

Fettlebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen

Ein unterschätztes Problem mit schwerwiegenden Komplikationen

M. Penke¹; S. Schuster^{1,2}; N. Händel¹; W. Kiess¹; G. Flemming¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Department für Frauen- und Kindermedizin, Leipzig, Germany; Leiter: Prof. Dr. Wieland Kiess; ²University of California San Diego, School of Medicine, Department of Pediatrics, La Jolla, USA; Leiter: Prof. Dr. Ariel Feldstein

Schlüsselwörter

Fettleber, NAFL, Typ-2-Diabetes, Übergewicht, Sleeve-Gastrektomie

Zusammenfassung

Die nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung (NAFL) ist selbst bei Kindern und Jugendlichen eine der häufigsten chronischen Lebererkrankungen in den westlichen Industriestaaten. NAFL ist assoziiert mit Übergewicht, kardiovaskulären Erkrankungen oder Typ-2-Diabetes. Die Kombination von Risikofaktoren, wie z.B. Übergewicht, ungünstige Ernährungsgewohnheiten, Umweltfaktoren und genetische Prädisposition, führt zur Entwicklung einer einfachen Steatose im Kindes- und Jugendalter, die sich im weiteren Verlauf zur Steatohepatitis, Leberfibrose und Zirrhose entwickeln kann. Als wichtigste Voraussetzung, um eine NAFL im Kindes- und Jugendalter festzustellen, muss diese Diagnose überhaupt in Betracht gezogen werden. Erste Hinweise geben dabei erhöhte Alanin-Aminotransferase-Spiegel und eine generalisierte Echogenitätsanhebung in der Leberultraschalluntersuchung. Die histologische Begutachtung einer Leberbiopsie stellt den Goldstandard der NAFL-Diagnostik dar. Die Therapie sollte in Abhängigkeit von weiteren Komorbiditäten des Patienten, wie z.B. Hyperlipidämie oder Insulinresistenz individuell abgestimmt werden, um Spätfolgen im Erwachsenenalter möglichst früh entgegenzuwirken.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Gunter Flemming
Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche
Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig
E-Mail: Gunter.Flemming@medizin.uni-leipzig.de

Keywords

Fatty liver, NAFLD, children, type 2 diabetes, overweight, sleeve gastrectomy

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases in western countries, even in children and adolescents. NAFLD is associated with e.g. overweight, cardiovascular diseases or type 2 diabetes. Risk factors such as overweight, poor eating habits, environmental factors and genetic predisposition lead to simple steatosis in children and adolescents which can further progress to steatohepatitis, fibrosis or cirrhosis. Considering NAFLD as a potential differential diagnosis in children and adolescents is a key in the assessment of pediatric liver disorders. High serum alanine-aminotransferase levels and suspect ultrasound scan might be first signs of NAFLD. Histological examination of a liver biopsy is considered the gold standard in the diagnosis of NAFLD. Therapy options should be selected individually and depend on comorbidities such as hyperlipidemia or insulin resistance to avoid long-term effects in adulthood.

**Fatty liver disease in children and adolescents
An underestimated problem with serious complications**

Adipositas 2017; 11: 28–32

Übergewicht und nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung

Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen gehört zu den größten Herausforderungen des Gesundheitswesens im 21. Jahrhundert. Es wird geschätzt, dass bis zum Jahr 2020 ca. 60 Mio. Kinder weltweit an Übergewicht leiden. Dieser Umstand hat zur Folge, dass auch die Zahl der mentalen und physischen Erkrankungen im Kindesalter ansteigen wird (1). Durch Übergewicht kann sich das metabolische Syndrom bereits bei Kindern und Jugendlichen entwickeln (2). Es gibt eine Vielzahl an Definitionen des metabolischen Syndroms. Meistens handelt es sich dabei um Cluster von Stoffwechselstörungen, die u.a. zu kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-2-Diabetes (T2D) oder einer nicht-alkoholbedingten Fettlebererkrankung (NAFL) führen. Eine Metaanalyse von insgesamt 74 Studien hat gezeigt, dass die Häufigkeit der NAFL bei Kindern und Jugendlichen bei 7,6% liegt und bei Übergewicht als Komorbidität auf 34,2% ansteigt (3). Dies zeigt, dass NAFL bereits im Kindesalter von großer Bedeutung ist, allerdings oft unterschätzt wird.

NAFL ist eine multifaktorielle Erkrankung. Dabei lagern sich im ersten Schritt verstärkt Fette in der Leber ein und man spricht von der einfachen Steatose. Im Folgenden kann sich diese durch entzündliche Prozesse zu einer Steatohepatitis entwickeln, welche im Verlauf zu einer Fibrose und/oder Zirrhose führen. Hierdurch steigt das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) (1) und

die Wahrscheinlichkeit für eine Lebertransplantation (4). Die Therapie dieser Erkrankungen, ihrer Komplikationen und Folgezustände ist von wesentlichem gesundheitspolitischen und volkswirtschaftlichen Interesse. Die NAFL ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für andere Erkrankungen, wie z.B. T2D oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welche Pathomechanismen an der Progression der NAFL beteiligt sind (3), da es sich um ein Netzwerk von genetischen, epigenetischen und Umweltfaktoren handelt (4).

Die „Multiple Hit“-Theorie

Es gibt verschiedene Theorien wie sich die NAFL entwickelt. Ursprünglich ging man von der sogenannten „Two Hit“-Theorie aus. Dabei lagern sich im „ersten Hit“ durch verschiedene Umweltfaktoren, einer fettreichen Ernährung, Übergewicht und Insulinresistenz verstärkt Triglyzeride in der Leber ein. Man spricht dann von einer einfachen hepatischen Steatose. Im „zweiten Hit“ führen Inflammation und die Aktivierung der Fibrogenese schließlich zur nicht-alkoholbedingten Steatohepatitis (NASH). Heute gilt dieses Model als zu stark verallgemeinernd und man geht von der sogenannten „Multiple Hit“-Theorie aus (5) (► Abb. 1).

Ungünstige Ernährungsweisen, zahlreiche Umweltfaktoren und genetische Prädisposition können zur Insulinresistenz führen. Dadurch erhöhen Insulin und Glukose in der Leber die Expression von zentralen Transkriptionsfaktoren (sterol regulatory element-binding protein [SREBP]-1c), Carbohydrate-responsive element-binding protein [ChREBP] und Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor [PPAR]- γ). Dies erhöht die Expression von Schlüsselenzymen der *de novo*-Lipogenese (DNL), d.h. es werden vermehrt Fettsäuren aus dem Abbauprodukt der Glukose (Acetyl-CoA) synthetisiert (6). Im insulinresistenten Fettgewebe kann Insulin nicht mehr als natürlicher Inhibitor der Lipolyse wirken. In Folge dessen werden mehr freie Fettsäuren freigesetzt, die über die Portalvene auch zur Leber gelangen. Zudem werden auch verstärkt Adipokine (z.B. Leptin) und Ent-

zündungsmarker (z.B. IL-6) in den Blutkreislauf freigesetzt (5).

Freie Fettsäuren und Cholesterol in der Leber erhöhen die hepatische Lipotoxizität. Dies kann zur mitochondrialen Dysfunktion, erhöhten Mengen an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und/oder Störung des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress) führen. Im Mitochondrium kommt es v.a. zu strukturellen (Morphologie, Abbau von mitochondrialer DNA) und funktionellen (Atmungskette, β -Oxidation) Veränderungen (7). Die Atmungskette des Mitochondriums kollabiert, da der erhöhte Lipidflux nicht mehr umgesetzt werden kann. Die Fettsäurehomöostase ist gestört und die ROS steigen an. Durch den so erzeugten ATP-Mangel, neben weiteren primären Schäden, wird auch das endoplasmatische Retikulum gestört. Es akkumulieren dort vermehrt ungefaltete Proteine und die sogenannte *unfolded protein response* (UPR) wird ausgelöst. Weitere Aktivatoren der UPR sind Hyperglykämie, Hypercholesterinämie oder oxidativer Stress (8). Dieser Signalweg aktiviert im weiteren Verlauf die c-Jun-N-terminale Kinasen (JNK) und somit die Apoptose und Inflammation.

Ein weiterer Faktor, der die Signalkaskaden in der Leber weiter stören kann, ist das Zusammenspiel von Darm und Leber. Eine gestörte Darmflora und eine damit verbundene gesteigerte intestinale Permeabilität intensiviert die Aufnahme von freien Fettsäuren und Endotoxinen und erhöht die Freisetzung von Entzündungsmarkern, wie z.B. IL-6 und TNF α (9). All diese Faktoren zusammen beschleunigen die zentrale oder periphere Inflammation und ebnen den Weg für die Progression der Steatose zur NASH durch Steigerung der hepatischen Insulinresistenz, Apoptose der Hepatozyten und entzündliche Prozesse. In der Leber kommt es zu weiteren histologischen Veränderungen, wie z.B. Nekrose, Apoptose, Neutrophilen-Chemotaxis, Aktivierung von Stellatzellen und die Produktion von Mallory-Körpern (5). Durch den Einfluss all dieser Faktoren kommt es v.a. bei genetisch oder epigenetisch prädisponierten Patienten zu einer chronischen Leberentzündung, die verbunden ist mit dem hepatzellulären Untergang, Aktivierung der hepatischen Stellatzellen und der Entstehung einer Fibrose.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFL im Kindes- und Jugendalter

Für Erwachsene sind die Risikofaktoren einer NAFL weitestgehend bekannt: Alter >50 Jahre, Adipositas, Insulinresistenz, T2D, erhöhte Ferritin-Spiegel, patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3) 1148M-Polymorphismus. Auch für Kinder und Jugendliche gibt es eine Vielzahl an Studien, die sich mit dieser Problematik beschäftigen. Eine aktuelle Meta-Analyse untersuchte die Prävalenz der NAFL bei Kindern und Jugendlichen zwischen 1–19 Jahren und bestätigte, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die Prävalenz der NAFL mit steigenden BMI (OR 5,48) zunimmt und Jungen ein vielfach erhöhtes Risiko haben, an einer NAFL zu erkranken (10, 11). Eine weitere Studie hat gezeigt, dass der Hüftumfang im Vergleich zum BMI-SDS besser mit dem Grad der Steatose korreliert (12). Zudem korrelieren auch Insulinresistenz, Bluthochdruck und andere Parameter des metabolischen Syndroms mit der Schwere der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen (13).

Kinder und Jugendliche mit einer lateinamerikanischen Herkunft haben ein erhöhtes Risiko, an einer NAFL zu erkranken. Im Gegensatz dazu sind Kinder und Jugendliche mit afroamerikanischer Abstammung eher selten betroffen (11, 14, 15). Ein weiterer wichtiger Punkt bei der NAFL ist die Ernährung. Sowohl Kalorienaufnahme, wie auch die Zusammensetzung der Ernährung, sind von großer Bedeutung. In einer Studie mit 18 ProbandInnen (Durchschnittsalter 26 Jahre, SD 6,6) führte die Verdopplung der Kalorienzufuhr zu erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALAT)-Spiegeln und innerhalb von vier Wochen auch zu einer Fettleber (16).

Nachdem untersucht wurde, welche Assoziation es zwischen der NAFL und der Energiezufuhr, Zucker, Stärke, Protein, einfach bzw. mehrfach ungesättigten Fettsäuren, gesättigte Fettsäuren und Proteinen gibt, schlussfolgerte man, dass nicht die Zusammensetzung der Makronährstoffe wichtig ist, sondern vielmehr die Höhe der Energiezufuhr (17). Die erhöhte Prävalenz

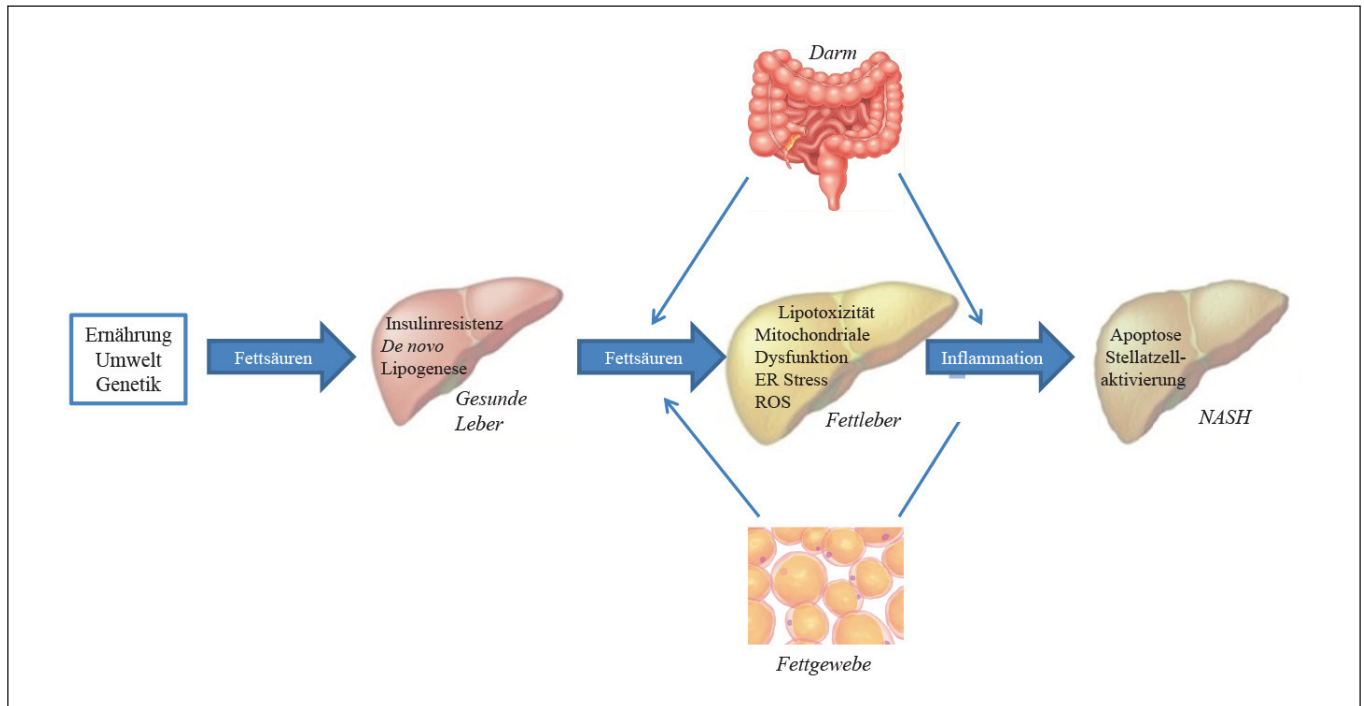


Abb. 1 Schema zur Entstehung einer NAFL. Abb.: ©NAFLD 2 [cited 2016 Dec 23]. Avail. from: www.ucl.ac.uk/immunity-transplantation/research/immune-regulation [cited 2017 Dec 23]. Avail. from: https://organe.de/ [cited 2016 Dec 13]. avail. from: www.adipositas-stiftung.org/

von NAFL im Kindes- und Jugendalter kann auch auf die westliche Ernährungsweise zurückgeführt werden (18). Ein häufig diskutierter Inhaltsstoff ist die Fruktose, welche v.a. in Süßgetränken vorkommt. Fruktose wird zu 90% in der Leber verstoffwechselt und stellt Ausgangsstoffe für die *de novo*-Lipogenese in der Leber zur Verfügung. Zudem führt es im Mausmodell zu einer veränderten Darmflora und Permeabilität (19) und schließlich zur NAFL.

In einer randomisierten Studie wurden Kinder und Jugendliche mit einer NAFL mit Placebo bzw. VSL#3 behandelt. VSL#3

ist ein Gemisch aus acht probiotischen Stämmen. Nach vier Monaten konnte gezeigt werden, dass sich bei den Kindern mit VSL#3-Therapie der Schweregrad einer NAFL verbessert hatte (Detektion durch Ultraschall) und dabei der Anstieg von Glucagon-like Peptid (GLP)-1 eine entscheidende Rolle spielen könnte (20). Im Gegensatz dazu zeigte eine Metaanalyse von sechs Beobachtungsstudien und 21 Interventionsstudien keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Konsum von Fruktose und dem erhöhten Risiko einer NAFL. Eher war ein erhöhter Fruktosekonsum mit einer erhöhten Kalorienzufuhr as-

soziiert (21). Neben den Makronährstoffen scheinen aber auch Mikronährstoffe wie Vitamine eine wichtige Rolle zu spielen. Bei 149 Schulkindern mit Steatose oder NASH wurde eine verminderte Aufnahme von Vitamin E und C festgestellt. Nach Adjustierung auf Geschlecht, Herkunft, sportliche Aktivität, BMI und Insulinresistenz wiesen Jugendliche mit einer NAFL weiterhin zu niedrige 25-OH-Vitamin-D-Spiegel auf (22).

Sportliche Aktivität ist ebenfalls ein wichtiger Prädiktor der NAFL unabhängig von Übergewicht (23). Es ist von großer Bedeutung, bereits im Kindesalter sportlich aktiv zu sein, um einer Leberverfettung im Jugendalter entgegenzuwirken (24). Nach einem 10-wöchigen Sportinterventionscamp (1h/Tag) mit reduzierter Kalorienzufuhr konnten bei Jugendlichen verringerte Transaminasen und ein geringerer Grad der Lebersteatose gemessen werden (25). Aber auch schon leichtes Aerobic verbesserte den BMI-Z-Score, LDL, ALAT und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) bei Kindern und Jugendlichen (26).

Tab. 1 Zielgruppen der NAFL-Diagnostik

Wer sollte untersucht werden?	Was sollte untersucht werden?
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche mit einem BMI >97. Perzentile • und/oder BMI über der 85. Perzentile mit metabolischen Risikofaktoren (Insulinresistenz, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankung, viszerale Adipositas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 6–12 Monate Bestimmung der ALAT (im Rahmen Basis-Diagnostik s.u.) • Bei erhöhter ALAT: Abdomen-Sonographie • Bei Alarmzeichen (Splénomegalie, Cholestase, auffällige Familien- oder Reiseanamnese, Leberhautzeichen) sofortige weiterführende Diagnostik, sonst Kontrolle im infektfreien Intervall nach 6–12 Wochen • Jede anhaltende Transaminasen-Erhöhung (>2-fach der oberen Norm) sollte weiter abgeklärt werden.

Erläuterungen zur Stufendiagnostik

*Stufendiagnostik 1:

- **Blutuntersuchung:** Blutbild, ALAT, ASAT, GGT, GLDH, Bilirubin, Quick, Albumin, Cholinesterase, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM), Transglutaminase-Antikörper, Coeruloplasmin i. S., Alpha-1-Antitrypsin mit Phänotypisierung, Gallensäuren (nüchtern), Albumin (Eiweißelektrophorese), Cholesterin, HDL, LDL, TSH, ft3/4, Virusserologie (CMV, EBV, HAV, HBV, HCV, HEV), Laktat, Ammoniak

**Stufendiagnostik 2

(falls bislang keine wegweisenden Befunde bzw. bei klinischen/anamnestischen Auffälligkeiten):

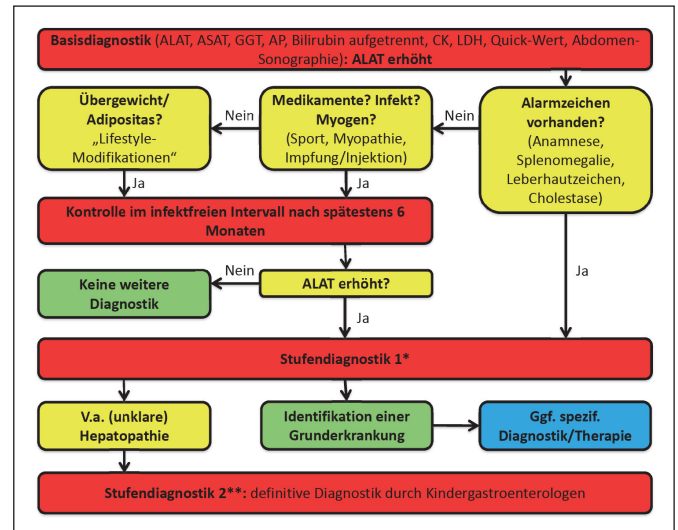
- **Blutuntersuchung:** Autoimmunhepatitis-Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA), Plasmaamino säuren, Acylcarnitin-Profil, Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Komplemente (C3, C4),
- **D-Penicillamin-Test:** Kupferausscheidung im 24h-Urin vor und nach D-Penicillamingabe
- **Urinuntersuchung:** organische Säuren (inkl. Succinylaceton)
- **Schweißtest**
- **Erweiterte Bildgebung** (z. B. MRCP; ggfs. in Einzelfällen – nach MRCP: ERCP)
- **Indikation zur Leberbiopsie** und ggf. Bestimmung des Leberkupfergehalts und elektronenmikroskopische Begutachtung (Speichererkrankungen, Störung des zellulären Aufbaus von Hepatozyten und Gallenkanälchen)

Diagnostik und Vorsorge bei NAFL

Aktuell muss man davon ausgehen, dass die kindliche NAFL unterdiagnostiziert ist. Dies ist zum einen bedingt durch eine mangelnde Kenntnis dieser Erkrankung und assoziierter Komplikationen und zum anderen werden auffällige Befunde und die Notwendigkeit weiterführender Diagnostik mitunter nicht ausreichend hinterfragt. Ziel der Diagnostik ist der Ausschluss an-

Abb. 2

Vorschlag zum gestuften Vorgehen zur Diagnose einer NAFL (adaptiert entsprechend der Leitlinie zur Fettlebererkrankung [19]). Erläuterungen zur Stufendiagnostik siehe ► Kasten)



derer chronischer Lebererkrankungen sowie ggf. eine entsprechende Therapie einzuleiten (27–29). Im Folgenden gibt dieser Artikel Empfehlungen zur notwendigen und gestuften Diagnostik.

Eine erhöhte ALAT in Kombination mit einer suspekten Ultraschalluntersuchung ist vermutlich die sensitivste Methode zur Früherkennung einer NAFL (28). Das differenzialdiagnostische Vorgehen sollte auf klinischen Befunden, Blutuntersuchungen, bildgebenden Verfahren und ggf. der histologischen Untersuchung einer Leberbiopsie, welche als Goldstandard der NAFL-Diagnostik anzusehen ist, basieren (29). Bezüglich der Fibroscan/Elastographie-Methode und Cytokeratin-18-Bestimmung im Serum gibt es momentan keine Empfehlungen zur routinemäßigen Durchführung bei Kindern und Jugendlichen.

Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2015 (30) und die aktuellen Leitlinien zur Fettlebererkrankung (28) empfehlen bei Kindern und Jugendlichen mit einem BMI über der 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild u.a. die ALAT im Serum zu bestimmen. Allerdings sollte vermutlich auch bei Patienten mit einem BMI über der 85. Perzentile mit metabolischen Risikofaktoren (Insulinresistenz, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankung, viszerale Adipositas) eine Bestimmung der Transaminasen erfolgen (► Tab. 1) (31).

Eine diagnostische Abklärung sollte bei allen Kindern und Jugendlichen mit klini-

schem Verdacht auf eine chronisch-progrediente Lebererkrankung (z.B. bei Cholestase, Leberhautzeichen oder Splenomegalie) oder spätestens bei über 6 Monaten persistierend erhöhten Serumtransaminasen erfolgen (28). Ein entsprechender Vorschlag zum gestuften Vorgehen ist in ► Abb. 2 nach der aktuellen Leitlinie zur Fettlebererkrankung (28) adaptiert dargestellt.

Wichtige Differenzialdiagnosen einer NAFL bei Kindern und Jugendlichen:

- Ernährungsprobleme (Unterernährung, parenterale Ernährung)
- Infektionen (Hepatitis B/C und evtl. E)
- hypophysäre/hypothalamische Prozesse und Interventionen
- systemische Erkrankungen (Pankreasinsuffizienz, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom)
- Stoffwechselerkrankungen (zystische Fibrose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Glykogen-Speichererkrankungen, familiäre Hyperlipoproteinämien, Abetalipoproteinämie)
- syndromale Erkrankungen (Turner-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und Lipodystrophien)

Management der NAFL im Kindes- und Jugendalter

International gibt es noch keinen Konsens für das Management der NAFL im klinischen Alltag (31, 32). Fest steht, dass es sich

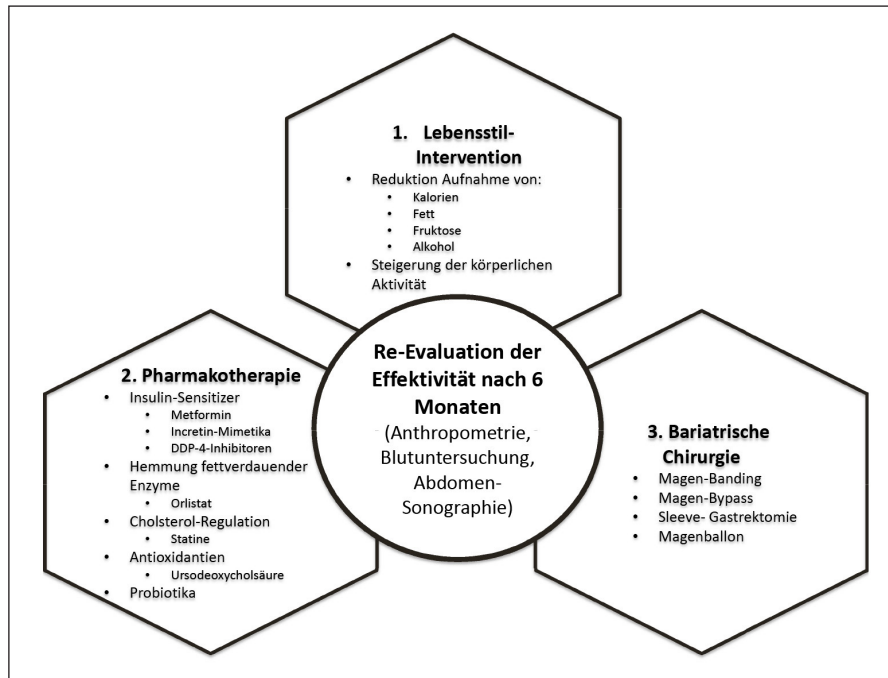


Abb. 3 Therapeutische Intervention bei NAFL (adaptiert von [32])

bei der NAFL um eine multifaktorielle, fettreichen Erkrankung handelt, bei der verschiedene metabolische Störungen ineinander übergreifen und sich gegenseitig beeinflussen. Daher muss eine ganzheitliche Therapiestrategie gewählt und für jeden Patienten in Abhängigkeit der vorhandenen Komorbiditäten individuell adaptiert werden. Dies gilt unter anderem für die spezifische Therapie des Übergewichts, der Hyperlipidämie und Insulinresistenz, des Typ-2-Diabetes und der kardiovaskulären Erkrankungen (31). Daher sollte bei klinischem Verdacht auf eine NAFL frühzeitig eine adäquate Diagnostik durchgeführt werden.

Bei der Planung einer Therapie sollte ein multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und den pädiatrischen Subspezialisierungen der Endokrinologie, Diabetologie und Gastroenterologie angestrebt werden. Eine frühzeitige Diagnose und Intervention bedeutet für die Patienten eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und eine Verringerung der Langzeitfolgen, der kardiovaskulären und

hepatischen Morbidität und Mortalität (33–35).

Der Fokus der Lebensstilintervention liegt auf der Reduktion der zentralen Adipositas und Insulinresistenz. Hierbei stehen die Optimierung der Ernährungsgewohnheiten und die Steigerung der physischen Aktivität im Mittelpunkt (36). Das Ziel der Gewichtsreduktion sollte gemäß der aktuellen Leitlinie der AGA in einem multidisziplinären Setting erfolgen (30). Die diätetische Schulung basiert auf einer Reduktion der aufgenommen Kalorien-, Fett-, Fruktose- und Alkoholmenge.

Neben der Modifikation des Lebensstils und der Behandlung etwaiger assoziierter Komorbiditäten gibt es in Deutschland aufgrund fehlender Studien keine generelle Empfehlung für eine allgemeine medikamentöse Therapie der NAFL (28). In kleineren Fallserien konnte für Vitamin E und Docosahexansäure (DHA) ein positiver Effekt auf die entzündlichen Veränderungen bei NASH, aber keine antifibrotische Wirkung gezeigt werden. Entsprechend möglicher Komorbiditäten sind weitere indivi-

Fazit

Die NAFL ist eine Erkrankung der Leber, welche schwerwiegende Folgen entwickeln kann. Die Pathogenese der NAFL ist vielfältig, wobei eine der wichtigsten Ursachen das Übergewicht darstellt. Die NAFL bei Kindern und Jugendlichen ist nach wie vor unterdiagnostiziert, da an diese Diagnose noch zu selten gedacht wird. Eine erhöhte ALAT in Kombination mit einer auffälligen Ultraschalluntersuchung ist vermutlich die sensitivste Methode zum frühen Erkennen einer NAFL. Das differenzialdiagnostische Vorgehen sollte sich stützen auf klinische Befunde, Blutuntersuchungen, bildgebende Verfahren und gegebenenfalls auf die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie, die den Goldstandard der NAFL-Diagnostik darstellt. Eine frühzeitige Diagnose und Intervention bedeutet für die Patienten eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und eine Verringerung der Langzeitfolgen, der kardiovaskulären und hepatischen Morbidität und Mortalität.

duell zu diskutierende pharmakotherapeutische Ansätze: Insulin-Sensitizer (Metformin, Incretin-Mimetika, DDP-4-Inhibitoren), Cholesterol-Regulation (Statine), Hemmung fettverdauender Enzyme (Orlistat), Antioxidantien (Ursodeoxycholsäure) und Probiotika. In Ausnahmefällen kann eine bariatrische Intervention gerechtfertigt sein, wie z.B. Magen-Bypass, Magen-Banding, Magen-Ballon, Sleeve-Gastrektomie (► Abb. 3) (4, 28, 31).

Die Effizienz jeglicher Intervention sollte spätestens nach sechs Monaten evaluiert werden (unter anderem durch Anthropometrie, Blutuntersuchung und Abdomen-Sonographie) und falls ineffizient weitere therapeutischen Möglichkeiten (inklusive Pharmakotherapie und bariatrische Intervention) in Betracht gezogen werden (31, 32, 35, 37–39).

Die **Literatur** zu diesem Beitrag finden Sie online unter www.adipositas-journal.de

Literatur

- Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 2016; Aug 1 [cited 2016 Nov 24]; Avail. from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480843>
- Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med (Baltim)* 1993; 22(2): 167–177.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62(1): S47–S64.
- Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015 Feb [cited 2016 Oct 25]; 169(2): 170–176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25506780>
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65(8): 1038–1048.
- George J, Liddle C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Potential for Nuclear Receptors as Therapeutic Targets. *Mol Pharm* 2008; 5(1): 49–59.
- Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005; 42(6): 928–940.
- Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(9): 581–597.
- Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015; 48(13–14): 923–930.
- Félix DR, Costenaro F, Gottschall CBA, Coral GP. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children – effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatr* 2016; 16(1): 187.
- Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2015; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
- Manco M, Bedogni G, Marcellini M, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008; 57(9): 1283–1287.
- Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes* 2008; 32(2): 381–387.
- Deboer MD, Wiener RC, Barnes BH, Gurka MJ. Ethnic differences in the link between insulin resistance and elevated ALT. *Pediatrics* 2013; 132(3): e718–e726.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(5): e561–e565.
- Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008; 57(5): 649–654.
- Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Macdonald-Wallis C, Callaway MP, Sattar N, et al. Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Nutr* 2015; 145(5): 983–989.
- Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P, et al. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 778–785.
- Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, et al. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 2009; 50(4): 1094–1104.
- Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(11): 1276–1285.
- Chang W-C, Jia H, Aw W, Saito K, Hasegawa S, Kato H. Beneficial effects of soluble dietary Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) in the prevention of the onset of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in high-fructose diet-fed rats. *Br J Nutr* 2014; 112(5): 709–717.
- Vos MB, Colvin R, Belt P, et al. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 90–96.
- Martins C, Aires L, Júnior IF, et al. Physical Activity is Related to Fatty Liver Marker in Obese Youth, Independently of Central Obesity or Cardiorespiratory Fitness. *J Sports Sci Med* 2015; 14(1): 103–109.
- Anderson EL, Fraser A, Howe LD, et al. Physical Activity Is Prospectively Associated With Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(1): 110–117.
- Grønbaek H, Lange A, Birkebæk NH, et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2): 223–228.
- Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes* 2012; 61(11): 2787–2795.
- P. Molleston J, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2460–2462.
- Roeb E, Steffen H, Bantel H, et al. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015; 53(7): 668–723.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(5): 700–713.
- Wabitsch M, Moß A. Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Federführend für die AGA 2013.
- Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): 947.
- Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 13–24.
- Holterman A, Gurria J, Tanpure S, DiSomma N. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery in adolescents. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23(1): 49–57.
- Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012; 28(7–8): 722–726.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1): 79–104.
- Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; 44(2): 458–465.
- DeVore S, Kohli R, Lake K, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(1): 119–123.
- Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48(1): 119–128.
- Navarro-Jarabo JM, Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, et al. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(9): 1532–1538.