

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**NASH - Diagnostik und Therapie:  
eine Übersicht**

Zauner C, Zauner A, Assi R

Brunner P, Grafl E, Hofstätter E

Kleinberger M, Lindner B, Putz C

Roszuzcky N, Sasko V, Sulyok I

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2007; 5 (2), 12-16

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatologie

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**  
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology


**Homepage:**

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# NASH – Diagnostik und Therapie: eine Übersicht

C. Zauner, A. Zauner\*, R. Assi, P. Brunner, E. Grafl, E. Hofstätter, M. Kleinberger, B. Lindner, C. Putz, N. Roszuczky, V. Sasko, I. Sulyok

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“ – NAFLD) ist eine der häufigsten Ursachen für erhöhte Leberfunktionsparameter und umfaßt die Steatosis hepatis, die nicht-alkoholische Steatohepatitis und die daraus resultierende Leberzirrhose. Die Pathogenese läßt sich vermutlich auf eine bestehende Insulinresistenz und auf verstärkten oxidativen Streß zurückführen. Aus diesem Grund zielt die Behandlung der NAFLD auf die Verbesserung der Insulinresistenz sowie der antioxidativen Mechanismen ab, wobei das Hauptaugenmerk auf einer Lebensstilmodifikation mit Gewichtsreduktion und regelmäßiger Bewegung liegt. Medikamentöse Therapien können derzeit noch nicht empfohlen werden, da Studien, die einen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität zeigen würden, noch fehlen.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is common and now refers to a spectrum of liver diseases ranging from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis and to cirrhosis. The pathogenesis is probably based on insulin resistance and increased oxidative stress. Therefore, treatment of NAFLD is focused on the improvement of insulin resistance and of antioxidative mechanisms such as life-style modifications with the reduction of increased body weight and exercise. Drug therapy cannot be recommended at this time, because studies showing positive effects on morbidity and mortality are still lacking. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007; 5 (2): 12–16.

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“ – NAFLD), früher generell als nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bezeichnet, beschreibt heute ein Spektrum von Lebererkrankungen, welches die Steatosis hepatis, die NASH und die Leberzirrhose umfaßt. Die Steatosis hepatis ist als fettige Infiltration der Leber charakterisiert; werden neben der Steatose auch Zeichen der Inflammation und der Leberzellnekrose bzw. manchmal auch schon der Fibrose gefunden, spricht man von NASH [1]. Die NAFLD ist bei Erwachsenen eine der Hauptursachen für erhöhte Leberfunktionsparameter und die Hauptursache für die Entstehung einer kryptogenen Leberzirrhose, die durch ein hepatozelluläres Karzinom und Leberversagen verkompliziert sein kann [2–4]. Die kryptogene Leberzirrhose ist definiert als Zirrhose, die nicht auf das Vorliegen einer viralen Hepatitis, auf Alkoholabusus, auf eine Toxinexposition, auf eine Autoimmunerkrankung, auf eine angeborene Lebererkrankung oder auf eine Erkrankung der Gallenwege zurückgeführt werden kann [3].

Die NAFLD kommt in allen Altersgruppen vor, und man findet sie bei 14 bis 30 % der Allgemeinbevölkerung [5, 6]. Diese Prävalenz steigt bei Patienten mit höherem Körpergewicht noch weiter an. Bei etwa 66 % der Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und bei über 90 % der Patienten mit einem BMI von  $> 39$  kg/m<sup>2</sup> kann eine Steatosis hepatis diagnostiziert werden [2].

## Pathogenese

Die Pathogenese der NAFLD wird bei weitem nicht komplett verstanden. Die Beobachtung, daß nicht alle Patienten mit einer Steatose eine hepatische Inflammation und einen Leberzellschaden entwickeln, hat zur Hypothese geführt, daß der Entstehung einer NAFLD ein „two hit model“ zugrunde liegt [7, 8]. Die Fettakkumulierung in der Leber ist eng mit der Insulinresistenz verknüpft. Letztere führt zu einer Aktivierung der Lipolyse in peripheren Fettgeweben, wodurch es zu einem verstärkten Influx freier Fettsäuren in die Leber kommt. Zusätzlich verursacht die Insulinresistenz

eine gesteigerte „De novo“-Synthese von Triglyzeriden und eine Downregulation der  $\beta$ -Oxidation innerhalb der Leber, was dann zur intrahepatischen Akkumulierung von Triglyzeriden führt („first hit“) [7]. Der „second hit“ umfaßt Mechanismen, die zur Entstehung von Entzündungen und Fibrose führen [8]. Dafür werden unterschiedliche Faktoren wie oxidativer Streß, mitochondriale Abnormalitäten und hormonelle Störungen verantwortlich gemacht [9–15]. Eine sehr wichtige Rolle wird heute den sogenannten Adipozytokinen (Leptin, Adiponektin etc.) bzw. dem Ungleichgewicht zwischen pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen zugeschrieben [15–24].

## Diagnose

Da die Entstehung einer NAFLD mit Insulinresistenz assoziiert ist, kommt diese häufig bei metabolischen Störungen wie Übergewicht, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie vor. Neben diesen metabolischen Veränderungen können aber auch Hunger, rascher Gewichtsverlust und das Refeeding-Syndrom eine NAFLD verursachen (Tab. 1) [4, 25]. Die meisten Patienten mit einer NAFLD sind klinisch asymptomatisch. Doch klagen einige Patienten über Müdigkeit und/oder über ein Druckgefühl oder Schmerzen im Bereich des rechten Rippenbogens. Etwa 50 % der Patienten weisen eine Hepatomegalie auf [26]. Laborchemische Auffälligkeiten sind oft die einzigen Hinweise für eine NAFLD, wobei die häufigsten Veränderungen bei der reinen Fettleber eine Erhöhung der Gamma-GT und bei NASH eine Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) betreffen. Diese sind üblicherweise um das Ein- bis Vierfache des oberen Normbereichs erhöht [26]. Das Verhältnis von GOT zu GPT liegt meist unter 1, kann aber bei fortgeschrittener Erkrankung ansteigen [27]. Auch die alkalische

Tabelle 1: Ursachen für NAFLD (mod. nach [1, 6])

<b>Primär</b>	Übergewicht, Glukoseintoleranz, Hyperlipidämie, niedriges HDL, Hypertonie
<b>Ernährung</b>	Protein-Malnutrition, rascher Gewichtsverlust, GI-Bypass, TPN, Refeeding-Syndrom
<b>Medikamente</b>	Glukokortikoide, Östrogene, Tamoxifen, Amiodaron, Methotrexat, Diltiazem, Zidovudin, Valproat, Aspirin, Tetrazykline, Kokain
<b>Metabolismus</b>	Lipodystrophie, Hypopituitarismus, Dysbetalipoproteinämie, Mb. Weber-Christian, Insulinresistenz, Hunger
<b>Toxine</b>	Amanita phalloides, Phosphor, Petrochemikalien, Bacillus-cereus-Toxin
<b>Infektionen</b>	HIV, Hepatitis C, Dünndarmdivertikulose mit „bacterial overgrowth“

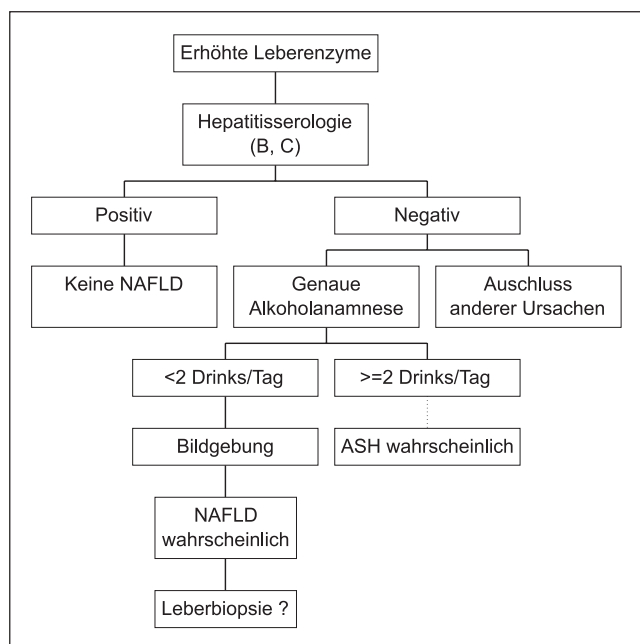
Aus der Internen Abteilung, Krankenhaus Kittsee und der \*I. Internen Abteilung, Krankenhaus Wiener Neustadt

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Zauner, Interne Abteilung, A. ö. Krankenhaus Kittsee, A-2421 Kittsee, Hauptplatz 3, E-Mail: christian.zauner@meduniwien.ac.at

Phosphatase kann (bis zum Zweifachen des oberen Normalbereiches) erhöht sein [26].

Die Diagnose einer NAFLD bedarf eines klaren Nachweises einer Steatosis hepatis, der entweder durch bildgebende Verfahren (z. B. Sonographie, CT oder MRI) oder durch eine Leberbiopsie gestellt wird. Dabei müssen aber zusätzlich das Vorhandensein einer Virushepatitis, anderer Lebererkrankungen und/oder ein exzessiver Alkoholabusus (d. h. ein täglicher Alkoholkonsum von > 20 g/Tag bei Frauen und von > 30 g bei Männern) klinisch und laborchemisch ausgeschlossen werden [1, 28–30]. Die Abdomensonographie ist eine relativ preiswerte Untersuchung, weshalb sie häufig als Screeningmethode eingesetzt wird. Jedoch ist die Sensitivität zu gering, um auch minimale Veränderungen (< 30 %) bei adipösen Patienten detektieren zu können [31].

Der Goldstandard für die Diagnose einer NAFLD ist nach wie vor die Leberbiopsie. Die Biopsie ist die einzige Untersuchungsmethode, die in der Lage ist, zwischen einer einfachen Steatose und einer NASH zu unterscheiden sowie das Ausmaß einer vorliegenden Fibrose zu quantifizieren [32]. Ihr routinemäßiger Einsatz ist aber umstritten, weil die NAFLD zumeist einen benignen Verlauf aufweist, keine etablierten Therapien zur NAFLD zur Verfügung stehen und die Biopsie *per se* kein risikoloses diagnostisches Verfahren darstellt [26, 33]. Nichtsdestotrotz sollte eine Leberbiopsie immer bei diagnostischen Unklarheiten oder zur prognostischen Einschätzung einer NAFLD durchgeführt werden [4]. Zusätzlich sollten auch Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine fortgeschrittene Leberfibrose, bei denen die Diagnose einer möglichen Leberzirrhose Auswirkungen auf das weitere Screening für Varizen im oberen Gastrointestinaltrakt und für ein hepatozelluläres Karzinom hat, biopsiert werden. Dies sind Patienten mit über 45 Jahren, Patienten mit einem nachgewiesenen Diabetes mellitus und/oder mit deutlichem Übergewicht (BMI > 39 kg/m<sup>2</sup>). Weiters sollten Patienten mit einer GOT/GPT-Ratio von > 1 sowie Patienten, bei denen die Leberparameter trotz Änderung der Lebensgewohnheiten erhöht bleiben, biopsiert werden [34, 35].



**Abbildung 1:** Diagnoseschema einer NAFLD (mod. nach [36]). Ein „Drink“ enthält 14 g Alkohol. Das entspricht etwa einem Seidel Bier, einem Viertel Wein oder einem einfachen Schnaps (ASH = Alkoholische Steatohepatitis).

Generell sollten aber bei Patienten mit dem Verdacht auf eine NAFLD die Indikation zur und der Zeitpunkt für eine Biopsie individuell gestellt und die Patienten selbst in den Entscheidungsprozeß mit eingebunden werden [26].

### Empfohlenes Diagnoseprozedere

Die Richtlinien der American Gastroenterological Association empfehlen, daß Patienten mit der Verdachtsdiagnose NAFLD sorgfältig über ihren Alkoholkonsum befragt werden sollten. Die initiale Labordiagnostik sollte die Bestimmung von GOT, GPT, alkalischer Phosphatase, Bilirubin, Albumin, PTZ und die Hepatitisserologie umfassen. Wenn ein Alkoholabusus sowie andere Ursachen für eine Lebererkrankung ausgeschlossen werden konnten, sollte die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens angestrebt werden (Abb. 1) [36, 37].

### Therapie

Die Therapie der NAFLD ist derzeit hauptsächlich auf die Komponenten des metabolischen Syndroms, insbesondere die Insulinresistenz, fokussiert, da eine Steatosis hepatis alleine wahrscheinlich eine Behandlung nicht rechtfertigt. Bei Patienten mit einer NASH kann eine Behandlung aber diskutiert werden, weil diese Form der NAFLD – besonders bei Patienten in einem biopsisch gesicherten fortgeschrittenen Krankheitsstadium – wie erwähnt das Potential in sich trägt, in eine Leberzirrhose überzugehen.

Die bisherigen Therapieversuche haben sich auf verschiedene Aspekte der Erkrankung konzentriert. Dabei wurde ein Hauptaugenmerk auf die Identifizierung und Behandlung zugrundeliegender metabolischer Störungen, wie Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, gelegt. Bei diesen Patienten wurde versucht, die Insulinsensitivität durch Gewichtsreduktion, durch gesteigerte Bewegung oder durch verschiedene medikamentöse Therapien zu verbessern. Dabei wurden leberprotektive Substanzen wie Antioxidantien eingesetzt, um die Leber vor dem „second hit“ zu schützen. Einige dieser genannten Therapieformen sind in der Lage, erhöhte Leberfunktionsparameter, die Befunde bildgebender Verfahren und auch die Leberhistologie zu verbessern [16, 38–50]. Jedoch gibt es bislang keine Daten, die belegen, daß dadurch die Morbidität oder Mortalität der Patienten positiv beeinflusst werden können.

### Gewichtsreduktion

Die Mehrzahl der Patienten mit NAFLD ist adipös mit einer erhöhten viszeralen Fettmasse, was mit einer gesteigerten Insulinresistenz assoziiert ist. Aus diesem Grund ist für solche Patienten die Gewichtsreduktion die logische „first line“-Therapie [37]. Patienten mit einem BMI von > 25 kg/m<sup>2</sup> sollten dabei in den ersten 6 Monaten etwa 10% ihres Ausgangsgewichts abnehmen. Das Gewicht sollte aber nicht mehr als 0,5–1 kg/Woche sinken, da eine zu rasche Gewichtsabnahme (z. B. nach „bariatric surgery“) zu einer Exazerbation einer bestehenden Steatohepatitis führen kann [51, 52]. Die Gewichtsreduktion sollte sowohl durch reduzierte Energiezufuhr als auch durch gesteigerte körperliche Aktivität erreicht werden, um so eine negative Energiebilanz zu erzielen. Als tägliches Energiedefizit sollten etwa 500–1000 kcal angestrebt werden. Beide Aspekte, die reduzierte Energiezufuhr und die gesteigerte körperliche Aktivität, sind auch in der Lage, eine vorhandene Insulinresistenz zu verbessern [53]. Durch diese Maßnahmen kann eine Verbesserung der Leberenzyme und der Steatose erzielt werden. Eine Verbesserung der Inflammation bzw.

des Fibrosegrades konnte damit jedoch nicht erreicht werden [38, 51].

Die Frage, welche Ernährungsform für Patienten mit NAFLD optimal ist, kann nicht klar beantwortet werden. Es scheint aber von Vorteil zu sein, wenn die Diät vermehrt einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthält, da diese Fette die Insulinresistenz positiv beeinflussen und so möglicherweise eine Steatose verbessern können [54].

Wenn eine Gewichtsreduktion durch Änderung der Lebensgewohnheiten nicht zu erzielen ist, kann eine medikamentöse Unterstützung versucht werden. Im Rahmen dessen wurde Patienten Orlistat (Xenical®) verabreicht, das zu einer Fettmalabsorption führt. Unter dieser Therapie war es möglich, das Körpergewicht von zehn Patienten mit einer biopsisch gesicherten NASH innerhalb von sechs Monaten durchschnittlich um 10,4 kg zu reduzieren [39]. Bei sechs dieser Patienten konnte zusätzlich eine Verbesserung der GOT sowie der GPT und bei drei Patienten eine allerdings nicht signifikante Verbesserung des Fibrosegrades nachgewiesen werden.

Zusammenfassend muß aber angemerkt werden, daß es überraschend wenig Daten bezüglich der Effektivität von Diät und Bewegung bei Patienten mit einer NAFLD gibt. Jedoch ist die Änderung der Lebensgewohnheiten vergleichsweise sicher und billig, und man kann damit auch noch andere positive Auswirkungen erzielen. Aus diesem Grund sollte die Lebensstilmodifikation immer als „first line“-Therapie bei Patienten mit NAFLD eingesetzt werden. Eine rasche Gewichtsreduktion, entweder durch eine radikale Diät oder durch „bariatric surgery“ induziert, birgt das Risiko einer Verschlechterung der Symptomatik und sollte daher vermieden werden. Nachdem das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Medikamenten zur Gewichtsreduktion in ihrer Langzeitanwendung noch nicht bekannt ist, sollte man hier Vorsicht walten lassen.

#### **Insulinsensitizer**

Die Behandlung der Insulinresistenz führt zu einer symptomatischen Verbesserung von Patienten mit einer NAFLD. In einer randomisierten, kontrollierten Studie führte die Gabe von Metformin bei Patienten mit einer NASH und ohne Diabetes mellitus zu einer signifikanten Verringerung der GOT und GPT sowie zu einer Verbesserung der Steatose [40]. Rosiglitazon war in der Lage, die Steatose, die GOT und GPT sowie das histologische Bild der Leber zu verbessern [41]. Eine Pioglitazon-Gabe führte zu einer metabolischen und histologischen Verbesserung [42, 55, 56].

In all den genannten Untersuchungen wurden aber weder die Morbidität noch die Mortalität untersucht. Darüber hinaus sind für Thiazolidindione hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben worden [42, 56], sodaß, obwohl nach den Ergebnissen in den vorhandenen Studien derzeit ein positiver Effekt zu überwiegen scheint, der routinemäßige Einsatz dieser Medikamente bei Patienten mit einer aktuellen Lebererkrankung (noch) nicht empfohlen werden kann.

#### **Lipidsenker**

Die NAFLD ist häufig mit Fettstoffwechselstörungen wie Hypertriglyzeridämie oder niedrigem HDL-Cholesterinspiegel als Ausdruck der Insulinresistenz vergesellschaftet. Aus diesem Grund wurden auch Lipidsenker als mögliche Therapieoption diskutiert. Gemfibrozil vermindert die Pro-

duktion von VLDL. Unter dieser Therapie konnte die GOT von Patienten mit NASH signifikant gesenkt werden [43]. Jedoch wurden bei diesen Patienten weder Leberbiopsien durchgeführt noch die Nachhaltigkeit dieser Verbesserung dokumentiert.

Eine andere Therapieoption stellen die Statine dar. Obwohl der Einsatz von Statinen bei Patienten mit einer aktiven Lebererkrankung oder mit unklaren Transaminasenerhöhungen nach wie vor kontraindiziert ist, zeigen jüngste Daten, daß Patienten mit erhöhten Leberenzymen kein höheres Risiko für eine schwere Hepatotoxizität haben, wenn sie ein Statin in Standarddosis verabreicht bekommen [57]. Die Gabe von Atorvastatin führte zu einer Verbesserung der Leberenzyme [44, 58], und Pravastatin konnte bei Patienten mit NASH die Transaminasen während eines Zeitraumes von sechs Monaten normalisieren und die hepatische Inflammation deutlich verbessern [45]. Aufgrund der möglichen hepatalen Nebenwirkungen sind aber bei Patienten mit NAFLD, die eine Statintherapie erhalten, sehr engmaschige Kontrollen der Leberparameter zu empfehlen. Wenn die Transaminasen um das Doppelte vom Ausgangswert ansteigen, sollte die Statintherapie abgesetzt werden [59].

#### **Andere medikamentöse Therapieoptionen**

Behandlungen mit Ursodeoxycholsäure oder Antioxidantien (z. B. Vitamin E oder C) können derzeit aufgrund des nicht gesicherten Benefits für die Patienten nicht empfohlen werden [4, 60].

## **Schlußbemerkung**

Verschiedene Therapieoptionen führen zwar zu einer Verbesserung von Leberenzymen, der Steatose und der Leberhistologie; Studien, die einen Therapieeffekt auf die Mortalität von Patienten mit NAFLD zulassen würden, sind derzeit aber leider noch nicht verfügbar. Bevor die angeführten Therapieoptionen generell angewendet werden sollten, sind deshalb weitere Studien wünschenswert, die auf die Morbidität und Mortalität fokussiert sind. In der Zwischenzeit werden regelmäßige Bewegung, eine dosierte Gewichtsreduktion und eine zielgerichtete Behandlung vorhandener Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen.

#### **Literatur:**

1. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1961–8.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–31.
3. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289: 3000–4.
4. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315–22.
5. Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
6. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142–9.
7. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–52.
8. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–5.
9. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81–128.
10. Osmundsen H, Bremer J, Pedersen JI. Metabolic aspects of peroxisomal beta-oxidation. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1085: 141–58.

11. Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, Moser A, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999; 276: R136–42.
12. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–50.
13. Hug H, Strand S, Grambihler A, Galle J, Hack V, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR. Reactive oxygen intermediates are involved in the induction of CD95 ligand mRNA expression by cytostatic drugs in hepatoma cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 28191–3.
14. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437–43.
15. Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 709–31.
16. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413–9.
17. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403–9.
18. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158–63.
19. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1946–52.
20. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
21. Shklyav S, Aslandidi G, Tennant M, Prima V, Kohlbrenner E, Kroutov V, Campbell-Thompson M, Crawford J, Shek EW, Scarpace PJ, Zolotukhin S. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14217–22.
22. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–53.
23. Fruebis J, Tsao TS, Javarschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005–10.
24. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46–54.
25. Zauner C, Zauner A, Lindner G, Kneidinger N, Schneeweiss B. Das Refeeding-Syndrom. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (4): 7–11.
26. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705–25.
27. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018–22.
28. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–19.
29. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539–43.
30. Peck-Radosavljevic M. Abklärung erhöhter Leberwerte. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (3): 16–20.
31. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635–7.
32. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.
33. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S152–60.
34. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent risk factors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–62.
35. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 657–64.
36. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; 3: 63–5.
37. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702–4.
38. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–7.
39. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623–8.
40. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537–44.
41. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008–17.
42. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188–96.
43. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
44. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–8.
45. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193–6.
46. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–8.
47. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–8.
48. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–90.

**Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Zauner**

Geboren 1966 in Mauterndorf, Salzburg. 1992 Promotion an der Universität Wien. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Innere Medizin – Intensivmedizin am AKH Wien. 2001 Verleihung der *Venia docendi* für Innere Medizin. Seit 2006 Leiter der Abteilung für Innere Medizin des A.ö. KH Kittsee. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften.



49. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 722–7.
50. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–7.
51. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–9.
52. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Dewe W, Gielen JE, Lefebvre PJ. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998; 24: 355–61.
53. Cox KL, Burke V, Morton AR, Beilin LJ, Puddey IB. Independent and additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 308–16.
54. Fernandez MI, Torres MI, Gil A, Rios A. Steatosis and collagen content in experimental liver cirrhosis are affected by dietary mono-unsaturated and polyunsaturated fatty acids. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 350–6.
55. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–307.
56. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107–15.
57. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41: 690–5.
58. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulou A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K. Efficacy of omega-3-fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131–4.
59. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 58–62.
60. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2161–7.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)