FACHINFORMATION

# Mariendistel

## Regeneration und Schutz der Leber

Fachinformation für Ärzte und Apotheker

# Fettleber – die unterschätzte Volkskrankheit

Lebererkrankungen stellen eines der größten globalen Gesundheitsprobleme dar und gehören zu den häufigsten Todesursachen. Die Prävalenz ist steigend. Einer der wichtigsten Faktoren für das gehäufte Auftreten von Lebererkrankungen liegt in der heutigen Lebensweise. Ungünstige Ernährungsgewohnheiten können die Leberzellen durch zu viel Zucker und Fett überlasten.
Hinzu kommt oft der schädigende Effekt von Alkohol, aber auch die dauerhafte Einnahme bestimmter Medikamente kann sich negativ auswirken.

Die häufigste Folge der fortwährenden Leberschädigung ist die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD). Diese typische Wohlstandskrankheit betrifft etwa ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung.[1] Bei älteren Personen steigt die Prävalenz noch: In einer Studie an asymptomatischen Personen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren wurde bei rund 50 % eine NAFLD diagnostiziert. Diese „stille Epidemie“ wird zukünftig noch weiter um sich greifen.[2]

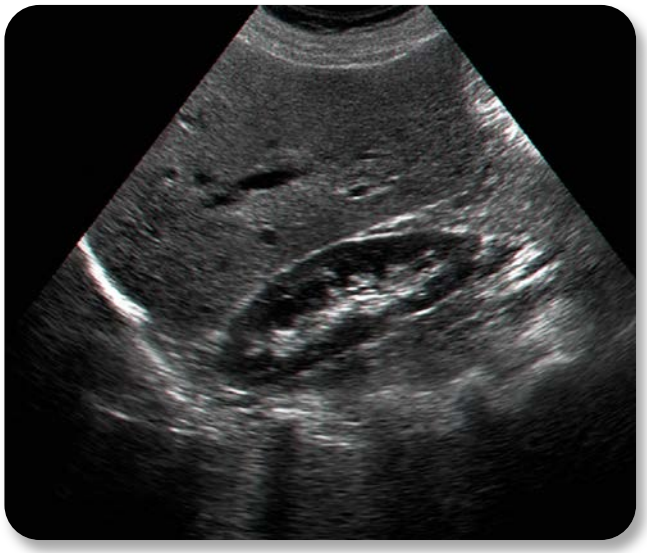


Abb.1: Eine Fettleber wird oft sonographisch diagnostiziert. (Leber links im Bild, Niere rechts)

## Ursachen & Risikofaktoren

- **Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)**
  - Fehlernährung (Glucose, Fructose, Fette)
  - Diabetes mellitus
  - Hyperlipidämie
- **Alkoholische Fettleber (AFLD)**
  - Chronischer Alkohol-Missbrauch

## Symptome der Fettleber

Die Fettleber ist zu Beginn symptomlos, bei fortgeschrittenem Verlauf können unspezifische Beschwerden auftreten. Meist ist durch die Vergrößerung der Leber ein leichtes Druck- oder Völlegefühl im rechten Oberbauch zu spüren. Wenn es zusätzlich zu Entzündungen kommt, können auch Fieber, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie eine Gelbfärbung der Haut (Ikterus) auftreten. Besonders das Liegen auf der rechten Körperhälfte kann dann schmerzhaft sein, hinzu kommen auch Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Blähungen und Durchfälle.[1]

## Laborwerte bei Leberzellschädigung

Werden die Leberzellen im Rahmen einer Fettlebererkrankung oder anderer Lebererkrankungen geschädigt, setzen sie spezifische Enzyme frei, die im Blut nachgewiesen werden können und anhand derer eine Aussage über den Schweregrad der Schädigung getroffen werden kann. Jedoch müssen hier immer mehrere Parameter gemeinsam interpretiert werden, die Interpretation einzelner Parameter kann irreführend sein.

Abb. 2: Leberenzyme im Blut geben wichtige Hinweise.

### Laborparameter zur Leberdiagnostik

| Enzym | | Physiologische Funktion | Ursachen einer Erhöhung (Auswahl) | Normwerte |
|---|---|---|---|---|
| Transaminase | Alanin-Aminotransaminase (ALT, GPT) | • Aminosäurestoffwechsel<br>• Leberzellspezifisch | • Leberzellschädigung | Bis 35 U/l (w)<br>Bis 50 U/l (m) |
| | Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) | • Aminosäurestoffwechsel<br>• Nicht spezifisch: In Leber, Herz, Muskel, Erythrozyten | • Leberzellschädigung<br>• Muskelschädigung<br>• Myokardinfarkt | Bis 35 U/l (w)<br>Bis 50 U/l (m) |
| Glutamatdehydrogenase (GLDH) | | • Aminosäurestoffwechsel<br>• Leberspezifisch | • Schwere Hepatitis<br>• Vergiftung<br>• Leberkrebs | Bis 5 U/l (w)<br>Bis 7 U/l (m) |
| Gamma-Glutamyltransferase (GGT) | | • Glutathionstoffwechsel<br>• Aminosäuretransport<br>• Ubiquitär | • Cholestase<br>• Alkoholabusus | Bis 40 U/l (w)<br>Bis 60 U/l (m) |
| Alkalische Phosphatase | | • Dephosphorylierung<br>• In vielen Geweben | • Cholestase<br>• Schwangerschaft | Bis 105 U/l (w)<br>Bis 130 U/l (m) |

Tabelle 1: Referenzwerte verschiedener Leberenzyme.

Um sich ein Bild über die Art der Leberzellschädigung zu machen, werden weitere Laborwerte wie Nüchternglucosewert, HbA1c, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin bestimmt. Außerdem werden BMI, Bauchumfang und Blutdruck gemessen. Auch bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT, sowie unter Umständen eine Gewebeprobe geben wichtige diagnostische Hinweise.

**Fazit:** Die Fettlebererkrankung ist häufig und vor allem durch Ernährungsgewohnheiten verursacht (Zucker, Fette, Alkohol). Sie kann zu Beginn symptomlos sein.
Eine Diagnose erfolgt durch Ultraschall-Untersuchung, Leberenzymwerte und andere Blutparameter.

# Die Entstehung der Fettleber und ihre Folgen

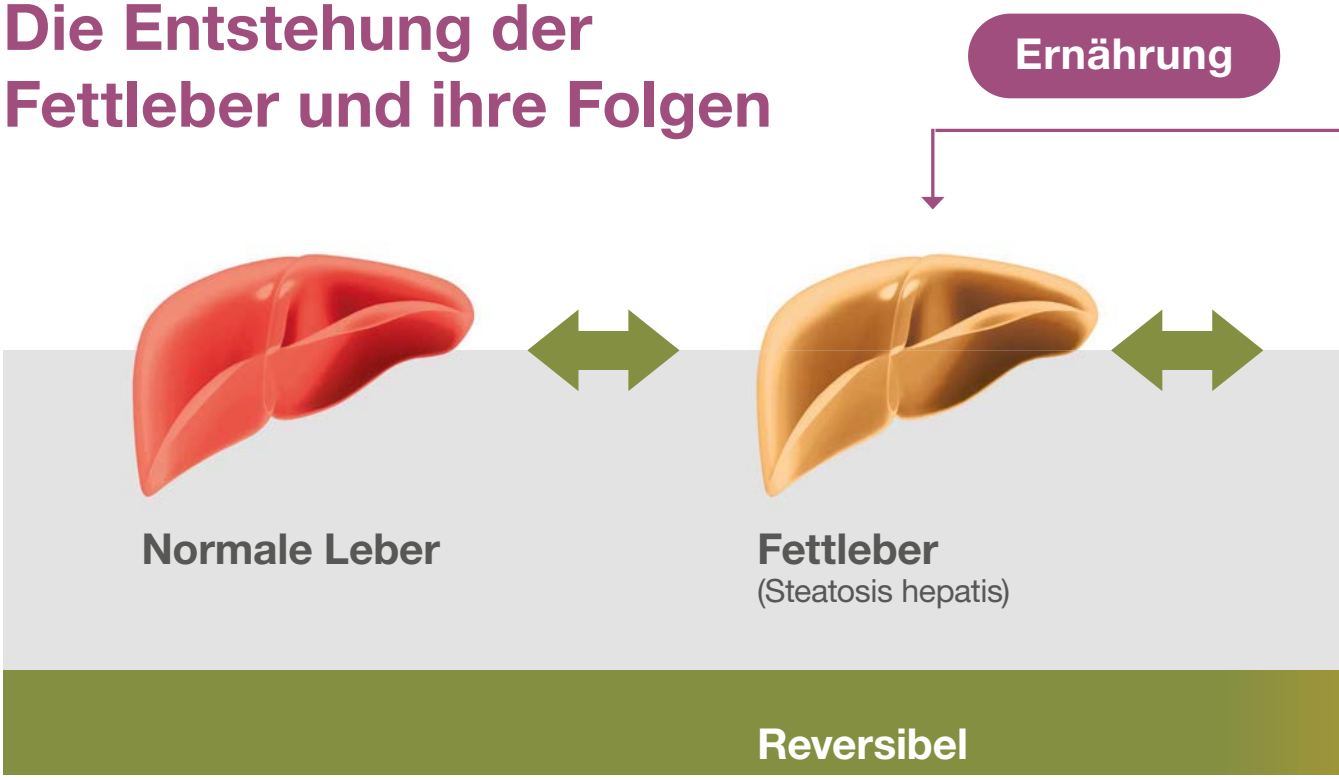



Abb.3: Mögliche Krankheitsentwicklung bei Fettleber.

## Phase 1: Leberzellverfettung

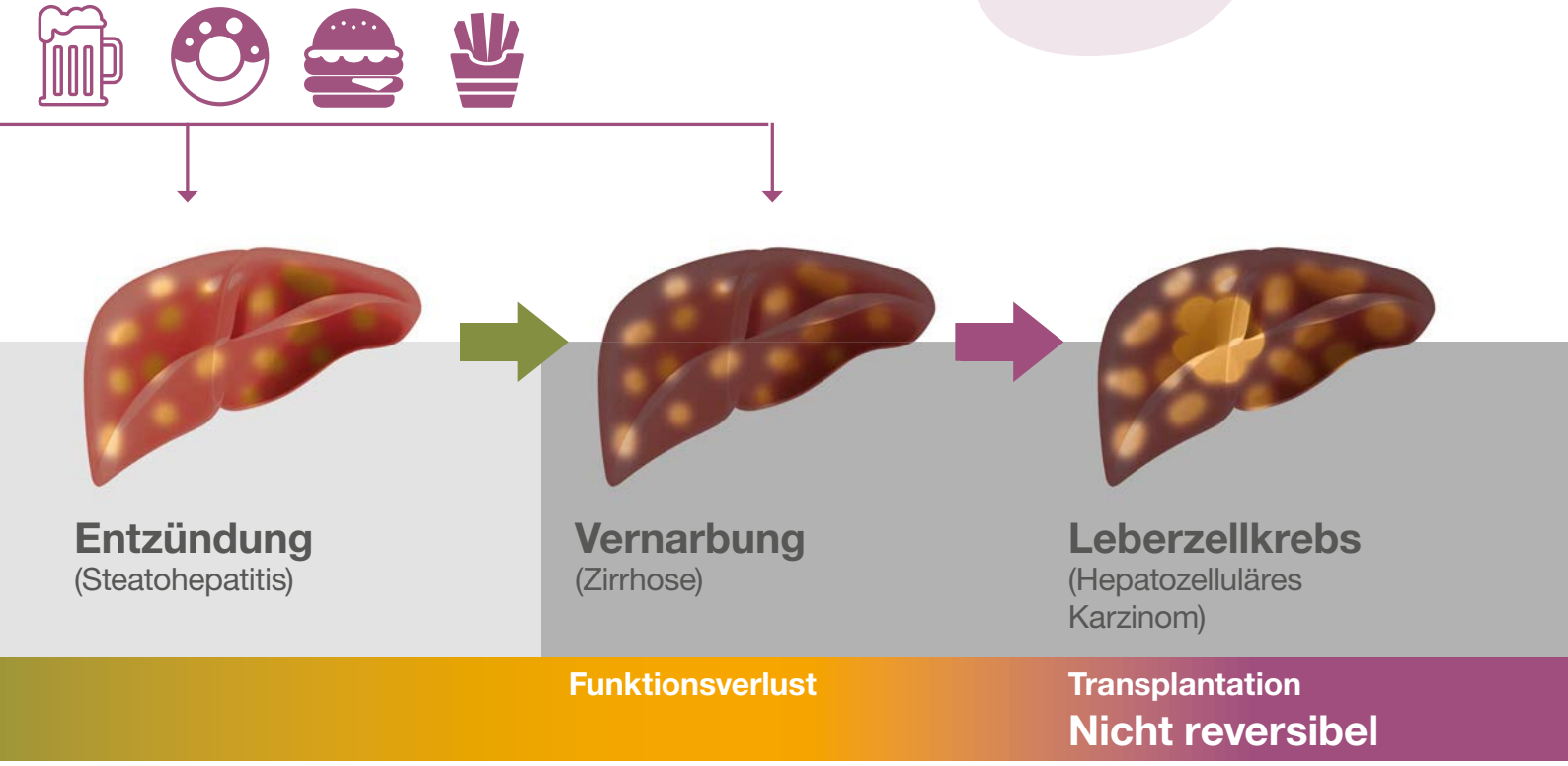
Es ist eine der Stoffwechselaufgaben der Leber, Fette zu bearbeiten und zu speichern. Doch bei dauerhafter Fehlernährung kommt es zu einer **überschießenden Speicherung der Fette in den Leberzellen**. Dies geschieht, wenn die Menge an aufgenommenen Zuckern und Fetten die metabolischen Kapazitäten der Zellen übersteigt (nicht-alkoholische Fettleber).

**Wichtig zu wissen:** Auch **Fructose** kann zur Leberverfettung beitragen.[3] Denn die Fructose wird im Gegensatz zu Glucose, die als rasch verfügbares Glykogen gespeichert wird, dauerhaft als Fett in der Leber eingelagert. Daher ist vor allem der übermäßige Konsum von Fruchtshakes, Smoothies und Fertignahrung nicht empfehlenswert.

Die Arbeit der Leberzellen kann aber auch durch eine **Überlastung des Entgiftungssystems** gestört werden, etwa durch **Medikamente**, aber vorrangig durch **chronischen Alkoholkonsum** (alkoholische Fettleber).

Häufig kommen auch **Mischformen** aus toxischen Einflüssen und metabolischen Problemen vor, etwa wenn zusätzlich Übergewicht oder eine Stoffwechselstörung vorliegt (z. B. Diabetes mellitus).

In weiterer Folge können die durch Verfettung belasteten Leberzellen immer schlechter ihrer Aufgabe nachkommen, was zu weiterer Verfettung führt. Es kommt zu einer moderaten Erhöhung der Leberenzymwerte im Blut (zunächst vor allem GGT).




## Phase 2: Entzündungsreaktion

Die nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung führt etwa bei jedem vierten, die alkoholbedingte Form sogar bei fast jedem dritten Betroffenen zu einer Leberentzündung (Hepatitis). Auch sie kann klinisch unbemerkt bleiben, in schweren Fällen können aber auch Schmerzen auftreten. Meist kommt es in dieser Phase zu einer Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST).

## Phase 3: Leberzirrhose

Hält die Entzündung länger an, werden die zellulären Strukturen immer weiter geschädigt. Die an sich hohe Regenerationskraft der Leberzellen reicht nicht aus, um die Schäden zu beheben. Die Hepatozyten sterben ab und werden durch funktionsloses Bindegewebe ersetzt. Dieser Zustand der Fibrose ist irreversibel und potenziell lebensbedrohlich.

## Phase 4: Leberkrebs

Eine weitere Komplikation, die sowohl bei der alkoholischen als auch der nicht-alkoholischen Fettleber auftreten kann, ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Es entsteht durch die anhaltenden entzündlichen Prozesse, die schließlich zu einer bösartigen Entartung der Leberzellen führen. Ohne Operation (bzw. Lebertransplantation) oder anderer Therapien liegt die Überlebenszeit bei wenigen Monaten.

## Therapie der Fettleber

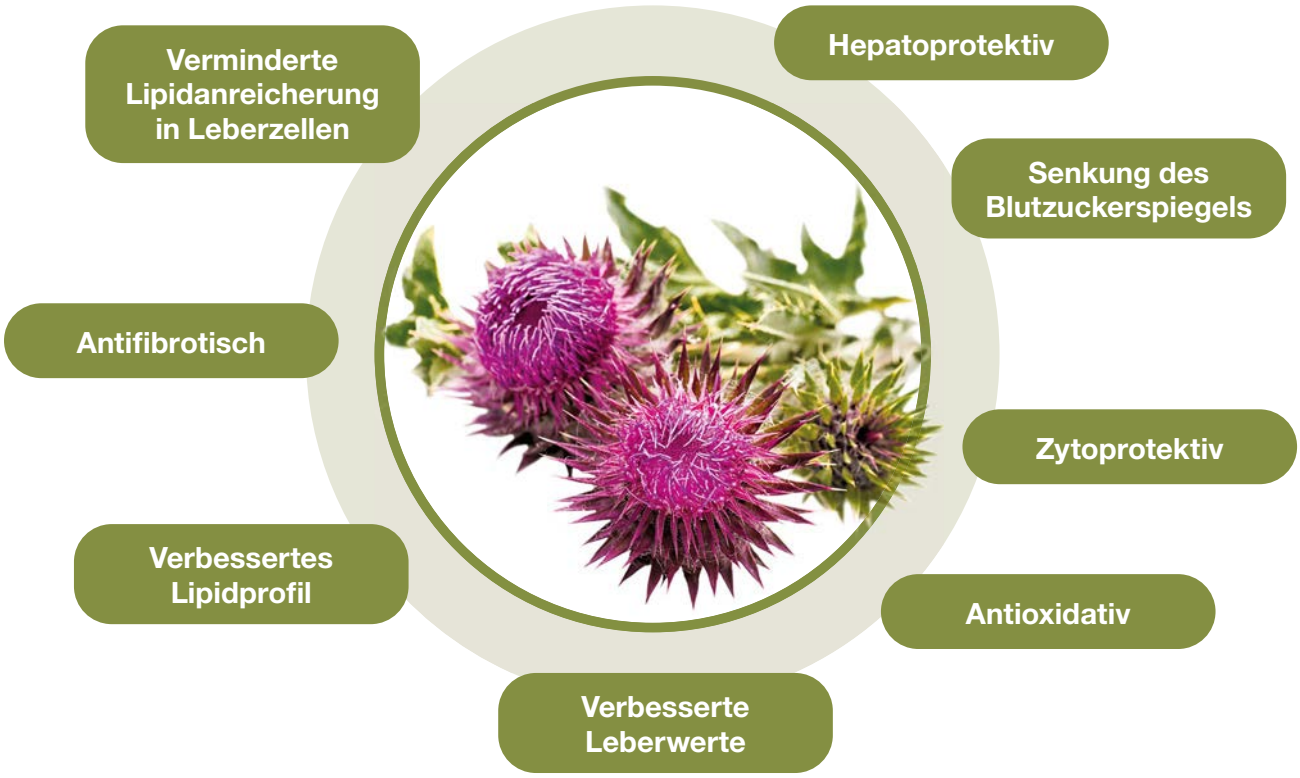
**Um einer pathologischen Entwicklung rechtzeitig entgegenzutreten, bevor die Schäden irreversibel sind, müssen möglichst früh Maßnahmen ergriffen werden:**

- Lebensstilmodifikation mit Umstellung der Ernährung
- Verzicht auf Noxen wie Alkohol
- Bewegungsprogramm
- Gewichtsreduktion
- Optimierung von Blutzucker und Lipiden
- Einsatz pflanzlicher Mittel zur Leberstärkung, vor allem **Extrakte der Mariendistel**

# Mariendistel
## (Wirkstoffgemisch Silymarin)

Als wissenschaftlich belegtes Phytotherapeutikum kann die Mariendistel (*Silybum marianum*) zur Unterstützung der Leberfunktion angewendet werden.

Aus den Schalen der Früchte der Mariendistel lässt sich ein Wirkstoffkomplex mit dem Namen Silymarin extrahieren. Silymarin besteht hauptsächlich aus den Flavolignanen Silybinin, Isosilybinin, Silychristin und Silydianin. Dabei sind Silybinin und Isosilybinin mit einem Gehalt von 50-70 % für die Hauptwirkung verantwortlich.[4]




## Wirkmechanismen von Silymarin oder seinen Komponenten:

- **Hepatoprotektive Wirkungen** [5]
  - Modifizierung der Zellmembran der Leberzellen und dadurch verminderte Toxin-Infiltrierung [5]
  - Wiederherstellung verminderter $NAD^+$-Spiegel [6]
- **Verminderung der Lipidanreicherung in der Leber** [7]
- **Senkung des Plasmaglukose-Spiegels** [8]
  - Verringerung der Insulinresistenz und Regeneration der β-Zellen der Bauchspeicheldrüse [8]
- **Antifibrotisch bei beginnender Leberzellfibrose** [9]
- **Verbesserung des Lipidprofils, der Leberwerte und der Hyperlipidämie** [10]
  - Verringerung der Lebersteatose [10]
- **Antioxidative Wirkung und verbesserte Leberfunktion** [10]
  - Verminderung des oxidativen Stresses und der ROS-Bildung [10]
  - Zytoprotektive Wirkungen [10]

# Klinische Studien

## Metaanalyse belegt Wirkung bei nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD)

Eine Metaanalyse untersuchte den Einfluss von Silymarin, dem Wirkstoffgemisch der Mariendistel, auf die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD). Insgesamt waren 622 Personen aus acht klinischen Studien eingeschlossen.

Es zeigte sich, dass Silymarin bei Patienten mit NAFLD im Gegensatz zu Placebo die Leber unterstützt und zu einer Senkung der Transaminasewerte führt.

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) nahm durchschnittlich um 7,11 IU/l ab, die Alanin-Aminotransferase (ALT) um 14,86 IU/L. Beim Body-Mass-Index (BMI) kam es zu keiner Veränderung. Die Verbesserung der Leberwerte war demnach unabhängig von einer Gewichtsreduktion.[11]

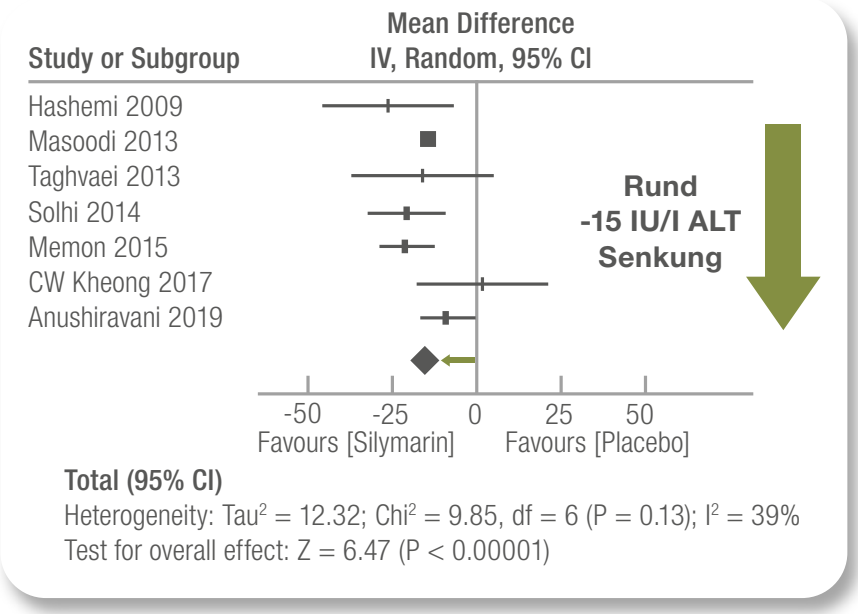



Abb.4: Überlegenheit von Silymarin in allen Studien gegenüber Placebo. Minderung von ALT um durchschnittlich –15 IU/l.[11]

## Studien zeigen Nutzen bei alkoholtoxischem Einfluss auf die Leber (AFLD)

In einer Metaanalyse, die 19 hochwertige Studien einschloss, wurde die Wirksamkeit von Silymarin als unterstützende Maßnahme bei alkoholbedingten Lebererkrankungen bestätigt. Bei den Probanden nahm die Transaminase AST im Vergleich zu Placebo moderat ab. Auch kam es zu einer gesenkten Mortalität bei Leberzirrhose: 20,5 % Mortalität unter Placebo gegenüber 16,1 % unter Silymarin. Noch stärker konnte die allgemeine leberbezogene Mortalität gesenkt werden, und zwar auf 17,3 % unter Placebo gegenüber 10,0 % unter Silymarin.[12]

**Fazit:** Die Supplementierung mit Silymarin ist unabhängig von einer Gewichtsreduktion wirksam bei der Senkung der Transaminasewerte von PatientInnen mit NAFLD.[11]
Auch bei alkoholtoxischem Geschehen (AFLD) zeigte sich ein positiver Effekt.[12]

# Klinische Studien

## Vergleich mit anderen Lebertherapeutika

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 150 Patienten mit NAFLD-Diagnose in fünf Gruppen eingeteilt. Alle Gruppen mussten ein strenges Kaloriendefizit von -500 kcal/Tag einhalten. Gruppe A erhielt zusätzlich ein Placebo, Gruppe B nahm Vitamin E 400 IU/Tag, Gruppe C wurde mit Pioglitazon 15 mg/Tag behandelt, Gruppe D erhielt 500 mg/Tag Metformin und Gruppe E nahm Silymarin 140 mg/Tag (standardisierter Extrakt) ein.

Nach 3 Monaten kam es in allen Gruppen zu einer Verminderung von Taillenumfang und BMI, aber nur in den vier Verum-Gruppen kam es auch zu einer Verbesserung der Leberenzyme. Unter Mariendistel kam es zu einer Reduktion von ALT und AST, die vergleichbar mit den drei anderen Arzneimitteln war. Außerdem kam es zu einer signifikanten Senkung des LDL-Cholesterins und Nüchternblutzuckers.[13]

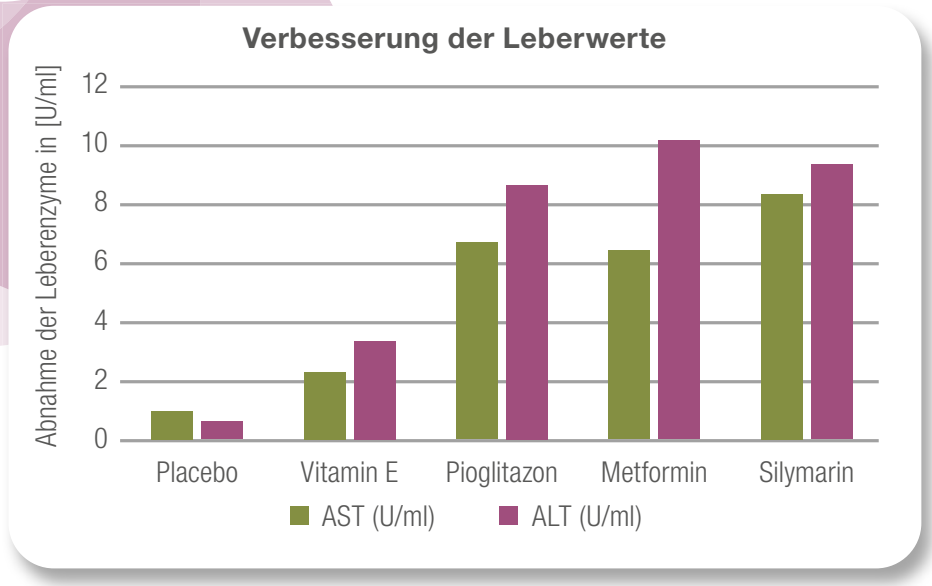



Abb. 4: Vergleichbare Verbesserung der Transaminase-Werte unter Silymarin wie unter medikamentöser Therapie (ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase).[13]

**Fazit:** Silymarin ist vergleichbar effektiv wie gängige synthetische Arzneimittel.[13]

## Normalisierung von durch Medikamenteneinnahme verschlechterter Leberwerte

Besonders ältere Menschen müssen täglich oft mehrere Präparate als Dauermedikation einnehmen, was zu erhöhten Leberwerten führen kann. Zu den potenziell leberbelastenden Arzneimitteln gehören Analgetika, Antidepressiva und Glukokortikoide. Hier kann die zusätzliche Einnahme von Mariendistel-Extrakt sinnvoll sein.

In einer offenen, prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie erhielten 190 Patienten, die potenziell leberschädigende Medikamente einnahmen und erhöhte Transaminasewerte hatten, zusätzlich dreimal täglich Silymarin (auf 140 mg standardisierter Extrakt). Alkoholabusus galt als Ausschlusskriterium.

Bereits nach zwei Monaten kam es zu einer deutlichen Verbesserung der leberbedingten Symptome und der Lebensqualität. Nach vier Monaten konnte bei allen Leberparametern eine signifikante Senkung der Werte erzielt werden ($p < 0{,}001$).[14]

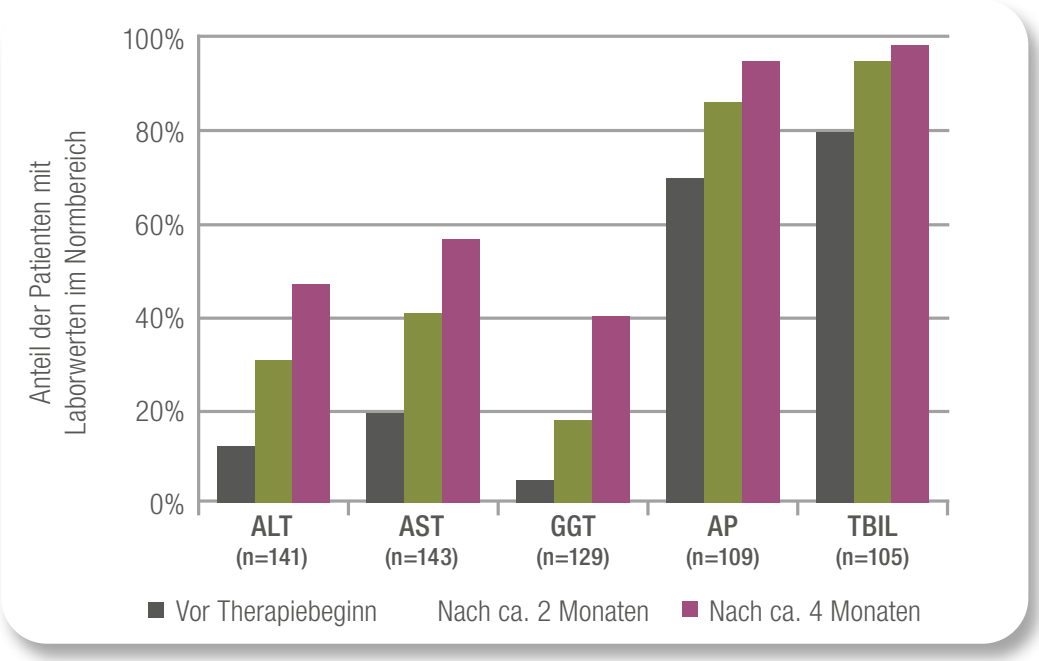



Abb.5: Zunehmende Normalisierung der durch leberschädigende Medikamente verschlechterten Laborwerte unter Silymarin. (ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase, TBIL: Gesamtbilirubin. Alle $p < 0{,}001$ (Baseline vs Monat 4)[14]

**Fazit:** Silymarin kann innerhalb weniger Monate die durch Dauermedikation verursachte Leberwerterhöhung verbessern.[14]

## Wirkung auf Lipidprofil

In einer randomisierten, dreifach verblindeten, placebokontrollierten klinischen Studie wurden die Auswirkungen einer Supplementierung mit Silymarin auf Glykämie-Indizes und das Serum-Lipidprofil von 40 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) untersucht. Die Teilnehmer waren zwischen 25 und 50 Jahren alt und unter stabiler Medikation. Sie erhielten entweder 45 Tage lang dreimal täglich Silymarin (Extrakt auf 140 mg standardisiert) oder Placebo.

Die Supplementation mit Silymarin führte zu einer signifikanten Senkung des Nüchternblutzuckers, des Seruminsulins, der Insulinresistenz (HOMA-IR), der Serumtriglyceride und des HDL-LDL-Verhältnisses im Vergleich zu Placebo. Der HDL-Spiegel stieg signifkant um 6,9 %, die Insulinsensitivität signifikant um 5,6 % in der Silymarin-Gruppe ($p < 0{,}05$). Während das Gesamtcholesterin um 7,9 % ($p = 0{,}001$) und die LDL-Konzentration signifikant um 7,2 % ($p = 0{,}02$) abnahmen.[15]

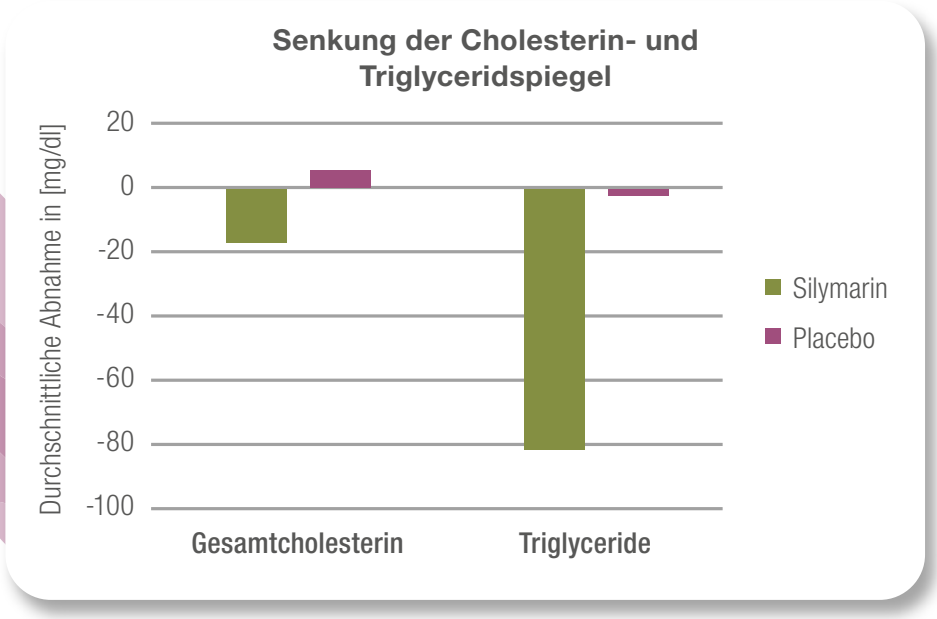



Abb.6: Signifikante Senkung des Gesamtcholsterins und des Triglyceridspiegels unter Silymarin im Gegensatz zu Placbo nach 45 Tagen.[15]

**Fazit:** Die Einnahme von Silymarin kann die Glykämie-Indizes und die Lipidprofile von T2DM-Patienten verbessern.[15]

**Referenzen**

1. Univ.-Prof. Dr. med. Elke Roeb, PD Dr. Petra Lynen Jansen. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen: AWMF Register Nr. 021-025 Version Januar 2015 Erstauflage. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-025l_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2020-02-abgelaufen.pdf. Updated May 17, 2015.
2. Niederseer D et al. Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Independently Associated with Cardiovascular Risk in a Large Austrian Screening Cohort. J Clin Med 2020; 9 (4).
3. Jegatheesan P, Bandt J-P de. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. Nutrients 2017; 9 (3).
4. Blaschek W, Wichtl M, Bauer R, et al., eds. Wichtl - Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis. 6th edn. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2016.
5. Vargas-Mendoza N et al. Hepatoprotective effect of silymarin. World J Hepatol 2014; 6 (3): 144–9.
6. Salomone F et al. Silibinin Restores $NAD^+$ Levels and Induces the SIRT1/AMPK Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver. Nutrients 2017; 9 (10): 1086.
7. Kheiripour N et al. Silymarin prevents lipid accumulation in the liver of rats with type 2 diabetes via sirtuin1 and SREBP-1c. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology 2018; 29 (3): 301–8.
8. Amniattalab A et al. Silymarin: A Novel Natural Agent to Restore Defective Pancreatic β Cells in Streptozotocin (STZ)-induced Diabetic Rats. Iran J Pharm Res 2016; 15 (3): 493–500.
9. Clichici S et al. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in $CCl_4$-treated rats. J Med Food 2015; 18 (3): 290–8.
10. Salomone F et al. Silibinin modulates lipid homeostasis and inhibits nuclear factor kappa B activation in experimental nonalcoholic steatohepatitis. Transl Res 2012; 159 (6): 477–86.
11. Kalopitas G et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Nutrition 2021; 83: 111092.
12. Saller R et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch Komplementmed 2008; 15 (1): 9–20.
13. Anushiravani A et al. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. European journal of gastroenterology & hepatology 2019; 31 (5): 613–7.
14. Gillessen A et al. Einfluss von Silymarin auf Lebergesundheit und Lebensqualität. MMW - Fortschritte der Medizin 2014; 156 Suppl 4 (S21): 120–6.
15. Ebrahimpour-Koujan S et al. Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplement: A Triple-blinded randomized controlled clinical trial. Phytomedicine 2018; 44: 39–44.

# Auf einen Blick

## Pflanzenprofil

*Silybum marianum*, Korbblütler (Asteraceae)

**Droge:**

- getrocknete, reife, vom Pappus befreite Früchte (Silybi mariani fructus)

**Inhaltsstoffe:**

- Wirkstoffgemisch **Silymarin** (laut Ph. Eur. mind. 1,5 % in der Droge)
- Flavonoide
- Fettes Öl (Linolsäure, Ölsäure, Palmitinsäure)
- Phytosterole

## Wirkungen von Mariendistel-Extrakt

- Verbessert die Leberfunktion
- Normalisiert die Leberwerte
- Vermindert die Aufnahme leberschädigender Stoffe

## Vorteile

- Sehr gute Verträglichkeit
- Zur Langzeitanwendung geeignet
- Keine bekannten Wechselwirkungen

## Anwendungsgebiete

- Bei erhöhten Leberwerten
- Zur Entgiftung der Leber (Detox)
- Zur Regeneration nach Leberbelastung
- Unterstützend bei chronischen Leberbeschwerden wie Fettleber
- Begleitend bei medikamentösen Dauertherapien

**HOTLINE**
**für wissenschaftliche Anfragen:**
**0800 44 30 54** (Mo-Do, 9-17 Uhr)

Kostenlos in ganz Österreich

Medieninhaber:
APOMEDICA Pharmazeutische Produkte GmbH
Roseggerkai 3, 8010 Graz, Austria
www.apomedica.com

297,12/1 Stand der Information: Dezember 2021