglyceride, Nüchternblutzucker und HOMA-IR wobei gleichzeitig eine Reduktion der fettfreien Masse beobachtet wurde[67]. Bisherige klinische Daten zu IF bei Patient*innen mit MASLD sprechen für positive Effekte in der Regulation des metabolischen Rhythmus sowie die Expression zirkadianer Gene. Zudem zeigte IF positive Auswirkungen auf das Darmmikrobioms und eine Reduktion entzündungsfördernder Mediatoren, die durch Fettgewebe ausgeschüttet werden, was mit einem antiinflammatorischen Effekt und einer Reduktion der MASH einhergeht. Weitere und langfristige klinische Studien sind erforderlich, um die vergleichende Wirksamkeit verschiedener IF-Protokolle im Vergleich zu unter anderem pharmakologischen Therapien zu bewerten[65].

Lebensstil

Neben der Ernährung ist Bewegung Teil der therapeutisch angestrebten Lebensstilveränderung. Sport im Sinne aeroben Ausdauertrainings verbessert die Serumwerte von GOT und GPT, sowie den intrahepatische Fettgehalt. Durch die körperliche Aktivität wird die periphere Insulinsensitivität gesteigert, die hepatische de novo Lipogenese

und die Lipolyse in Adipozyten reduziert[57]. Die Reduktion der Steatose ist dabei unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts. Der größte Effekt wird erzielt, wenn mehr als 180 Minuten moderates Training pro Woche durchgeführt werden. Laufen oder Radfahren werden als Referenz benannt, wobei auch statische Übungen mit Fokus auf den Muskelaufbau einen Effekt zeigen, wenn auch nicht so ausgeprägt. Kombinierte Interventionen, die sowohl Bewegung als auch Diät umfassen, zeigen eine Verringerung der ALT-Werte und eine Verbesserung des NAFLD-Aktivitätsscores[56, 68].

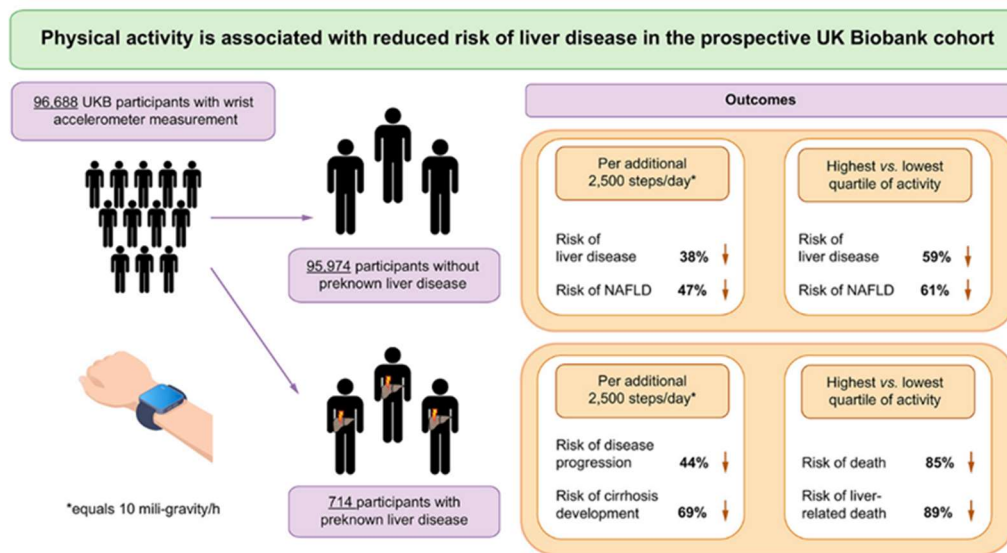


Abbildung 9: prospektive Kohortenstudie von Schneider et al. zeigt den positiven Effekt auf die Lebergesundheit durch Erhöhung der täglichen Schrittzahl, Übernommen aus: Schneider, C.V., et al. 2021 [69]

Lebensstilinterventionen zur Behandlung der MASLD wurden bisher wenig auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Lonardo et al. unterstreicht die dahingehende Forschungslücke und kommt zu dem Schluss, dass es von großer Bedeutung ist in klinische Untersuchungen Geschlechtsunterschiede, Sexualhormone und den menopausalen Status/ Alter stärker zu berücksichtigen[12]. Eine der wenigen geschlechtersensiblen klinische Studie verglich beispielsweise die Ergebnisse einer kohlenhydratarmen Diät bei Männern und Frauen. Dabei wurde für Männer eine signifikant stärkere Gewichtsabnahme und Reduktion der γ -GT als für Frauen gezeigt. Bei Unterteilung der weiblichen Gruppe anhand des menopausalen Status zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und prämenopausalen Frauen sowohl hinsichtlich der Gewichtsabnahme als auch der γ GT-Reduktion. Eine signifikante Reduktion von γ GT, HOMA-IR und HbA1c trat nur bei Männern und postmenopausalen Frauen auf[70].

Therapeutischer Ausblick: zukünftige medikamentöse Ansätze

Bisher existiert keine zugelassene medikamentöse Behandlung speziell für die steatotische Lebererkrankung. Therapieansätze sind derzeit nur im Rahmen klinischer Studien

verfügbar[18]. Lebensstilveränderungen und die Behandlung weiterer Komponenten des metabolischen Syndroms stehen im Vordergrund. Pharmakologische Maßnahmen sollten erst bei fortgeschrittenen Stadien, Steatohepatitis und Fibrose eingesetzt werden[71].

Die PIVENS-Studie zeigte eine Wirksamkeit von Vitamin E (800 IU/Tag) bei Steatose und Entzündung, jedoch wird die Anwendung aufgrund erhöhter Mortalität und Prostatakrebsrisiken laut deutscher Leitlinie nicht empfohlen [74,75,1].

Mehrere MASH-spezifische Medikamente befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung: Resmetirom, ein selektiver Agonist des Schilddrüsenhormonrezeptors- β mit leberspezifischer Wirkung, zeigte in einer Phase-III-Studie eine signifikante Reduktion des Leberfettanteils sowie eine Verbesserung des CAP-Werts bei guter Verträglichkeit [76]. Obeticholsäure, ein Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, moduliert in Leber und Darm Glukoneogenese, Lipogenese, Entzündungsprozesse und Fibrose. In den Studien FLINT (Phase II) und REGENERATE (Phase III) verbesserte das Medikament signifikant die Leberhistologie, wobei Langzeiteffekte noch unklar sind [77,78,79]. Aramchol hemmt die hepatische Stearoyl-CoA-Desaturase (SCD1) und führte in einer Phase-IIb-Studie zu einer Verbesserung der MASH und der Fibrose; eine Phase-III-Studie läuft aktuell [80].

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie gelten in Zusammenhang mit Komponenten des metabolischen Syndroms, insbesondere für Insulinresistenz/ T2DM und Fettstoffwechselstörungen.

Bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes wird primär eine Kombinationstherapie aus Metformin und GLP-1-Analoga empfohlen, wobei Metformin selbst keinen direkten Effekt auf die steatotische Lebererkrankung aufweist [72]. GLP-1- Analoga hingegen verbessern die hepatozelluläre Entzündung und verhindern ein Fortschreiten zur Fibrose[73]. Empfohlen werden unter anderem Liraglutid und Semaglutid [71, 74]. Pioglitazon (Agonist nukleärer Rezeptor PPAR- γ) zeigte in mehreren Studien langfristig eine Verbesserung der MASH und Fibrose, sowie eine Reduktion der Leberverfettung [75, 76]. Die Datenlage für SGLT2-Inhibitoren ist begrenzt, da keine histologischen Daten vorliegen. Japanische Studien konnten eine signifikante Abnahme erhöhter Serumleberwerte bei SGLT2-Inhibitor Einnahme nachweisen, sowie eine Gewichtsreduktion und eine Verbesserung des fatty liver Index[77]. Auf Grund des guten antidiabetischen Effekts und des günstigen Nebenwirkungsprofils, werden sie von der deutschen Leitlinie bedingt empfohlen [1]. Bei mit der MASLD simultan auftretenden Fettstoffwechselstörungen wie der Hypercholesterinämie, einer erniedrigten HDL Fraktion oder Hypertriglyceridämie, sollte diese Leitlinien gerecht therapiert werden, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken[5].

Material und Methoden

Studiendesign

In dieser prospektiven, randomisierten open-label Studie mit MASLD-Patient*innen über 24 Wochen wurden die Diät nach den Empfehlungen der DGE und die intermittierende Fastendiät verglichen. Der Interventionszeitraum betrug 12 Wochen, gefolgt von einer 10-wöchigen Follow-up-Phase. Die primären Endpunkte umfassten den Vergleich leberspezifischer Laborparameter wie GPT, GOT, ALP, GGT sowie den Controlled Attenuation Parameter (CAP) mittels Fibroscan bei Frauen und Männern unter der intermittierenden Fastendiät. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Analyse der Drop-out-Rate in Bezug auf geschlechterspezifische Unterschiede.

Patient*innenpopulation

Die Datenerhebung erstreckt sich über einen Zeitraum von Juni 2021 bis April 2024. Die Rekrutierung erfolgt über die Leberambulanz der Universitätskliniken Mainz.

Initial wurden 66 Patient*innen gescreent, wovon 40 eingeschlossen wurden. Die Einschlusskriterien für die Studie umfassten eine nachgewiesene MASLD Grad 3 mit einem CAP-Wert von ≥ 300 dB/m, jedoch ohne fortgeschrittene Fibrose. Das Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag zwischen 18 und 75 Jahren, und der Body Mass Index (BMI) musste über 25 kg/m^2 liegen. Zusätzlich wurde die Leberelastizität elastographisch bestimmt und durfte einen Wert von $< 13 \text{ kPa}$ nicht überschreiten, wobei andere Leberschäden ausgeschlossen wurden. Des Weiteren wurden Patient*innen mit einem Alkoholkonsum von mehr als 20 g/Tag bei Frauen und mehr als 30 g/Tag bei Männern (gemäß der MASLD Definition) ausgeschlossen. Medikamenteneinnahme, die eine Lebererkrankung oder sekundäre Leberverfettung hervorrufen können, Körpergewichtsänderungen von $> 5\%$ in den letzten 6 Monaten, und unkontrollierter Diabetes Typ 2 führten ebenfalls zum Ausschluss. Eine stichpunktartige Übersicht der gesamten Ein- und Ausschlusskriterien finden sich als Auflistung am Ende dieses Abschnittes.

Die Drop-out Rate während der Intervention betrug 6 Patient*innen. Verschiedene Gründe wurden hierfür angegeben.

Vollständige Einschlusskriterien

1. Alter zwischen 18 und 75 Jahre
2. Body Mass Index (BMI) > 25 kg/m²
3. Elastographisch nachgewiesene NAFLD Grad 3 mit CAP ≥ 300 dB/m bei Ausschluss von Leberschäden
4. Leberelastizität < 13 kPa
5. Fähigkeit, die Studie und die individuellen Konsequenzen einer Studienteilnahme zu verstehen
6. Unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vor Beginn jeglicher Studienaktivität

Vollständige Ausschlusskriterien

1. Leberzirrhose
2. Hepatozelluläres Karzinom oder nicht-kurativ behandelte Karzinome
3. Alkoholkonsum >20g (Frauen) und >30 g (Männer) / Tag
4. Andere Lebererkrankungen (HBV, HCV, HDV, HEV, HIV), Autoimmunerkrankungen oder chronische cholestatische Lebererkrankung, Hereditäre Hämochromatose, Wilson Erkrankung, α -1-Antitrypsin Mangel
5. Medikamente, die eine Lebererkrankung hervorrufen oder eine sekundäre NAFLD hervorrufen (z.B. Tamoxifen, systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Tetracycline, Östrogene, Valproinsäure)
6. Körpergewichtsänderungen von > 5% in den letzten 6 Monaten
7. Statine und/oder andere Fettsenker wenn diese nicht in stabiler Dosis über mind. 4 Wochen eingenommen wurden
8. Unkontrollierter Diabetes Typ 2 definiert als HbA1c Wert > 9.0% oder Insulin abhängiger DM Typ 2
9. Schwangerschaft
10. Immunologische oder entzündliche Erkrankungen
11. Durchführung einer einschränkenden, speziellen Diät
12. Patienten nach Organtransplantationen
13. Mangelnde oder fehlende Einwilligungsfähigkeit

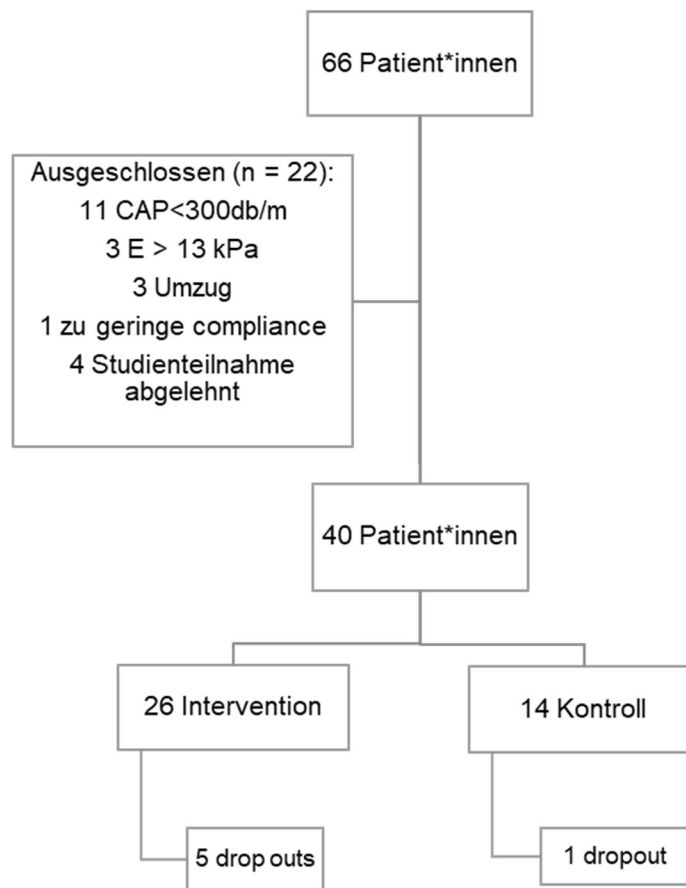


Abbildung 10: Patient*innenscreening

Durchführung

Nach einer mündlich sowie schriftlichen Aufklärung und Einverständniserklärung der Patient*innen folgte eine Ernährungsschulung gemäß den 10-Regeln für eine gesunde Ernährung der DGE. Diese wurde in einer ersten zweiwöchigen Testphase durchgeführt und mittels Diätfragebogen im Nachgang kontrolliert sowie quantifiziert. Der Fragebogen dokumentiert sowohl die Art der Ernährung, als auch die Zeiten der Nahrungsaufnahme. In der dritten Woche (2. Termin in Präsenz) wurden die Patient*innen in die Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe randomisiert. Beide Gruppen ernährten sich gemäß den Richtlinien der DGE. Die Interventionsgruppe wurde dazu angehalten, einen Intervallfastenplan (time-restricted feeding) zu befolgen, während die Kontrollgruppe ohne zeitliche Beschränkungen essen durfte. Die TRF Diät wurde in dieser Studie definiert als 16-stündige Fastenperiode mit einem Intervall der Nahrungsaufnahme zwischen 08:00 und 16:00 Uhr. Der Interventions- und Beobachtungszeitraum betrug 12 Wochen. Es schloss sich ein follow up Termin nach weiteren 10 Wochen an.

Insgesamt fanden 5 Termine in der Leberambulanz in Präsenz statt, sowie zwei weitere telefonische Visiten: Screening, nach Woche 2, 8, 14 und follow up + nach Woche 6 und 12 telefonisch. Telefonisch konnten zusätzliche Fragen zur Diät beantwortete, sowie zur Wahrung der Patient*innensicherheit das Gewicht und Allgemeinbefinden erfragt werden.

Zur Erhebung des Controlled Attenuation Parameters (CAP) wurde die transiente Elastographie mittels FibroScan® eingesetzt. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen Untersuchenden durchgeführt. Je nach Körperhabitus der Patient*innen kamen dabei die M- oder XL-Sonde zum Einsatz. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei jedem Präsenztermin der standardisierte Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) eingesetzt.

Folgende Tabelle fasst die während der Präsenztermine in der Ambulanz erhobenen Parameter zusammen. Außerdem wurden zusätzlich unerwünschte Ereignisse und Veränderungen in der Ernährung dokumentiert und bei Bedarf mit den Patient*innen besprochen.

		Beginn Inter.					
	Tag 1	Woche 2	Woche 6	Woche 8	Wo. 12	Wo.14	Wo.24
	Screening	1.Besuch Randomisierung	Telefonat	2.Besuch	Telefonat	3.Besuch	Follow up
Bestätigung einer NAFLD	x						
Demographie	x						
Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung	x						
Anamnese	x						
Ein- /ausschlusskriterien	x						
Ernährungserhebung	x	x					
Ernährungswochenprotokoll		x		x		x	
Körperliche Untersuchung	x	x		x		x	x
Vitalzeichen, Gewicht, Größe	x	x		x		x	x
Bestimmung unerwünschter Ereignisse		x					x
Labor							
Standard Labor (20ml) *	x	x		x		x	x
Fibrosemarker und metabolische Analyse (Serum)	x	x		x		x	x
Mikrobiomanalyse (Stuhl)		x				x	x

OGTT 120min		x				x	
Fibroscann	x	x		x		x	x
Fragebogen zur Lebensqualität (CLDQ)	x	x		x		x	x

Tabelle 1 : Studiendesign, zeitlicher Ablauf

*komplettes Blutbild, K, Na, GOT, GPT, ALP, GGT, HDL/LDL, Triglyceride, CRP, Ferritin, Krea, Pankreasenzyme, metabolische Parameter, einschließlich Glucose, Insulin, c-peptide, HbA1c

Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS-Version 27.0 durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

Bei einer Anzahl von 40 untersuchten Studienteilnehmer*innen wurden für die Auswertung nichtparametrische Verfahren verwendet. Zur grafischen Darstellung der Daten wurden mit SPSS Boxplots erstellt, um die Verteilung und mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im controlled attenuation parameter (CAP in dB/m) sowie in leberspezifischen Laborparametern (GPT, GOT, ALP, GGT) über die verschiedenen Messzeitpunkte hinweg zu visualisieren. Messzeitpunkte dabei waren der Interventionsbeginn, das Ende der Intervention nach 12 Wochen, sowie der anschließende follow up Termin weitere 10 Wochen später. Zur Prüfung von Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da er sich für kleine Stichproben eignet und keine Normalverteilung voraussetzt. Für den prä-post-Vergleich intragruppaler Veränderungen kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz. Zusätzlich wurde zur Einschätzung der praktischen Relevanz der Ergebnisse für die Wilcoxon-Tests die Effektstärke r berechnet.

Zur Visualisierung und Analyse von Studienabbrüchen (Drop-outs) über den Zeitverlauf wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Die Unterschiede in den Drop-out-Raten zwischen den Gruppen wurden mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Test und des exakten Tests nach Fisher untersucht. Die Signifikanzschwelle wurde für alle statistischen Tests bei $p < 0,05$ festgelegt.

Datenanalyse und Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Zunächst wurden 66 Patient*innen gescreent, von denen 40 in die Studie aufgenommen wurden. Im Verlauf der Intervention brachen sechs Patient*innen zu verschiedenen Zeitpunkten die Teilnahme ab. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer*innen betrug 54 Jahre. Die Intervallgruppe bestand aus 26 Patientinnen, von denen 7 männlich (26,9%) und 19 weiblich (73,1%) waren. Die Kontrollgruppe bestand aus 14 Patientinnen, davon waren 6

männlich (42,9%) und 8 weiblich (57,1%). Der mittlere Wert des Controlled Attenuation Parameter (CAP) betrug zum Zeitpunkt des Screening 330,8 dB/m (SD ± 20,46 dB/m), wobei die Leberelastizität bei 5,28 kPa (SD ± 0,73 kPa). Geschlechtsspezifisch lag der mittlere CAP-Wert bei männlichen Patienten bei 324,46 dB/m und bei weiblichen Patientinnen bei 332,78 dB/m. Von den sechs Patient*innen, die im Vorhinein bereits einmal eine Leberpunktion erhielten, wurde bei fünf die histologische Diagnose einer NASH gestellt.

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) der Patient*innen betrug 34,43 (SD ± 4,13). Die Mehrheit (82,5%) gab an, dass bisher keine Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt wurde. Der mittlere HbA1c-Wert betrug 5,8%. 55% der Patient*innen hatten einen vorbekannten Bluthochdruck. Eine Fettstoffwechselstörung war bei 70% der Patient*innen vorhanden. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmer*innen bereits 4 Diätversuche vor dieser Studie durchgeführt. Der wöchentliche Arbeitsrhythmus wurde von 32 Personen als geregelt angegeben, lediglich 2 Personen arbeiten in Schichtarbeit. Der mittlere Wert der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) betrug 36,75 U/L, während der mittlere Wert der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) bei 87,8 U/L lag, der GPT bei 56,55 U/L und der alkalischen Phosphatase (ALP) bei 90,73 U/L. Zu beachten sind einige Ausreißer der Laborwerte, die sich in zum Teil erheblichen Standardabweichungen widerspiegeln.

Tabelle 2: Patienten-Charakteristika (n = 40)

			Anzahl	Anzahl (%)	Mittelwert	Median	Std. Abweichung
Gruppe	Intervall	männlich	7	26,9%			
		weiblich	9	73,1%			
	Kontroll	männlich	6	42,9%			
		weiblich	8	57,1%			
Arbeitszeiten	Mo-Fr		32	78,0%			
	Schicht		2	4,9%			
Diabetes Mellitus II	nein		33	82,5%			
	ja		7	17,5%			
Art. Hypertonus	nein		18	45,0%			
	ja		22	55,0%			
Dyslipidämie	nein		12	30,0%			
	ja		28	70,0%			
GOT				36,75	32	15,2	
GPT				56,55	51,5	40,55	
Alk Phos				90,73	83	27,52	
GGT				87,80	38	119,94	
CAP				330,08	328	20,46	
CAP	männlich			326,78	328	11,63	
	weiblich			332,78	325	25,3	
E (kPa)				5,28	5	0,73	
HbA1c				5,77	5,65	0,76	
BMI				34,43	34,23	4,13	
Diätversuche				4,67	4	4,07	

CAP Werte im Verlauf der Intervention

Männer und Frauen wiesen zu Beginn der Studie vergleichbare CAP-Werte auf, die eine relativ breite Verteilung zeigten. In der Interventionsgruppe betragen die Medianwerte zum Zeitpunkt des Screenings für Männer ($n = 7$) 328 dB/m und für Frauen ($n = 19$) 325,5 dB/m, im Vergleich zu 321 dB/m für Männer ($n = 6$) und 308 dB/m für Frauen ($n = 8$) in der Kontrollgruppe. Es wurden einige Ausreißer in der Verteilung nach oben festgestellt. Diese spiegeln sich unter anderem in den hohen Maximalwerten wider, die bei den Männern der Interventionsgruppe bis zu 341 dB/m und bei den Frauen bis zu 382 dB/m reichten. Auch die Standardabweichungen zum Start lagen mit 23,26 dB/m (Männer) und 34,1 dB/m (Frauen) auf einem relativ hohen Niveau, was auf eine ausgeprägte interindividuelle Varianz hindeutet.

Nach 12 Wochen konnte bei beiden Geschlechtern in der Interventionsgruppe eine Abnahme des CAP-Wertes beobachtet werden. Der Medianwert lag nun bei Männern bei 271,5 db/m (Mittelwert 273, SD 35,87) und bei Frauen bei 300 db/m (Mittelwert 303, SD 34,71). In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen keine klare Reduktion der CAP-Werte: Der Median lag nach 12 Wochen bei 335 db/m für Männer und 305 db/m für Frauen.

Die Kontrollgruppe zeigte insgesamt eine relativ konstante Entwicklung der CAP-Werte über die Zeit, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, während die Interventionsgruppe eine größere Veränderung aufwies.

In der Follow-up-Phase stieg der Medianwert in der Interventionsgruppe bei den Männern auf 300 db/m (Mittelwert 293,67, SD 53,68) an, wobei eine ausgeprägte Heterogenität zu verzeichnen war. Im Vergleich dazu blieb der CAP-Wert bei den Frauen mit einem Median von 291 db/m (Mittelwert 292,6, SD 40,17) nahezu konstant, jedoch auch hier mit einer erheblichen Streuung (Spannweite: 219–362 dB/m). Die Kontrollgruppe blieb auch in dieser Phase stabiler, mit einem Medianwert für Männer von 320,5 db/m (Mittelwert 309,75, SD 38,96) und für Frauen von 310,5 db/m (Mittelwert 302,3, SD 22,38).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kontrollgruppe insgesamt eine geringere Veränderung der CAP-Werte im Verlauf der Studie aufwies, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Besonders bei den Frauen blieb der Medianwert in der Kontrollgruppe weitgehend konstant, während in der Interventionsgruppe eine leichte Abnahme der Werte zu beobachten war. Insgesamt zeigte sich bei den Frauen eine stabilere Entwicklung der CAP-Werte, wobei der Medianwert auf einem konstanten Niveau blieb.

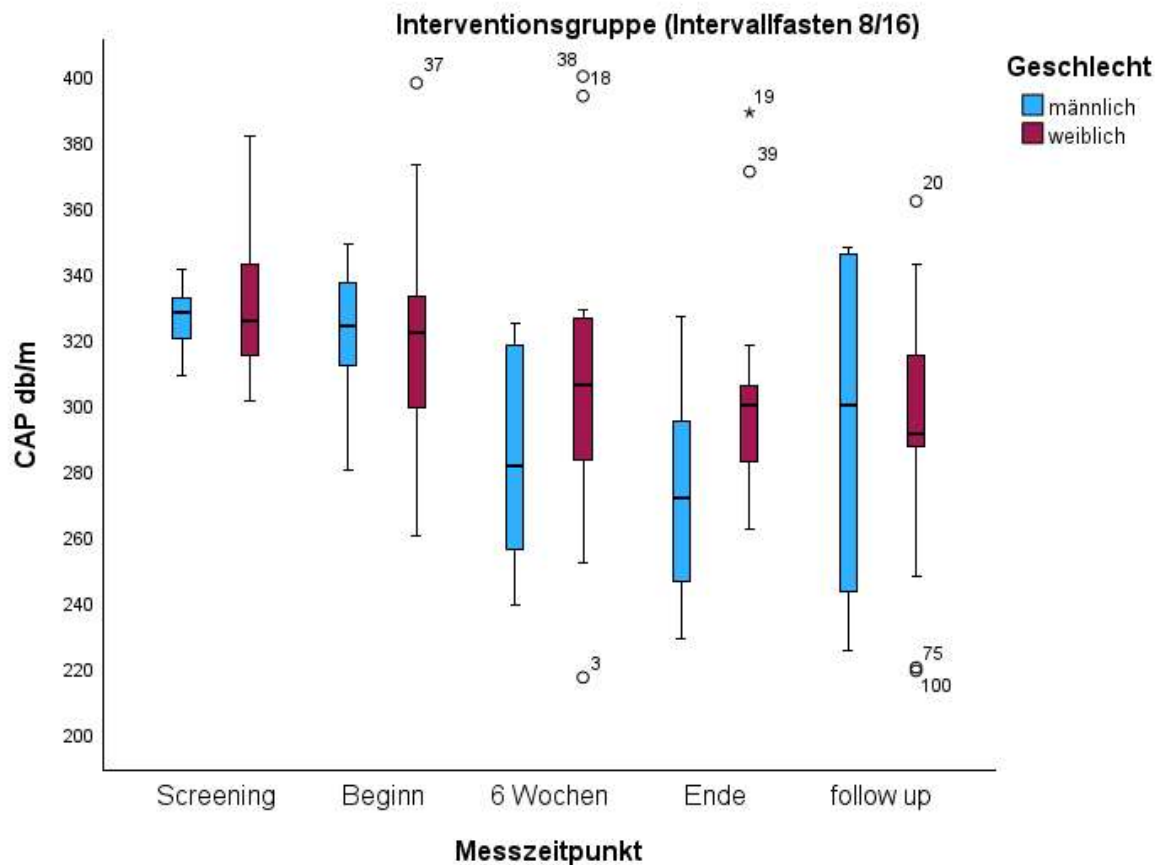


Abbildung 11: CAP-Werte (dB/m) zu sechs Messzeitpunkten in der Interventionsgruppe. Dargestellt als Boxplots.

CAP		Frauen Intervallgruppe				Männer Intervallgruppe			
		Screening	Beginn	6.Woche	Ende	Screening	Beginn	6.Woche	Ende
Mittelwert		332	319	306,25	303,2	326,14	321,57	283,5	273,33
Median		325,5	322	306	300	328	324	281,5	271,5
Std.-Abweichung		25,361	34,055	46,805	34,714	11,639	23,258	34,286	35,87
Minimum		301	260	217	262	309	280	239	229
Maximum		382	398	400	389	341	349	325	327
Perzentile	25	313,75	298,75	279,5	276	313	307	251,75	241,75
	50	325,5	322	306	300	328	324	281,5	271,5
	75	348,25	334,5	326,75	308	337	342	319,75	303
*Drop out				2	3			1	1

Tabelle 3: deskriptive Statistik CAP db/m Intervallgruppe

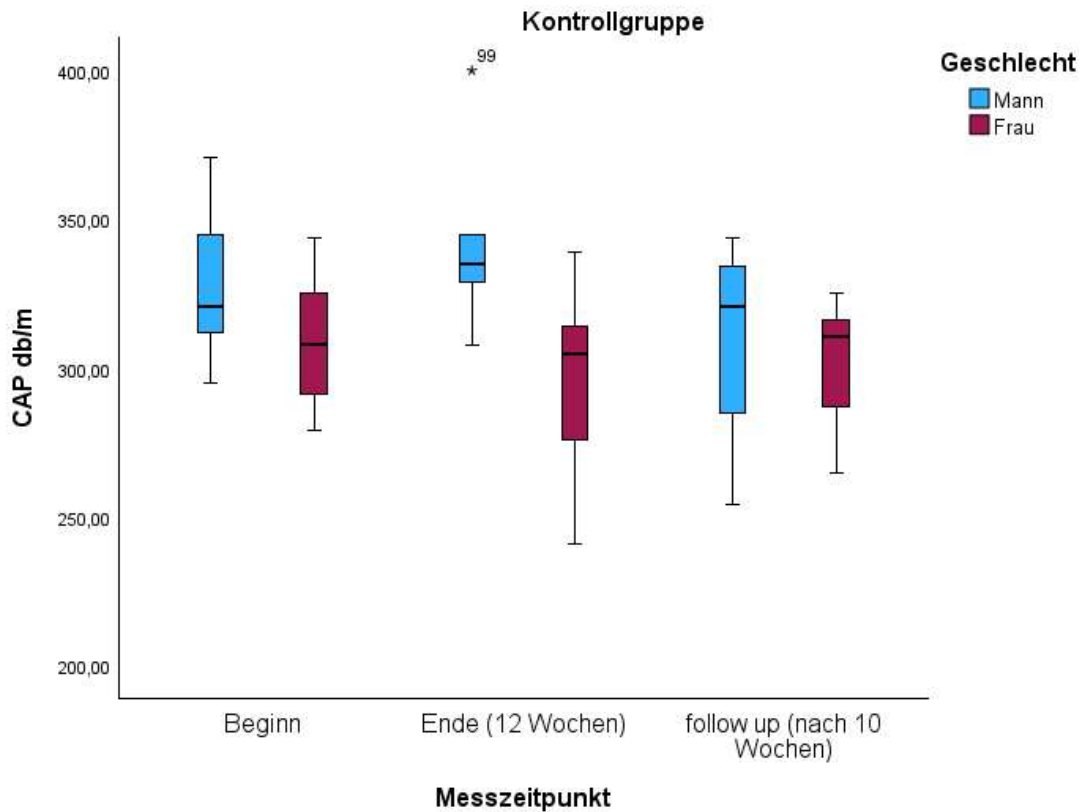


Abbildung 12: CAP-Werte (dB/m) zu drei Messzeitpunkten (Screening, Ende der Intervention, Follow-up) in der Kontrollgruppe. Dargestellt als Boxplots

Zur Darstellung individueller Verläufe des Leberfettgehalts wurden sogenannte Spaghetti-Plots für den Controlled Attenuation Parameter (CAP in dB/m) erstellt. Diese zeigen den Verlauf der Leberverfettung über vier Messzeitpunkte hinweg: Screening, Beginn der Intervention, nach sechs Wochen sowie zum Studienende. Die Visualisierung erfolgte getrennt nach Geschlecht und Studiengruppe. In der Intervallgruppe zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmerinnen eine teils deutliche Heterogenität: Während einige Patientinnen im Verlauf des Studienzeitraums eine relevante Reduktion des CAP-Wertes aufwiesen (z. B. Teilnehmerin NI_53 mit einem Rückgang von ca. 380 auf unter 290 dB/m), blieb dieser bei anderen nahezu konstant (z. B. NI_12) oder stieg zwischenzeitlich sogar an (z. B. NI_60 mit einem CAP-Anstieg im Interventionsverlauf auf >390 dB/m). Auch unter den männlichen Teilnehmern der Intervallgruppe zeigten sich uneinheitliche Verläufe. Während einige einen kontinuierlichen Rückgang des Leberfettgehalts über die Zeit verzeichneten (z. B. NI_32 oder NI_44), war der Verlauf bei anderen flacher oder uneindeutig (z. B. NI_11 mit einer leichten Schwankung, jedoch insgesamt stabilem CAP-Wert um ca. 330 dB/m). Zum Vergleich wurden weiterer Plots für die weiblichen und männlichen Teilnehmer*innen der Kontrollgruppe erstellt.

Auch hier ließen sich individuell unterschiedliche CAP-Verläufe erkennen. Einige Patientinnen zeigten leichte Verbesserungen (z. B. NI_31), während bei anderen der CAP-Wert im Verlauf wieder anstieg (z. B. NI_33) oder weitgehend stabil blieb (z. B. NI_13). Im Gegensatz zur Intervallgruppe war die Reduktion der Leberverfettung hier jedoch insgesamt weniger ausgeprägt. Bei den männlichen Teilnehmern der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls eine ausgeprägte Heterogenität. Während bei einigen Probanden eine moderate Abnahme des CAP-Wertes zu beobachten war (z. B. NI_69 mit einem Rückgang von ca. 320 auf 250 dB/m), zeigten andere ansteigende Werte im Studienverlauf (z. B. NI_67 mit einem CAP-Anstieg von 290 auf knapp 400 dB/m) oder weitgehend stabile Verläufe (z. B. NI_43 mit CAP-Werten um ca. 310–330 dB/m).

CAP db/m Veränderung	Anzahl Int (n)	Anzahl Kont (n)
<5%	5	
5 – 8 %	2	
8 –10%	1	
10 – 15%	2	1
>15%	1	2
Verschlechterung	3	4

Tabelle 4: CAP-Reduktion prozentual Frauen Beginn/Ende

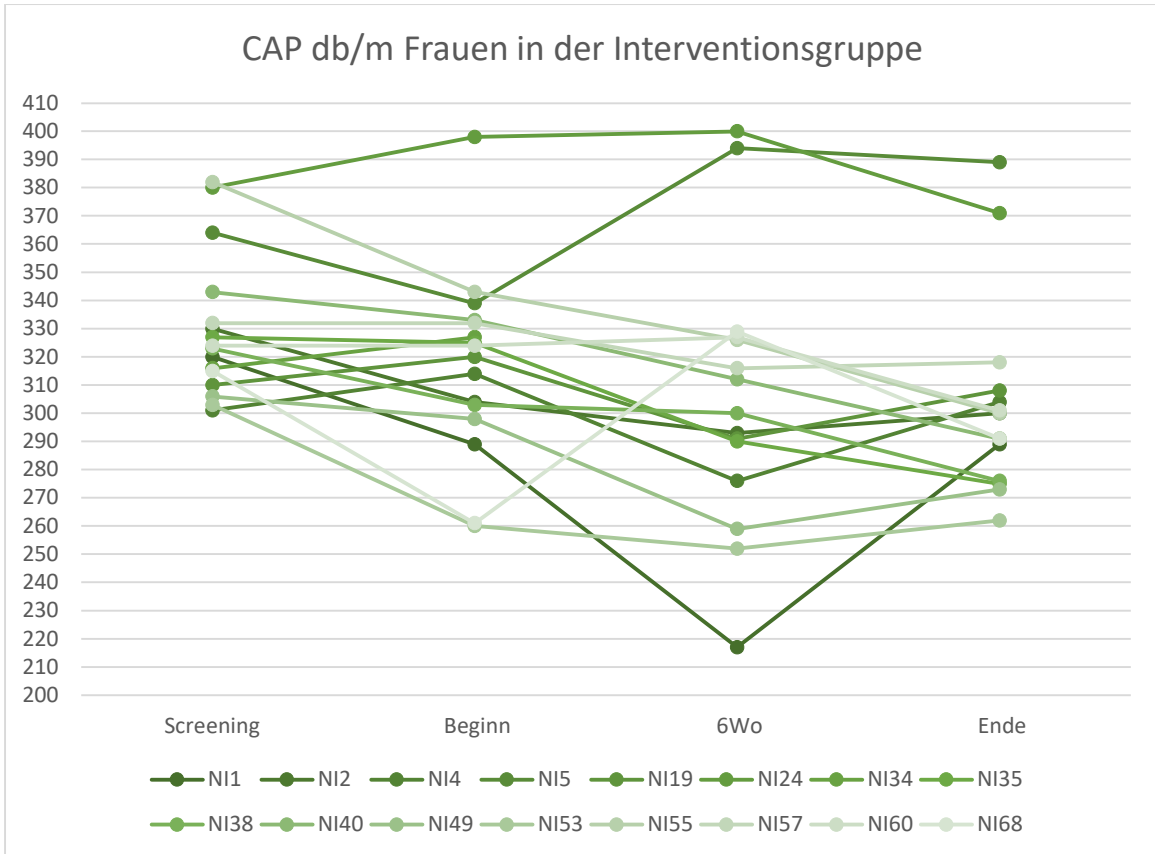


Abbildung 13: CAP-Verläufe weiblicher Teilnehmerinnen der Intervallgruppe über vier Messzeitpunkte. Jeder Linienvorlauf repräsentiert eine einzelne Teilnehmerin

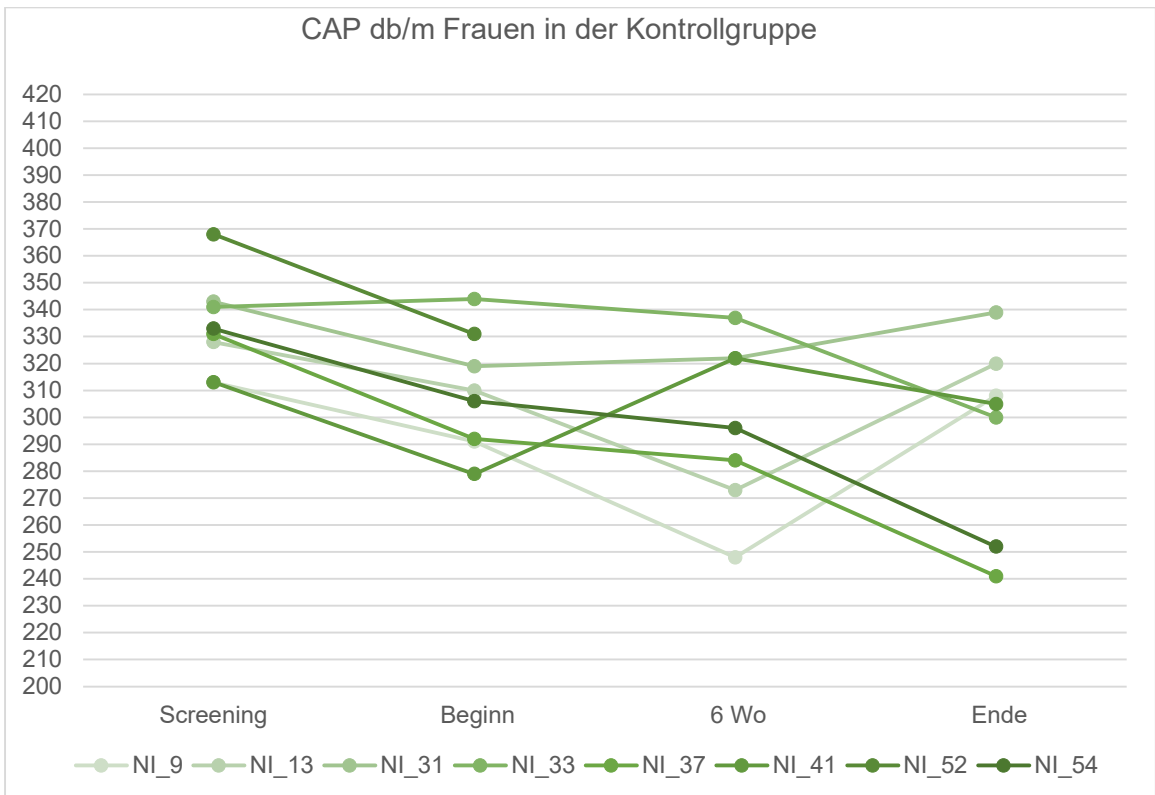


Abbildung 14: CAP-Verläufe weiblicher Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe über vier Messzeitpunkte. Jeder Linienvorlauf repräsentiert eine einzelne Teilnehmerin.

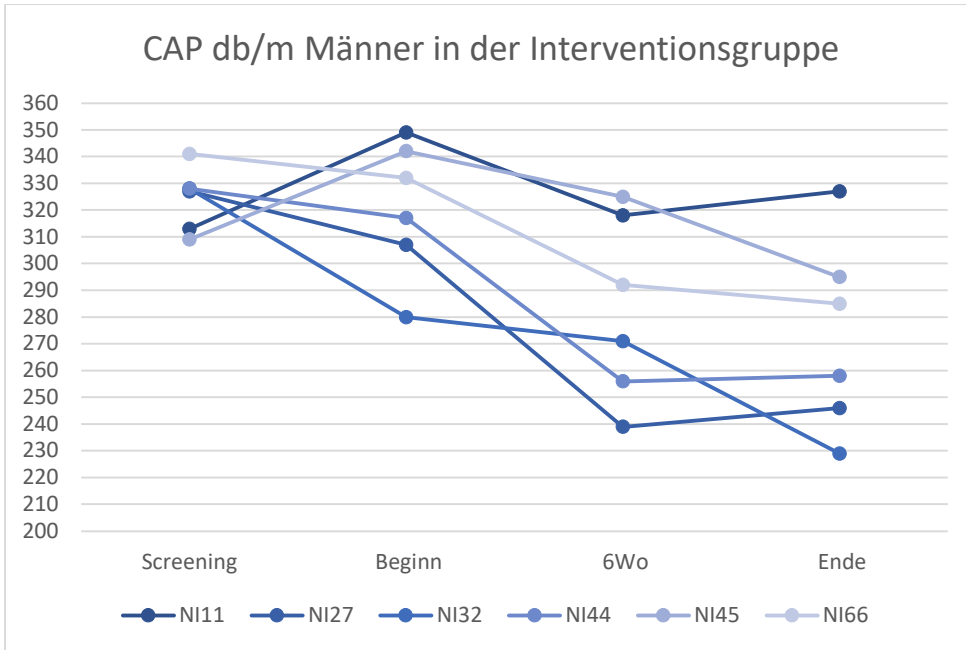


Abbildung 15: CAP-Verläufe männlicher Teilnehmer der Interventionsgruppe über vier Messzeitpunkte.

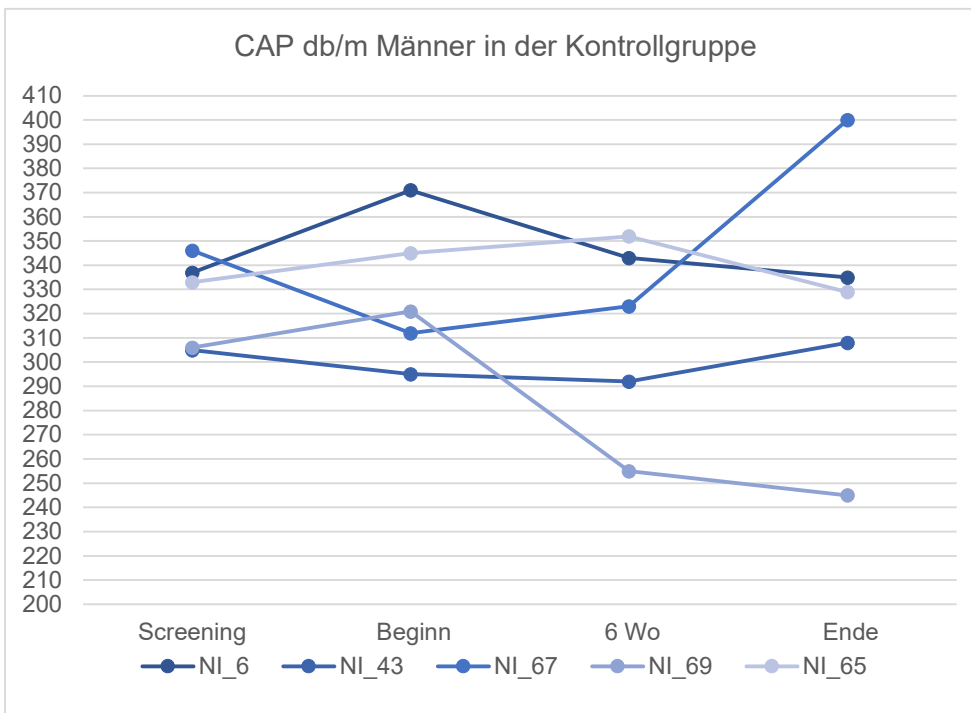


Abbildung 16: CAP-Verläufe männlicher Teilnehmer der Kontrollgruppe über vier Messzeitpunkte

CAP db/m Veränderung	Anzahl Int (n)	Anzahl Kont (n)
5 – 8 %	1	1
8 – 10%		1
10 – 15%	2	
>15%	3	1
Verschlechterung		2

Tabelle 5: CAP-Reduktion prozentual Männer Beginn/Ende

Spezifische Leberparameter im Verlauf der Intervention

GPT

Bei den männlichen Teilnehmern der Interventionsgruppe lässt sich im Verlauf der Fastenintervention ein moderater Rückgang der GPT-Werte beobachten. Während der Median über alle Zeitpunkte hinweg stabil blieb, zeigte sich insbesondere in der Perzentilanalyse eine Verengung der Werteverteilung. Zu Beginn lag der Median bei 60 U/l, der Mittelwert bei 56,14 U/l, mit einer Standardabweichung von 13,93 U/l. Die 25- und 75-Perzentile lagen bei 44 U/l bzw. 62 U/l, was auf eine moderate Streuung hindeutet. Bis zum Ende der Intervention sank der Median auf 43 U/l, der Mittelwert auf 41 U/l. Die 25-Perzentile reduzierten sich deutlich auf 25,75 U/l, was eine Verschiebung des unteren Wertebereichs reflektiert. Gleichzeitig nahm die Standardabweichung leicht auf 13,89 U/l zu, was auf vereinzelte individuelle Schwankungen hindeuten könnte. Im Gegensatz dazu blieben die GPT-Werte in der männlichen Kontrollgruppe, die keiner Fastenintervention unterzogen wurde, über den Studienzeitraum hinweg weitgehend stabil.

Bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe zeigte sich eine insgesamt größere interindividuelle Variabilität der GPT-Werte. Zu Beginn lagen Median und Mittelwert bei 39,00 U/l bzw. 43,39 U/l, die Spannweite reichte von 10 bis 109 U/l. Die 25- und 75-Perzentile betragen 20,75 U/l bzw. 55,75 U/l, bei einer Standardabweichung von 26,52 U/l. Zum Ende der Intervention sank der Mittelwert leicht auf 38,14 U/l, der Median auf 36,50 U/l. Die Spannweite reichte weiterhin von 10 bis 75 U/l, was auf anhaltend hohe individuelle Unterschiede hindeutet. Besonders im Follow-up wurden einzelne Ausreißer über 120 U/l sichtbar, die die Variabilität weiter erhöhten. Die weibliche Kontrollgruppe wies im Vergleich zu den übrigen Gruppen zu Beginn der Studie die höchsten GPT-Werte auf. Der Median lag bei 64,50 U/l, der Mittelwert bei 75,50 U/l und die Standardabweichung bei 56,99 U/l, mit einem Maximalwert von 205 U/l, was auf einige sehr hohe Einzelwerte schließen lässt.

Insgesamt zeigen sich bei den männlichen Teilnehmern der Interventionsgruppe vergleichsweise gleichmäßige und deutliche Veränderungen der GPT-Werte, während bei den weiblichen Teilnehmenden – insbesondere in der Interventionsgruppe – eine größere Streubreite und stärkere interindividuelle Schwankungen zu beobachten sind.

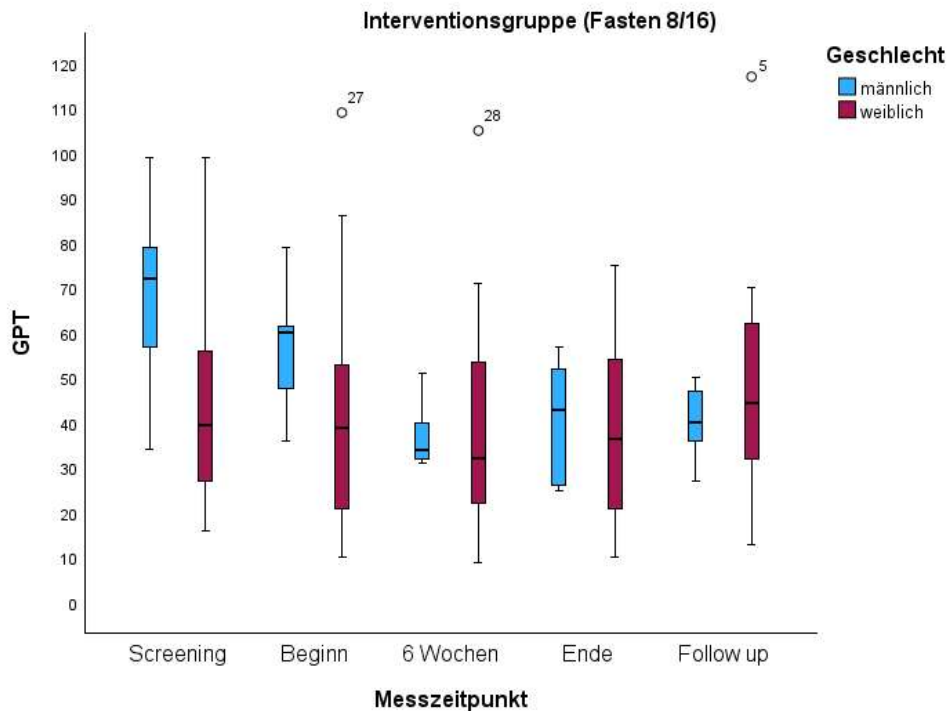


Abbildung 17: GPT-Werte (U/l) bei Männern (hellblau) und Frauen (weinrot) der Interventionsgruppe zu sechs Zeitpunkten.

GOT

Auch bei den GOT-Werten zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Reaktion auf die TRF-Intervention. In der männlichen Interventionsgruppe war ein kontinuierlicher Rückgang über alle Messzeitpunkte hinweg erkennbar. Der Mittelwert reduzierte sich von 35,14 U/l (screening) auf 27,33 U/l (Ende) und erreichte im Follow-up 26,40 U/l. Die Standardabweichung zeigte zunächst einen leichten Anstieg (3,02 → 3,77 U/l), verringerte sich dann im Follow-up deutlich auf 2,30 U/l, was auf eine konvergierende Entwicklung der individuellen Werte hindeutet. Auch in den Perzentilen zeigte sich dieser Trend: Das 75. Perzentil sank von 35 U/l auf 30,75 U/l, das 25. Perzentil von 29 U/l auf 23,75 U/l. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe kein klarer Trend. Ausfällig ist der Sprung in der zunehmenden Streuung zwischen Interventionsende und follow up.

Die männliche Kontrollgruppe zeigte hingegen über alle Zeitpunkte hinweg konstante GOT-Werte. Auch Median- und Perzentilwerte veränderten sich kaum, was auf eine stabile leberspezifische Enzymsituation hinweist. Ebenso in der weiblichen Kontrollgruppe blieb ein klarer Trend weitgehend aus. Zwar sank der Mittelwert von 39,25 U/l auf 34,60 U/l, doch der Median blieb relativ konstant (34,50 → 36,00 U/l), und auch die Perzentile veränderten sich nur geringfügig. Die Standardabweichung verringerte sich von 14,68 U/l auf 11,35 U/l, was

eine leicht homogenere Verteilung der Werte nahelegt. Trotzdem blieben die absoluten Werte der GOT bei den Frauen insgesamt höher als bei den Männern.

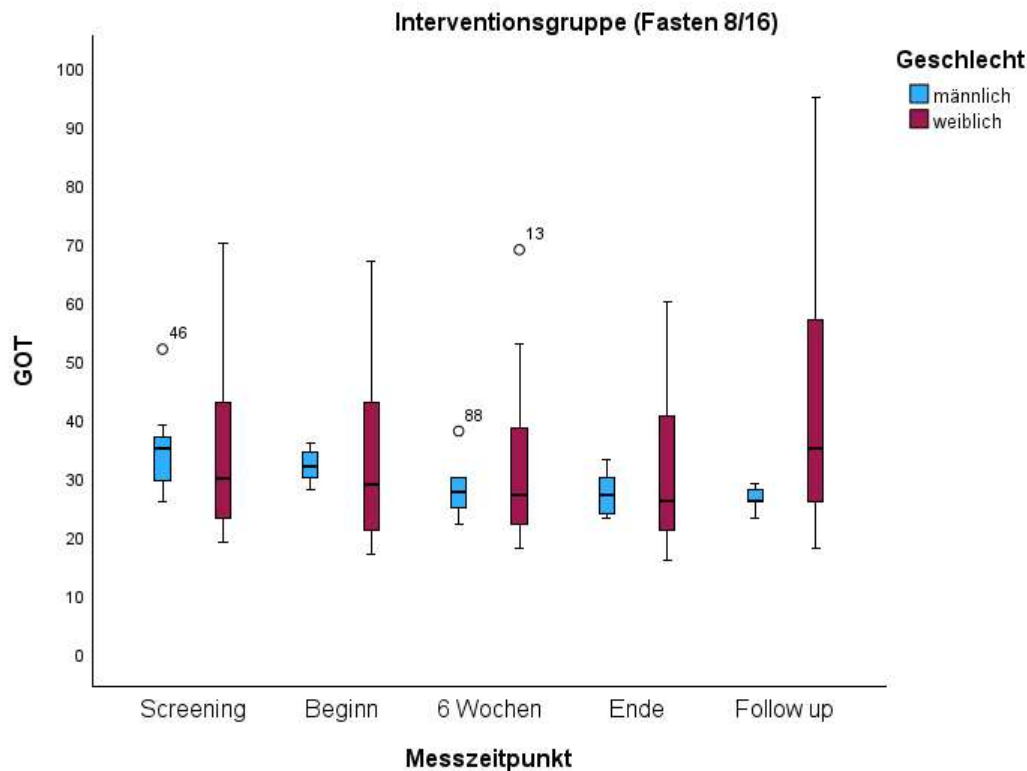


Abbildung 18 GOT-Werte (U/l) bei Männern (hellblau) und Frauen (weinrot) der Interventionsgruppe zu sechs Zeitpunkten.

AP und GGT

Bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe blieb die Alkalische Phosphatase (AP) über den gesamten Studienverlauf hinweg weitgehend stabil. Der Mittelwert lag zu Beginn der Intervention bei 90,39 U/l und stieg im weiteren Verlauf leicht auf 91,4 U/l an. Die Perzentilwerte (25.–75.) sowie die Mediane zeigten ebenfalls nur geringe Schwankungen, bei einer jedoch insgesamt breiten Streuung der Werte. Im Gegensatz dazu war bei den GGT-Werten eine moderate Dynamik zu beobachten: Zu Beginn lag der Mittelwert bei 61,78 U/l, sank im Verlauf der Intervention auf 50,86 U/l. Die Standardabweichung reduzierte sich vom Zeitpunkt des Screenings von 75,5 U/l auf 37,1 U/l zum Ende der Intervention.

Bei den Männern der Interventionsgruppe zeigte sich ein differenzierteres Bild. Die AP-Werte lagen insgesamt auf einem niedrigeren Niveau als bei den Frauen und zeigten eine leichte Schwankung über die Messzeitpunkte: Der Mittelwert stieg von 75 U/l zu Beginn auf 81,00 U/l am Ende und sank im Follow-up wieder auf 75,60 U/l ab. Die GGT-Werte lagen dagegen insgesamt höher als bei den weiblichen Teilnehmerinnen und nahmen sogar leicht zu

(Mittelwert Beginn 73,57 U/l -> 80,17U/l) . Trotz dieser minimalen Zunahme blieb die Standardabweichung mit bis zu 77,95 U/l hoch, was auf erhebliche interindividuelle Unterschiede innerhalb der Gruppe schließen lässt.

In der männlichen Kontrollgruppe, die keiner Fastenintervention unterzogen wurde, zeigte sich bei der AP über den Beobachtungszeitraum hinweg eine weitgehend stabile Entwicklung. Die Mittelwerte bewegten sich zwischen 77,50 U/l und 85,20 U/l, mit einem leichten Rückgang im Follow-up. Auch hier deutet sich keine klare Tendenz an. Die GGT-Werte hingegen fielen besonders durch ihre ausgeprägte Streuung auf: Die Standardabweichungen reichten bis 165,15 U/l, bei Mittelwerten zwischen 98,60 U/l und 116,40 U/l. Gleichzeitig lagen die Medianwerte deutlich unter den jeweiligen Mittelwerten (z. B. 35,00 U/l zu Beginn), was auf das Vorhandensein einzelner stark erhöhter Ausreißerwerte hindeutet. Diese Diskrepanz zwischen Mittelwert und Median reflektiert eine verzerrte Verteilung.

Die weibliche Kontrollgruppe wies im Vergleich zu den übrigen Gruppen insgesamt die höchsten mittleren AP-Werte auf. Der Mittelwert lag zu Beginn der Untersuchung bei 94,63 U/l. Parallel dazu nahm die Standardabweichung während der Intervention auf 50,06 U/l zu, was eine zunehmende Heterogenität der individuellen Werte andeutet. Die Entwicklung der GGT-Werte verlief hingegen gegenläufig: Ausgehend von einem hohen Ausgangswert von 112,13 U/l sank der Mittelwert im weiteren Verlauf auf 49,00 U/l zum Ende der Intervention und blieb mit 51,00 U/l im Follow-up auf niedrigem Niveau. Auch in dieser Gruppe traten einzelne extrem hohe Einzelwerte auf (Maxima bis 575 U/l), die trotz vergleichsweise niedriger Medianwert auf erhebliche individuelle Abweichungen hindeuten.

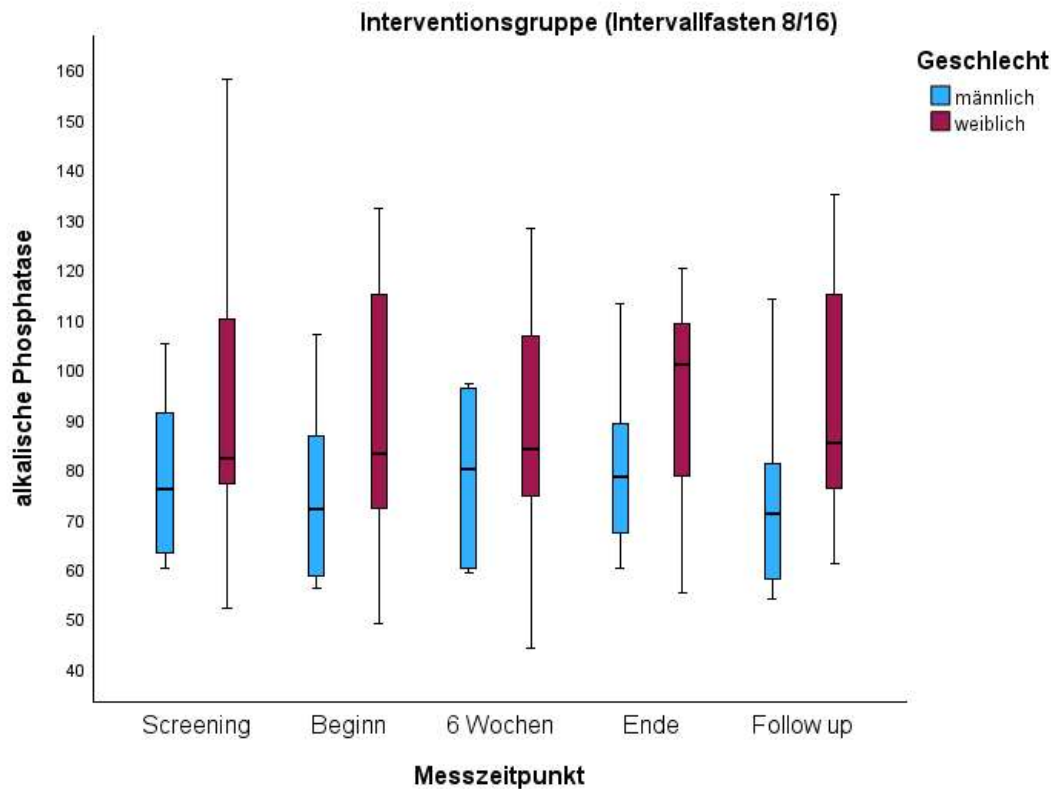


Abbildung19: Boxplots der APT-Werte (U/l) bei Männern (hellblau) und Frauen (weinrot) der Interventionsgruppe zu drei Zeitpunkten

Zusammenfassung

Die deskriptiven Analysen zeigen bei männlichen Teilnehmern der Interventionsgruppe unter TRF eine konsistente, wenn auch moderate Abnahme der leberspezifischen Marker GPT und GOT. Diese verbesserten sich nicht nur im Mittel, sondern wiesen auch eine geringere Streuung auf. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen hingegen zeigte sich insbesondere bei GOT eine hohe interindividuelle Variabilität mit teils gegenläufigen Verläufen. In der Kontrollgruppe blieben GPT und GOT über den Studienverlauf hinweg weitgehend stabil – unabhängig vom Geschlecht.

Die alkalische Phosphatase (AP) zeigte sich in allen Gruppen relativ konstant, wobei sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Ausgangsniveau und in der Streuung erkennen ließen. Die GGT-Werte unterlagen im Verlauf deutlich stärkeren Schwankungen: Besonders bei Frauen der Interventionsgruppe kam es zu einem Rückgang der Standardabweichung. Bei den Männern verlief die Entwicklung gleichmäßiger, jedoch mit ausgeprägter Streuung. In beiden Kontrollgruppen fielen einzelne ausgeprägte Ausreißer auf.

Analyse

Intragruppale Analyse- Wilcoxon Test

Zur Bewertung möglicher Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppe im Verlauf der Studie wurden Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben angewendet. Dieser nicht-parametrische Test ist insbesondere bei kleinen Stichproben und nicht normalverteilten Daten geeignet, um Unterschiede zwischen zwei verbundenen Messzeitpunkten – hier vor und nach der Interventionsphase – zu untersuchen. Ziel dieser Analysen war es, potenzielle Effekte des Intervallfastens auf relevante laborchemische Parameter zu identifizieren und deren statistische Signifikanz zu überprüfen.

CAP

Zunächst soll die Veränderung der CAP-Werte innerhalb der Interventionsgruppe analysiert werden. Bei den männlichen Teilnehmenden der Interventionsgruppe ($n = 6$) zeigte sich im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den CAP-Werten vor und nach der Intervention. Die Teststatistik betrug $Z = -2,207$, bei einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,027$. Damit wurde die Nullhypothese verworfen und es konnte ein signifikanter Rückgang des CAP-Wertes nach der Intervention festgestellt werden.

Für die weiblichen Teilnehmenden der Interventionsgruppe ($n = 15$) ergab der Wilcoxon-Test keine statistisch signifikante Veränderung des CAP-Wertes zwischen prä- und postinterventioneller Messung ($Z = -1,759$, $p = 0,079$). Die Nullhypothese konnte somit nicht verworfen werden. Dennoch deutet die Tendenz auf eine mögliche Reduktion der Leberverfettung hin.

Die Analyse der CAP-Werte mittels Wilcoxon-Test zeigte für die männliche Interventionsgruppe eine sehr starke Effektstärke ($r = 0,89$), was auf einen ausgeprägten Einfluss der Intervallfasten-Intervention auf die Leberverfettung hinweist. Auch bei den Frauen zeigte sich eine mittel bis große Effektstärke ($r = 0,454$), was ebenfalls auf eine klinisch relevante Veränderung hinweist, wenngleich der statistische Signifikanzwert hier knapp oberhalb des konventionellen Grenzwertes lag.

Zur ergänzenden Analyse wurde zusätzlich ein gepaarter t-Test für die Gruppe der Frauen durchgeführt. Der Mittelwert des CAP-Wertes reduzierte sich von $M = 316,20$ dB/m ($SD = 34,04$) präinterventionell auf $M = 303,20$ dB/m ($SD = 34,71$) postinterventionell. Die Mittelwertdifferenz betrug $13,00$ dB/m ($t(14) = 1,879$, $p = 0,081$, zweiseitig). Obwohl die Reduktion statistisch nicht signifikant war, zeigte die Effektstärkeberechnung nach Cohen einen moderaten Effekt ($d = 0,485$; Hedges' korrigiert $d = 0,459$). Diese Ergebnisse lassen auf eine klinisch relevante Tendenz zur Reduktion der Leberverfettung schließen, auch wenn die Signifikanzgrenze knapp verfehlt wurde.

Wilcoxon Test Interventionsgruppe CAP		
	Frauen	Männer
N	15	6
Teststatistik	24,5	0
Standardfehler	15,92	4,76
stand Teststatistik	-1,76	-2,21
asympt Signifikanz (2seitiger Test)	0,079	0,027

Tabelle 6: Wilcoxon Test Interventionsgruppe

CAP db/m	Mittelwert	Std Abweichung	Std Fehler Mittelwert	95% Konfidenzintervall		T	df	Signifikanz	
				Oberer Wert	Unterer Wert			1seitiges p	2seitiges p
13	26,793	6,918	-1,837	27,837	1,879	14	0,041	0,081	

Tabelle 7: T test Interventionsgruppe Frauen

Leberfunktionsparameter

Im Anschluss an die Analyse der CAP-Werte wurde untersucht, ob sich im Verlauf der Intervention auch Veränderungen in klassischen Leberfunktionsparametern zeigten. Hierzu wurden die Werte für GOT, GPT, GGT und alkalische Phosphatase (AP) geschlechtergetrennt innerhalb der Interventionsgruppen vor und nach der Intervallfastenintervention auch mittels Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben verglichen.

Für die weiblichen Teilnehmerinnen wurde festgestellt, dass sich für die GGT keine signifikante Veränderung zwischen den beiden Messzeitpunkten ($z = 0,553$; $p = 0,580$) zeigte. Auch bei der alkalischen Phosphatase (AP) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($z = 0,094$; $p = 0,925$). Die Analyse der Transaminasen ergab für GOT ($z = -0,089$; $p = 0,929$) und GPT ($z = -1,190$; $p = 0,234$) ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Median der Messwerte. Obwohl die Wilcoxon-Tests für die Leberwerte in der weiblichen Interventionsgruppe keine statistisch signifikanten Veränderungen zeigten, konnten für GPT ($r = 0,32$) und GOT ($r = 0,24$) Effektstärken im kleinen bis mittleren Bereich berechnet werden. Für GGT ($r = 0,15$) und AP ($r = 0,025$) waren die Effektstärken hingegen gering bis vernachlässigbar.

Auch für die männlichen Teilnehmer der Interventionsgruppe wurde im Anschluss ebenfalls ein intragruppaler Vergleich der Leberfunktionsparameter durchgeführt. Dabei wurden die prä- und postinterventionellen Werte von GGT, alkalischer Phosphatase (AP), GOT und GPT mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben analysiert. Für die AP zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten ($z = 1,997$; $p = 0,046$), was auf eine statistisch relevante Veränderung im Verlauf der Intervention hindeutet. Die berechnete Effektstärke lag bei $r = 0,81$ und deutet auf einen starken Effekt hin. Bei den übrigen Parametern (GOT, GPT und GGT) wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt (GOT: $p = 0,115$; GPT: $p = 0,172$; GGT: $p = 0,463$). Dennoch ergaben sich moderate Effektstärken bei GOT ($r = 0,64$) und GPT ($r = 0,56$), während die Effektstärke für GGT mit $r = 0,30$ im unteren mittleren Bereich lag.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Intervallfastenintervention bei Männern insbesondere die Aktivität der alkalischen Phosphatase beeinflussen könnte, während sich bei den Transaminasen ebenfalls tendenzielle, wenn auch nicht signifikante Veränderungen zeigen.

Wilcoxon Test Männer der Interventionsgruppe

	GOT	GPT	GGT	alk. Phosphatase
Gesamtzahl	6	6	6	6
Teststatistik	3	4	14	20
Standardfehler	4,757	4,757	4,77	4,757
Standardisierte Teststatistik	-1,58	-1,37	0,734	1,997
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	0,115	0,172	0,463	0,046

Tabelle 8: Wilcoxon Analyse Männer Laborparameter

Wilcoxon Test Frauen der Interventionsgruppe

	GOT	GPT	GGT	alk. Phosphatase
Gesamtzahl	14	14	14	14
Teststatistik	32	28,5	46	54
Standardfehler	11,24	14,29	12,65	15,878
Standardisierte Teststatistik	0,089	-1,19	0,553	0,094
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	0,929	0,234	0,58	0,925

Tabelle 9: Wilcoxon Test Frauen Laborparameter

Intergrupale Analyse – Mann Whitney U Test

Zur Überprüfung geschlechtsspezifischer Effekte der TRF Diät zwischen der Interventionsgruppe (Intervallfasten) und der Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren eingesetzt. Verglichen wurden die Werte vor und nach der Intervention getrennt nach Gruppen, um potenzielle Effekte der Intervallfastenintervention auf Leberfunktionswerte sowie Steatosis-Marker sichtbar zu machen. Die Entscheidung für dieses Testverfahren resultierte aus der relativ geringen Fallzahl innerhalb der Gruppen sowie dem Fehlen einer nachweisbaren Normalverteilung der Messwerte. Der Mann-Whitney-U-Test erlaubt einen verteilungsunabhängigen Vergleich von Gruppenmedianen und ist daher besonders für kleine Stichproben und heterogene Verteilungen geeignet.

Der statistischen Auswertung liegt die arbeitsleitende Nullhypothese zugrunde, dass Frauen stärker auf das Intervallfasten ansprechen als Männer. Es wird demnach angenommen, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der metabolischen Reaktion auf die Intervention besteht, wobei insbesondere ein günstigerer Effekt bei weiblichen Teilnehmenden erwartet wird.

CAP im Interventionsverlauf

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Teilnehmenden. Bei den Frauen ergab sich ein p-Wert von 0,501 (U = 53,000), bei den Männern von 0,715 (U = 13,000). Diese Resultate belegen eine vergleichbare Ausgangslage hinsichtlich der hepatischen Steatose zwischen den Gruppen.

Nach der zwölfwöchigen Interventionsphase ergab sich bei den männlichen Teilnehmern ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe: Der U-Wert betrug 1,000 bei einem exakten zweiseitigen p-Wert von 0,009. Die mittleren Ränge lagen bei 3,67 (Intervention) gegenüber 8,80 (Kontrollgruppe), was auf eine signifikante Reduktion der Leberverfettung hinweist. Diese statistischen Ergebnisse werden durch die deskriptiven Werte gestützt: Der Median sank bei den Männern der Interventionsgruppe von 324 dB/m auf 271,5 dB/m, der Mittelwert auf 273 dB/m, bei einer Standardabweichung von 35,87 dB/m.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den weiblichen Teilnehmenden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nach der Intervention. Der U-Wert lag bei 48,500, der p-Wert bei 0,778. Die mittleren Ränge der Gruppen (Intervention: 11,23; Kontrolle: 12,07) lagen nahe beieinander. Diese Ergebnisse legen nahe, dass zum Messzeitpunkt keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den Frauen festgestellt werden konnten, obwohl sich auf deskriptiver Ebene ein Rückgang des Medianwerts von 322 dB/m auf 300 dB/m erkennen

ließ. Diese Entwicklung könnte auf eine Trendänderung hinweisen, deren Signifikanz aufgrund der geringen Stichprobengröße ($n = 15$ vs. $n = 7$) womöglich nicht erreicht wurde.

Zudem zeigte sich bei den weiblichen Probandinnen eine größere Varianz und ausgeprägte individuelle Streuung: Im Follow-up lag die Standardabweichung bei 40,17 dB/m, mit Maximalwerten von bis zu 370 dB/m. Diese Heterogenität erschwert nicht nur die Detektion signifikanter Effekte, sondern könnte auch Ausdruck unterschiedlicher individueller Reaktionsmuster innerhalb der weiblichen Gruppe sein.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dem ursprünglichen Erwartungswert, Frauen würden stärker von der Intervention profitieren, nicht entsprechen. Vielmehr zeigte sich der statistisch signifikante Effekt der Fastenintervention ausschließlich bei den männlichen Teilnehmenden, während bei den Frauen – trotz tendenzieller Veränderungen – keine signifikante Reduktion der CAP-Werte im Gruppenvergleich nachweisbar war.

	Prä Int	Post Int
Frauen	CAP db/m	CAP db/m
Mann-Whitney-U-Test	53,000	48,500
Wilcoxon-W	89,000	168,500
Z	-0,674	-0,282
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,501	0,778
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	0,528	0,783

Tabelle 10: Mann Whitney U Test Frauen

	prä Int	Post Int
Männer	CAP db/m	CAP db/m
Mann-Whitney-U-Test	13,000	1,000
Wilcoxon-W	34,000	22,000
Z	-0,365	-2,556
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,715	0,011
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	0,792	0,009

Tabelle 11: Mann Whitney U Test Männer

Laborparameter im Interventionsverlauf

Zur differenzierten Betrachtung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Wirkung des Intervallfastens auf leberspezifische Laborparameter wurden für Männer und Frauen getrennte Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Verglichen wurden analog zur Analyse

der CAP Werte jeweils die Werte der Interventions- und der Kontrollgruppe zum postinterventionellen Zeitpunkt (nach 12 Wochen).

Bereits vor Beginn der Intervention wurden die leberspezifischen Laborparameter bei Männern und Frauen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verglichen, um potenzielle Ausgangsunterschiede zu identifizieren. Bei den männlichen Teilnehmern zeigten sich nicht signifikante Unterschiede bei GPT ($U = 5,500$; $p = .082$) zugunsten der Interventionsgruppe. Die übrigen Parameter (GOT, ALP, GGT) wiesen keine statistisch signifikanten Differenzen auf ($p > .3$). Auch bei den weiblichen Teilnehmenden waren die Gruppen zum Ausgangszeitpunkt überwiegend vergleichbar. Für GPT ($U = 34,000$; $p = .070$) und GOT ($U = 35,000$; $p = .081$) ergaben sich jedoch nahe an der Signifikanzschwelle liegende p-Werte, was auf geringfügige Unterschiede im Ausgangsniveau zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinweisen könnte. Die Werte für ALP und GGT zeigten hingegen keinerlei relevante Differenzen ($p > .5$). Insgesamt lassen die präinterventionellen Daten vermuten, dass die Gruppen zu Beginn der Studie weitgehend homogen waren.

Bei den männlichen Teilnehmenden zeigten sich nach der 12 wöchigen Intervention für keinen der untersuchten Laborparameter signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die GPT-Werte unterschieden sich nicht signifikant ($U = 14,000$; $p = .931$), ebenso wenig wie GOT ($U = 9,000$; $p = .329$), die alkalische Phosphatase ($U = 13,500$; $p = .792$) oder die GGT ($U = 14,000$; $p = .931$). Auch die mittleren Ränge lagen in allen Fällen eng beieinander, was auf eine insgesamt homogene Verteilung zwischen den Gruppen hinweist. Exemplarisch lag der mittlere Rang für GPT bei 6,17 in der Interventionsgruppe und 5,80 in der Kontrollgruppe, was eine nur minimale Differenz widerspiegelt. Bei den weiblichen Teilnehmenden zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Für GPT lag der U-Wert bei 25,000 ($p = .179$), für GOT bei 22,000 ($p = .109$), für ALP bei 39,500 ($p = .841$) und für GGT bei 40,000 ($p = .904$). Zwar zeigten sich bei GPT und GOT tendenziell niedrigere mittlere Ränge in der Interventionsgruppe (z. B. GPT: 9,29 vs. 13,33), doch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Auch die anderen Parameter wiesen lediglich minimale Rangunterschiede auf, was die Annahme unterstützt, dass die Effekte der Fastenintervention auf leberspezifische Enzyme bei Frauen ebenfalls nicht ausgeprägt differierten.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass weder bei Männern noch bei Frauen signifikante Unterschiede in den postinterventionellen Laborwerten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vorlagen. Die Daten sprechen somit gegen eine substanzielle geschlechtsspezifische Wirkung des Intervallfastens auf GPT, GOT, ALP oder GGT innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Zur ergänzenden Analyse wurde auch eine geschlechtsunabhängige Auswertung der leberspezifischen Laborparameter nach der 12-wöchigen Intervention durchgeführt. Dabei ergaben sich in keinem der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigten für GPT (U = 86,000; p = .338), GOT (U = 63,500; p = .054), ALP (U = 104,000; p = .823) und GGT (U = 107,000; p = .919) keine statistisch signifikanten Effekte der Intervention. Auch die ergänzend berechneten t-Tests bestätigten dieses Ergebnis: So ergaben sich für keine Variable signifikante Mittelwertunterschiede bei der Annahme gleicher oder ungleicher Varianzen. Besonders hervorzuheben ist die lediglich grenzwertige Signifikanz bei GOT (p = .054), die auf einen möglichen, jedoch nicht bestätigten Effekt hindeuten könnte. Insgesamt sprechen die Daten dafür, dass sich die leberspezifischen Enzymwerte durch das Intervallfasten über den untersuchten Zeitraum hinweg nicht systematisch zwischen den Gruppen unterscheiden, wenn das Geschlecht nicht berücksichtigt wurde.

Tabelle 12: Mann Whitney U Test Laborparameter

	Männer post Intervention				Frauen post Intervention			
	GPT U/L	GOT U/L	AP U/L	GGT U/L	GPT U/L	GOT U/L	AP U/L	GGT U/L
Mann-Whitney-U-Test	14,000	9,000	13,500	14,000	25,000	22,000	39,500	40,000
Wilcoxon-W	29,000	30,000	34,500	35,000	130,000	127,000	60,500	145,000
Z	-0,183	-1,100	-0,274	-0,183	-1,402	-1,651	-0,206	-0,165
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,855	0,271	0,784	0,855	0,161	0,099	0,836	0,869
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	0,931	0,329	0,792	0,931	0,179	0,109	0,841	0,904

Drop out

Zur Analyse der Studienabbrüche im zeitlichen Verlauf wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (siehe Abbildung). Diese veranschaulicht die kumulative Drop-out-Rate in den beiden Gruppen über den Interventionszeitraum hinweg. In der Interventionsgruppe kam es bei 5 von 26 Teilnehmenden (19,2 %) zu einem Studienabbruch, während in der Kontrollgruppe lediglich ein Drop-out von 14 Teilnehmenden (7,1 %) dokumentiert wurde.

Zur statistischen Überprüfung möglicher Unterschiede zwischen den Gruppen wurden ein Pearson-Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass in der Interventionsgruppe die Abbrüche überwiegend innerhalb der ersten

zwölf Wochen auftraten, während die Kontrollgruppe einen konstant hohen Verbleib aufwies. Trotz dieser optisch erkennbaren Differenz erreichten die Gruppenunterschiede keine statistische Signifikanz. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test ergab einen Wert von $\chi^2(1) = 1,043$, $p = 0,307$. Auch der exakte Test nach Fisher ($p = 0,399$) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Drop-out-Raten.

Somit kann trotz eines rechnerisch höheren Drop-out-Anteils in der Interventionsgruppe keine eindeutige Aussage über einen signifikanten Unterschied im Studienverlauf zwischen den Gruppen getroffen werden. Es ist zu beachten, dass die statistische Aussagekraft durch die geringe Fallzahl ($n = 40$) eingeschränkt ist.

	Gruppe		Gesamt
	Intervention	Kontroll	
Komplette Intervention	21	13	34
Drop out	5	1	6
	19,2%	7,1%	15%
Gesamt	26	14	40

Tabelle 13: drop outs

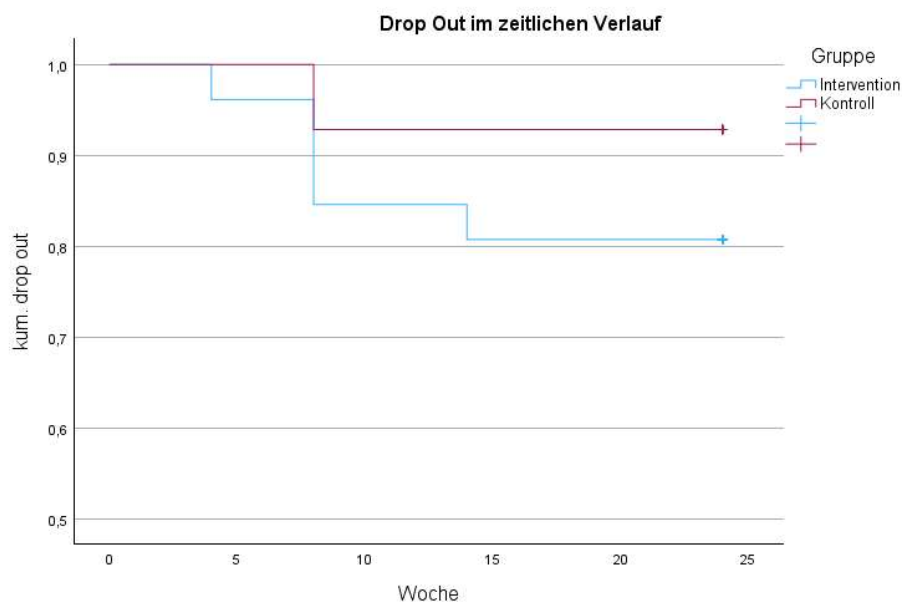


Abbildung 20: Drop out im zeitlichen Verlauf

Diskussion

Zusammenfassung Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse liefern differenzierte Hinweise auf mögliche geschlechtsspezifische Effekte einer zwölfwöchigen Intervallfastenintervention hinsichtlich der MASLD. Die deskriptive Betrachtung der CAP-Werte (Median- und Mittelwerte) zeigte zu Studienbeginn vergleichbare Ausgangswerte bei Männern und Frauen in beiden Gruppen, allerdings mit einer ausgeprägten interindividuellen Varianz. Im Verlauf der Intervention ließ sich in beiden Interventionsgruppen eine Reduktion der CAP-Werte beobachten, während die Kontrollgruppen über alle Erhebungszeitpunkte hinweg relativ stabile Werte aufwiesen. Bei den männlichen Teilnehmenden war die Abnahme während der Interventionsphase besonders deutlich, nahm im Follow-up jedoch wieder zu. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen blieb der CAP-Wert nach einem initialen Rückgang weitgehend konstant. Insgesamt zeigte sich in der Interventionsgruppe eine stärkere Veränderung über die Zeit, was auf einen möglichen Effekt der Fastenintervention hindeutet.

Diese Ergebnisse wurden durch die inferenzstatistischen Analysen gestützt: So zeigte sich in der männlichen Interventionsgruppe ein signifikanter intragruppaler Rückgang der CAP-Werte mit hoher Effektstärke ($r = 0,89$), was auf einen substanziellen Einfluss der Fastenintervention auf die Leberverfettung schließen lässt. Bei den weiblichen Teilnehmenden blieb der Unterschied zwar statistisch nicht signifikant ($p = 0,079$), jedoch deuten die berechneten Effektstärken ($r = 0,45$ bzw. $d = 0,46$) sowie die beobachtete Reduktion der Mittelwerte auf eine potenziell klinisch relevante Entwicklung hin. Auch im Gruppenvergleich nach der Intervention konnte bei den Männern ein signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe festgestellt werden, während sich bei den Frauen – vermutlich aufgrund größerer individueller Streuung und kleinerer Stichprobengröße – kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Diese Befunde widersprechen der ursprünglichen Annahme, dass Frauen stärker von der Intervention profitieren würden, und sprechen stattdessen für einen ausgeprägteren Effekt bei Männern.

Bezogen auf die leberspezifischen Laborparameter ergaben sich in der deskriptiven Analyse bei männlichen Interventionsgruppen-Teilnehmern mäßige, aber konsistente Abnahmen der Transaminasen GPT und GOT, begleitet von einer geringeren Streuung. Bei den Frauen hingegen zeigten sich insbesondere bei GOT sehr heterogene Verläufe mit teils gegenläufigen Entwicklungen. In der Kontrollgruppe blieben GPT und GOT über den Studienverlauf weitgehend konstant. Die GGT-Werte unterlagen stärkeren Schwankungen,

insbesondere bei Frauen der Interventionsgruppe, während die AP-Werte über alle Gruppen hinweg relativ stabil blieben.

In der intragruppalen Auswertung zeigten sich für die weibliche Interventionsgruppe keine statistisch signifikanten Veränderungen, wenngleich kleine bis mittlere Effektstärken, vor allem bei GPT und GOT, auf mögliche klinisch relevante Trends hinweisen. In der männlichen Interventionsgruppe konnte für die alkalische Phosphatase ein signifikanter Rückgang mit starker Effektstärke festgestellt werden; bei GPT und GOT ergaben sich moderate Effektstärken, deren Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlt wurde. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die männlichen Teilnehmenden tendenziell stärker auf die Fastenintervention ansprachen – insbesondere in Bezug auf die Leberfunktionsparameter – während bei den Frauen eher subtile, nicht-signifikante, aber möglicherweise klinisch relevante Veränderungen zu beobachten waren.

Im direkten Gruppenvergleich ergaben sich hingegen für keinen der untersuchten leberspezifischen Laborparameter (GPT, GOT, GGT, AP) signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen – weder bei Männern noch bei Frauen. Auch die geschlechtsunabhängige Auswertung bestätigte das Fehlen signifikanter gruppenspezifischer Effekte. Trotz einzelner tendenzieller Unterschiede, insbesondere bei GOT ($p = 0,054$), konnte insgesamt kein systematischer Einfluss der Intervallfastenintervention auf die Laborparameter innerhalb des Studienzeitraums nachgewiesen werden.

Vergleich mit der aktuellen Datenlage

Die Ergebnisse der vorliegenden Intervallfastenstudie bestätigen den Trend bisheriger Forschung, wonach Time-Restricted Feeding (TRF) mit einer signifikanten Verbesserung metabolischer Parameter und einer Reduktion der hepatischen Steatose assoziiert ist[65, 66]. Entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass weibliche Teilnehmende stärker von der Intervention profitieren würden, zeigten sich die Effekte in der vorliegenden Analyse ausgeprägter bei männlichen Probanden. Insbesondere der Rückgang der Leberverfettung, gemessen anhand der CAP-Werte, sowie tendenzielle Verbesserungen leberspezifischer Laborparameter stützen die Annahme einer positiven Wirkung intermittierender Ernährungsmuster auf die Lebergesundheit bei dieser Subgruppe.

Die Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da in der bisherigen Literatur unterschiedliche Formen des Intervallfastens untersucht wurden – darunter neben TRF auch das 5:2-Modell, Alternate-Day Fasting (ADF) sowie religiös motiviertes Fasten (z. B. während des Ramadans)[78, 79]. Diese methodische Heterogenität

in Bezug auf Studiendesign, Dauer der Intervention, Art der Diagnostik sowie eingesetzte Fastenprotokolle erschwert eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Dennoch fügen sich die vorliegenden Befunde in den bestehenden Forschungsstand ein. So zeigte die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Lange et al. (2023), basierend auf 14 Studien mit unterschiedlichen IF-Protokollen, signifikante Verbesserungen in Bezug auf Körpergewicht, Leberenzymwerte sowie hepatische Steatose und Steifigkeit bei Erwachsenen mit NAFLD[78]. Auch die randomisierte kontrollierte Studie von Sun et al. (2024), in der intermittierende Kalorienrestriktion (ICR) mit kontinuierlicher Kalorienrestriktion (CCR) bei Patient*innen mit MASLD verglichen wurde, berichtete über substanzielle Reduktionen des Leberfettgehalts in beiden Gruppen[80]. Trotz fehlender signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Interventionsformen unterstreicht auch diese Untersuchung das therapeutische Potenzial intermittierender Ernährungsmuster im Management metabolisch-assoziiierter Lebererkrankungen[80]. Eine weitere aktuelle systematische Übersichtsarbeit stützt die klinische Relevanz selbst moderater Gewichtsreduktion bei Personen mit MASLD durch Lebensstilinterventionen. Die Analyse zeigte eine dosisabhängige Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Verbesserungen sowohl biochemischer (ALT, AST) als auch bildgebender und histologischer Marker der Lebergesundheit. Nicht-chirurgische Interventionen wie strukturierte Lebensstilprogramme konnten vergleichbare Effekte erzielen, was die potenzielle Bedeutung niedrigschwelliger Ansätze unterstreicht[53]. Ergänzend unterstreicht eine aktuelle Übersichtsarbeit von Beygi et al. (2024) die zentrale Bedeutung individualisierter Lebensstilinterventionen in der Therapie der MASLD. Insbesondere Ernährung, körperliche Aktivität und nachhaltige Gewichtsreduktion als Primärtherapie spielen eine entscheidende Rolle. Bereits ein moderater Gewichtsverlust von 5–10 % geht mit Verbesserungen der hepatischen Steatose, Insulinresistenz sowie Transaminasen einher. Personalisierte Ernährungsempfehlungen in Abhängigkeit von metabolischen Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes, Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen sollten bei der Vielzahl heterogener Ansätze beachtet werden[81].

Die hier vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit von Lebensstilinterventionen berücksichtigt werden sollten und unterstreicht die Relevanz einer differenzierten Betrachtung biologischer und hormoneller Einflussfaktoren in der Therapie der MASLD. Obwohl viele Veränderungen bei den weiblichen Teilnehmenden statistisch nicht signifikant waren, deuten Effektstärken (z. B. $r = 0,45$) auf mögliche klinisch relevante Effekte hin. Dies ist ein wichtiger Aspekt, der in Studien mit kleineren Stichproben häufig übersehen wird. Effektstärken können wertvolle Hinweise auf die praktische Relevanz

liefern, auch wenn die statistische Power begrenzt ist. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Reaktion auf Lebensstilinterventionen könnten durch hormonelle und metabolische Faktoren bedingt sein. Christensen et al. (2018) konnte zeigen, dass Männer im Rahmen einer kalorienarmen Diät einen signifikant höheren Gewichtsverlust als Frauen erzielten, sowie ausgeprägtere Verbesserungen des metabolischen Syndroms und der Reduktion der Fettmasse aufwiesen. Frauen zeigten tendenziell größere Verluste an fettfreier Masse und HDL-Cholesterin[82]. In der Behandlung von NAFLD wurden bei Männern nach moderatem Gewichtsverlust größere histologische Verbesserungen beobachtet, während Frauen einen erheblich höheren Gewichtsverlust benötigen, um ähnliche Verbesserungen zu erzielen[83]. Auch die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf den Ruhe-Lipidstoffwechsel zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede, was nahelegt, dass Art, Dauer und Frequenz therapeutischer Bewegungsprogramme individuell – insbesondere in Abhängigkeit vom Geschlecht sowie dem menopausalen Status – angepasst werden sollten[84]. Zusätzlich weisen epidemiologische Daten auf geschlechterspezifische Unterschiede im Bewegungsverhalten hin: Frauen erreichen seltener die empfohlenen Aktivitätsrichtlinien, profitieren jedoch möglicherweise stärker von einem Anstieg der körperlichen Aktivität im Hinblick auf das NAFLD-Risiko[85]. In diesem Zusammenhang sollten zukünftig auch geschlechterspezifische soziokulturelle Einflussfaktoren auf das Bewegungsverhalten berücksichtigt werden.

Es ist wichtig zu beachten, dass viele klinische und epidemiologische Studien bisher geschlechtsspezifische Unterschiede nicht angemessen untersucht haben. Angesichts der bekannten Unterschiede in der Prävalenz, den Risikofaktoren und den klinischen Ergebnissen von NAFLD zwischen den Geschlechtern sollten zukünftige klinische Studien so konzipiert sein, dass sie die Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungen nach Geschlecht, Alter und reproduktivem Status (z. B. Menopause) bewerten[12].

Neben der kurzfristigen Wirksamkeit sollte ebenso die Nachhaltigkeit von Diätmaßnahmen bei MASLD betrachtet werden. Eine prospektive, randomisierte Studie untersuchte die Effekte einer sechsmonatigen hypokalorischen Diät und erfasste metabolische Parameter über einen Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 24 Monaten. Während es nach initial erfolgreicher Gewichtsreduktion im Follow-up zu einer teilweisen Gewichtszunahme kam, blieb die intrahepatische Fettfraktion signifikant reduziert. Parallel hierzu zeigten sich persistierende Verbesserungen in Leberfunktionsparametern (ALT, AST, GGT) sowie der hepatischen und systemischen Insulinsensitivität[55]. Dies unterstreicht den Bedarf langfristiger metabolischer Verlaufsbeobachtungen, um die tatsächliche Wirksamkeit und Nachhaltigkeit von Lebensstilinterventionen bei MASLD adäquat beurteilen zu können.

Methodische Reflexion

Betrachtung des Studiendesigns

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch mehrere methodische Stärken gestützt. Hervorzuheben ist zunächst das randomisierte, prospektive Studiendesign, welches eine robuste Grundlage für die Untersuchung kausaler Zusammenhänge zwischen Intervallfasten und Veränderungen leberassoziierter Parameter bietet. Darüber hinaus wurde ein multimodaler diagnostischer Ansatz gewählt, der sowohl bildgebende Verfahren (FibroScan®) als auch biochemische Marker einschließt. Die kontrollierten Scherwellenelastographie mittels FibroScan® weist eine hohe diagnostische Genauigkeit zur Beurteilung der Lebersteatose und -fibrose bei NAFLD auf. Die Controlled Attenuation Parameter (CAP)-Messung ermöglichte eine verlässliche Identifikation moderater Steatosen[38]. In Kombination mit den erhobenen Laborparametern konnte eine umfassendere Bewertung der hepatischen Veränderungen im Rahmen der Intervention beobachtet werden. Ein weiterer methodischer Vorteil besteht in der geschlechtsspezifischen Auswertung, wodurch potenzielle Unterschiede in der Wirksamkeit und metabolischen Wirkung des Intervallfastens zwischen Männern und Frauen systematisch erfasst und analysiert werden können. Die Studie zeichnete sich zudem durch einen klar definierten Interventionszeitraum mit anschließender Follow-up-Phase aus, wodurch sowohl kurzfristige als auch persistierende Effekte erfasst werden konnten. Der Beobachtungszeitraum im Follow-up betrug zehn Wochen, was eine erste Einschätzung zur Nachhaltigkeit der erreichten metabolischen Veränderungen ermöglichte. Studien deuten darauf hin, dass insbesondere intrahepatisches Fett auch bei moderatem Gewichtsanstieg nach der aktiven Interventionsphase langfristig reduziert bleiben kann, während viszerales Fett und Körpergewicht tendenziell wieder zunehmen[55, 78, 81]. Insofern stellt das Follow-up einen wichtigen methodischen Mehrwert dar, um die Stabilität der beobachteten Interventionseffekte über das unmittelbare Interventionsende hinaus zu bewerten. Hinzukommt ein eindeutiges Fastenzeitintervall (16:8-Stunden-Regelung), das eine klare zeitliche Struktur der Nahrungsaufnahme sicherstellt und zirkadiane Einflüsse des Time-Restricted Feedings systematisch erfassbar macht. Durch die strengen Einschlusskriterien und die sorgfältige Vorauswahl der Teilnehmenden konnte eine homogene Studienpopulation gewährleistet werden, was die interne Validität der Ergebnisse zusätzlich stärkt.

Limitationen der Datenerfassung

Dennoch sind auch mehrere Limitationen zu berücksichtigen, die die Interpretation und Generalisierbarkeit der Befunde einschränken. Die vergleichsweise geringe Fallzahl – insbesondere in der männlichen Interventionsgruppe (n = 11) – limitiert die statistische Power

und erschwert die Detektion signifikanter Effekte, vor allem in Subgruppenanalysen. Die offene Studiendurchführung (Open-label-Design) birgt das Risiko potenzieller Verzerrungen durch Erwartungseffekte seitens der Teilnehmenden. Die Kalorienaufnahme und körperliche Aktivität während der Interventionsphase wurde nicht kontrolliert oder objektiv erfasst, da diese Parameter ausschließlich auf Selbstauskünften der Teilnehmenden beruhten. Dadurch können unbeeinflusste Störvariablen entstehen, die potenziell die Aussagekraft der Ergebnisse mindern – insbesondere, da aufgrund fehlender objektiver Kontrollmechanismen unklar bleibt, inwieweit sich die Teilnehmenden tatsächlich an die Vorgaben der Fastenintervention gehalten haben. Die Dauer der Intervention von zwölf Wochen stellt ebenfalls eine Limitation dar, da bestimmte metabolische oder enzymatische Veränderungen möglicherweise einen längeren Zeitraum benötigen, um sich signifikant auszuwirken.

Die Studie berücksichtigte keine Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen, obwohl hormonelle Unterschiede nachweislich eine relevante Rolle in der hepatischen Stoffwechselregulation und Fettverteilung spielen[13]. Auch chronische Vorerkrankungen sowie die Einnahme von Dauermedikationen wurden nicht systematisch analysiert, wodurch mögliche Störeinflüsse unberücksichtigt blieben.

Ein zusätzlicher methodischer Schwachpunkt besteht in der fehlenden Analyse sozioökonomischer Rahmenbedingungen, kultureller Einflüsse und geschlechtsspezifischer Rollenbilder, die das Gesundheitsverhalten, die Akzeptanz und die Umsetzbarkeit von Lebensstilinterventionen wesentlich mitbestimmen können. Diese sozialen und kulturellen Einflussfaktoren sollten in künftigen Untersuchungen stärker berücksichtigt werden, um die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen.

Insgesamt liefert die Studie wichtige Hinweise auf mögliche geschlechtsspezifische Wirkmechanismen des Intervallfastens bei MASLD, wenngleich weiterführende, groß angelegte und methodisch noch stärker kontrollierte Untersuchungen notwendig sind, um die hier beobachteten Effekte zu validieren und in klinische Handlungsempfehlungen zu überführen.

Klinische und praktische Relevanz

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Intervallfasten, hier im 8:16-Zeitfenster, als niedrigschwellige und ökonomisch ressourcenschonende Lebensstilintervention bei Patient*innen mit metabolisch-assoziierte Steatose (MASLD). In Anbetracht der aktuell begrenzten pharmakologischen Therapieoptionen sollte die Umsetzung praktikabler Ernährungskonzepte zunehmend in den Fokus der MASLD-Behandlung gerückt

werden. Vor dem Hintergrund steigender Prävalenzen, der engen Verbindung zwischen MASLD und anderen metabolischen Erkrankungen[3], sowie der Kostenbelastung für Gesundheitssysteme, könnten Fasteninterventionen auch im Rahmen öffentlicher Präventionsprogramme Berücksichtigung finden. Dafür bedarf es allerdings praxisnaher Studien, die neben der Wirksamkeit auch die Durchführbarkeit auf Bevölkerungsebene untersuchen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Fasteninterventionen nicht nur metabolische Parameter, sondern auch leberspezifische Endpunkte positiv beeinflussen können. Dennoch zeigt sich im Vergleich der Literatur eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich Studiendesign, Fastenregime (z. B. TRF, 5:2-Diät, Alternate-Day Fasting) sowie der diagnostischen Verfahren. Um die klinische Anwendbarkeit weiter zu stärken, bedarf es differenzierter Forschung innerhalb spezifischer Fastenmodelle und standardisierter Methodik.

Von besonderer Bedeutung ist eine geschlechterspezifische Auswertung zukünftiger Studien[12]. Die vorliegenden Befunde weisen auf mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit der Intervention zwischen Männern und Frauen hin. Hormonelle und metabolische Unterschiede – insbesondere im Zusammenhang mit dem menopausalen Status bei Frauen – sollten zur Differenzierung von Studiengruppen berücksichtigt werden. Künftige Empfehlungen sollten daher stärker geschlechts- und altersbezogene Faktoren berücksichtigen.

Gleichzeitig verdeutlichen die vorliegenden Daten den Bedarf an größeren Stichproben sowie Langzeitbeobachtungen, um die Nachhaltigkeit der Effekte und potenzielle Langzeitrisiken oder -nutzen belastbar beurteilen zu können. Insbesondere bei Lebensstilinterventionen stellt die Erhebung und Bewertung der Compliance eine methodische Herausforderung dar. Umso wichtiger ist es, geeignete Strategien zur Validierung der Adhärenz zu etablieren und den sozialen Kontext – etwa den kulturellen und emotionalen Stellenwert von Essen – stärker in die Studienplanung einzubeziehen. Der Einsatz von digitalen Tools (z. B. Fasten-Apps, Ernährungstagebücher mit Zeitstempel oder Wearables) könnte hier zukünftig helfen, objektivere Daten zu generieren – etwa zur Nahrungsaufnahmezeit oder körperlicher Aktivität. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von MASLD in Westeuropa, die aktuellen Schätzungen zufolge etwa 25% der Bevölkerung betrifft[3], erscheint es essenziell, nicht nur physiologische Parameter, sondern auch psychosoziale Einflussfaktoren auf die Durchführbarkeit und Akzeptanz von Ernährungsinterventionen zu berücksichtigen. Die bislang häufig eingesetzten quantitativen Fragebögen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Ernährungsverhalten stoßen hier an methodische Grenzen, da sie

oftmals keine ausreichende Differenzierung hinsichtlich individueller Lebensrealitäten und soziokultureller Hintergründe erlauben. Qualitative Forschungsansätze – etwa leitfadengestützte Interviews oder Fokusgruppen – könnten hier eine wichtige Ergänzung darstellen, um subjektive Erfahrungen, mögliche Barrieren sowie Motivationsfaktoren differenzierter zu erfassen.

Insgesamt liefert Intervallfasten ein praktikables und kosteneffizientes Instrument zur Unterstützung der MASLD-Therapie, dessen Wirksamkeit jedoch im Kontext individueller Lebensumstände, Geschlecht und langfristiger Umsetzbarkeit weiter untersucht werden muss.

Ausblick

Zur Weiterentwicklung sowie Verbesserung der Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit und Umsetzbarkeit zeitlich limitierter Nahrungsaufnahme (TRF) bei Patient*innen mit metabolisch-assoziiertes Steatosehepatitis bedarf es gezielter Optimierungen zukünftiger Studienkonzeptionen.

Es bedarf größere und geschlechterspezifisch gepowerte Stichproben, um differenzierte Aussagen zur Wirksamkeit geschlechts- und altersabhängiger Effekte zu ermöglichen. Besonders relevant könnte hierbei der Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen werden, da hormonelle Veränderungen potenziell Einfluss auf Stoffwechselprozesse und Fastenantworten nehmen.

Für Aussagen zur Nachhaltigkeit der beobachteten Effekte, sollten konkret längere follow up Zeiträume gewählt werden. Die bisher häufig kurzen Studiendauern lassen keine Rückschlüsse auf die Stabilität erzielter Verbesserungen oder mögliche Rückfalleffekte zu.

Wichtig erscheint zukünftig eine systematische Kontrolle und Dokumentation von Einflussfaktoren wie Ernährungskomposition, physischer Aktivität und Schlafverhalten. Potenzielle Confounder können so minimiert werden. Auch die Erhebung der allgemeinen Ernährungsgewohnheiten von MASLD-Patient*innen im Vergleich zu metabolisch gesunden Kontrollgruppen könnte Erkenntnisse darüber liefern, inwiefern TRF in bestehende Ernährungsmuster integrierbar ist. Eine zusätzliche Gegenüberstellung individueller Ausgangsgewohnheiten mit den durch TRF induzierten Veränderungen würde darüber hinaus Hinweise darauf geben, welche konkreten Anpassungen im Essverhalten möglich und langfristig realisierbar sind. Solche prä-post-Vergleiche könnten helfen, interindividuelle

Reaktionsmuster besser zu verstehen und prädiktive Faktoren für den Erfolg von Fasteninterventionen zu identifizieren.

Der Einbezug qualitativer Forschungsperspektiven ist zentral, um die angesprochene Umsetzbarkeit und Akzeptanz von TRF im Lebensalltag von Patient*innen mit MASLD zu bewerten. Hierzu zählen etwa teilstrukturierte Interviews oder Fokusgruppen, die Einblicke in individuelle Barrieren und förderliche Faktoren der Adhärenz geben können – insbesondere im Hinblick auf soziale, berufliche und kulturelle Kontexte. Ebenso wäre eine Evaluation geschlechtsspezifischer Wahrnehmungen von Fastenkonzepten sinnvoll. Die Entwicklung patient*innenzentrierter und alltagsnaher Interventionen erfordert nicht nur den Nachweis klinischer Wirksamkeit, sondern auch eine Berücksichtigung subjektiver Perspektiven. Derzeit eingesetzte standardisierte Fragebögen zur Lebensqualität erfassen häufig keine differenzierten motivationalen oder emotionalen Aspekte des Essverhaltens. Mixed-Methods-Ansätze könnten hier einen integrativen Beitrag leisten, um quantitative Ergebnisse mit qualitativen Einsichten zu verknüpfen.

Schließlich legen geschlechtsspezifische Unterschiede und interindividuelle Variationen in Lebensstil und Körperzusammensetzung nahe, dass Fasteninterventionen nicht als universelle Maßnahme für alle Patient*innen betrachtet werden dürfen. Stattdessen sollten individualisierte Therapieansätze mit modularen Elementen – wie etwa personalisiertes Ernährungscoaching, hormonstatusbasierte Empfehlungen und adaptierte Bewegungsstrategien – in zukünftigen Konzepten stärker berücksichtigt werden.

Fazit

Intervallfasten im 8:16-Modell kann bei Patient*innen mit MASLD kann potenziell günstige Effekte auf die Leberverfettung entfalten. Entgegen der Arbeitshypothese zeigten sich in der männlichen Interventionsgruppe signifikante Veränderungen der CAP-Werte und leberspezifischer Laborparameter, wobei die Effekte bei Frauen nicht statistisch signifikant, jedoch möglicherweise klinisch relevant, waren. Ein Unterschied im drop out Verhalten konnte nicht belegt werden. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede betonen die Notwendigkeit individualisierter Therapieansätze. Trotz methodischer Stärken wie des randomisierten Studiendesigns und der Kombination bildgebender und biochemischer Diagnostik, sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen, des offenen Studiendesigns und fehlender objektiver Kontrollmechanismen der Adhärenz vorsichtig zu interpretieren. Die Studie kann als Anhaltspunkt für TRF Studien verstanden werden und legt die Basis für weiterführende Untersuchungen mit größeren, differenzierter zusammengesetzten Stichproben. Zukünftige Studien sollten insbesondere Alter, hormonelle, soziokulturelle und lebensstilbezogene

Einflussfaktoren stärker berücksichtigen, um das therapeutische Potenzial von Intervallfasten bei MASLD umfassend sowie individualisierter beurteilen zu können.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung stellt mit einer Prävalenz von 23% die häufigste chronische Lebererkrankung in Deutschland dar. Somit ist sie ein ernstzunehmendes gesundheitliches Risiko für unsere Gesellschaft. Das Erkrankungsspektrum umfasst eine makrovesikuläre Steatose mit $\geq 5\%$ der Hepatozyten, ohne eine erkennbare alternative Ursache oder Alkoholkonsum. Es liegt mindestens einer von fünf kardiometabolischen Risikofaktoren vor. Die zentrale metabolische Dysfunktion bei MASLD ist die Insulinresistenz. Weitere Risikofaktoren sind: erhöhter BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) oder Taillenumfang, gestörter Glukosestoffwechsel oder Typ-2-Diabetes, Hypertonie ($\geq 130/85 \text{ mmHg}$) sowie eine gestörte Blutfettkonstellation (hohe Triglyzeride und/oder niedriges HDL-Cholesterin).

Zurzeit ist keine medikamentöse Therapie zugelassen. Eine Lebensstilveränderungen bezogen auf sportliche Aktivität und Ernährung, im Sinne der Modulation der Insulinresistenz, hat einen positiven Einfluss auf die Fibrose und nichtalkoholische Steatohepatitis. Der Stoffwechsel kann nicht nur allein durch einzelne Nahrungskomponenten verändert werden. Auch die Dauer und Zeit der Nahrungsaufnahme nehmen Einfluss. Dahingehend stellt die Methode des intermittierenden Fastens (IF) einen möglichen therapeutischen Ansatz dar. Eine Form des IFs ist das Time Restricted Feeding (TRF), bei dem täglich nur für einen vorgegebenen Zeitraum gegessen wird, meist 8 Stunden. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass TRF die Insulinresistenz und hepatische Steatose verbessert, sowie zur Gewichtsreduktion führt. IF führte bei adipösen Patient*innen zu signifikanten positiven Effekten auf BMI, LDL- sowie Gesamtcholesterin, Triglyceride, Nüchternblutzucker und HOMA-IR. Weitere und langfristige klinische Studien sind erforderlich, um die vergleichende Wirksamkeit verschiedener IF-Protokolle im Vergleich zu unter anderem pharmakologischen Therapien zu bewerten.

Zielsetzung: In der Studie wird untersucht, welchen Einfluss ein intermittierendes Fasten im Zeitraum zwischen 16:00 und 08:00 Uhr auf die nicht-alkoholische Fettleber, die Insulinsensitivität sowie das Körpergewicht hat. Im Speziellen soll analysiert werden, ob die Intervention geschlechtsspezifische Unterschiede in der Veränderung der Lebersteifigkeit bewirkt. Das hierzu genutzte Verfahren ist der Fibroscann mittels dessen der sogenannte CAP = controlled attenuation parameter in db/m gemessen wird. Verglichen werden zudem leberspezifische Laborparameter (GPT, GOT, ALP, GGT) sowie der CAP-Wert zwischen

Frauen und Männern unter Time-Restricted Feeding (TRF). Als sekundärer Endpunkt wird die Drop-out-Rate erhoben, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Studienadhärenz zu identifizieren.

Methodik: Es wurde eine prospektive, randomisierte, open-label Studie mit 40 MASLD-Patient*innen über 24 Wochen durchgeführt (66 gescreent). Eingeschlossen wurden Erwachsene mit bestätigter MASLD ohne fortgeschrittene Fibrose (BMI > 25 kg/m², CAP ≥ 300 dB/m). Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, die eine Lebererkrankung oder sekundäre Leberverfettung hervorrufen können, Körpergewichtsänderungen von > 5% in den letzten 6 Monaten, und unkontrollierter Diabetes Typ 2 führten zum Ausschluss. Der Interventionszeitraum betrug 12 Wochen intermittierendes Fasten (Time-Restricted Feeding, TRF) im Vergleich zu einer nach DGE-Empfehlungen geführten Diät, gefolgt von 10 Wochen Follow-up.

Primäre Endpunkte waren Veränderungen leberspezifischer Laborparameter (GPT, GOT, ALP, GGT) sowie des Controlled Attenuation Parameters (CAP) mittels transiente Elastographie (FibroScan®), mit besonderem Fokus auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Sekundärer Endpunkt war die Drop-out-Rate. Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS 27.0 unter Anwendung nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U, Wilcoxon). Drop-outs wurden mittels Kaplan-Meier-Kurve sowie Chi-Quadrat-/Fisher-Test ausgewertet. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse: Die Studie liefert Hinweise auf geschlechtsspezifische Effekte einer 12-wöchigen Intervallfastenintervention bei MASLD. In der Interventionsgruppe zeigten sich bei beiden Geschlechtern sinkende CAP-Werte, während die Kontrollgruppen stabile Verläufe aufwiesen. Bei Männern war der Rückgang während der Intervention ausgeprägter, jedoch im Follow-up teilweise reversibel, wohingegen die CAP-Werte der Frauen nach initialem Abfall weitgehend konstant blieben.

Bei den weiblichen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe (n = 15) sank der CAP-Median von 322 dB/m zu Studienbeginn auf 300 dB/m am Ende der 12-wöchigen Interventionsphase. Der Mittelwert reduzierte sich von 319 auf 303,2 dB/m, bei einer Standardabweichung von 34,71 dB/m. Diese Veränderung war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test: $Z = -1,759$, $p = 0,079$), zeigte jedoch eine moderate Effektstärke ($r = 0,454$). Bei den männlichen Teilnehmern (n = 6) fiel der CAP-Median von 324 dB/m auf 271,5 dB/m, der Mittelwert von 321,57 auf 273,33 dB/m, mit einer Standardabweichung von 35,87 dB/m. Der Rückgang war intragruppal signifikant (Wilcoxon-Test: $Z = -2,207$, $p = 0,027$) und wies eine sehr starke Effektstärke auf ($r = 0,89$). Im Gruppenvergleich nach Intervention zeigte sich bei den Männern

ein signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (Mann-Whitney-U: $U = 1$, $p = 0,009$), während bei den Frauen kein signifikanter Unterschied zum Kontrollarm festgestellt wurde ($U = 48,5$, $p = 0,778$).

Bezüglich der Leberfunktionsparameter zeigte sich bei Männern ein signifikanter Rückgang der alkalischen Phosphatase von prä- zu postinterventionell ($Z = 1,997$, $p = 0,046$, $r = 0,81$), während GOT ($Z = -1,58$, $p = 0,115$), GPT ($Z = -1,37$, $p = 0,172$) und GGT ($Z = 0,734$, $p = 0,463$) keine signifikanten Veränderungen aufwiesen, aber moderate Effektstärken bei GOT ($r = 0,64$) und GPT ($r = 0,56$) zeigten. Bei Frauen wurden für GOT ($Z = 0,089$, $p = 0,929$), GPT ($Z = -1,19$, $p = 0,234$), GGT ($Z = 0,553$, $p = 0,580$) und alkalische Phosphatase ($Z = 0,094$, $p = 0,925$) keine signifikanten Veränderungen festgestellt; Effektstärken lagen für GPT ($r = 0,32$) und GOT ($r = 0,24$) im kleinen bis mittleren Bereich. Im Gruppenvergleich zeigten sich für keine Laborparameter signifikante Unterschiede.

Trotz der rechnerisch höheren Drop-out-Anteils in der Interventionsgruppe konnte keine eindeutige Aussage über einen signifikanten Unterschied im Studienverlauf zwischen den Gruppen getroffen werden. Es ist zu beachten, dass die statistische Aussagekraft durch die geringe Fallzahl ($n = 40$) eingeschränkt ist.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser zwölfwöchigen Intervallfastenintervention deuten darauf hin, dass männliche Teilnehmende eine ausgeprägtere Reduktion der Leberverfettung aufweisen als weibliche, gemessen anhand des Controlled Attenuation Parameters (CAP). Leberspezifische Laborparameter (GOT, GPT, GGT, AP) zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine signifikanten Veränderungen, obwohl bei Männern moderate bis starke Effektstärken insbesondere für die AP ($r = 0,81$) und bei Frauen für CAP ($r = 0,454$) auf klinisch relevante Trends hinweisen. Entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass Frauen stärker profitieren würden, zeigten sich die Effekte bei Männern ausgeprägter, was auf eine geschlechtsspezifische Reaktion auf die Intervention hinweist. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Relevanz, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit von Lebensstilinterventionen zu berücksichtigen, und stützen die Anwendung von intermittierendem Fasten als potenziellen therapeutischen Ansatz bei MASLD.

Literaturverzeichnis

1. Roeb, E., et al., *aktualisierte S2k Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. Z Gastroenterol, 2022. **60**(9): p. 1346-1421.
2. Younossi, Z.M., et al., *Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(3): p. 580-589.e5.
3. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review*. Hepatology, 2023. **77**(4): p. 1335-1347.
4. Lin, X., et al., *Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 14790.
5. Rinella, M.E., et al., *AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2023. **77**(5): p. 1797-1835.
6. Rinella, M.E., et al., *A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. Journal of Hepatology, 2023. **79**(6): p. 1542-1556.
7. Roeb, E., et al. *Amendment "Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)" zur S2k-Leitlinie "Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung" (v.2.0/ April 2022)* 2024.
8. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2005. **41**(6): p. 1313-21.
9. Bedossa, P., et al., *Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients*. Hepatology, 2012. **56**(5): p. 1751-9.
10. Loomba, R., et al., *AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review*. Gastroenterology, 2020. **158**(6): p. 1822-1830.
11. Israelsen, M., et al., *MetALD: new opportunities to understand the role of alcohol in steatotic liver disease*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023. **8**(10): p. 866-868.
12. Lonardo, A., et al., *Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps*. Hepatology, 2019. **70**(4): p. 1457-1469.
13. Yang, J.D., et al., *Patient Sex, Reproductive Status, and Synthetic Hormone Use Associate With Histologic Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(1): p. 127-131.e2.
14. Della Torre, S., *Non-alkoholische Fatty Liver Disease as a Canonical Example of Metabolic Inflammatory-Based Liver Disease Showing a Sex-Specific Prevalence: Relevance of Estrogen Signaling*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 572490.
15. D'Eon, T.M., et al., *Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways*. J Biol Chem, 2005. **280**(43): p. 35983-91.
16. Benedusi, V., et al., *Ovariectomy shortens the life span of female mice*. Oncotarget, 2015. **6**(13): p. 10801-11.
17. Zhu, L., et al., *Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance*. Diabetes, 2013. **62**(2): p. 424-34.
18. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alkoholische fatty liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(6): p. 1388-402.

19. Gaggini, M., et al., *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease*. *Nutrients*, 2013. **5**(5): p. 1544-1560.
20. Jarvis, H., et al., *Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies*. *PLoS Med*, 2020. **17**(4): p. e1003100.
21. Andreasson, A., et al., *Waist/Hip Ratio Better Predicts Development of Severe Liver Disease Within 20 Years Than Body Mass Index: A Population-based Cohort Study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(8): p. 1294-1301.e2.
22. McPherson, S., et al., *Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management*. *J Hepatol*, 2015. **62**(5): p. 1148-55.
23. Golabi, P., et al., *Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(13): p. e0214.
24. Dulai, P.S., et al., *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*, 2017. **65**(5): p. 1557-1565.
25. Hagström, H., et al., *Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD*. *J Hepatol*, 2017. **67**(6): p. 1265-1273.
26. Piscaglia, F., et al., *Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study*. *Hepatology*, 2016. **63**(3): p. 827-38.
27. Kanwal, F., et al., *Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(6): p. 1828-1837.e2.
28. Bengtsson, B., et al., *Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis*. *Liver Int*, 2019. **39**(6): p. 1098-1108.
29. Bedossa, P., *Pathology of non-alcoholic fatty liver disease*. *Liver Int*, 2017. **37 Suppl 1**: p. 85-89.
30. Tiniakos, D.G., M.B. Vos, and E.M. Brunt, *Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis*. *Annu Rev Pathol*, 2010. **5**: p. 145-71.
31. Lackner, C., et al., *Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis*. *J Hepatol*, 2008. **48**(5): p. 821-8.
32. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings*. *Hepatology*, 2011. **53**(3): p. 810-20.
33. Duseja, A., et al., *Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome-Position Paper of the Indian National Association for the Study of the Liver, Endocrine Society of India, Indian College of Cardiology and Indian Society of Gastroenterology*. *J Clin Exp Hepatol*, 2015. **5**(1): p. 51-68.
34. Castera, L., M. Friedrich-Rust, and R. Loomba, *Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(5): p. 1264-1281.e4.
35. Karlas, T., et al., *Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis*. *J Hepatol*, 2017. **66**(5): p. 1022-1030.
36. Petroff, D., et al., *Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. **6**(3): p. 185-198.
37. Dietrich, C.F., et al., *EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)*. *Ultraschall Med*, 2017. **38**(4): p. e16-e47.
38. Eddowes, P.J., et al., *Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(6): p. 1717-1730.

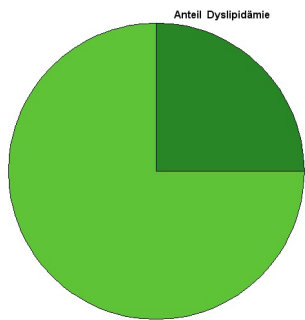
39. Ferraioli, G. and R.G. Barr, *Ultrasound liver elastography beyond liver fibrosis assessment*. World J Gastroenterol, 2020. **26**(24): p. 3413-3420.
40. Chen, L.W., et al., *A community-based study on the application of fatty liver index in screening subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. J Formos Med Assoc, 2020. **119**(1 Pt 1): p. 173-181.
41. Bedogni, G., et al., *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 33.
42. Crudele, L., et al., *Fatty Liver Index (FLI) is the best score to predict MASLD with 50% lower cut-off value in women than in men*. Biol Sex Differ, 2024. **15**(1): p. 43.
43. Kaswala, D.H., M. Lai, and N.H. Afdhal, *Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(5): p. 1356-64.
44. Sun, W., et al., *Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study*. Hepatology Research, 2016. **46**(9): p. 862-870.
45. Sumida, Y., et al., *Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population*. BMC Gastroenterol, 2012. **12**: p. 2.
46. McPherson, S., et al., *Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis*. Am J Gastroenterol, 2017. **112**(5): p. 740-751.
47. Lee, J., et al., *Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review*. Liver Int, 2021. **41**(2): p. 261-270.
48. Sumida, Y., et al., *FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic*. Life, 2021. **11**(2): p. 143.
49. Vali, Y., et al., *Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis*. J Hepatol, 2020. **73**(2): p. 252-262.
50. Bertot, L.C., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma*. Hepatol Commun, 2017. **1**(1): p. 53-60.
51. Marjot, T., et al., *Timing of energy intake and the therapeutic potential of intermittent fasting and time-restricted eating in NAFLD*. Gut, 2023. **72**(8): p. 1607-1619.
52. Romero-Gómez, M., S. Zelber-Sagi, and M. Trenell, *Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise*. J Hepatol, 2017. **67**(4): p. 829-846.
53. Koutoukidis, D.A., et al., *The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis*. Metabolism, 2021. **115**: p. 154455.
54. Gibson, A.A. and A. Sainsbury, *Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings*. Behav Sci (Basel), 2017. **7**(3).
55. Haufe, S., et al., *Long-Lasting Improvements in Liver Fat and Metabolism Despite Body Weight Regain After Dietary Weight Loss*. Diabetes Care, 2013. **36**(11): p. 3786-3792.
56. Plauth, M., et al., *ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 485-521.
57. Younossi, Z.M., K.E. Corey, and J.K. Lim, *AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review*. Gastroenterology, 2021. **160**(3): p. 912-918.
58. Mager, D.R., et al., *The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015. **39**(1): p. 73-84.
59. Assy, N., et al., *Soft Drink Consumption Linked with Fatty Liver in the Absence of Traditional Risk Factors*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008. **22**(10): p. 810961.
60. Tosti, V., B. Bertozzi, and L. Fontana, *Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms*. The Journals of Gerontology: Series A, 2017. **73**(3): p. 318-326.
61. Machado, M.V., *What should we advise MAFLD patients to eat and drink?* Metabolism and Target Organ Damage, 2021.

62. Ma, J., et al., *Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(1): p. 107-117.
63. de Assis, L.V.M., M. Demir, and H. Oster, *The role of the circadian clock in the development, progression, and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023. **237**(3): p. e13915.
64. Oike, H., K. Oishi, and M. Kobori, *Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition*. *Curr Nutr Rep*, 2014. **3**(3): p. 204-212.
65. Lavalley, C.M., et al., *The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review*. *Nutrients*, 2022. **14**(21).
66. Chung, H., et al., *Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity*. *Metabolism*, 2016. **65**(12): p. 1743-1754.
67. Patikorn, C., et al., *Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials*. *JAMA Netw Open*, 2021. **4**(12): p. e2139558.
68. Katsagoni, C.N., et al., *Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis*. *Metabolism*, 2017. **68**: p. 119-132.
69. Schneider, C.V., et al., *Physical activity is associated with reduced risk of liver disease in the prospective UK Biobank cohort*. *JHEP Rep*, 2021. **3**(3): p. 100263.
70. D'Abbondanza, M., et al., *Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences*. *Nutrients*, 2020. **12**(9).
71. Sumida, Y. and M. Yoneda, *Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH*. *J Gastroenterol*, 2018. **53**(3): p. 362-376.
72. Cosentino, F., et al., *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(2): p. 255-323.
73. Newsome, P.N., et al., *A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(12): p. 1113-1124.
74. Katsiki, N., et al., *Semaglutide, lipid-lowering drugs, and NAFLD*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. **5**(5): p. 329-330.
75. Cusi, K., et al., *Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial*. *Ann Intern Med*, 2016. **165**(5): p. 305-15.
76. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
77. Seko, Y., et al., *Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus*. *Hepatol Res*, 2017. **47**(10): p. 1072-1078.
78. Lange, M., et al., *Intermittent fasting improves hepatic end points in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis*. *Hepatology Communications*, 2023. **7**(8): p. e0212.
79. Abuelazm, M.T., et al., *Intermittent fasting regimens for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024. **36**(4): p. 371-381.
80. Sun, X., et al., *Intermittent compared with continuous calorie restriction for treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized clinical trial*. *Am J Clin Nutr*, 2025. **121**(1): p. 158-166.
81. Beygi, M., et al., *Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease/Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Medication Therapy to Nutritional Interventions*. *Nutrients*, 2024. **16**(14).

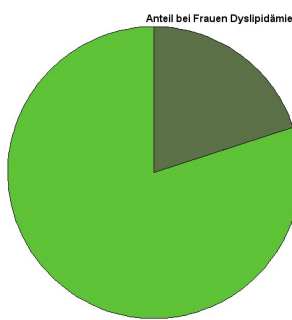
82. Christensen, P., et al., *Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW)*. *Diabetes Obes Metab*, 2018. **20**(12): p. 2840-2851.
83. Lonardo, A. and A. Suzuki, *Sexual Dimorphism of NAFLD in Adults. Focus on Clinical Aspects and Implications for Practice and Translational Research*. *J Clin Med*, 2020. **9**(5).
84. Henderson, G.C., *Sexual dimorphism in the effects of exercise on metabolism of lipids to support resting metabolism*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014. **5**: p. 162.
85. Kim, D., et al., *Inadequate Physical Activity and Sedentary Behavior Are Independent Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Hepatology*, 2020. **72**(5): p. 1556-1568.
86. *Gender and health*. [cited 2024 01.06.2024]; Available from: https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1.
87. Craft, B.B., H.A. Carroll, and M.K. Lustyk, *Gender Differences in Exercise Habits and Quality of Life Reports: Assessing the Moderating Effects of Reasons for Exercise*. *Int J Lib Arts Soc Sci*, 2014. **2**(5): p. 65-76.
88. Klein, E.A., et al., *Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. *Jama*, 2011. **306**(14): p. 1549-56.
89. Harrison, S.A., et al., *Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Nat Med*, 2023. **29**(11): p. 2919-2928.
90. Adorini, L. and M. Trauner, *FXR agonists in NASH treatment*. *J Hepatol*, 2023. **79**(5): p. 1317-1331.
91. Neuschwander-Tetri, B.A., 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): p. 956-65.
92. Younossi, Z.M., et al., *Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2019. **394**(10215): p. 2184-2196.
93. Ratziu, V., et al., *Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial*. *Nat Med*, 2021. **27**(10): p. 1825-1835.

Anhang

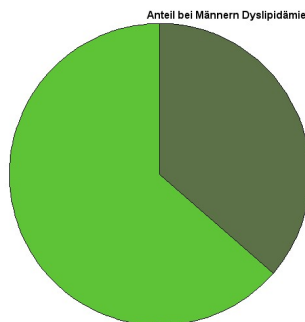
Zusatz Deskriptive Statistik



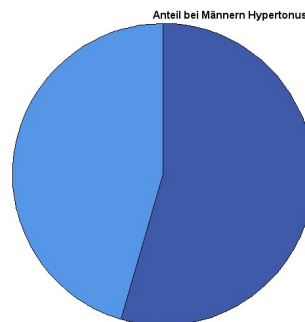
Dyslipidemia
■ nein
■ ja



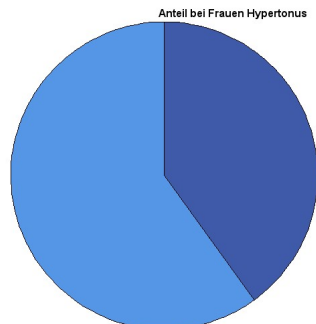
Dyslipidemia
■ nein
■ ja



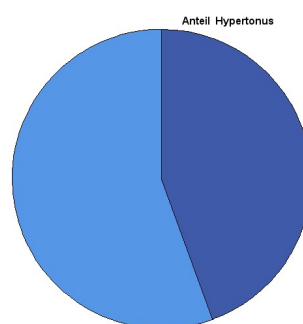
Dyslipidemia
■ nein
■ ja



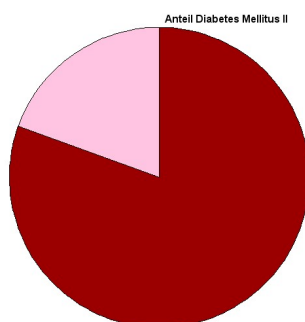
Hypertension
■ nein
■ ja



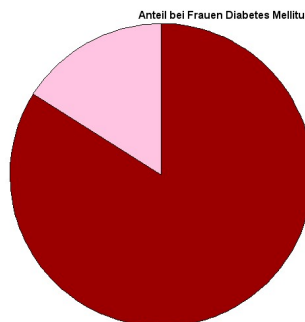
Hypertension
■ nein
■ ja



Hypertension
■ nein
■ ja



Diabetes
■ nein
■ ja



Diabetes
■ nein
■ ja

Männer screening Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
Mittelwert	35,14	65,86	73,86	78,43
Median	35,00	66,00	38,00	76,00
Std.-Abweichung	8,745	21,721	71,415	18,456
Minimum	26	34	30	60
Maximum	52	99	220	105
Perzentile				
25	27,00	48,00	32,00	63,00
50	35,00	66,00	38,00	76,00
75	39,00	79,00	117,00	101,00

Frauen Screening Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
Mittelwert	35,44	45,06	68,89	94,39
Median	30,00	39,50	38,50	82,00
Std.-Abweichung	15,163	22,820	75,495	27,847
Minimum	19	16	10	52
Maximum	70	99	329	158
Perzentile				
25	23,00	26,75	28,75	76,25
50	30,00	39,50	38,50	82,00
75	43,25	57,75	85,00	112,00

Männer Beginn Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
Mittelwert	32,14	56,14	73,57	75,00
Median	32,00	60,00	44,00	72,00
Std.-Abweichung	3,024	13,993	78,786	19,322
Minimum	28	36	23	56
Maximum	36	79	247	107
Perzentile				
25	29,00	44,00	28,00	56,00
50	32,00	60,00	44,00	72,00
75	35,00	62,00	77,00	90,00

Frauen Beginn Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
Mittelwert	34,61	43,39	61,78	90,39
Median	29,00	39,00	33,00	83,00
Std.-Abweichung	16,479	26,520	55,201	24,805
Minimum	17	10	15	49
Maximum	67	109	213	132
Perzentile				
25	21,00	20,75	24,25	70,75
50	29,00	39,00	33,00	83,00
75	44,50	55,75	94,25	115,25

Männer 6. Woche Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
N	drop out	1	1	1
Mittelwert	28,33	37,00	62,50	78,67
Median	27,50	34,00	37,50	80,00
Std.-Abweichung	5,465	7,537	70,489	16,585
Minimum	22	31	22	59
Maximum	38	51	204	97
Perzentile				
25	24,25	31,75	22,00	59,75
50	27,50	34,00	37,50	80,00
75	32,00	42,75	90,00	96,25

Frauen 6. Woche Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
N	drop out	2	2	2
Mittelwert	32,06	39,50	56,44	86,88
Median	27,00	32,00	38,00	84,00
Std.-Abweichung	14,125	25,282	45,336	22,876
Minimum	18	9	14	44
Maximum	69	105	153	128
Perzentile				
25	22,00	21,00	25,25	73,75
50	27,00	32,00	38,00	84,00
75	38,75	55,75	90,75	107,25

Männer Ende Intervention Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
N	Fehlend	1	1	1
Mittelwert	27,33	41,00	80,17	81,00
Median	27,00	43,00	59,50	78,50
Std.-Abweichung	3,777	13,885	77,957	18,708
Minimum	23	25	20	60
Maximum	33	57	226	113
Perzentile				
25	23,75	25,75	20,75	65,25
50	27,00	43,00	59,50	78,50
75	30,75	53,25	127,75	95,00

Frauen Ende Intervention Intervallgruppe

	GOT	GPT	GGT	alkalische Phosphatase
N	Fehlend	3	4	4
Mittelwert	31,60	38,14	50,86	91,40
Median	26,00	36,50	36,00	101,00
Std.-Abweichung	13,114	21,111	37,071	20,315
Minimum	16	10	19	55
Maximum	60	75	152	120
Perzentile				
25	21,00	19,00	29,00	78,00
50	26,00	36,50	36,00	101,00
75	41,00	55,50	62,25	109,00

Männer Screening Kontrolle

	CAP db/m	GOT UII	GPT UII	GGT UII	alkalische Phosphatase
Mittelwert	322,500	36,167	44,333	111,833	86,667
Median	320,500	34,500	47,000	49,000	91,500
Std.-Abweichung	18,2291	12,0402	15,3319	147,0366	14,3481
Minimum	305,0	24,0	22,0	24,0	65,0
Maximum	346,0	58,0	60,0	402,0	101,0
Perzentile					
25	305,750	27,000	30,250	24,750	71,750
50	320,500	34,500	47,000	49,000	91,500
75	339,250	43,000	57,750	192,000	98,000

Frauen Screening Kontrolle

	CAP db/m	GOT UII	GPT UII	GGT UII	alkalische Phosphatase
Mittelwert	333,750	42,750	85,000	114,000	95,000
Median	332,000	32,500	67,500	37,000	90,000
Std.-Abweichung	17,7824	22,3207	76,2983	207,5627	40,7536
Minimum	313,0	20,0	16,0	20,0	47,0
Maximum	368,0	82,0	258,0	624,0	166,0
Perzentile					
25	316,750	25,000	29,500	22,500	56,750
50	332,000	32,500	67,500	37,000	90,000
75	342,500	63,250	100,250	85,000	124,000

Männer Beginn Kontrolle

	CAP db/m	GOT UII	GPT UII	GGT UII	alkalische Phosphatase
Mittelwert	334,333	32,000	41,333	115,833	83,667
Median	333,000	30,000	42,500	44,500	81,500
Std.-Abweichung	29,8239	7,3212	11,1654	166,7194	16,4520
Minimum	295,0	24,0	24,0	21,0	68,0
Maximum	371,0	45,0	58,0	449,0	112,0
Perzentile					
25	307,750	27,000	33,000	22,500	68,750
50	333,000	30,000	42,500	44,500	81,500
75	364,250	37,500	48,250	197,000	95,500

Frauen Beginn Kontrolle

	CAP db/m	GOT UII	GPT UII	GGT UII	alkalische Phosphatase
Mittelwert	309,000	39,250	75,500	112,125	94,625
Median	308,000	34,500	64,500	47,000	84,500
Std.-Abweichung	21,8174	14,6751	56,9937	188,5186	36,7227
Minimum	279,0	25,0	26,0	22,0	52,0
Maximum	344,0	69,0	205,0	575,0	164,0
Perzentile					
25	291,250	28,250	36,750	26,250	64,250
50	308,000	34,500	64,500	47,000	84,500
75	328,000	48,500	86,750	82,250	119,250

Männer 6.Woche Kontrolle					
	CAP db/m	GOT U/l	GPT U/l	GGT U/l	alkalische Phosphatase
Mittelwert	322,000	41,667	41,833	106,583	97,000
Median	333,000	30,500	41,000	44,000	84,000
Std.-Abweichung	41,8473	26,8080	18,2035	154,8769	36,8728
Minimum	255,0	24,0	16,0	20,0	68,0
Maximum	367,0	95,0	73,0	418,0	163,0
Perzentile					
25	282,750	27,000	32,500	21,500	68,000
50	333,000	30,500	41,000	44,000	84,000
75	355,750	55,250	49,750	173,125	127,000

Frauen 6.Woche Kontrolle					
	CAP db/m	GOT U/l	GPT U/l	GGT U/l	alkalische Phosphatase
N	drop out	1	1	1	1
Mittelwert	297,429	46,571	47,000	51,143	99,000
Median	296,000	37,000	44,000	37,000	103,000
Std.-Abweichung	31,6115	25,5268	18,4572	46,8666	38,9744
Minimum	248,0	18,0	16,0	22,0	55,0
Maximum	337,0	83,0	73,0	154,0	159,0
Perzentile					
25	273,000	31,000	38,000	25,000	58,000
50	296,000	37,000	44,000	37,000	103,000
75	322,000	82,000	63,000	57,000	123,000

Männer Ende Kontrolle					
	CAP db/m	GOT U/l	GPT U/l	GGT U/l	alkalische Phosphatase
Mittelwert	331,667	32,833	41,333	124,000	87,500
Median	332,000	31,000	41,500	43,000	86,500
Std.-Abweichung	53,7910	7,3598	12,6754	145,2488	23,5351
Minimum	245,0	26,0	20,0	23,0	61,0
Maximum	400,0	45,0	56,0	360,0	124,0
Perzentile					
25	292,250	26,750	32,750	23,750	66,250
50	332,000	31,000	41,500	43,000	86,500
75	379,750	39,000	53,000	278,250	105,250

Frauen Ende Kontrolle					
	CAP db/m	GOT U/l	GPT U/l	GGT U/l	alkalische Phosphatase
N	drop out	1	2	2	2
Mittelwert	295,000	38,500	55,333	49,000	95,000
Median	305,000	38,000	48,500	36,500	84,000
Std.-Abweichung	35,6371	9,4393	26,0128	39,2683	43,6440
Minimum	241,0	27,0	24,0	19,0	52,0
Maximum	339,0	52,0	90,0	124,0	164,0
Perzentile					
25	252,000	29,250	34,500	20,500	55,750
50	305,000	38,000	48,500	36,500	84,000
75	320,000	47,500	84,750	73,750	137,750

Männer Kontroll Beginn	
CAP db/m	
Mittelwert	328,8000
Median	321,0000
Std.-Abweichung	29,70185
Minimum	295,00
Maximum	371,00
Perzentile	
25	303,5000
50	321,0000
75	358,0000

Männer Kontroll Ende	
CAP db/m	
Mittelwert	343,4000
Median	335,0000
Std.-Abweichung	34,41366
Minimum	308,00
Maximum	400,00
Perzentile	
25	318,5000
50	335,0000
75	372,5000

Männer Kontroll Follow up	
CAP db/m	
Mittelwert	309,7500
Median	320,5000
Std.-Abweichung	38,95617
Minimum	254,00
Maximum	344,00
Perzentile	
25	269,5000
50	320,5000
75	339,2500

Frauen Kontroll Beginn	
CAP db/m	
Mittelwert	309,0000
Median	308,0000
Std.-Abweichung	21,81742
Minimum	279,00
Maximum	344,00
Perzentile	
25	291,2500
50	308,0000
75	328,0000

Frauen Kontroll Ende	
CAP db/m	
Mittelwert	295,0000
Median	305,0000
Std.-Abweichung	35,63706
Minimum	241,00
Maximum	339,00
Perzentile	
25	252,0000
50	305,0000
75	320,0000

Frauen Kontroll follow up	
CAP db/m	
Mittelwert	302,3333
Median	310,5000
Std.-Abweichung	22,37558
Minimum	265,00
Maximum	325,00
Perzentile	
25	281,5000
50	310,5000
75	318,2500

Zusatz Analyse

Effektgröße CAP Frauen Intervention				
	Standardisierter	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Cohen's d	26,793	0,485	-0,059	1,014
Hedges' Korrektur	28,344	0,459	-0,056	0,959

Ränge post Intervention Männer

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CAP db/m	Intervall	6	3,67	22,00
	Controll	5	8,80	44,00
	Gesamt	11		

Variable	Gruppe	Vergleich	p-Wert	Effektstärke	Tendenz
CAP db/m	Interventionsgruppe (Frauen)	vor vs. nach	0,079	0,89	↔ (keine sign. Änderung)
	Interventionsgruppe (Männer)	vor vs. nach	0,027	0,454	↓ (signifikante Reduktion)
	Interv. Vs. Kontroll (Frauen)	post Intervention	0,778	0,06	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Männer)	post Intervention	0,009	0,77	↓
GOT	Interventionsgruppe (Frauen)	vor vs. nach	0,929	0,24	↔
	Interventionsgruppe (Männer)	vor vs. nach	0,115	0,64	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Frauen)	post Intervention	0,109	0,35	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Männer)	post Intervention	0,329	0,33	↔
GPT	Interventionsgruppe (Frauen)	vor vs. nach	0,234	0,32	↔
	Interventionsgruppe (Männer)	vor vs. nach	0,172	0,56	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Frauen)	post Intervention	0,179	0,3	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Männer)	post Intervention	0,931	0,04	↔
GGT	Interventionsgruppe (Frauen)	vor vs. nach	0,58	0,15	↔
	Interventionsgruppe (Männer)	vor vs. nach	0,463	0,3	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Frauen)	post Intervention	0,904	0,3	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Männer)	post Intervention	0,931	0,08	↔
alk Phosphatase	Interventionsgruppe (Frauen)	vor vs. nach	0,925	0,025	↔
	Interventionsgruppe (Männer)	vor vs. nach	0,046	0,81	↓
	Interv. Vs. Kontroll (Frauen)	post Intervention	0,841	0,04	↔
	Interv. Vs. Kontroll (Männer)	post Intervention	0,792	0,06	↔

Studieninformation für die Studie „Einfluss einer zeitlich begrenzten Nahrungsaufnahme auf die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Forschungsstudie teilzunehmen. Bevor Sie sich zu einer Teilnahme an dieser Studie entscheiden, möchten wir Ihnen gerne einige Hintergrundinformationen geben, damit Sie wissen, warum diese Studie durchgeführt wird und was mit der Teilnahme verbunden ist. Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen sorgfältig und in Ruhe durch, damit Sie zum Aufklärungsgespräch mit Ihrem Studienarzt (der die Studie durchführende Arzt) gut vorbereitet sind.

Worum handelt es sich bei dieser Studie?

Zur Behandlung der nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) wird aktuell eine Änderung der Lebensgewohnheiten wie Ernährungsumstellungen als auch physische Aktivität empfohlen. Diese Veränderungen haben einen positiven Effekt auf die Leber und insbesondere die Leber-Vernarbung (Leberfibrose). Insbesondere Insulinresistenz spielt eine entscheidende Rolle zu Beginn der Erkrankung, so dass bestimmte Diäten, die die Wirkung von Insulin verbessern einen Einfluss auf die Ausprägung der nicht-alkoholischen Fettleber haben können. Eine besondere Form der Diät stellt das Intervallfasten dar, bei der man regelmäßig für eine bestimmte Anzahl von Stunden pro Tag auf Nahrung verzichtet. Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen hat das Intervallfasten, auch intermittierendes Fasten genannt, einen positiven Einfluss auf das Körpergewicht, die Insulinresistenz und Entzündungsparameter.

Warum wurde Ihnen die Studienteilnahme angeboten?

Bei Ihnen ist eine nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) festgestellt worden. Es existieren keine allgemein und für jeden Patienten leicht durchführbare Diätempfehlungen oder Medikamente zur Behandlung. Deshalb soll im Rahmen der Studie eine leicht umsetzbare und für Sie akzeptable Ernährungsform untersucht werden und insbesondere, ob die spezielle Form des Intervallfastens einen günstigen Effekt auf Ihre Erkrankung hat.

Verlauf und Dauer der Studie

Im Rahmen der Studie wird untersucht, ob eine zeitlich begrenzte Nahrungsaufnahme (Intervallfasten) zwischen 08:00 und 16:00 Uhr einen Einfluss auf die Lebererkrankung hat. Der heutige Ernährungsstandard, basiert auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zu einer „Gesunde Diät“ (10 Regeln für eine gesunde Ernährung). Nach einer zweiwöchigen Schulungsphase zu diesen 10-Regeln der DGE, werden Sie dann zufällig einer von zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. In der einen Gruppe erfolgt die Nahrungsaufnahme dann ausschließlich zwischen 8 und 16 Uhr, in der zweiten Gruppe ohne zeitliche Beschränkungen.

Im Rahmen der Studie finden bis zu max. 5 Besuche in der Studienambulanz statt. Am ersten Termin wird die Eignung zur Studie überprüft. Die weiteren Termine sind: (II) 14 Tage nach Start der Studie, (III) zu Woche 8, (IV) zu Woche 14 am Interventionsende und (V) ein Besuch 10 Wochen nach Ende der Intervention. Zusätzlich werden wir Sie zweimalig telefonisch Studienkontakte (Woche 6 und 12). In der 10-wöchigen Nachverfolgungsphase können Sie sich wieder frei für eine Ernährungsform entscheiden.

Während der Studienbesuche erfolgen neben einer körperlichen Untersuchung mit Entnahme von Blut zur Bestimmung von Blutwerten auch eine Stuhlprobe. Zusätzlich füllen Sie jeweils einen Fragebogen zur Lebensqualität und Ernährung aus. Darüber hinaus erfolgen Elastographie Untersuchungen der Leber. Ein Zuckerbelastungstest (oGTT) wird 2x im Rahmen der Studie (Woche 2 und 10) durchgeführt. In der nachfolgenden Übersicht finden Sie alle geplanten Untersuchungen, die an den jeweiligen Besuchen durchgeführt werden.

Tabelle 1: Übersicht der Untersuchungen zu den jeweiligen Besuchen.

Studienbesuch	Interventions-Phase						Verlaufsphase
	I	II	Telefon 1	III	Telefon 2	IV	V
Studientag/-woche	Tag 1	Woche 2 ± 3d	Woche 6 ± 3d	Woche 8 ± 3d	Woche 12 ± 3d	Woche 14 ± 3d	Woche 24 ± 3d
Überprüfung der Studieneignung	X						
Ernährungserhebung	X	X	X	X	X	X	
Körperliche Untersuchung	X	X		X		X	X
Blutuntersuchungen	X	X		X		X	X
Stuhlprobe		X				X	
Zuckertest (120 Minuten)		X				X	
Ultraschall/MR	X	X		X		X	X
Fragebögen	X	X		X		X	X

Was ist das Ziel dieser Forschungsstudie?

Ziel ist es herauszufinden, ob bei Vorliegen einer Fettleber Intervallfasten im Vergleich zu einer „gesunden Diät“ nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen Effekt auf die Lebererkrankung hat. Allen Teilnehmer wird nach den Vorgaben der DGE eine gesunde Diät empfohlen (10 Regeln der DGE).

Diese Frage wurde bislang nicht in Studien untersucht. Im Rahmen der Studie wird die Leberverfettung und Lebervernarbung (Fibrose) mittels Elastographie untersucht. Daneben werden Glucose, Insulin als auch neue Blut-basierte Marker und Stoffwechselprodukte untersucht.

Zusätzlich möchten wir untersuchen, ob es zu einer Veränderung in der Zusammensetzung ihrer Darmbakterien kommt, da die Summe aller Bakterien im Darm (Darmflora) nach neuesten Untersuchungen ebenfalls einen hohen Einfluss auf Lebererkrankungen hat und diese durch diätetische Maßnahme beeinflusst werden kann.

Müssen Sie an dieser Studie teilnehmen und können Sie Ihre Entscheidung ändern?

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie sich gegen die Teilnahme entscheiden, entstehen damit für Sie keinerlei Nachteile. Wenn Sie sich für eine Teilnahme an der Studie entscheiden, erhalten Sie das vorliegende Informationsblatt für Ihre Unterlagen und unterschreiben eine Einwilligungserklärung. Erst nachdem Sie unterschrieben haben, können studienbedingte Untersuchungen vorgenommen werden. Sie haben die freie Entscheidung, jederzeit und ohne Angaben von Gründen aus der Studie auszusteigen (Ihre Teilnahme zu beenden). Wenn Sie aus der Forschungsstudie austreten möchten, informieren Sie bitte Ihren Studienarzt. Dies können Sie jederzeit und ohne Angaben von Gründen tun. Wenn Sie *vor* der Analyse Ihres Bluts bzw. Stuhls aus der Studie austreten, können Sie verlangen, dass Ihre Blutprobe/Stuhlprobe ohne Durchführung einer Analyse vernichtet wird. Wenn Sie *nach* der Analyse Ihres Blutes/ihrer Stuhlprobe aus der Studie austreten, können Sie verlangen, dass alle durch die Analyse gewonnenen Informationen vernichtet werden. Ihre Proben werden im Rahmen der geplanten Untersuchungen auch an weitere am Forschungsprojekt beteiligte Untersuchungslabor im In- und Ausland gesendet, um analysiert zu werden. Dies erfolgt nach Pseudonymisierung.

Was wird von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet? Welche Untersuchungen erfolgen?

Vor Beginn der Diät findet eine so genannte Erstuntersuchung statt, bei der festgestellt wird, ob Sie die für den Einschluss in die Studie erforderlichen Kriterien erfüllen. Sollten Sie für die Studienteilnahme in Frage kommen, werden Sie körperlich untersucht und es wird Blut abgenommen. Das Blut wird daraufhin untersucht wie viel Entzündung und Zellschaden vorliegt. Es wird zusätzlich eine kurze Zusammenfassung ihrer Krankheitsgeschichte sowie Ihrer Medikamente erfasst. Auch Stuhlproben werden eingesammelt.

Im Verlauf der gesamten Studie werden der Studienarzt und Mitglieder des Studienteams für Ihre Betreuung und die Auswertung Ihrer Daten verantwortlich sein. Die Ärzte sind für alle Belange Ihrer Erkrankung zuständig. Mit ihnen können Sie jederzeit allgemeine Fragen zur Studie erörtern. Sie werden gebeten, Ihren Studienarzt anzurufen, wenn während der Studie Besorgnis erregende Symptome auftreten. Während der Studie werden fünf Mal eine internistische Untersuchung und Blutentnahmen (Woche 0, 2, 8, 14 und 24) stattfinden.

Internistische Untersuchung: Der Studienarzt wird anhand dieser Untersuchung die Wirkung der jeweiligen Diät auf Ihre Erkrankung untersuchen. Hierzu gehört auch eine körperliche Untersuchung einschließlich Blutdruck, Puls, Körpergewicht und Taillenumfang.

Bluttests: Die für die Laborbestimmung entnommene Blutmenge beträgt jeweils ca. 56 ml (Wochen 0, 2, 8, 14), und einer Menge von ca. 20 ml (Woche 24), so dass Ihnen über den gesamten Zeitraum der Studie ein Blutvolumen von insgesamt 300 mL entnommen wird.

Es werden zu jedem Zeitpunkt Routineparameter wie Elektrolyte (Blutsalze), Leber-, Gerinnungs- und Entzündungswerte, nüchtern-Blutzucker, und das Blutbild erfasst. Weiterhin erfolgen genetische Analysen von bekannten Risikogenen bei der Fettleber.

Stuhlproben: Sie werden gebeten, zu den Zeitpunkten 2 und 14 Wochen jeweils 2 kleine Röhrchen mit einer Stuhlprobe abzugeben. Hieraus wird genetisches Material der Bakterienflora isoliert und sequenziert, um die Zusammensetzung ihrer Darmbakterienflora analysieren zu können. Hiermit können wir feststellen, inwieweit sich die Zusammensetzung im Rahmen der jeweiligen Diät verändert. Darüber hinaus erfolgt die Aufbewahrung der Proben, wenn Sie Ihre Zustimmung dazugeben, um zukünftige Analysen, die der Erforschung von Biomarkern dienen, aufbewahrt. Bei Widerruf werden Ihre Proben vernichtet. Die Lagerung erfolgt in den beteiligten Laboren an den Universitäten Mainz und Frankfurt.

Im Zusammenhang mit den geplanten Analysen besteht die Möglichkeit, dass sich Zusatz- und Zufallsbefunde – insbesondere durch die genetischen Analysen – ergeben. Es wird darauf hingewiesen, dass Ihnen diese Zusatzbefunde, die im Rahmen der Forschungsuntersuchungen erhoben werden, nicht mitgeteilt werden.

Zuckerbelastungstest: Ein Zuckerbelastungstest (oraler Glukose Toleranz Test) erfolgt zu Woche 2 und Woche 14. Dazu erfolgt zunächst die Bestimmung der nüchtern Blutzuckerkonzentration im Kapillarblut der Fingerbeere, die dazu leicht angeritzt und ein Blutropfen gewonnen wird. Danach erhalten Sie eine süße Trinklösung, bestehend aus 75 g Glukose in 300 ml Wasser, die Sie innerhalb von 5 min trinken. Die Blutzuckerkonzentration im Kapillarblut wird nach 60 und 120 min erneut bestimmt.

Optionale MRT Untersuchungen: Zu Beginn und zur Beendigung der Ernährungsintervention soll eine MRT Untersuchung ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, um die Leber zu beurteilen. MRT erfasst Daten und Sequenzen die mit neuen Analysen beurteilt werden.

Ablauf der Untersuchung: Für die Magnetresonanztomographie werden Sie in einen starken Magneten gebracht. Hierbei werden Sie elektromagnetischen Wechselfeldern (Radiowellen) zur Signalanregung ausgesetzt, die mithilfe einer Messspule empfangen und dann in Form von Bildern dargestellt werden. Im Unterschied zum herkömmlichen Röntgen und auch zur Computertomographie wird bei diesem Verfahren auf Röntgenstrahlen verzichtet. Dennoch kann die Untersuchung für Personen aufgrund der räumlichen Verhältnisse (Sie liegen in einer relativ engen Röhre) belastend sein. Die Gesamtuntersuchungszeit in der MRT beträgt etwa 15 Minuten. Während der Untersuchung können Sie über einen Druckknopf und die eingebaute Gegensprechanlage jederzeit Kontakt mit dem Untersuchungspersonal aufnehmen. Es ist möglich, die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abzubrechen und Sie aus dem Gerät herauszuholen. Bei der Untersuchung kann man ein für MRT-Untersuchungen typisches klopfendes und lautes Geräusch hören; dagegen wird Ihnen ein Gehörschutz (Ohrstöpsel und/oder Kopfhörer) gegeben. Wichtig ist, dass Sie sich während der Untersuchung möglichst nicht bewegen (die Bilder sind dann „verwackelt“). Am besten ist es, eine entspannte, ruhige Haltung einzunehmen und gleichmäßig zu atmen. Für die Aufnahmen ist es notwendig, den Atem für 10 bis maximal 20 Sekunden anzuhalten. Sollten Sie dies während der Untersuchung als zu belastend empfinden, kann die Untersuchung nach Ihrem Willen zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden. Zur MRT-Untersuchungen werden EKG-Elektroden aufgeklebt, um die Messung mit Ihrem Herzschlag abzugleichen. Diese Messungen werden genau wie die herkömmlichen Messungen üblicherweise in Atemhaltetechnik akquiriert, d.h. die Dauer der einzelnen Messung liegt - abhängig von Ihrer Herzfrequenz - zwischen 10 und 20 Sekunden.

Alle erhobten MRT-Befunde – auch MRT-Zufallsfunde – wird der Studienarzt mit Ihnen besprechen und einen Vorschlag zum weiteren Vorgehen abgeben. Die Teilnahme an der MR-Substudie ist freiwillig und wird – wenn Sie diese nicht wünschen – ohne Beeinträchtigung des übrigen Studienablauf außen vor gelassen.

Was Sie während der Studie tun müssen:

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Studienarzt über etwaige Veränderungen Ihres Gesundheitszustandes informieren. Sie müssen dem Studienarzt sämtliche Medikamente nennen, die Sie gegenwärtig einnehmen. Hierzu zählen sowohl Medikamente, die Sie von Ihrem Arzt verordnet bekommen als auch frei verkäufliche Arzneimittel, die Sie in der Apotheke oder im Reformhaus kaufen. Die Einnahme von weiteren Nahrungsergänzungsmitteln und Vitaminpräparaten, die über Ihre Gewohnheiten hinausgehen, ist während der Studie nicht gestattet. Sie dürfen vor Beginn dieser Studie 3 Monate lang nicht an einer anderen klinischen Untersuchung teilgenommen haben oder Medikamente umstellen. Die alltäglichen Gewohnheiten (z. B. sportliche Aktivität) werden im Rahmen der Studien nicht geändert. Weiterhin werden Sie gebeten ein

Ernährungstagebuch sowie ein Fragebogen zum Zeitpunkt der Mahlzeit zur Beurteilung der Verteilung der Nahrungsaufnahme im Laufe des Tages zu führen, aus dem Ihre Ernährung abgeleitet werden kann. Eine Schulung hierzu erhalten Sie zu Beginn der Studie.

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen:

Eine „Gesunde Diät“ nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) wird empfohlen und hat keine zu erwartende Nebenwirkungen. Beim Intervallfasten kann es durch die Umstellung für den Körper zu Symptomen wie Schwindel und Müdigkeit kommen. Auch Übelkeit, Durchfall und ein vermehrtes Durstgefühl können auftreten. Bei Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2 sind Hypoglykämien als Nebenwirkung bekannt.

Während der gesamten klinischen Studie werden Ihnen bis zu 300 ml Blut in insgesamt 24 Wochen entnommen. Für die Blutentnahmen werden Einwegkanülen verwendet. Das Durchstoßen einer Vene mit einer Einwegkanüle beinhaltet im Allgemeinen keine Gefahren. In seltenen Fällen können Blutungen im umliegenden Gewebe auftreten. Selten kann eine Venenentzündung oder eine Thrombose (Bildung eines Blutgerinnsels) entstehen. In seltenen Fällen kann ein Nerv getroffen werden.

Die weiteren Untersuchungen wie Blutdruck- und Pulsmessung, Ultraschall-Untersuchungen und die Untersuchung des Stuhls stellen keinerlei Gesundheitsrisiko für Sie dar.

Wichtiger Hinweis:

Bitte nehmen Sie keine anderen Medikamente ohne Rücksprache mit dem Studienarzt ein, auch wenn dies nur kurzfristig der Fall sein sollte und Ihnen eventuell unwesentlich erscheint. Des Weiteren sollen keine Änderungen der Ernährungsgewohnheiten (z.B. Durchführung einer speziellen Diät oder bewusste Reduktion der Kalorienzufuhr) stattfinden. In der vorliegenden Aufklärungsunterlage kann die geplante Diät nicht in allen individuellen Details beschrieben werden. Zusätzliche Fragen besprechen Sie bitte im Informationsgespräch.

Mögliche Vorteile einer Teilnahme an dieser Forschungsstudie:

Es ist nicht bekannt ob, dass Sie durch Ihre Teilnahme einen direkten Nutzen erfahren. Nach den oben durchgeführten Angaben besteht jedoch die Möglichkeit, dass durch Intervallfasten eine Reduktion des Fettgehaltes der Leber erreicht wird, und langfristig möglicherweise der Verlauf Ihrer Erkrankung günstig beeinflusst wird. Ob die Behandlungsdauer der Studie von 12 Wochen hierzu jedoch ausreicht, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht gesagt werden.

Wird eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an dieser Studie gezahlt?

Sie erhalten keine Entschädigung für die Teilnahme an dieser Studie.

Werden im Rahmen der Studie erlittene Schäden entschädigt?

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Studienstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, §630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- und Behandlungsfehler): Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert. Für die studienbedingten Blutentnahmen besteht Versicherungsschutz über die Unfallkasse des Landes Rheinland-Pfalz (Orensteinstr.10, 56626 Andernach, Tel 02632 960-0, Fax 02632 960-1000).

Wer finanziert die Studie?

Das geplante Forschungsprojekt wird von der Innovationsinitiative der Universitätsmedizin Mainz finanziert.

Angaben zum Datenschutz und Vertraulichkeit

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 Datenschutz-Grundverordnung; DSGVO). Die Studienergebnisse sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Wenn Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Ihre Studiendaten mit Namen im Studienzentrum (I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz) elektronisch aufgezeichnet. Die Studiendaten werden pseudonymisiert für alle weiteren Untersuchungen dokumentiert, d.h. ohne Angaben wie Name, Geburtsdatum o. ä. So haben Außenstehende keine Informationen zur Ihrer Person. Die Studiendaten können an weitere kooperierende Zentren zur wissenschaftlichen Analyse in anonymisierter Form (d.h., es ist keinerlei Rückschluss auf Ihre Person mehr möglich) versandt werden. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Im Rahmen dieser geplanten Studie hat nur das unter ärztlicher Schweigepflicht stehende Studienpersonal Zugang zu Ihren personenbezogenen Daten. Der Schlüssel bleibt beim Studienarzt. Sofern Daten von Ihrem Hausarzt eingeholt werden sollen, muss er diesbezüglich von Ihnen von der Schweigepflicht befreit worden sein.

Deshalb bitten wir Sie, Ihren Hausarzt uns gegenüber von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Zum Zwecke der Studie werden wir Ihren Hausarzt bitten, uns die ihm vorliegenden medizinisch-relevanten Daten, einschließlich Angaben zu Vorerkrankungen, medizinischer Berichte und Unterlagen, sowie aktueller Medikamente zu zusenden.

Bei der Veröffentlichung von Daten erfolgt eine Anonymisierung, so dass kein Rückschluss auf die Personen möglich ist. Die Studiendaten können im Rahmen von wissenschaftlichen Publikationen verwendet und mit anderen forschenden Einrichtungen und kooperierende Zentren zur wissenschaftlichen Analyse in anonymisierter Form (d.h., es ist keinerlei Rückschluss auf Ihre Person mehr möglich) geteilt werden. **Die Aufbewahrung von Daten und biologischen Proben** nach Ende der Studie erfolgt für die Dauer von 15 Jahren sicher aufbewahrt. Die Studiendaten werden nach der erforderlichen Zeit sicher entsorgt und gelöscht.

Im Rahmen dieser geplanten Studie hat nur das unter ärztlicher Schweigepflicht stehende Studienpersonal Zugang zu Ihren personenbezogenen Daten (**Daten-führende Stelle**). Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg (I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz.) ist für die **Datenverarbeitung verantwortliche Person**.

Die **Rechtsgrundlage** zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte:

Recht auf Auskunft: Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer Kopie) (Artikel 15 DSGVO).

Recht auf Berichtigung: Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DSGVO).

Recht auf Löschung: Sie haben auch das Recht auf Löschung aller Sie betreffenden personenbezogener Daten, sofern dies möglich ist (z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DSGVO)).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung: Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit: Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie/klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten.

Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DSGVO).

Widerspruchsrecht: Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO, § 36 BDSG-neu). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser

Einwilligung: Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

Möchten Sie eines dieser **Rechte in Anspruch nehmen**, wenden Sie sich bitte an:

Kontaktdaten Prüfzentrum Mainz	
Name	Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg
Adresse	Medizinische Klinik I der Universitätsmedizin Mainz Langenbeckstraße 1 Geb. 605 55131 Mainz
Telefon	06131 17 6831
Telefax	06131 17 477282
E-Mail	leber@unimedizin-mainz.de

Datenschutzbeauftragter der Universitätsmedizin Mainz	
Name	Dr. Johannes Peter Fritsch
Adresse	Geb. 301, 1. OG, Zi. 1.141 Langenbeckstraße 1 55131 Mainz
Telefon	06131 – 17 2806
Telefax	
E-Mail	datenschutz@unimedizin-mainz.de

Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der Aufsichtsbehörde** einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt:

Datenschutz-Aufsichtsbehörde Bundesland (Prüfzentrum)	
Name	Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz
Adresse	Postfach 30 40 55020 Mainz
Telefon	+49 (0) 6131 208-2449
Telefax	+49 (0) 6131 208-2497
E-Mail	poststelle@datenschutz.rlp.de

Weitere Studieninformationen

Studienleiter Universitätsmedizin Mainz:

Prof. Dr. J. Schattenberg
I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55116 Mainz
leber@unimedizin-mainz.de

Kontakt Studienzentrale:

Susan Depoix
Studiensekretariat der I. Medizinischen Klinik
Langenbeckstraße 1
55116 Mainz
Susan.depoix@unimedizin-mainz.de

Einwilligungserklärung

„Bedeutung von Intervallfasten bei der Nicht-alkoholischen Fettleber

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geboren am

Teilnehmernummer

Ich erkläre mich bereit an der o. g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.“

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern in der in der Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, Geb. 605, 55131 Mainz gespeichert und im Rahmen der Studie ausgewertet werden. Die Daten werden 15 Jahre gespeichert und anschließend gelöscht.

Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymer Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Für den Fall, dass ich die Studienteilnahme widerrufe, werden meine bereits erhobenen personenbeziehbaren Daten zum frühestmöglichen Zeitpunkt anonymisiert.

Wenn Dritte Einblick in Originaldaten nehmen oder Daten pseudonymisiert an Dritte weitergeleitet werden, muss darüber zusätzlich aufgeklärt werden und eine entsprechende Ergänzung in der Einwilligungserklärung ist erforderlich.

Ich willige ein, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an dieser Studie informiert wird und medizinische Informationen dort eingeholt werden.

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ort, Datum, Unterschrift Patient

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Ort, Datum, Name des aufklärenden Arztes in Druckbuchstaben und Unterschrift

Danksagung

Für die wissenschaftliche Betreuung danke ich Herrn Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg, der mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, sowie die damit einhergehende geschlechtersensibel Auswertung.

Ein besonderer Dank für die Einarbeitung und anschließende Zusammenarbeit bei der Datenerhebung gilt meinen Studienkolleginnen. Ebenso danke ich dem gesamten Team der Leberambulanz für die freundliche Aufnahme, die konstruktive Zusammenarbeit und die Unterstützung im klinischen Alltag.

Mein Dank gilt außerdem allen Studienteilnehmenden, ohne deren Mitwirkung und Durchhaltevermögen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freundinnen bedanken, ohne deren wertvolle Motivation und wissenschaftliche Vorbildfunktion ich diese Arbeit nicht abschließend zu Papier gebracht hätte, sowie bei meiner Familie und meinem Partner für die Geduld und das Verständnis während der gesamten Promotionszeit.