Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. T. Seufferlein

Stellenwert der Akute-Phase-Proteine, C-reaktives Protein, Albumin, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin und Coeruloplasmin in der Diagnostik der Steatosis hepatis. Eine Untersuchung an 2445 Probanden einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Andrea Kern

geboren in Neuss

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Koenig

Tag der Promotion: 11.07.2014

meinem Mann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II
1. Einleitung 1
1.1 Definition 2
1.2 Pathogenese (Risikofaktoren und strukturelle Organveränderungen) 4
1.3 Die nicht-alkoholische Steatosis hepatis in der Gesellschaft 7
1.4 Diagnostik 9
1.5 Studienlage 14
1.6 Ziele der EMIL-Studie 19
2. Material und Methoden 20
2.1 Studienhintergrund 20
2.2 Rekrutierung der Studienpopulation 21
2.3 Studienablauf, Studienkollektiv und Erhebungen 21
2.4 Untersuchte Laborparameter 30
2.5 Statistische Auswertung 34
3. Ergebnisse 35
3.1 Deskriptive Auswertung 35
3.2 Bivariate Auswertung 41
3.3 Multivariate Auswertung 44
3.4 Laborparameter bei einer NAFLD 51
4. Diskussion 54
4.1 Prävalenz 54
4.2 Leberparameter 56
4.3 Akute-Phase-Proteine 61
5. Zusammenfassung 67
6. Literaturverzeichnis 69
7. Abbildungsverzeichnis 84
8. Tabellenverzeichnis 85
Danksagung 86
Lebenslauf 87

Abkürzungsverzeichnis

AFLD	Alcoholic fatty liver disease
ALD	Alcoholic liver disease
ALT	Alanin-Aminotranferase
Anti-HBc	Antibody to hepatitis B core
Anti-HBs	Antibody to hepatitis B surface
Anti-TPO	Anti-thyroid peroxidase antibodies
AP	Alkalische Phosphatase
ApoB	Apolipoprotein B
ASH	Alcoholic steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
CDT	Carbohydrate-Deficient-Transferrin
cm	Centimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular disease
d	Tag
dl	Deziliter
ECLIA	ElektroChemiLumineszenz Immunoassay
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EMIL	Echinococcus multilocularis in Leutkirch
FT3	Free Triiodthyronin
FT4	Free Thyroxin

Fe	Ferrum
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHD	Growth Hormone Deficiency
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDL	High-density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
IDF-Klassifikation	International Diabetes Foundation-Klassifikation
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
m	Meter
m²	Quadratmeter
ml	Milliliter
MCV	Mean corpuscular volume
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassays
mg	Milligramm
µg	Microgramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol

MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTTP	Microsomales Triglycerid-Transferprotein
MW	Mittelwert
NAFL	Nonalcoholic fatty liver
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis
NCEP-ATP-III	National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults
nm	Nanometer
OR	Odds Ratio
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PBC	Primary biliary cirrhosis
PSC	Primary sclerosing cholangitis
RBM	Rotation per minute
Ref.	Referenz
SD	Standard deviation
SH	Steatosis Hepatis
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TPE	Totale Parenterale Ernährung
TSH	Thyroid-stimulating hormone
U	Unit
U/l	Units pro Liter
usCRP	Ultrasensitives C-reaktives Protein

WHO	World Health Organization
WHR/ WHratio	Waist-to-hip-ratio

1. Einleitung

Die NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) ist eine Erkrankung, die in der heutigen Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnt, da ihre Prävalenz und Inzidenz in der westlichen Bevölkerung zunehmen und ihre Ursachen multifaktoriellen Ursprungs sind, bei welchen das metabolische Syndrom eine zentrale Stellung einnimmt.

Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis von Ludwig et al. im Jahre 1980. Ludwig et al. wiesen bei 20 Patienten diese bis dahin unbekannte Erkrankung nach, welche histologisch einer alkoholischen Hepatitis ähnelte und zur Zirrhose fortschreiten konnte. Deren Pathogenese war den Autoren nicht bekannt, jedoch wurden bei den meisten Patienten zusätzlich entweder Übergewicht oder damit einhergehende Erkrankungen diagnostiziert [52].

Der damals vorgelegene Begleitbefund der Adipositas wurde zu einem der Forschungsschwerpunkte nachfolgender Studien, wodurch eine enge Assoziation des metabolischen Syndroms mit der NAFLD herausgestellt werden konnte. Dieser Zusammenhang wird teilweise besonders hervorgehoben indem behauptet wird, dass die NAFLD als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms anzusehen sei [7,12,28,42,90,95].

In den hoch industrialisierten Ländern nimmt das metabolische Syndrom eine immer bedeutendere Stellung in der Gesellschaft ein. Hier übersteigt aufgrund des Wohlstandes die Nahrungszufuhr meist die körperliche Betätigung, so dass Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Hypertonie, gehäuft auftreten.

So ist es nicht verwunderlich, dass auch die NAFLD in neueren Veröffentlichungen als häufigste Lebererkrankung der westlichen Länder angesehen wird und somit als ein wesentliches Erkrankungsrisiko in der Normalbevölkerung [8,28,29,41,46,59,68,74,95].

Trotz fortlaufender Studien an Patientenkollektiven bleibt die gezielte Diagnostik der NAFLD schwierig. Dies liegt vor allem daran, dass die Leberbiopsie den Goldstandard darstellt und bisher durch kein weniger invasives und ebenso sensitives Mittel ersetzt werden konnte [29].

In diesem Zusammenhang war das Ziel der EMIL-Studie (Echinococcus multilocularis und andere Innere Erkrankungen in Leutkirch) 2002, anhand einer Screeninguntersuchung einer repräsentativen Stichprobe aus der Normalbevölkerung, die Korrelation von Entzündungsmarkern und Leberenzymen bei Probanden mit einer NAFLD zu begutachten, um neue Erkenntnisse über Serummarker als diagnostisches Mittel zu erhalten.
Neben den schwierigen Umständen in der gezielten Diagnostik einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gibt es bislang noch keine, die Morbidität senkenden, medikamentösen Therapieverfahren [60]. Die Behandlung zielt derzeit vor allem auf die Verbesserung der metabolischen Stoffwechsellage ab, sofern diese ausschlaggebend ist für die Pathogenese [62,69]. Hierbei stehen die Gewichtsreduktion, die Behandlung der Hypertonie und die Erhöhung der Insulinsensitivität im Vordergrund [34,60].

1.1 Definition

Die NAFLD ist definiert als eine Steatosis hepatis ohne das Vorliegen eines Alkoholabusus. Hierbei wird die Grenze zwischen AFLD (alcoholic fatty liver disease) und NAFLD festgelegt durch einen Alkoholkonsum von >20 g/d [8,28,41,48]. Gleichermaßen wird die schwere Erkrankungsform je nach Alkoholkonsum als NASH (nonalcoholic steatohepatitis) oder ASH (alcoholic steatohepatitis) bezeichnet. Die Abgrenzung der NAFLD von der AFLD als eigenständiges Krankheitsbild wird zum Teil kritisch gesehen. Es wird bemängelt, dass beide Formen histologisch nicht voneinander unterscheidbar sind, der Alkoholgrenzwert vage bleibt und außerdem von ehrlichen Patientenangaben abhängt, und dass Leberschäden vielfache Ursachen haben können, wobei die Diagnose der NAFLD meist nur nach Ausschlusskriterien erfolgt [10].
Bei der genauen Zuordnung zu einer nicht-alkoholischen Fettleber dürfen keine Anzeichen anderer Lebererkrankungen bestehen, wie chronische Infektionen (Hepatitis B/C), metabolische Leberveränderungen (z.B. Morbus Wilson), autoimmune (z.B. Overlap-Syndrom, Autoimmunhepatitis) oder cholestatische Lebererkrankungen [21]. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass neben einer

NAFLD gleichzeitig auch andere Formen von Lebererkrankungen bei einem Patienten vorliegen [9].

Eine hepatische Fettakkumulation wird als NAFLD bezeichnet, wenn diese 5%-10% des gesamten Lebergewichtes überschreitet [8,94]. Die Ausprägung der Leberverfettung und deren Folgen führen zu weiteren Einteilungen. So wird die NAFLD grob unterteilt in leichte hepatische Steatose und Steatose mit unspezifischer Entzündung, welches die benignen Verlaufsformen darstellen. Die maligne Form, die NASH, wird definiert als Steatohepatis mit Entzündung und Leberschäden, die weiter fortschreiten kann in eine Fibrose, Zirrhose und im schlimmsten Fall in das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) [15,41,48,67,90].

Genauere Strukturierungen der Krankheitsformen gehen von drei bis vier Stufen aus. Hierbei entspricht die Stufe 1 der einfachen Steatose, die Stufe 2 der Steatose mit lobulärer Entzündung, die Stufe 3 bezieht zusätzlich zu den Vorkommnissen in 1 und 2 noch das Ballooning der Hepatozyten mit ein und die Stufe 4 beinhaltet außerdem noch das Auftreten von Mallory Hyalinen oder Fibrose. Die Stufen 1 und 2 zählen zu der leichteren Form, der NAFLD, und die beiden letzten Stufen zur NASH [8].

Bei der NASH können folgende Fibrosestadien definiert werden [8,21]:

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Fibrosegrade bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis

Stadien	**Fibrosegrade**
1	Fibrose in Zone 3 perivenös, perisinusoidal, oder perizellulär
2	Wie Stadium 1, plus fokale oder ausgedehnte portale Fibrose
3	Verbreiterte fokale oder ausgedehnte Fibrose
4	Zirrhose mit oder ohne teilweise auftretender perisinusoidaler Fibrose

1.2 Pathogenese (Risikofaktoren und strukturelle Organveränderungen)

1.2.1 Krankheitsentwicklung und prädisponierende Faktoren

Für die Erläuterung der Krankheitsentwicklung der NAFLD und weiterführend der NASH kann die „two hits“ Hypothese angewendet werden [8,17,94] (Abbildung 1).

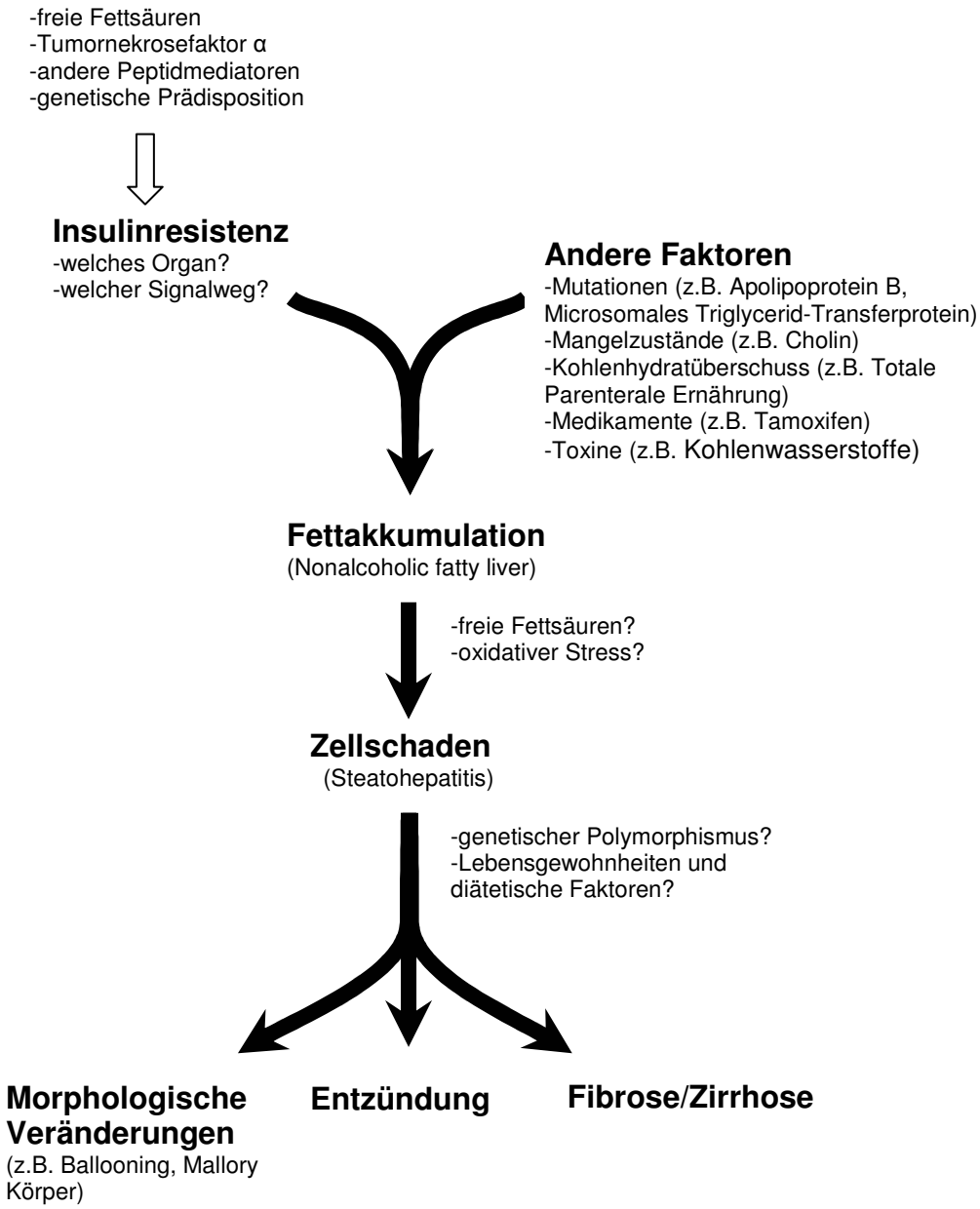


Abbildung 1: Pathogenesedarstellung mit der „two hits“-Hypothese nach Brent A. Neuschwander-Tetri and Stephen H. Caldwell 2003, Seite 1207 [8]

Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass beim Krankheitsverlauf an erster Stelle das Auftreten der Lebersteatose steht, welche weiter fortschreiten kann in das zweite ausschlaggebende Erkrankungsbild, die Steatohepatitis.
Ebenso wie die Steatose der Leber durch multifaktorielle Ursachen bedingt ist, so ist auch die Ausprägung der NASH und ihrer Komplikationen, der hepatischen Fibrose, Zirrhose oder dem Hepatozellulären Karzinom, von vielgestaltigen äußeren und individuellen Faktoren abhängig.
Im Folgenden werde ich detaillierter auf diese Einflussgrößen eingehen.
Das erste ausschlaggebende Ereignis stellt - wie schon weiter oben genannt - die hepatische Steatose dar. Es gibt viele Faktoren, die zur nicht-alkoholischen Steatohepatis führen können. Als primäre Risikofaktoren gelten die Bestandteile des metabolischen Syndroms: Adipositas, Glukoseintoleranz und Hypertriglyceridämie sowie Hypertonie, Hyperurikämie, zentrale Fettleibigkeit und das polyzystische Ovarialsyndrom [8,28].
Obwohl teilweise ein Zusammenhang gesehen wurde in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Patienten mit dem Auftreten der Erkrankung, so konnten nachfolgende Studien diesen Sachverhalt nicht mehr belegen [28]. Als stärkste Prädisposition für die Krankheitsausprägung gelten, gemäß dem metabolischen Syndrom, die Insulinresistenz und das Übergewicht [9,42,64,89]. Hierbei spielt vor allem das zentrale Stammfett eine wichtige Rolle, da es in besonderem Maße Auswirkungen auf die Insulinsensitivität hat. Mit dieser Erkenntnis lässt sich erklären, dass die NAFLD bei vielen Personen auftritt, die kein generalisiertes Übergewicht aufweisen [42,69].
Zu den sekundären Risikofaktoren der Erkrankung zählen Medikamente [z.B. Corticosteroide, Tamoxifen, Aspirin, HAART (Hochaktive Antiretrovirale Therapie), Methotrexat], Totale Parenterale Ernährung, Viren [Hepatitis C, HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)], metabolische Störungen (z.B. Lipodystrophie, akute Schwangerschaftsfettleber, Weber Christian Syndrom), Toxine, schneller Gewichtsverlust und Operationen [41,48].
Für die Entstehung des „first hit“, der hepatischen Steatose, sind oben genannte Risikofaktoren und Prädispositionen weitgehend definiert worden.

Hingegen sind Einflussgrößen für die Auftretenswahrscheinlichkeit des „second hit“, der malignen entzündlichen Steatohepatitis und deren Schweregradausprägungen weniger gut erforscht. Einige Patienten müssen einen sehr schnellen und prognostisch schlechten Verlauf durchmachen, während andere Patienten lebenslang mit einer milden NAFLD weiterleben [48,70]. Ansätze zu individuell prädisponierenden Risikofaktoren beziehen sowohl genetische, als auch umwelt- und ernährungsbedingte Aspekte mit ein [94].
So sollen Genpolymorphismen, die entweder bei Peptidmediatoren der Entzündungskaskade und deren Rezeptoren oder beim Metabolismus der hepatischen Triglyceride involviert sind, eine Rolle spielen [8,69,84].
Im Bezug auf die Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren lässt sich anmerken, dass Patienten mit schwerer Adipositas und oder mit Diabetes ein stark erhöhtes Risiko für eine maligne Progression der NAFLD beziehungsweise der NASH haben [29,31,41,42,70,81].

1.2.2 Pathogenese auf Organebene

Auf molekularer Ebene wird eine Fettablagerung in der Leber beobachtet, wenn die hepatische Fettaufnahme und Lipidneusynthese die Lipidausschleusung und –verwertung überschreiten. Dieses Ungleichgewicht kann besonders anhand der fehlerhaften Wirkungen von Insulin beim metabolischen Syndrom erläutert werden. Durch die vorliegende Insulinresistenz ist die Lipolyse im peripheren Fettgewebe gesteigert und das Angebot der freien Fettsäuren für die Leber erhöht. Ebenso ist aber durch die Hyperinsulinämie und Hyperglykämie die Lipogenese verstärkt, wohingegen die Oxidation der freien Fettsäuren vermindert ist [9,48]. Neben den eindeutigen Wirkungen des veränderten Insulinstoffwechsels, kann auch eine mitochondriale Fehlfunktion für die hepatische Steatose verantwortlich sein [94].
Liegt bei einem Patienten nun eine Leberverfettung vor, so kann diese sich weiter ausbilden zur entzündlichen Form, der NASH. Am Entzündungsprozess beteiligt sind vor allem die direkt toxische Wirkung der vielen freien Fettsäuren, die Zunahme des oxidativen Stresses, ein erhöhter ATP-Abbau (Adenosintriphosphat), sowie mitochondriale Dysfunktionen in den Hepatozyten [8,34].

Der nun auftretende Zellschaden in der Leber kann durch mehrere histologische Vorkommnisse gekennzeichnet sein. Meist liegt eine Steatose mit lobulärer Entzündung vor. Daneben können weiterhin auftreten, eine perizelluläre Fibrose - meist um die Zentralvene herum gelegen- Ballooning, Mallory Körper, oder apoptotische Zellen [9,34,94].
Es gibt viele Aspekte, die die Progression zur NASH und deren schwerwiegenden Komplikationen, der Zirrhose und dem Hepatozellulären Karzinom auf zellulärer Ebene beeinflussen, wobei angenommen wird, dass multiple metabolische Veränderungen eine entscheidende Rolle dabei spielen [8]. Hier ist es wichtig zu wissen, dass der Zustand der NAFLD selber metabolische Veränderungen hervorruft, die wiederum die Progression je nach Schweregrad unterschiedlich stark beeinflussen. So begünstigt die NAFLD die Insulinresistenz der Leber, welche nun selber wieder die Steatose vorantreibt. Ebenso erhöht das Vorliegen einer Adipositas die Konzentration der Aminotransferasen, die im weiteren Verlauf die Glukoseintoleranz verstärken [48].

1.3 Die nicht-alkoholische Steatosis hepatis in der Gesellschaft

1.3.1 Prävalenz

Das Krankheitsbild der nicht-alkoholischen Fettleber hat eine weltweite Verbreitung und ist in allen Altersklassen anzutreffen [10,41,48].
Die Prävalenz der NAFLD wird in der westlichen Welt auf 20 bis 30% geschätzt und die der NASH auf 2-3% [28,29,69]. In Asien liegt die Prävalenz der NAFLD bei 12-24%, wobei sich die Häufigkeit in den letzten 10 bis 15 Jahren nahezu verdoppelt haben soll [42].
Diese Einschätzungen beziehen sich auf die Erkrankungshäufigkeit in der Normalbevölkerung. In Patientenkollektiven, bei denen Bestandteile des metabolischen Syndroms vorliegen, können vorher genannte Prozentwerte stark variieren. Bei Patienten mit Übergewicht steigt die Prävalenz für die NAFLD auf 67-78%, bei Adipösen auf 91-96% und bei Diabetikern auf ca. 63% an [41,48,84]. Ebenso nimmt die NAFLD bei Kindern und Jugendlichen in ihrer Häufigkeit zu, da

auch in dieser Gesellschaftsgruppe das Übergewicht immer mehr an Bedeutung gewinnt [3,64].
Obwohl oben genannte Prozentangaben vorliegen, so sind dies meist bloß grobe Abschätzungen. Genaue Aussagen über die Prävalenz und damit das Erkrankungsrisiko für die Normalbevölkerung sind derzeit schwierig zu treffen. Vor allem eine Einschätzung der Inzidenz kann aufgrund mangelnder Verlaufsstudien zur heutigen Zeit kaum veröffentlicht werden [41].
Der Mangel an definierten Prävalenzangaben liegt vor allem an den sehr unterschiedlichen Untersuchungstechniken, die für deren Erörterung eingesetzt werden [48]. Je nach Sensitivität und Spezifität der jeweiligen diagnostischen Verfahren werden verschieden viele Krankheitsfälle erfasst. Die große Diversität der eingesetzten Untersuchungsmethoden wird noch so lange bestehen, bis neben dem Goldstandard der Leberbiopsie ein ebenso genaues und weniger invasives Detektionsverfahren etabliert werden kann [10,29].

1.3.2 Morbidität und Mortalität

Patienten mit einer hepatischen Steatose haben eine verringerte Lebenserwartung. Diese ist vor allem bei der entzündlichen Steatohepatitis eingeschränkt, wohingegen die leichte Leberverfettung mit einer günstigen Prognose einhergeht [41,42,59,70].
Bei der leichten Steatose ohne Entzündung ist das Risiko an einer Leberzirrhose zu erkranken gering [70]. Erst bei NASH-Patienten steigt das Zirrhoserisiko im Laufe der Jahre stetig an [69]. Mit fortschreitender Zirrhose wächst ebenso das Risiko für ein Hepatozelluläres Karzinom [48]. Beide Zustände können die Indikation für eine Lebertransplantation stellen.
Neben der fortschreitenden Leberzirrhose und dem eventuell auftretenden HCC, spielt im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität vor allem das kardiovaskuläre Risiko eine entscheidende Rolle [41,59,69]. Das Risiko, bei der NAFLD eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden, ist deutlich gesteigert dadurch, dass es bei betroffenen Patienten häufig zu Intima-/ Mediaverdickungen in der Karotis und allgemein zur Arteriosklerose kommt [3,69].

Um der erhöhten Morbidität und Mortalität entgegen zu wirken, werden Screening-Maßnahmen empfohlen. Hierzu gehören das Screening auf metabolische Veränderungen und deren Komplikationen sowie das Screening auf Anzeichen des Hepatozellulären Karzinoms [8,41,42].

1.4 Diagnostik

Obwohl die Erkrankung immer häufiger wird, ist ihre genaue und vor allem rechtzeitige Diagnose schwierig. Diese wird zusätzlich erschwert durch die meist fehlenden klinischen Symptome bei einer NAFLD. Als unspezifische Symptome werden Müdigkeit, Schmerzen im rechten Oberbauch und Völlegefühl angegeben [5,60,69]. Als einziger Befund liegt bei etwa der Hälfte der Patienten eine Hepatomegalie vor [5,71]. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung treten Zirrhosesymptome auf wie Ikterus, Ödeme, Asterixis und portale Hypertension [5].
Das größte Hindernis in Bezug auf die Diagnostik besteht darin, dass bis heute kein nicht invasives, günstiges, und patientenfreundliches Mittel zur exakten Diagnosestellung gefunden werden konnte.
Als Goldstandard gilt derzeit die Leberbiopsie [8,41,50,74,78,94,95]. Trotz neuen technischen Verbesserungen bleibt diese Maßnahme aufgrund ihrer hohen Invasivität mit ernstzunehmenden Komplikationen verbunden. Diese Tatsache und der hohe Kostenaufwand erschweren die Indikationsstellung zur Leberbiopsie. Die Morbidität liegt nach einer Leberbiopsie bei 0,5 bis 5% und die Mortalität bei 1:1000 bis 1:10000 [50].
Aufgrund dieser möglichen Gefährdung des Patienten muss ein jeweiliger Eingriff individuell hinterfragt werden. H. Cortez Pinto und M. Ermelinda Camilo zeigten auf, dass eine Biopsie erst dann durchgeführt werden sollte, wenn Erhöhungen der Aminotransferasen trotz diätetischen Maßnahmen und körperlicher Bewegung über drei bis sechs Monate fortbestünden. Sie befinden weiterhin den Nutzen eines solchen Eingriffs für den Patienten fraglich, da trotz des bewiesenen Krankheitsstadiums meist nur wenige Konsequenzen für die weitere Behandlung und Therapie daraus entstünden [35].
Abgesehen von oben genannten Nachteilen der histopathologischen Diagnostik, entspricht diese trotzdem dem genauesten Verfahren für die Erkennung einer

frühen simplen Steatose sowie für die Identifikation der Schweregrade der NAFLD bis hin zur NASH und ihren Komplikationen [1,9,28,59,94].
Neben der Leberbiopsie finden bildgebende Verfahren und Serummarker Anwendung in der Diagnostik der NAFLD.

1.4.1 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebenden Verfahren Ultraschall, CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) werden als Screeningmethoden eingesetzt. Sowohl das CT als auch das MRT liefern gute Ergebnisse in der Identifizierung einer Steatose. Nachteile der Verfahren liegen in ihren hohen Anwendungskosten, in der Strahlenbelastung des CTs und in der geringeren Verfügbarkeit des MRTs [18,35].
Der Ultraschall weist eine ebenso gute Sensitivität in der Steatoseerkennung auf. Er wird meist bevorzugt gegenüber den oben genannten Methoden eingesetzt, da er preisgünstig, am wenigsten invasiv und in den meisten klinischen Einrichtungen und Praxen verfügbar ist [6,18,78]. Außerdem bestehen bei der Sonographie keine Einschränkungen an die Größe und Gewichtsmasse des zu untersuchenden Patienten, wobei jedoch zu viel abdominelles Fett die Bildqualität und damit die Aussagekraft der Bildgebung negativ beeinflussen kann [48]. Obwohl die drei Verfahren für den Patienten am besten geeignet erscheinen durch ihre geringe Invasivität und ihre geringen Komplikationsgefährdungen, so haben sie Defizite in ihrer diagnostischen Genauigkeit. Bei keinem der Methoden können hepatische Fettakkumulationen unter 30% erkannt werden und keines der Verfahren ermöglicht eine Differenzierung zwischen den Erkrankungsformen. So kann weder zwischen einer leichteren NAFLD und einer NASH unterschieden werden, noch können genaue Aussagen über den Fibrosegrad und eine möglicherweise beginnende Zirrhose getroffen werden [6,10,18,29,60,69,75,78,82].

1.4.2 Serummarker

Es gibt einige Blutwertabweichungen, die auf eine wie bei der NAFLD veränderte Stoffwechsellage hinweisen können. Als mögliche Parameter kommen hierbei Leberenzyme, Akute-Phase-Proteine sowie Hormone in Betracht.

Die am häufigsten beobachteten Laborwertabweichungen sind Erhöhungen der Aminotransferasen ALT (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase) [5,71]. Teilweise sind dies sogar die einzigen vorliegenden Normwertveränderungen [71].

Sie können im Extremfall bis auf das Fünffache des Normalwertes ansteigen [9,35,60]. Hierbei wird eine Erhöhung der ALT-Konzentration häufiger beobachtet, wodurch diese vorrangig im Screening auf eine Fettlebererkrankung eingesetzt wird [4,10].

Zusätzlich zu den einzelnen Anstiegen der Aminotransferasen wird auch der de Ritis Quotient (AST/ALT) als diagnostischer Marker verwendet. Er ist anfänglich meist kleiner Eins, da die ALT-Werte zu dem Zeitpunkt in größerem Maße ansteigen und wechselt erst bei fortschreitender Krankheitsprogression, mit stärker ausgeprägten AST-Erhöhungen, in Werte größer Eins [8,9,35,60]. Anhand dieses Quotienten kann eine Unterscheidung zwischen den Schweregraden der NAFLD, bzw. NASH vorgenommen werden.

Wie schon oben genannt, werden die Aminotransferasen als diagnostisches Mittel im Screening auf eine NAFLD eingesetzt [50]. Sie müssen im Zusammenhang mit der Erkrankung jedoch keine Erhöhungen aufweisen. Bedogni et al vermuten, dass 70% der sonographisch ermittelten Fettleberbefunde mit erhöhten Transaminasewerten einhergehen [29]. Es treten zudem teilweise schwerwiegende Krankheitsformen ohne jegliche Normwertabweichung der Leberenzyme auf [28]. Weitere Einschränkungen in der Anwendung der Leberenzyme als diagnostisches Mittel liegen in ihrer mangelnden Sensitivität und Spezifität und darin, dass sie keine Unterscheidung zwischen einfacher Steatose, NAFLD und NASH ermöglichen [10,61,81].

Neben gesteigerten Blutspiegeln der Aminotransferasen werden erhöhte Konzentrationen der AP (Alkalische Phosphatase), sowie der GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) beobachtet [53,60,81,87,94]. Beide Konzentrationen können sich verdoppeln, jedoch sind diese Abweichungen weniger deutlich und

seltener. Bezüglich dieser Parameter liegen geteilte Meinungen ob ihrer Qualität vor. Brent A. et al. befinden die Alkalische Phosphatase als ungeeignet für einen biochemischen Entzündungsmarker bei einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung und Arun J Sanyal merkt an, dass zu wenige Daten für die Beurteilung der GGT vorliegen [5,9].

Bei der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis kann es zu Veränderungen im Hormonhaushalt kommen. Die Hormonveränderungen zeigen insbesondere den Zusammenhang der Erkrankung mit dem metabolischen Syndrom an. Wie weiter oben schon erwähnt spielt die Insulinresistenz eine große Rolle in der Entstehung und Progression der NAFLD und NASH. So wird überlegt, ob eine Messung der Insulinresistenzerhöhung als diagnostischer Parameter hilfreich wäre [35]. M. E. Ghamar-Chehreh et al. stellten mit ihrer Studie heraus, dass der HbA1c-Wert (Hämoglobin A1c) der Probanden unabhängig mit dem sonographischen Schweregrad der NAFLD korrelierte. Sie schlossen daraus, dass Patienten durch Einstellung ihres HbA1c-Wertes den entstehenden Gewebeschaden durch die Steatosis hepatis verringern könnten [62].
Außerdem spielt meist ein vorliegendes Übergewicht eine bedeutende Rolle in der Pathogenese. Veränderte Konzentrationen der Hormone des Fettstoffwechsels, wie Leptin und Adiponektin, können somit auftreten. Die Leptinkonzentration ist hierbei erhöht [3,34]. Obwohl das Hormon Leptin normalerweise eine positive Wirkung auf die inneren Organe hat, indem es die Fettakkumulation in der Leber hemmt, ist dies bei der NAFLD trotz erhöhter Serumspiegel nicht der Fall. Die Gründe dafür könnten einerseits in einer Reduktion der Leptinwirkung durch eine Resistenz der entsprechenden Zielgewebe liegen oder andererseits in einer Wechselwirkung der Leptinspiegel mit der bestehenden Insulinresistenz [34].
Die Adiponektinkonzentration verhält sich entgegengesetzt. Bei NAFLD-Patienten mit Übergewicht sinken die Serumspiegel des Hormons. Dadurch entfällt die protektive Wirkung (antiinflammatorisch, antiatherogenetisch) des Adiponektins auf die Nicht-Fettgewebe und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nimmt zu [34,69]. Der Quotient aus Leptin/Adiponektin ist bei NAFLD-Patienten mit genannter pathologischer Stoffwechsellage stark erhöht [3].

Auch die Akute-Phase-Proteine (APP) werden zur Diagnostik einer NAFLD-Erkrankung untersucht. Durch die leichte chronische Entzündung bei einer hepatischen Steatose können deren Konzentrationen von ihren Normwerten abweichen. Zu den positiven Akute-Phase-Proteinen gehören: CRP (C-reaktives Protein), Fibrinogen, Ferritin, Haptoglobin, α1-Antitrypsin, Coeruloplasmin und die Komplementfaktoren C3 und C4. Die negativen APP beinhalten: Albumin, Präalbumin, Transferrin und Antithrombin III. Im nachfolgenden Abschnitt werde ich vor allem auf die Parameter CRP, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin und Coeruloplasmin eingehen.

In vielen Studien wurde der Zusammenhang zwischen hoch sensitivem CRP (hs-CRP) und dem Krankheitsverlauf der hepatischen Steatose untersucht. Bei vielen Patienten mit NAFLD können Erhöhungen der CRP-Konzentrationen festgestellt werden [4,25,53,76,86].

Umstritten wird die Frage diskutiert, ob die geänderten CRP-Werte Aufschluss auf die Stadien der einfachen Steatose bis hin zur NASH und deren Komplikationen geben. Masato Yoneda et al., G. Targher et al. und I. Pirvulescu et al. bestätigen einen Zusammenhang zwischen den CRP-Veränderungen und dem Schweregrad der NASH [33,57,74]. In anderen durchgeführten Studien können jedoch keine Zusammenhänge zwischen den CRP-Anstiegen und den histologischen Befunden bezeugt werden [44,61,66]. Unumstritten ist hingegen die Tatsache, dass eine dauerhafte CRP-Erhöhung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigert [3,57].

Das positive Akute-Phase-Protein Fibrinogen kann bei der NAFLD ebenso erhöht sein [3,25,68].

Im Bezug auf den Eisenstoffwechsel wird bei der Erkrankung zum Teil eine Erhöhung des Ferritinwertes im Blut beobachtet, wobei die Transferrinwerte und die Transferrinsättigung meist gleich bleiben [43]. Es wird in der Literatur spekuliert ob die Erhöhung der Ferritinkonzentration im Rahmen der NAFLD eine mögliche Eisenakkumulation in der Leber wiederspiegelt oder ob sie eher ein Zeichen der hepatischen Entzündungsreaktion ist [15,35,46,51,61].

Die Ferrooxidase Coeruloplasmin kann als APP bei der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis erhöht sein [61]. Kontrovers sind die Ergebnisse von Elmer Aigner et al., die sinkende Plasmakonzentrationen von Coeruloplasmin

beobachteten [22]. In einer Biopsiestudie im Jahre 2000 an NASH-Probanden wurden demgegenüber keinerlei Normwertabweichungen der Coeruloplasminwerte beschrieben [13].
Auch bei den genannten Akute-Phase-Proteinen konnten bisher keine Korrelationen zu den histologischen NAFLD-Formen festgestellt werden [61].
Die Bedeutung von Serummarkern in der NAFLD-Diagnostik wird, wie weiter oben schon angedeutet, verschieden diskutiert. Von vielen Autoren wird herausgestellt, dass es bisher keinen nicht invasiven Serummarker gibt, der eine genaue Einschätzung der Stadien der NAFLD und NASH liefert [50,57,66]. Nur bei Vorliegen einer Leberzirrhose bei NASH-Patienten können im Blut zirrhosebedingte Parameter nachgewiesen werden. So kommt es zu einer Hypoalbuminämie, einer Hyperbilirubinämie und zu einer verlängerten Prothrombinzeit [5,71].

1.5 Studienlage

Zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis und dessen Diagnostik sind bislang schon von zahlreichen Wissenschaftlern Studien durchgeführt worden.
Die Studien unterscheiden sich sowohl in ihrer Probandenauswahl, als auch in ihrer technischen Durchführung und in ihren Untersuchungskriterien. Viele Studien basieren auf gesicherten NAFLD oder NASH-Befunden aus Biopsien, die im Rahmen von Krankenhausaufenthalten oder an verstorbenen Patienten vorgenommen wurden. Der Vorteil dieser Untersuchung liegt in der exakt belegten Diagnose, jedoch bleibt die Probandenauswahl meist auf kleinere Kollektive und die schweren Formen der NAFLD und NASH beschränkt [13,14,23,30,39,44,46,47,53,54,57,58,61,63,65,67, 70,72-74,81,83,89,90,92,97].
Um die Pathogenese der gesamten Krankheitsformen und mögliche nicht invasive diagnostische Parameter festzulegen, sind Studien an repräsentativen Kollektiven aus der Normalbevölkerung notwendig. Von diesen gibt es bislang nur wenige [3,87,95,98]. Sie sind von ihrer zeitlichen und logistischen Durchführung sehr aufwändig. Zum Nachweis einer NAFLD werden hierbei die Ultraschalldiagnostik oder andere bildgebende Verfahren eingesetzt. Diese Methoden eignen sich gut

für eine Studie von solcher Größe und für eine minimale Gefährdung und einen geringen Aufwand der Probanden. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass erst Steatosegrade ab 30% in die Auswertung mit einfließen können. Vergleichbar mit einer populationsbasierten Studie sind Studien, die ihr Kollektiv aus Probanden rekrutieren, welche regelmäßige Check-up-Untersuchungen durchführen ließen [40,45,80]. Hierbei werden ähnlich große Kollektive betrachtet sowie meist der Ultraschall als diagnostisches Mittel verwendet.

Andere Studienformen wurden an bekannten NAFLD- oder NASH-Probandengruppen vollzogen wobei diese in der statistischen Auswertung mit gesunden Probandenkollektiven verglichen wurden [31,35,36,81,84,95,98] [61,33,53,66,76,80,86]. Außerdem gibt es einige Studien, bei denen gezielt metabolisch vorerkrankte Probanden ausgewählt wurden, um vor allem die Beziehung der nicht-alkoholischen Steatose mit Faktoren des metabolischen Syndroms herauszustellen [2,4,19,26,31,32]. Teilweise werden Studien zur Erforschung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gezielt an Kollektiven von Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Auch in dieser Altersgruppe wird die Erkrankung durch die Lebensgewohnheiten häufiger und eine frühe und wenig invasive Diagnostik ist hier von besonderer Bedeutung [3,26,53,64,65].

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die aktuell in der Literatur veröffentlichten Studien.

Tabelle 2: Aktuelle Studienlage in der Literatur

(ALT= Alanin-Aminotransferase, AP= Alkalische Phosphatase, AST= Aspartat-Aminotransferase, CRP= C-reaktives Protein, GGT= Gamma-Glutamyl-Transferase, hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein, NAFLD= Nonalcoholic fatty liver disease, NASH= Nonalcoholic steatohepatitis, usCRP= ultrasensitives C-reaktives Protein)

Autor	Jahr	Probandenkollektiv	Studienart	Steatoseform	Leberenzyme und Entzündungsmarker	Besonderheiten
Chan-Won Kim et al. [15]	2012	2410 Probanden, alles männliche Arbeiter zwischen 30-59 Jahren	Prospektive Kohortenstudie, Korea, Sonographie	NAFLD	ALT, AST, GGT, CRP, Ferritin	Serumferritinwerte waren Zielvariable
Diana Zaineff Banderas et al. [19]	2012	193 Probanden, alle mit dem metabolischen Syndrom	Querschnittsstudie, Mexiko, Sonographie	NAFLD	AST, GGT	Sehr hohe Prävalenz der NAFLD
Kris V. Kowdley et al. [46]	2012	628 Probanden, alle mit NAFLD, aus Klinik	Querschnittsstudie, USA, Biopsie	NAFLD, NASH	Ferritin	Vergleich NAFLD zu NASH
Mohammad Ebrahim Ghamar-Chehreh et al. [62]	2012	393 Probanden, alle mit NAFLD, aus Klinik	Querschnittsstudie, Iran, Sonographie	NAFLD	ALT, AST	Signifikanzen zwischen sonographischen Schweregraden ermittelt
Nehal M et al. [65]	2012	33 Probanden zwischen 2 und 13 Jahren, mit ALT-Erhöhung oder Hepatomegalie	Querschnittsstudie, Ägypten, Biopsie	NAFLD	ALT, AST, AP, GGT, Albumin	Sehr kleines Kollektiv
Phunchai Charatcharoenwitthaya et al. [72]	2012	73 Probanden, alle mit NAFLD	Retrospektive Kohortenstudie, Thailand, USA	NAFLD, NASH	ALT, AST, AP, GGT, Albumin	Probanden wurden aus klinischer Interventionsstudie rekrutiert
Pirvulescu I et al. [74]	2012	60 Probanden, alle übergewichtig, aus Klinik	Querschnittsstudie, Rumänien, Biopsie	NAFLD, NASH	ALT, AST, AP, GGT, hsCRP	Unterscheidung zwischen NASH und nonNASH
Rui Wang et al. [77]	2012	216 männliche Probanden, 19-24 Jahre alt, Studenten, randomisiert von mehreren Universitäten	Querschnittsstudie, China, Sonographie	NAFLD	ALT, AST	Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und NAFLD herausgestellt

Autor	Jahr	Probandenkollektiv	Studienart	Steatoseform	Leberenzyme und Entzündungsmarker	Besonderheiten
Thakur ML et al. [86]	2012	80 Probanden, 40 mit NAFLD und 40 Gesunde	Querschnittsstudie, Indien, Sonographie	NAFLD	ALT, AST, hsCRP	Auch Korrelationen unter den Entzündungsparametern herausgestellt
Wilson Salgado Junior et al. [92]	2012	259 Probanden, alle stark übergewichtig, aus Klinik	Querschnittsstudie, Brasilien, Biopsie	NAFLD, NASH	ALT, AST, GGT	Vier Erkrankungsgruppen wurden unterschieden
Yuichiro Eguchi et al. [95]	2012	5075 Probanden, Gesundheits-Check-up	Querschnittsstudie, Japan, Sonographie	NAFLD	ALT, AST, GGT, AP, Albumin	Großes Kollektiv, vergleichbar mit Normalpopulation
Mager DR et al. [53]	2013	44 Probanden, 7-18 Jahre alt, aus Klinik	Querschnittsstudie, Kanada, Sonographie und Biopsie	NAFLD	ALT, AST, GGT, CRP	Vergleich von drei Gruppen: NAFLD, Übergewicht und Kontrollgruppe
Navarro-Jarabo JM et al. [64]	2013	144 Probanden, 6-14 Jahre alt, alle mit Übergewicht, aus Klinik	Querschnittsstudie, Spanien, Sonographie	NAFLD	ALT, AST, GGT	Vergleich von drei Schweregraden der Steatose
Noureddin M et al. [67]	2013	796 Probanden, alle mit NAFLD, aus Kliniken	Querschnittsstudie, USA, Biopsie	NAFLD, NASH, Fibrose	ALT, AST, GGT, Ferritin	Vergleich Erwachsene von 18-64 Jahren und ältere Erwachsene (≥65 Jahren)
Ozcelik F et al. [68]	2013	315 Probanden, nur Männer, alle mit Übergewicht	Querschnittsstudie, Türkei, Sonographie	NAFLD	usCRP, Fibrinogen	Vergleichsgruppen nach Schweregraden der NAFLD und Insulinresistenz unterteilt
Pais R et al. [70]	2013	70 Probanden, alle mit NAFLD, aus Klinik	Kohortenstudie, Frankreich, Biopsie	NAFLD, NASH	ALT	Zwei Biopsien im Abstand von mehr als einem Jahr entnommen
Priyanka Nigam et al. [76]	2013	272 Probanden, 120 mit NAFLD und 152 Gesunde, aus Klinikambulanz	Fall-Kontroll-Studie, Indien, Sonographie	NAFLD	ALT, AST, hsCRP	

Autor	Jahr	Probandenkollektiv	Studienart	Steatoseform	Leberenzyme und Entzündungsmarker	Besonderheiten
Shahinul Alam et al. [81]	2013	177 Probanden, alle mit NAFLD, aus Klinik	Querschnittsstudie, Bangladesch, Biopsie	NAFLD, NASH	ALT, AST, GGT	Risikofaktoren für Progression von NAFLD zu NASH untersucht
Verijken A et al. [89]	2013	273 Probanden, alle mit Übergewicht/Adipositas, aus Klinik	Querschnittsstudie, Belgien, Biopsie	NAFLD, NASH, Fibrose	ALT, AST, GGT, hsCRP, Fibrinogen	Assoziation von NAFLD und prothrombotischen Stadien untersucht
Verma S et al. [90]	2013	222 Probanden, alle mit NAFLD, aus Klinik	Querschnittsstudie, USA, Biopsie	NAFLD, NASH, Fibrose	ALT, AST, AP, Ferritin	

1.6 Ziele der EMIL-Studie

Die EMIL-Studie wurde in einer süddeutschen Kleinstadt an einer repräsentativen Stichprobe von 2445 Probanden aus einer Normalbevölkerung durchgeführt. Sie verfolgte zwei große Ziele und mehrere Nebenziele. Zu den Hauptzielen gehörten die Erforschung der Prävalenz des Echinococcus multilocularis in einem Endemiegebiet sowie die Prävalenz von Personen mit positiven Antikörpern gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis.

Zu den Nebenzielen gehörte unter anderem die Datensammlung zur Erforschung der Steatosis hepatis. Dabei zielte die Fragestellung in meinem Kollektiv der EMIL-Studie darauf ab diagnostische Parameter, in Form von Imflammationsmarkern im Blut, für den Nachweis der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis zu ermitteln.

Hierzu wurden bei allen Patienten, neben einer orientierenden Anamnese und körperlichen Untersuchung, Ultraschalluntersuchungen und Blutabnahmen durchgeführt. Im Rahmen der Laboruntersuchung wurde neben den Leberwerten ALT, AST, AP und GGT ein besonderes Augenmerk auf die Entzündungswerte CRP, Albumin, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin und Coeruloplasmin gelegt und in welchem Maße diese auf das Vorliegen der NAFLD Einfluss nahmen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienhintergrund

Die EMIL-Studie wurde in der Zeit vom 04. November 2002 bis zum 07. Dezember 2002 im Gesundheitsamt in Leutkirch durchgeführt. Das Hauptziel der Studie bestand darin, die Prävalenz von positiven Antikörpern gegen Echinococcus multilocularis Rohantigen und von Erkrankungen an alveolärer Echinococcose in der Bevölkerung der Stadt Leutkirch zu erfassen.
Die Studie wurde von der Landesregierung Baden-Württemberg in Auftrag gegeben. Das große Ziel war es der Fragestellung nachzugehen, ob es durch zunehmende Fuchspopulationen, die durch Durchführung der Tollwutimpfung provoziert wurden, zu einer größeren Gefährdung einer städtischen Bevölkerung komme, die in Nachbarschaft zu erkrankten Füchsen lebte. Da im Gesundheitsamt von Leutkirch, neben einigen Fällen mit erhöhten Antikörpern gegen Echinococcus multilocularis, kurz vor Studienzeitpunkt zwei akute Fälle mit einer Echinococcus multilocularis Infektion unter den Bewohnern auftraten, wurde diese Stadt für eine oben genannte Prävalenzuntersuchung ausgewählt.

Neben dem bereits erwähnten Hauptziel der Studie gab es weitere Fragestellungen, die im Rahmen folgender internistischer Erkrankungen standen:

- Fokale Leberläsionen
- NAFLD, NASH und andere Leberfunktionsstörungen
- Diabetes mellitus
- Hepatitis B und C
- Cholezystolithiasis und Gallenblasenpolypen
- Koronare Herzkrankheiten

Bei diesen Erkrankungen standen zum Großteil die Untersuchungen nach der jeweiligen Prävalenz sowie nach den entsprechenden Risikofaktoren im Vordergrund.

Die Durchführung der Studie übernahmen in Zusammenarbeit miteinander, das Landesgesundheitsamt Stuttgart, das Gesundheitsamt Ravensburg, die Außenstelle Leutkirch, sowie die Abteilungen für Innere Medizin I, II und III, die Abteilungen für Virologie, Klinische Chemie und die Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm.

2.2 Rekrutierung der Studienpopulation

In Leutkirch leben 22.093 Einwohner, von denen 12.475 im engeren Stadtgebiet wohnen. Um ein Studienkollektiv von 2.600 Probanden für die vorgesehene Querschnittsstudie zu erzielen, wurden 4.000 Personen randomisiert aus der Einwohnermeldedatei entnommen. Diese so ausgewählten Teilnehmer erhielten zur Information über Hintergrund, Ablauf und Ziele der Studie ein Einladungsschreiben per Post. Um die Bevölkerung besser informieren und aufklären zu können, wurde in der lokalen Presse regelmäßig über das Vorhaben berichtet. Weiterhin wurden im Oktober 2002 drei Informationsveranstaltungen durchgeführt, bei denen den möglichen Probanden die Abteilungsleiter für gezielte Fragen jeweils eine Stunde lang zur Verfügung standen. Außerdem wurde für individuelle Fragen der Bewohner eine Telefonhotline beim Gesundheitsamt Leutkirch eingerichtet.

Von den 4.000 angeschriebenen Personen wurden 107 nachträglich ausgeschlossen, da sie aus Gründen wie fehlender Adresse oder fehlender Einverständniserklärung nicht mit einbezogen werden konnten. Die endgültige Teilnehmerrate lag später bei 62,8%, da von den verbliebenen 3.893 Teilnehmern nur 2.445 letztendlich bei der Studie mitwirkten. Der weibliche Anteil lag hierbei bei 51,7% (n=1265) gegenüber einer männlichen Beteiligung von 48,3% (n=1180).

2.3 Studienablauf, Studienkollektiv und Erhebungen

2.3.1 Organisation des Studienablaufs

Das Gesundheitsamt Leutkirch bestellte pro Studientag etwa 100 bis 120 Probanden in die Räume des Gesundheitsamtes ein. Jeder Teilnehmer wurde zu einer festgesetzten Uhrzeit einbestellt und musste mit einem Zeitaufwand von 45

bis 60 Minuten für das Durchlaufen sämtlicher erforderlicher Stationen rechnen. Diese Stationen beinhalteten, eine Patientenbefragung mittels eines standardisierten Fragebogens, eine orientierende körperliche Untersuchung, sowie eine sonographische Untersuchung und eine Blutabnahme.

Zu Beginn des Studienaufenthaltes wurde jeder Teilnehmer aufgefordert, eine Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie zu unterschreiben sowie eine Einwilligung in die Verarbeitung seiner Daten. Bei noch nicht volljährigen Probanden wurde eine Einverständniserklärung von mindestens einem der Erziehungsberechtigten erforderlich. Die verschlüsselten Daten der Probanden wurden im Gesundheitsamt hinterlegt und konnten bei Verdacht auf eine ernstzunehmende Erkrankung entanonymisiert werden, sofern die jeweiligen Personen eine Einwilligung zur Entanonymisierung ihrer Daten vorher unterschrieben hatten.

Nach Darlegung dieser rechtlichen Vorraussetzungen wurde jedem Probanden das benötigte Studienmaterial ausgehändigt. Dieses beinhaltete eine Mappe mit Fragebogen, einen Laufzettel und Blutröhrchen. Jeder der aufgeführten Materialbestandteile wurde für den jeweiligen Teilnehmer mit derselben Nummer verschlüsselt.

Die Studie wurde in Einklang mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki [93] vollzogen und bekam ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg.

2.3.2 Probandenauswahl zur NAFLD bzw. NASH- Erfassung

Im Hinblick auf die in meiner Doktorarbeit dargelegte Zielfragestellung erfolgte eine weitere Eingrenzung der Probandenzahl. Dies geschah in erster Linie in Anlehnung an die Diagnostik einer hepatischen Steatose unter besonderer Berücksichtigung der relevanten Entzündungsmarker im Blut.

Zu den im Rahmen der Datenerfassung formulierten Eingrenzungskriterien gehörten neben allgemeinen Studienkonformitäten auch individuelle Einflussgrößen der Probanden sowie die Vollständigkeit der Datenerhebung.

Im Folgenden werden die entsprechenden Kriterien aufgelistet:

Studienvergleich

- Probandenalter

Um die vorliegende Studie mit anderweitig durchgeführten Studien vergleichen zu können, wurden lediglich erwachsene Teilnehmer im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einbezogen.

Individuelle Störgrößen

- Alkoholkonsum

Da bei der Abgrenzung einer NAFLD oder NASH von einer AFLD oder ASH der individuelle Alkoholkonsum unbedingt mit berücksichtigt werden muss, wurden alle Probanden bezüglich ihres Alkoholgenusses befragt. Männliche Probanden, bei denen der tägliche Alkoholkonsum 40 g/d (n=133) überschritt, und Frauen, die einen Alkoholkonsum über 20 g/d (n=104) angaben, mussten von der Probandengesamtheit ausgenommen werden.

- Andere Lebererkrankungen

Aufgrund der Problematik, dass Veränderungen in der Lebermorphologie bedingt durch Hepatitiden von denen bedingt durch eine hepatische Steatose kaum zu unterscheiden sind, wurden Probanden mit bestehender chronischer Hepatitis B oder C vom Kollektiv ausgeschlossen.

- Diabetes

Da es bei Personen mit einer Diabeteserkrankung im Rahmen ihres veränderten Stoffwechsels zu krankhaften Veränderungen ihrer Leberfunktionen und Leberstruktur sowie zu abnormen Entzündungswerten im Blut kommen kann, wurden Probanden mit einem bekannten Diabetes von der zu untersuchenden Population abgegrenzt.

Vollständigkeit der Daten

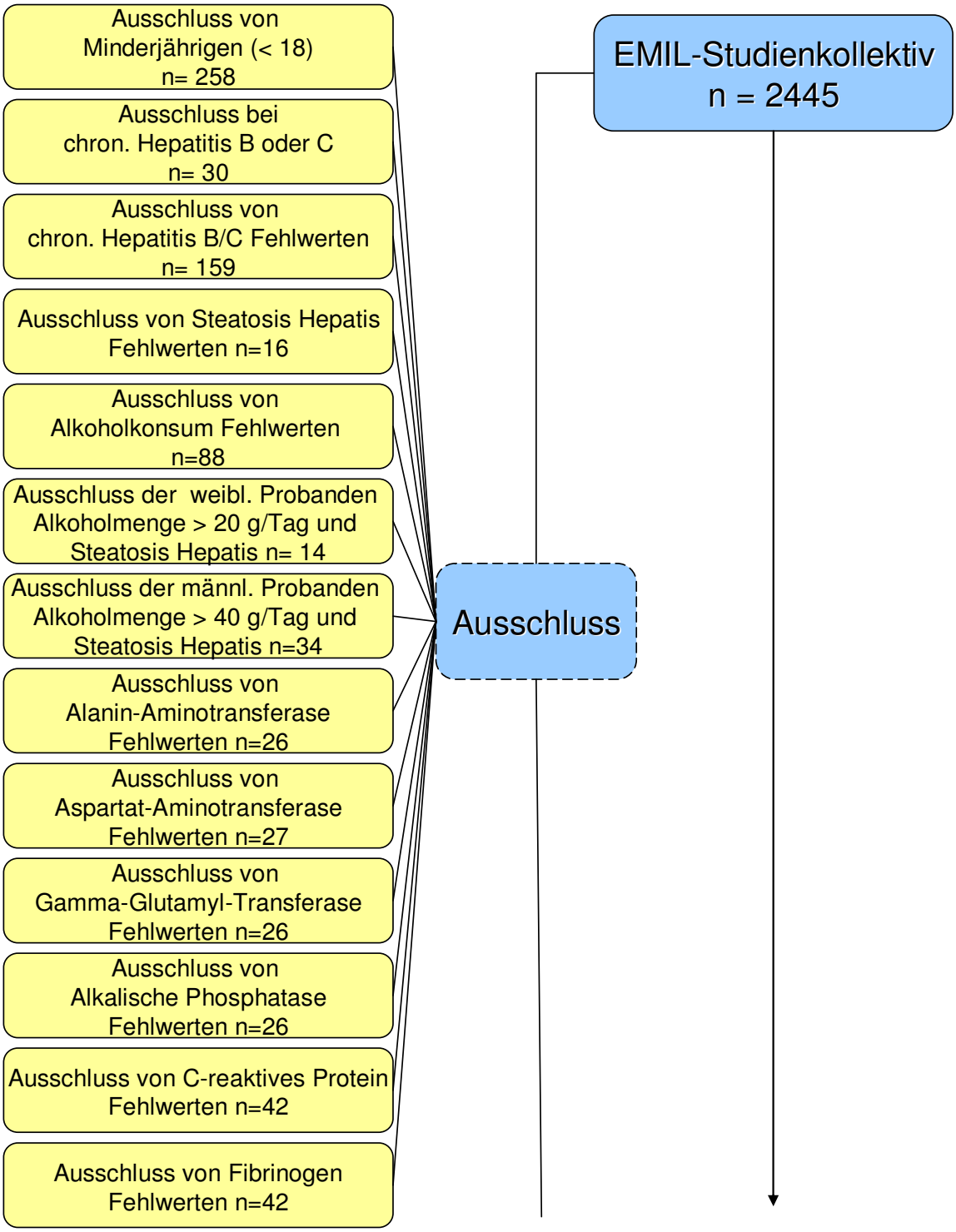
- Fehlwerte/ Missings

Alle Probanden, bei denen Daten bezüglich ihrer Blutwerte oder ihrer körperlichen Untersuchung fehlten, die für eine entsprechende NAFLD-Diagnostik von Bedeutung waren, konnten in die abschließenden Analysen nicht mit einbezogen werden.

Die ausgeschlossenen Fehlwerte bezogen sich auf folgende Parameter:

ALT, AST, AP, GGT, CRP, Albumin, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin, Coeruloplasmin, BMI (Body Mass Index), WHratio (Waist-to-hip-ratio), Diabetes und Metabolisches Syndrom

Nach Eingrenzung der Probandengesamtheit gemäß oben genannten Kriterien, konnte ein Kollektiv aus 1807 Probanden für die statistischen Analysen herangezogen werden (Abbildung 2).


EMIL-Studienkollektiv
n = 2445
Ausschluss
Ausschluss von Minderjährigen (< 18) n= 258
Ausschluss bei chron. Hepatitis B oder C n= 30
Ausschluss von chron. Hepatitis B/C Fehlwerten n= 159
Ausschluss von Steatosis Hepatis Fehlwerten n=16
Ausschluss von Alkoholkonsum Fehlwerten n=88
Ausschluss der weibl. Probanden Alkoholmenge > 20 g/Tag und Steatosis Hepatis n= 14
Ausschluss der männl. Probanden Alkoholmenge > 40 g/Tag und Steatosis Hepatis n=34
Ausschluss von Alanin-Aminotransferase Fehlwerten n=26
Ausschluss von Aspartat-Aminotransferase Fehlwerten n=27
Ausschluss von Gamma-Glutamyl-Transferase Fehlwerten n=26
Ausschluss von Alkalische Phosphatase Fehlwerten n=26
Ausschluss von C-reaktives Protein Fehlwerten n=42
Ausschluss von Fibrinogen Fehlwerten n=42

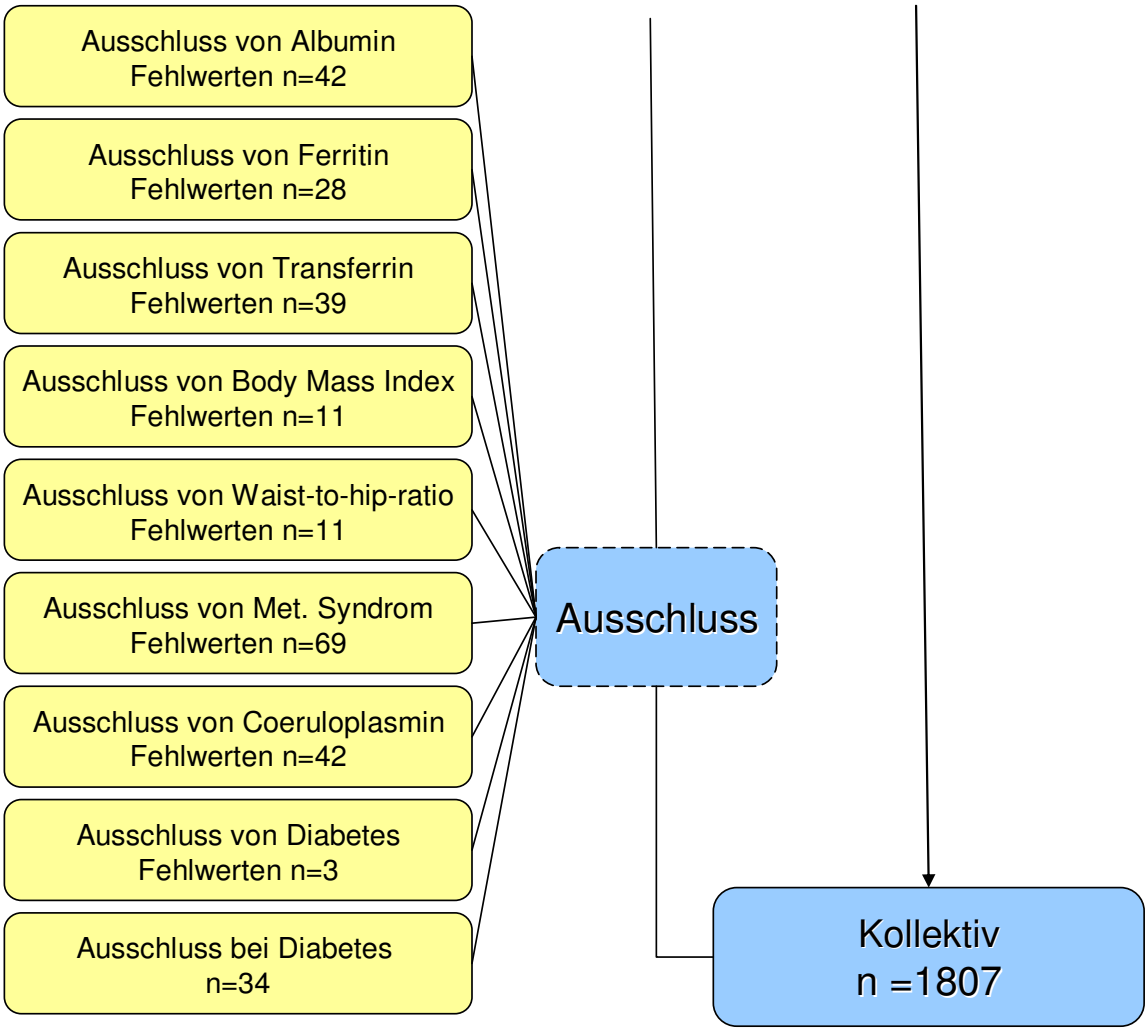


Abbildung 2: Nach Ausschlusskriterien ermitteltes Kollektiv aus der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

2.3.3 Fragebogen

Die Durchführung der Patientenbefragung erfolgte mittels einer standardisierten Interviewtechnik und lag in der Obhut von entsprechend geschulten Interviewern. Anhand des Fragebogens sollten sowohl mögliche Einfluss- und Risikofaktoren für eine Echinococcus multilocularis Infektion, als auch Risikofaktoren und weitere Parameter für andere innere Erkrankungen erhoben werden.

Das Interview beinhaltete folgende Fragestellungen:

- Angaben über den Probanden
  (Geschlecht, Nationalität, Familienstand, Schulabschluss, berufliche Tätigkeiten mit Aufenthalt in Wald und Flur)
- Freizeitverhalten
  (sportliche Aktivitäten, Tierhaltung, Aktivitäten mit Aufenthalt im Wald, Tätigkeiten im Freien/Garten)
- Krankengeschichte
  (Magen-/Darmbeschwerden, Lebererkrankungen, Gallenblasensteine, Herz-/Kreislauferkrankungen, Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Krebserkrankungen)
- Nahrungsaufnahme und Genussverhalten
  (Ernährungsgewohnheiten, Alkohol-/Nikotinkonsum)
- Familienkrankengeschichte
  (Gallenblasensteine, Diabetes mellitus, Adipositas)
- Einnahme von Kontrazeptiva/Anzahl bisheriger Schwangerschaften
- Medikamentenanamnese

2.3.4 Körperliche Untersuchungen

Die anthropometrischen Daten wie die Körpergröße in cm , das Körpergewicht in kg, der Hüftumfang in cm und der Taillenumfang in cm wurden von den Probanden unter Berücksichtigung der Empfehlungen der World Health Organization (WHO) [91] erhoben. Erst nach der elektronischen Erfassung und der Kontrolle aller Daten, konnten der BMI und die WHratio berechnet werden.
Die Bestimmung der Körpermaße der jeweiligen Probanden wurde durch das Ultraschallteam vorgenommen. Hierzu wurden die Körpergröße mit Hilfe einer Messlatte mit Milimetereinteilung und das Körpergewicht auf einer geeichten Waage abgelesen. Die Teilnehmer konnten für diese Messungen leicht bekleidet bleiben und mussten lediglich ihre Schuhe ausziehen und schwere Gegenstände aus ihren Taschen entfernen. Für die Berücksichtigung der leichten Bekleidung bei

den Probanden, wurden nachträglich nach jeder individuellen Gewichtsbestimmung zwei Kilogramm des gemessenen Körpergewichtes abgezogen. Daran schloss sich die Ausmessung des Taillen- und Hüftumfanges mittels eines unelastischen zwei Meter langen Maßbandes mit Milimetereinteilung an. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen dem Rippenunterrand und dem Beginn des Beckenkammes in der horizontalen Ebene abgemessen. Der Hüftumfang hingegen wurde in einer horizontalen Ebene an der breitesten Stelle über dem Gesäß bestimmt, ohne dabei das Gewebe zu komprimieren. Diese mit Hilfe des unelastischen Maßbandes ermittelten Messwerte wurden auf eine Genauigkeit im Zentimeterbereich gerundet, da aus organisatorischen Gründen eine vollständige Entkleidung der Probanden nicht einzurichten war.

Aus diesen wie genannt erhobenen Parametern konnten der BMI, sowie die WHratio nach folgenden Formeln berechnet werden:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

$$WHratio = \frac{\text{Waist (Taillenumfang) (cm)}}{\text{Hip (Hüftumfang) (cm)}}$$

Hierbei gibt der BMI Auskunft über ein mögliches generell erhöhtes Übergewicht bei einem Probanden, wobei die Waist-to-hip Ratio vor allem Auskunft über eine verstärkte Ausprägung des viszeral befindlichen Fettgewebes geben kann.
Im Rahmen einer Auswertung des BMI wurde in der Ergebnisauswertung folgende Klasseneinteilung für Frauen und Männer unternommen:

BMI	18,5 – <25 kg/m²	Normalgewicht
BMI	25 – <30 kg/m²	Übergewicht
BMI	>30 kg/m²	Adipositas

2.3.5 Ultraschalluntersuchung

Im Rahmen der sonographischen Untersuchung wurde bei jedem Probanden der Studie die Leber, die Gallenblase und Gallenwege, beide Nieren und die Milz dargestellt. Bei allen untersuchten Organen wurden jeweils deren Größe, etwaige Auffälligkeiten und deren pathologischen Befunde dokumentiert. Für die Untersuchungen standen dem Ultraschallteam vier baugleiche HDI 5000 Sono-Geräte der Firma ATL (Advances Technology Laboratories Ultrasound, Philips Medical Systems, P.O. Box 3003, Bothell, Wash USA) zur Verfügung. Diese vier Geräte wurden vorab mit identischen Gerätevoreinstellungen versehen. Um mögliche Fehlerquellen zu minimieren, wurden diese Voreinstellungen an jedem Untersuchungstag neu und teilweise während den Untersuchungen erneut überprüft. Außerdem wurden speziell für diese Studie an jedem Gerät zwei Schallkopfvoreinstellungen erstellt. Sämtliche Untersuchungen des Untersuchungsprotokolls, einschließlich der quantitativen Bestimmungen, wurden mit dem 2-5 MHz Schallkopfes mit der Einstellung „HSCT“ vorgenommen. Um die sonographischen Befunde festzuhalten waren an jedem Gerät ein Drucker, sowie ein Videorekorder angeschlossen.

2.3.6 Blutentnahme

Von jedem Probanden wurde aus einer Cubitalvene ca. 25 ml venöses Vollblut entnommen. Der Proband befand sich während den maximal drei durchgeführten Abnahmeversuchen in sitzender Position. In schwierigen Fällen wurde das Blut aus einer Handvene entnommen. Für die Punktion wurden Butterflys von zwei verschiedenen Größen, Adapter und Monovetten der Firma Sarstaedt gebraucht. Das so gewonnene Blut wurde auf zwei EDTA-Röhrchen (2,7 ml und 7,5 ml), ein Serum-Röhrchen (7,5 ml), ein Citrat-Röhrchen (2,7 ml) und ein Lithium-Heparin-Röhrchen (7,5 ml) aufgeteilt. Nach dem Bekleben mit dem Barcode der Klinischen Chemie wurden sowohl die Citrat- und die EDTA 7,5 ml-Röhrchen, als auch die Lithium-Heparin-Röhrchen noch in Leutkirch bei 3500 RPM für mindestens sieben Minuten zentrifugiert. Anschließend an die Zentrifugation wurden die Lithium-Heparin-Röhrchen mit einem Serum/Plasma-Trennfilter versehen. Noch am selben Tag wurden die zu bestimmenden Parameter in der Klinischen Chemie der

Universität Ulm am Safranberg bestimmt. Zur Messung von Eisen, Transferrin, Triglyceriden, Glukose, Cholesterin, HDL (High-density lipoprotein), ALT, AST, AP und der GGT wurde das Gerät Dimension XL (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.) verwendet. Für die Bestimmung des Blutbildes wurde das Gerät CellDyn 3500 gebraucht und der lösliche Transferrinrezeptor und das Ferritin wurden mit Hilfe des AIA-21 Gerätes (TOSOH BIOSCIENCE, Transportstraat 4, 3980 Tessenderlo, Belgium) bestimmt. Die Geräte sind durch regelmäßige Qualitätskontrollen (Präzisionskontrollen) auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüft worden. Abschließend wurde eine Konservierung aller Proben bei minus 30 Grad Celsius vorgenommen.

2.4 Untersuchte Laborparameter

Folgende Laborwerte wurden im Rahmen der Fragestellung für eine mögliche Diagnostik einer nicht-alkoholischen hepatischen Steatose ermittelt:

ALT

Das Enzym zeigt, je nach Ausmaß der Normwerterhöhung, verschiedene Ursachen für Lebergewebeschäden auf. Darunter zählen z.B. akute Virushepatitiden, Alkoholhepatitis oder Fettlebererkrankungen.
Die ALT verbraucht als Folge einer Transaminierungsreaktion NADH (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid). Dieser Verbrauch von NADH, der direkt proportional zur ALT-Aktivität steht, wird als Extinktionsabnahme bei 340 nm photometrisch gemessen.
Die Referenzbereiche lagen bei Durchführung der EMIL-Studie für Frauen bei <19 U/l und für Männer bei <23 U/l.
Gerät; Chargennummer; Hersteller: Dimension XL, Dade Behring, Deerfield, Illinois, USA; CA3231; Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland.

AST

Die AST zeigt mit ihren Konzentrationserhöhungen Lebererkrankungen an, wie sie oben bei der ALT schon genannt wurden. Das Enzym AST tritt jedoch bei Leberparenchymschäden, aufgrund der zumeist intrazellulären Lokalisation in den Mitochondrien, erst zu späteren Zeitpunkten in die Blutbahn aus als die ALT.

Die Aspartat-Aminotransferase benötigt ebenfalls als Folge einer Transaminierungsreaktion NADH. Die Abnahme der Extinktion infolge des NADH-Verbrauchs wird photometrisch bei 340 nm gemessen und steht in direkter Proportion zur AST-Aktivität. Für Frauen besteht der Normbereich bei bis zu <15 U/l und für Männer bei bis zu <19 U/l.
Gerät; Chargennummer; Hersteller: Dimension XL, Dade Behring, Deerfield, Illinois, USA; DB3189; Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland.

AP

In der klinischen Diagnostik dient die AP vorwiegend als Cholestaseparameter sowie als Marker für erhöhte Osteoblastenaktivität.
Das Enzym bildet nach einer Hydrolyse die Verbindung 4-Nitrophenolat. Die Bildung des 4-Nitrophenolats ist proportional zur Aktivität der AP und kann als Absorptionsanstieg bei 405 nm kalorimetrisch gemessen werde.
Als Referenzwerte gelten für Frauen und Männer: 60-170 U/l.

GGT

Im klinischen Alltag gilt die GGT als die sensitivste Kenngröße hepatobiliärer Erkrankungen, wobei auch ein Alkoholabusus und die langzeitige Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Barbiturate, Phenytoin) eine Enzymerhöhung induzieren können. Dieses Enzym setzt nach einer Transferreaktion die chemische Verbindung 5-Amino-2-Nitrobenzoat frei. Durch das entstandene 5-Amino-2-Nitrobenzoat kommt es zu einer Extinktionszunahme bei 450 nm, welche direkt proportional zur GGT-Aktivität ist und photometrisch gemessen wird.
Die Referenzbereiche liegen für Frauen bei 4-18 U/l und für Männer bei 6-28 U/l.
Gerät; Chargennummer; Hersteller: Dimension XL, Dade Behring, Deerfield, Illinois, USA; CE3171; Dade Behring Inc., Newark, USA.

CRP

Das C-reaktive Protein gilt als das klinisch wichtigste Akute-Phase-Protein. Es dient als empfindlicher Parameter bei allen Formen der septischen und aseptischen, bakteriellen und abakteriellen Entzündung sowie bei Gewebenekrosen, Neoplasien und Traumatisierungen. Unter den Akute-Phase-

Proteinen gehört es zu den am stärksten reagierenden, wobei dessen Konzentration im Plasma, durch Interleukin-6 vermittelte Expressions- und Sekretionssteigerung in den Hepatozyten, auf das bis zu 2000-fache ansteigen kann.
Das CRP wird mittels immunologischen Messverfahren bestimmt, wie z.B. die Immunnephelometrie oder die Turbidimetrie.
Neben oben genanntem Parameter kann auch das hs-CRP (hochsensitives C-reaktives Protein) bestimmt werden, welches durch ultrasensitive Testungen schon in niedrigen Konzentrationsbereichen sehr sensitiv ist. Zu den Messverfahren gehören latexverstärkte Immunturbidimetrie, Immunnephelometrie und Chemoluminiszenz.
Der Referenzbereich beläuft sich bei Erwachsenen auf <5 mg/l.

Albumin

Albumin ist das quantitativ bedeutendste Plasmaprotein. Es hat neben seiner Hauptfunktion als Regulator des onkotischen Drucks auch diagnostische Bedeutung als Akute-Phase-Protein. Bei Entzündungen und Stress-Reaktionen treten erniedrigte Proteinkonzentrationen auf. Die Messung erfolgt entweder photometrisch oder anhand von immunologischen Methoden, wie der Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie sowie durch radiale Immundiffusion.
Als Referenzwerte gelten im Serum: 35-53 g/l.

Fibrinogen

Bei dem Protein Fibrinogen handelt es sich ebenfalls um ein Akute-Phase-Protein. Erniedrigungen der Proteinkonzentration lassen sich bei Leberfunktionsstörungen finden, die mit einem Verlust von Parenchymzellen einhergehen. Hingegen treten Erhöhungen der Konzentration im Plasma durch den Einfluss von TNF-α (Tumornekrosefaktor α), IL-1 (Interleukin) und IL-6 z.B. bei Entzündungen, Tumoren, Traumen oder nach Operationen auf. Zur Bestimmung wird vor allem die Koagulometrie nach Clauss angewendet. Hierbei wird verdünntes Zitratplasma mit einer hohen Thrombinkonzentration zersetzt. Die hierbei bestimmte Gerinnungszeit steht umgekehrt proportional zu der jeweiligen Fibrinogenkonzentration. Der Normbereich liegt bei: 1,8 bis 3,5 g/l.

Ferritin

Das Protein Ferritin zählt als das wichtigste Eisenspeicherprotein, dessen Serumkonzentration mit dem Eisenvorrat der Zellen korreliert. Die Indikation zur Konzentrationsbestimmung des Ferritins beläuft sich vor allem auf die Diagnose von Eisenmangel, die Verlauskontrolle bei Eisentherapie, die Differentialdiagnose von Anämien sowie den Verdacht auf Eisenüberladung. Da mit Hilfe des Ferritin-Wertes Anämien im Rahmen von chronischen Entzündungen angezeigt werden können und das Protein bei entzündlichen Veränderungen der Leber vermehrt im Blut zu finden ist, ist es für die Diagnostik einer möglichen Steatosis hepatis wichtig.

Dieser Parameter wird mittels Immunoassay-Verfahren bestimmt, wie z.B. dem Fluoreszenzimmunoassay.

Die Referenzbereiche belaufen sich bei Frauen auf: 10-120 µg/l und bei Männern auf: 20-250 µg/l. Die genannten Referenzbereiche variieren stark je nach verwendeter Methode.

Transferrin

Transferrin ist das Transportprotein für Eisen im Serum. Neben der Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen gilt Transferrin als negatives Akute-Phase-Protein. Hierbei wird die Synthese des Transferrins bei Akute-Phase-Reaktionen durch den Tumornekrosefaktor-β vermindert.

Als Analysemethode dienen Immunoassays.

Der Referenzbereich liegt bei Erwachsenen bei: 2,0-3,6 g/l.

Coeruloplasmin

Bei Coeruloplasmin handelt es sich neben dem Transportprotein für Kupfer um eine Ferrooxidase und ein Akutes-Phase-Protein. Im Serum lassen sich erniedrigte Konzentrationen vor allem bei Kupferstoffwechselstörungen (z.B. Morbus Wilson) feststellen, wohingegen leichte Erhöhungen des Proteins im Rahmen einer positiven Akute-Phase-Reaktion bei Entzündungen auftreten können.

Dieser Parameter wird mit Hilfe von immunologischen Methoden ermittelt.

Für Erwachsene liegt der Normbereich bei: 0,2-0,6 g/l.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Statistik-Software SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C., USA). Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet. Für quantitative (stetige) Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Qualitative (kategoriale) Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Um Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne Steatosis hepatis anzuzeigen, wurde für quantitative Variablen der Wilcoxon-Rangsummentest und für qualitative Merkmale der Chi-Square-Test bzw. bei zu kleinen Fallzahlen der exakte Test von Fischer angewendet.

Mithilfe der bivariaten logistischen Regression wurden Entzündungsparameter sowie weitere Einflussgrößen auf einen Zusammenhang mit einer Steatosis hepatis geprüft. Variablen, die in der bivariaten Analyse eine Assoziation zeigten, wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Für die multivariate Analyse wurde die schrittweise logistische Regression herangezogen.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5\ \%$ festgesetzt.

3. Ergebnisse

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde mein eingegrenztes Studienkollektiv dahingehend untersucht, welche Merkmale im Zusammenhang mit einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis stehen. In diesem Sinne wurden einerseits allgemeine Aspekte wie Alter und Alkoholkonsum sowie metabolische Aspekte in die Analysen eingeschlossen. Andererseits wurde ein Augenmerk auf Entzündungswerte im Blut gelegt und deren prädiktive Aussage bezüglich einer NAFLD-Erkrankung.

Die Ergebnisse dieser Aspekte werden im nachfolgenden Kapitel mit Hilfe von deskriptiven, bivariaten und multivariaten Analysen veranschaulicht. Abschließend werde ich nochmals gesondert auf die Akute-Phase-Proteine im Zusammenhang mit einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis eingehen.

3.1 Deskriptive Auswertung

Die Ergebniswerte des Kollektivs wurden in der deskriptiven Anschauung sowohl für das ganze betrachtete Kollektiv bestimmt als auch für jedes der beiden Geschlechter separat.

3.1.1 Geschlechterverteilung

In dem, nach Eingrenzung des Gesamtkollektivs der EMIL-Studie, zurückgebliebenen Studienkollektiv von 1807 Probanden war das weibliche Geschlecht anteilig gesehen stärker vertreten als das männliche Geschlecht. Der weibliche Anteil belief sich auf 969 (53,62%) Probandinnen und der männliche Anteil hingegen auf 838 (46,38%) Probanden.

3.1.2 Prävalenz einer Steatosis hepatis

Innerhalb der 1807 Probanden wiesen 1376 (76,15%) keine Steatosis hepatis auf, wohingegen bei 431 (23,85%) Probanden eine Fettleber nachgewiesen werden konnte. Von den teilnehmenden Frauen waren 811 (83,69%) frei von einer

Steatosis hepatis und 158 (16,31%) daran erkrankt. Im Männerkollektiv lag bei 565 (67,42%) ein negativer Befund für eine Leberverfettung vor, im Gegensatz dazu lag bei 273 (32,58%) der männlichen Probanden ein positiver Befund dafür vor.

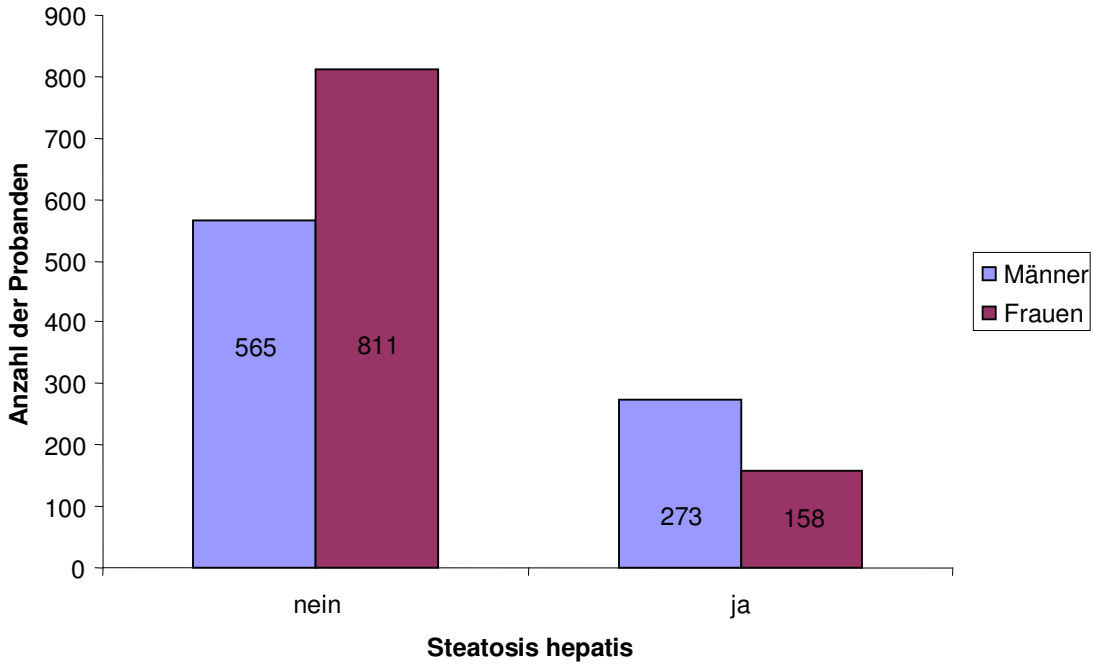


Abbildung 3: Prävalenz der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis für Frauen und Männer des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

3.1.3 Das Alter

Das Durchschnittsalter unseres Kollektivs lag bei 41,6 ± 12,7 (MW ± SD) (Mittelwert ± standard deviation) Jahren. Im Frauenkollektiv waren die Probandinnen im Durchschnitt 42 ± 12,7 (MW ± SD) Jahre alt. Hingegen waren die Probanden im Männerkollektiv durchschnittlich 41,2 ± 12,8 (MW ± SD) Jahre alt. Für eine detaillierte Betrachtung des Kollektivs im Hinblick auf altersbedingte Veränderungen wurden die nachstehenden vier Altersklassen unterschieden:

Tabelle 3: Altersklassen der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Klasse	**Alter** (in Jahren)
1	18-30
2	31-40
3	41-50
4	51-65

3.1.4 Metabolische Merkmale

BMI

Im gesamten Kollektiv ließ sich ein Durchschnitts-BMI von 25,4 ± 4,6 kg/m² (MW ± SD) aufzeigen.

Bei der getrennten Betrachtung des BMI für beide Geschlechter wurde ersichtlich, dass Männer durchschnittlich einen höheren BMI aufwiesen als Frauen. Im Frauenkollektiv lag der durchschnittliche BMI bei 24,8 ± 4,9 kg/m² (MW ± SD). Im Männerkollektiv hingegen bemaß der BMI einen Wert von 26,1 ± 4,1 kg/m² (MW ± SD).

Um die Effekte eines jeweiligen BMI auf das Vorliegen von einer Steatosis hepatis näher beschreiben zu können, wurden die BMI-Werte –wie in Abschnitt 2.3.3 zu lesen- in die drei Klassen Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas eingeteilt.

WHR

Der durchschnittliche Wert der WHR lag im betrachteten Kollektiv bei 0,84 ± 0,09 (MW ± SD). Im Frauenkollektiv lag den Messungen zufolge der durchschnittliche Wert für die WHR bei 0,79 ± 0,07 (MW ± SD). Hingegen wurde bei den Männern durchschnittlich eine WHR von 0,89 ± 0,07 (MW ± SD) gemessen.

Metabolisches Syndrom

Ein metabolisches Syndrom lag bei 80 (4,43%) Probanden des Kollektivs vor und bei 1727 (95,57%) lag keines vor. Im Frauenkollektiv waren es 43 (4,44%) Frauen, bei denen ein metabolisches Syndrom diagnostiziert wurde und 926 (95,56%) Frauen, bei denen keine solche Diagnose gestellt wurde. Bei den Männern zeigte

sich bei 37 (4,42%) Personen ein metabolisches Syndrom und 801 (95,58%) Personen besaßen diesen Symptomkomplex nicht.

Alkoholkonsum

Der durchschnittliche Alkoholkonsum in unserem Kollektiv lag bei 10,22 ± 15,32 g/d (MW ± SD). Hierbei verzehrten die Frauen im Durchschnitt weniger als die Männer. Frauen des Kollektives konsumierten täglich 5,99 ± 9,55 g/d (MW ± SD) Alkohol, wohingegen die Männer am Tag 15,10 ± 18,88 g/d (MW ± SD) Alkohol zu sich nahmen.

3.1.5 Leberdiagnostik

ALT

Die durchschnittliche Serumkonzentration der ALT des betrachteten Kollektivs belief sich auf 15,05 ± 7,67 U/l (MW ± SD). Bei der getrennten Betrachtung des Frauenkollektivs war ein Wert von 12,22 ± 4,42 U/l (MW ± SD) zu messen. Das Männerkollektiv zeigte eine Serumkonzentration von durchschnittlich 18,32 ± 9,18 U/l (MW ± SD).

AST

Im Kollektiv wurde durchschnittlich eine Serumkonzentration der AST von 9,47 ± 3,40 U/l (MW ± SD) ermittelt. Dabei wurde im Frauenkollektiv eine Durchschnittskonzentration von 8,56 ± 2,47 U/l (MW ± SD) gemessen und im Männerkollektiv von 10,52 ± 3,98 U/l (MW ± SD).

AP

Für die AP wurde eine durchschnittliche Serumkonzentration von 81,47 ± 22,34 U/l (MW ± SD) gemessen. Hierbei lag die Mittelwertkonzentration des Frauenkollektivs bei 77,90 ± 23,53 U/l (MW ± SD) und die des Männerkollektivs bei 85,61 ± 20,12 U/l (MW ± SD).

GGT

Die durchschnittliche GGT-Konzentration lag in meinem Kollektiv bei 13,33 ± 14,39 U/l (MW ± SD). Im Frauenkollektiv fiel dabei eine Mittelwertkonzentration von 9,68 ± 8,98 U/l (MW ± SD) auf und im Männerkollektiv eine durchschnittliche Konzentration der GGT von 17,54 ± 17,90 U/l (MW ± SD).

3.1.6 Die Entzündungswerte

CRP

Für das CRP wurde im Kollektiv eine durchschnittliche Konzentration von 2,30 ± 4,59 mg/l (MW ± SD) bestimmt. Die Konzentrationen des Akute-Phase-Proteins lagen bei Frauen durchschnittlich über den Konzentrationen bei Männern. Im Frauenkollektiv lag die Mittelwertkonzentration bei 2,48 ± 5,12 mg/l (MW ± SD) und im Männerkollektiv hingegen nur bei 2,09 ± 3,89 mg/l (MW ± SD).

Albumin

Die durchschnittliche Konzentration für Albumin lag bei 41,69 ± 4,32 g/l (MW ± SD). Hierbei lag bei den Frauen des Kollektivs die bestimmte Albuminkonzentration unter derer des Männerkollektivs. Im Frauenkollektiv wurde eine durchschnittliche Konzentration für Albumin von 40,98 ± 4,20 g/l (MW ± SD) gemessen. Das Männerkollektiv wies hingegen eine Mittelwertkonzentration von Albumin von 42,51 ± 4,30 g/l (MW ± SD) auf.

Fibrinogen

Im Kollektiv wurde eine Durchschnittskonzentration des Akute-Phase-Proteins Fibrinogen von 3,14 ± 0,75 g/l (MW ± SD) ermittelt. Hierbei lag die Mittelwertkonzentration im Frauenkollektiv bei 3,20 ± 0,77 g/l (MW ± SD) und im Männerkollektiv bei 3,07 ± 0,73 g/l (MW ± SD).

Ferritin

Für das Protein Ferritin wurde eine durchschnittliche Serumkonzentration von 107,74 ± 125,13 µg/l (MW ± SD) ermittelt. Hierbei zeigte sich, wie auch bei den allgemeinen Referenzbereichen definiert, ein erheblicher Unterschied der Ferritin-

Werte zwischen den weiblichen und den männlichen Probanden. Im Frauenkollektiv lag der Mittelwert bei 55,99 ± 71,84 µg/l (MW ± SD) und im Männerkollektiv bei 167,57 ± 145,36 µg/l (MW ± SD).

Transferrin

Die durchschnittliche Serumkonzentration des negativen Akute-Phase-Proteins Transferrin betrug im Kollektiv 2,61 ± 0,48 g/l (MW ± SD). Bei den Frauen zeigten sich durchschnittlich Werte von 2,73 ± 0,53 g/l (MW ± SD) und bei den Männern von 2,46 ± 0,36 g/l (MW ± SD).

Coeruloplasmin

Durchschnittlich wurde im behandelten Kollektiv eine Coeruloplasminkonzentration von 0,33 ± 0,10 g/l (MW ± SD) ermittelt. Hierbei lagen die gemessenen Serumkonzentrationen bei den Frauen über denen der Männer. Die Mittelwertkonzentration beim Frauenkollektiv betrug 0,35 ± 0,10 g/l (MW ± SD) und beim Männerkollektiv 0,32 ± 0,11 g/l (MW ± SD).

3.2 Bivariate Auswertung

Bei der bivariaten Auswertung wurden die allgemeinen Merkmale des Studienkollektivs sowie die Leberparameter und Entzündungswerte ob ihrer Signifikanz bezüglich dem Auftreten einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis untersucht. Eine etwaige Signifikanz lässt sich in den nachfolgenden Tabellen anhand der P-Werte erkennen. Hierbei gelten P-Werte ab ≤0,05 als signifikant und wiederum zeigen P-Werte kleiner 0,0001 eine hohe Signifikanz an.

3.2.1 Allgemeine Merkmale und Leberwerte bei Steatosis hepatis

Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, dass das Alter ein hochsignifikantes Merkmal darstellte. Sowohl bei beiden Geschlechtern, als auch bei Frauen und Männern getrennt, lag die Signifikanz bei <0,0001. Ebenso stachen die metabolischen Merkmale BMI, WHR und das metabolische Syndrom mit hohen Signifikanzen (p-Werte <0,0001) bei den Geschlechtern zusammen und bei separater Betrachtung von Frauen und Männern heraus. Der tägliche Alkoholkonsum zeigte lediglich in der Gruppe der Frauen eine hohe Signifikanz (p<0,0001). Jedoch im gesamten Kollektiv (p=0,0091) betrachtet und in der Gruppe der Männer (p=0,0004), lag hingegen eine niedrigere Signifikanz des Alkoholkonsums vor.
Unter den Leberparametern zeigte sich die ALT in allen drei Kollektivaufteilungen als hoch signifikant (p<0,0001). Hingegen wies die AST lediglich in der gemeinsamen Betrachtung von Frauen und Männern eine gleich hohe Signifikanz, mit einem P-Wert kleiner 0,0001, auf. Bei der Abgrenzung der Geschlechter wies die AST nur noch eine einfache Signifikanz auf. Die P-Werte lagen hierbei bei 0,0009 bei den Frauen und bei 0,0004 bei den Männern. Die AP stellte sich sowohl im gesamten Kollektiv, als auch bei den Frauen als hoch signifikanter Parameter heraus (p<0,0001). Jedoch erwies sich die AP bei den Männern als nicht signifikant gegenüber dem Auftreten einer NAFLD. Die GGT erwies sich bei der Zusammenschau der Geschlechter als hochsignifikantes Merkmal (p<0,0001). Im Frauenkollektiv wies sie eine einfache Signifikanz mit einem P-Wert von 0,0003 auf. Bei den Männern konnte wegen zu geringen Fallzahlen keine Aussage über

die Signifikanz der GGT bezüglich des Auftretens einer Steatosis hepatis getroffen werden.

Tabelle 4: P-Werte der allgemeinen Merkmale und der Leberenzyme bei den drei Gruppen (Frauen, Männer und Gesamt) des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Merkmale	**P-Werte**		
	Gesamt	Frauen	Männer
Alter	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Body Mass Index	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Waist-to-hip-ratio	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Metabolisches Syndrom (ja/nein)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Alkoholkonsum (g/d)	0,0091	<0,0001	0,0004
Alanin-Aminotransferase (U/l)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Aspartat-Aminotransferase (U/l)	<0,0001	0,0009	0,0004
Alkalische Phosphatase (U/l)	<0,0001	<0,0001	0,9973
Gamma-Glutamyl-Transferase (U/l)	<0,0001	0,0003	geringe Fallzahlen

3.2.2 Entzündungswerte bei Steatosis hepatis

Unter den Entzündungswerten konnten das CRP, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin und Coeruloplasmin in der bivariaten Betrachtung als signifikante Marker für eine nicht-alkoholische Steatosis hepatis herausgefunden werden.

Das CRP wies hierbei in der gemeinsamen Auswertung der Geschlechter sowie bei den Frauen eine hohe Signifikanz auf ($p<0,0001$). Bei den Männern bemaß das CRP stattdessen eine niedrigere Signifikanz, mit einem P-Wert von 0,0088. Fibrinogen stach ebenfalls bei beiden Geschlechtern zusammen und bei den Frauen als hoch signifikanter Entzündungsparameter hervor ($p<0,0001$). Hingegen war die Signifikanz bei den Männern mit einem P-Wert von 0,0001 geringer. Das Protein Ferritin erwies sich in allen drei Anschauungen als hoch signifikanter Marker (P-Werte <0,0001). Transferrin zeigte zwar bei beiden Geschlechtern zusammen gesehen eine einfache Signifikanz ($p=0,0329$), jedoch konnten bei Frauen und Männern getrennt keine signifikanten P-Werte ermittelt werden.

Coeruloplasmin wies bei der Zusammenschau der Geschlechter eine hohe Signifikanz (p<0,0001) auf. Jedoch war die Signifikanz bei den Männern geringer (p=0,0002) und bei der einzelnen Betrachtung des weiblichen Geschlechts konnte sich Coeruloplasmin nicht als signifikanter Marker herausstellen.

Tabelle 5: P-Werte der Akute-Phase-Proteine der drei Gruppen (Frauen, Männer und Gesamt) des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Entzündungswerte	**P-Werte**		
	Gesamt	Frauen	Männer
C-reaktives Protein (mg/l)	<0,0001	<0,0001	0,0088
Albumin (g/l)	0,2597	0,0913	0,6394
Fibrinogen (g/l)	<0,0001	<0,0001	0,0001
Ferritin (µg/l)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Transferrin (g/l)	0,0329	0,1708	0,6654
Coeruloplasmin (g/l)	<0,0001	0,2319	0,0002

3.3 Multivariate Auswertung

Im Rahmen der multivariaten Analyse wurden die Parameter, die nach der bivariaten Analyse als signifikant herausstachen, erneut ob ihrer Signifikanz gegenüber dem Auftreten einer Steatosis hepatis untersucht.
Diese multivariate Analyse wurde in drei getrennten Gruppen vollzogen. In der ersten Gruppe wurde das gesamte ausgewählte Kollektiv nach signifikanten Parametern ausgewertet und in den anderen zwei Gruppen wurden die Merkmale bei beiden Geschlechtern getrennt analysiert.
Die Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen nach P-Werten und nach den dazugehörigen Risikoabschätzungen, Odds Ratios (OR) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (KI) aufgezeigt. Für die Kriterien einer Signifikanz gelten die oben genannten P-Werte sowie Risikointervalle der Odds Ratio unter Ausschluss eines Wertes von eins. Weiterhin gelten OR-Werte über dem Wert eins als eine Risikozunahme sowie Werte unter eins als Risikominimierung gegenüber der Erkrankung an einer NAFLD.

3.3.1 Multivariate Auswertung des gesamten Studienkollektivs im Hinblick auf eine NAFLD-Erkrankung

Zu den allgemeinen Merkmalen, die sich bei der multivariaten Betrachtung des Gesamtkollektivs als signifikant herausgestellt haben, gehörten das Geschlecht, das Alter, der BMI sowie die WHratio. Außerdem waren unter den Laborparametern die ALT, das Ferritin sowie Coeruloplasmin mit multivariater Signifikanz. Hierbei zeigten sich das Geschlecht, ein Alter über 51 Jahren, der BMI, die WHratio sowie die ALT sogar als hoch signifikante Einflussfaktoren. Die P-Werte bemaßen bei diesen Merkmalen Werte von <0,0001.

Wenn man sich die Risikoschätzer der einzelnen Marker anschaut, lassen sich folgende Schlüsse daraus zeihen: Das männliche Geschlecht erhöhte das Risiko an einer NAFLD zu leiden um das 2,34-fache (95%-KI: 1,726-3,174). Bei der Betrachtung des Merkmals Alter wurde die Altersklasse von 18-30 Jahren als Referenzgruppe angesehen. Es zeigte sich, dass mit steigendem Alter auch das Risiko für eine NAFLD-Erkrankung zunahm. In der Gruppe der 31-40 Jährigen lag

dieses Risiko um das 2,09 fache (95%-KI: 1,197-3,639) über dem der Referenzgruppe. In der Klasse der 41-50 Jährigen war das Risiko schon um das 2,8 fache (95%-KI: 1,519-4,789) und in der höchsten Altersklasse, der 51-65 Jährigen, um das 4,66 fache (95%-KI: 2,669-8,133) über dem der Referenzgruppe angesiedelt.

Die metabolischen Einflussfaktoren BMI und WHratio zeigten ebenfalls mit zunehmenden Werten eine Steigerung des Risikos, an einer NAFLD erkrankt zu sein. Unter den Probanden mit einem BMI von 25-29, war eine Erkrankung an einer nicht-alkoholischen Steatosis hepatis um das 5,5 fache (95%-KI: 3,792-7,988) häufiger als unter den Probanden in der Referenzgruppe. Zeigten jedoch Teilnehmer einen BMI von >30, so lag deren Risiko an der Erkrankung zu leiden 19,55 mal (95%-KI: 12,616-30,284) über dem Risiko der Referenzgruppe. Eine erhöhte WHratio prädisponierte 2,54 mal (95%-KI:1,848-3,501) häufiger für das Vorliegen einer NAFLD, als eine normale WHratio.

Unter den labordiagnostischen Parametern stellten sich sowohl das Leberenzym ALT, als auch die Entzündungswerte Ferritin und Coeruloplasmin als multivariat signifikant gegenüber dem Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettleber heraus.

Hierbei hatten die ALT mit einem P-Wert von <0,0001 und das Coeruloplasmin mit einem P-Wert von 0,0005 eine höhere Signifikanz als das Protein Ferritin mit einem P-Wert von 0,0018. Die GGT hingegen konnte nach der multivariaten Auswertung keine Signifikanz mehr aufweisen. Der entsprechende P-Wert lag bei erniedrigten und bei erhöhten Enzymwerten der GGT über der signifikanten Grenze von 0,05. Ebenfalls beinhaltete das 95%-Konfidenzintervall den Wert eins, wodurch der Einfluss von der GGT auf das Risiko einer NAFLD nicht beurteilt werden kann.

Beim Vergleich der Risikozunahmen zeigte sich, dass erhöhte Serumwerte der Ferrooxidase Coeruloplasmin die stärkste Risikozunahme für das Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bedeuteten. Ein erhöhtes Coeruloplasmin potenzierte dieses Erkrankungsrisiko um das 4,34 fache (95%-KI: 1,908-9,871). Bei einer erhöhten ALT war 4,09 mal (95%-KI: 2,758-6,057) häufiger mit einer NAFLD zu rechnen, als bei der Referenzgruppe. Bei Anstiegen des Proteins Ferritin war das Risiko für das Vorhandensein einer NAFLD geringer, jedoch mit dem Faktor 1,77 (95%-KI: 1,238-2,545) noch deutlich über dem Risiko der

Probanden in der Referenzgruppe. Die nachfolgende Graphik liefert einen direkten Vergleich dieser multivariat signifikanten Serumwerte und ihrer Risikoeinwirkungen auf eine Steatosis hepatis. Hierbei ist das jeweilige 95%-Konfidenzintervall als Gerade dargestellt und die entsprechende Odds Ratio als Punkt auf der Geraden.

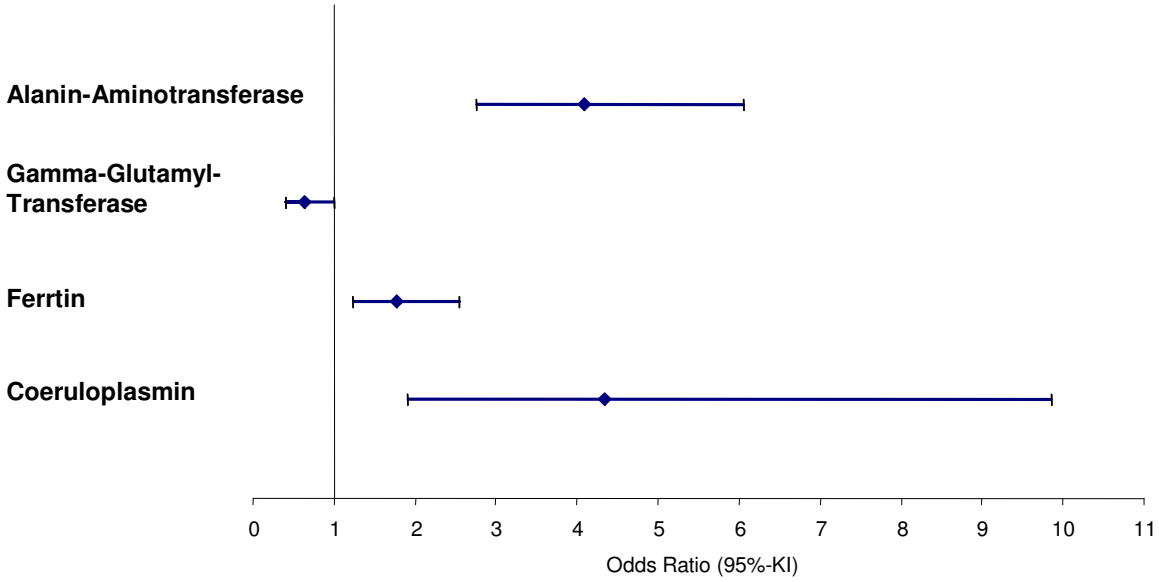


Abbildung 4: Odds Graphik der multivariat signifikanten Serummarker der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Tabelle 6: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Merkmal		P-Wert	OR (95%-KI)
Geschlecht	weiblich	Ref.	Ref.
	männlich	<0,0001	2,341 (1,726-3,174)
Alter	18-30	Ref.	Ref.
	31-40	0,0095	2,087 (1,197-3,639)
	41-50	0,0007	2,697 (1,519-4,789)
	51-65	<0,0001	4,659 (2,669-8,133)
Body Mass Index	<25	Ref.	Ref.
	25-29	<0,0001	5,504 (3,792-7,988)
	>30	<0,0001	19,547 (12,616-30,284)
Waist-to-hip-ratio	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	<0,0001	2,544 (1,848-3,501)
Alanin-Aminotransferase	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	<0,0001	4,087 (2,758-6,057)
Gamma-Glutamyl-Transferase	erniedrigt	0,0819	0,237 (0,047-1,200)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,053	0,645 (0,414-1,006)
Ferritin	erniedrigt	0,5883	1,192 (0,631-2,250)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0018	1,774 (1,238-2,542)
Coeruloplasmin	erniedrigt	0,6335	0,823 (0,367-1,844)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0005	4,339 (1,908-9,871)

3.3.2 Multivariate Auswertung beider Geschlechter getrennt bei Vorliegen einer NAFLD

Bei der getrennten Betrachtung von Frauen und Männern wird ersichtlich, dass ein steigendes Alter, ein erhöhter BMI und eine vergrößerte WHratio in beiden Geschlechtern als signifikante Marker für die Prävalenz einer NAFLD prädisponierten. Bei den Serummarkern fiel auf, dass sich eine erhöhte ALT und ein erhöhtes Ferritin, im Vergleich zur Referenzgruppe, bei beiden Geschlechtern als signifikant herausstellten. Hingegen demaskierte sich Coeruloplasmin nur bei den männlichen Probanden als signifikanter multivariater Parameter, so wie sich Transferrin nur bei den weiblichen Probandinnen als signifikant darstellte

Zu den Auffälligkeiten gehörten, dass bei den männlichen Probanden eine erhöhte ALT in stärkerem Maße (OR: 4,4633; 95%-KI: 2,726-7,307) das Risiko für eine NAFLD-Erkrankung steigerte als bei den Frauen, bei denen der Faktor bloß um das 2,87-fache (95%-KI: 1,503-5,491) angehoben wurde. Die Ferrooxidase Coeruloplasmin war lediglich in der Gruppe der Männer signifikant, wobei die Risikozunahme ähnlich wie im gesamten Kollektiv das 4,26 fache (95%-KI: 1,612-11,273) betrug.

Unter den weiblichen Probandinnen zeigte sich, dass erniedrigte Werte des negativen Akute-Phase-Proteins Transferrin als protektiver Faktor gegenüber der Erkrankung galten. Das Risiko wurde dabei um 1/5-tel (OR: 0,204, 95%-KI: 0,048-0,873) reduziert gegenüber Probandinnen, die Werte des Proteins Transferrin aus dem Referenzbereich aufwiesen. Der Risikozuwachs bei gesteigerten Serumwerten des Enzyms Ferritin lag bei Frauen und Männern mit einer OR von 2,079 (95%-KI: 1,140-3,791) und respektive 1,648 (95%-KI: 1,039-2,615) in einem ähnlichen Bereich.

Tabelle 7: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse der Frauen des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Merkmale		P-Wert	OR(95%-KI)
Alter	18-30	Ref.	Ref.
	31-40	0,0443	2,995 (1,028-8,726)
	41-50	0,0099	2,697 (1,397-11,663)
	51-65	<0,0001	8,228 (2,946-22,979)
Body Mass Index	<25	Ref.	Ref.
	25-29	<0,0001	8,508 (4,493-16,112)
	>30	<0,0001	30,465 (15,419-60,194)
Waist-to-hip-ratio	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0002	2,700 (1,607-4,535)
Alanin-Aminotransferase	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0014	2,873 (1,503-5,491)
Ferritin	erniedrigt	0,2863	1,535 (0,698-3,372)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0169	2,079 (1,140-3,791)
Transferrin	erniedrigt	0,0321	0,204 (0,048-0,873)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,5617	0,710 (0,224-2,255)
Coeruloplasmin	erniedrigt	0,5531	1,650 (0,315-8,636)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0765	4,366 (0,855-22,296)

Tabelle 8: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse der Männer des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002

Merkmal		P-Wert	OR (95%-KI)
Alter	18-30	Ref.	Ref.
	31-40	0,0622	1,904 (0,968-3,747)
	41-50	0,018	2,376 (1,160-4,865)
	51-65	0,0005	3,597 (1,758-6,298)
Body Mass Index	<25	Ref.	Ref.
	25-29	<0,0001	3,948 (2,475-6,298)
	>30	<0,0001	13,479 (7,278-24,966)
Waist-to-hip-ratio	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	<0,0001	2,559 (1,681-3,894))
Alanin-Aminotransferase	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	<0,0001	4,463 (2,726-7,307)
Gamma-Glutamyl-Transferase	erniedrigt	0,9834	<0,001 (<0,001->999.999)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0643	0,579 (0,325-1,033)
Ferritin	erniedrigt	0,6328	0,660 (0,120-3,635)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0339	1,648 (1,039-2,615)
Coeruloplasmin	erniedrigt	0,3636	0,658 (0,267-1,624)
	normal	Ref.	Ref.
	erhöht	0,0035	4,263 (1,612-11,273)

3.4 Laborparameter bei einer NAFLD

Bei dem Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung zeigten sich in unserem Kollektiv Konzentrationsabweichungen der Leberwerte sowie der Akute-Phase-Proteine in den Serumanalysen der Probanden.
Im nachfolgenden Abschnitt werde ich auf die Konzentrationsänderungen der in unserer Studie betrachteten Akute-Phase-Proteine bei einem positiven Krankheitsbefund der NAFLD näher eingehen.

3.4.1 Konzentrationen der Akute-Phase-Proteine bei gesunden und bei erkrankten Probanden

CRP

Bei einem positiven NAFLD-Befund lag die CRP-Konzentration bei den Probanden im Mittelwert bei 3,16 ± 4,72 mg/l (MW ± SD). Also um 1,13 mg/l über der Konzentration der gesunden Probanden. Bei den weiblichen Probanden war diese Konzentrationszunahme mit 3,79 ± 4,97 mg/l (MW ± SD) gegenüber 2,23 ± 5,12 mg/l (MW ± SD) leicht über der bei den männlichen Probanden mit 2,79 ± 4,53 mg/l (MW ± SD) gegenüber 1,75 ± 3,49 mg/l (MW ± SD).

Albumin

Das negative Akute-Phase-Protein Albumin zeigte eine leichte Konzentrationsänderung im Serum von gesunden und von erkrankten Probanden (41,79 ± 4,33 g/l gegenüber 41,37 ± 4,27 g/l) (MW ± SD). Bei den Frauen lag dieser Unterschied zwischen durchschnittlich 41,08 ± 4,19 g/l (MW ± SD) bei den gesunden Frauen und 40,47 ± 4,26 g/l (MW ± SD) bei den erkrankten. Bei den Männern lag diese Differenz bei 42,82 ± 4,32 g/l (MW ± SD) und 41,89 ± 4,21 g/l (MW ± SD).

Fibrinogen

Das Akute-Phase-Protein Fibrinogen zeigte bei gesunden Probanden eine Konzentration von 3,06 ± 0,72 g/l (MW ± SD) auf, wohingegen erkrankte Teilnehmer durchschnittlich eine Konzentration von 3,39 ± 0,82 g/l (MW ± SD)

aufwiesen. Bei den Frauen lag dieser Unterschied bei 3,13 ± 0,73 g/l (MW ± SD) gegenüber 3,59 ± 0,88 g/l (MW ± SD) und bei den Männern bei 2,98 ± 0,69 g/l (MW ± SD) gegenüber 3,27 ± 0,76 g/l (MW ± SD).

Ferritin

Bei dem Akute-Phase-Protein Ferritin konnten deutliche Konzentrationszunahmen bei dem Vorliegen einer NAFLD beobachtet werden. Gesunde Teilnehmer wiesen eine durchschnittliche Serumkonzentration von 84,68 ± 96,92 µg/l (MW ± SD) auf und erkrankte Teilnehmer von 181,34 ± 169,08 µg/l (MW ± SD). Hierbei lag unter den Frauen der Unterschied bei 46,29 ± 51,99 µg/l (MW ± SD) gegenüber 105,78 ± 122,06 µg/l (MW ± SD) und unter den Männern bei 139,79 ± 117,72 µg/l (MW ± SD) gegenüber 225,07 ± 177,09 µg/l (MW ± SD).

Transferrin

Das negative Akute-Phase-Protein Transferrin zeigte widersprüchliche Konzentrationsunterschiede bei der Unterscheidung von Gesundheit und Krankheit im Sinne einer nicht-alkoholischen Fettleber. Bei den männlichen Probanden war die durchschnittliche Konzentration, entgegen der Vermutung, bei den Erkrankten erhöht mit 2,51 ± 0,37 g/l (MW ± SD) gegenüber 2,44 ± 0,36 g/l (MW ± SD) bei den Gesunden. Im Gesamtkollektiv lag die Konzentration bei 2,61 ± 0,50 g/l (MW ± SD) bei den Gesunden im Gegensatz zu 2,58 ± 0,42 g/l (MW ± SD) bei den Erkrankten. Bei den Frauen lagen diese Konzentrationen respektive bei 2,73 ± 0,55 g/l (MW ± SD) im Gegensatz zu 2,71 ± 0,46 g/l (MW ± SD).

Coeruloplasmin

Coeruloplasmin zeigte bei dem Vorliegen einer NAFLD erhöhte Serumkonzentrationen im Gegensatz zum Fehlen der Erkrankung. Dieser Konzentrationsunterschied lag bei den weiblichen Probanden im Durchschnitt bei 0,34 ± 0,09 g/l (MW ± SD) bei den gesunden gegenüber 0,37 ± 0,1 g/l (MW ± SD) bei den erkrankten Probanden. Bei den männlichen Probanden war dieser Unterschied höher, mit 0,30 ± 0,09 g/l (MW ± SD) gegenüber 0,36 ± 0,13 g/l (MW ± SD). Diese Konzentrationen ließen sich im Gesamtkollektiv zusammenfassen

als Konzentrationszunahme von 0,04 g/l bei Vorliegen der Erkrankung (0,32 ± 0,10 g/l gegenüber 0,36 ± 0,12 g/l) (MW ± SD).

3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Akute-Phase-Proteine

Die Auswertungen unseres Studienkollektivs zeigen, dass es Korrelationen zwischen den Konzentrationsänderungen der Akute-Phase-Proteine im Serum und dem Auftreten einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung gibt.
Unter den berücksichtigten Akute-Phase-Proteinen zeigten hierbei das Ferritin und Coeruloplasmin die stärkste Korrelation. Bei Probanden mit einer NAFLD lagen die Konzentrationen dieser Parameter im Durchschnitt deutlich über den Konzentrationen derer, die nicht erkrankt waren. Daraus ergaben sich Risikozunahmen um das Zwei- bis Vierfache für das Auftreten der Erkrankung bei erhöhten Serumkonzentrationen.
Bei der getrennten Betrachtung der Geschlechter konnte diese Tatsache teils bestätigt und teils leicht variiert gefunden werden. So zeigten sich bei den Frauen zusätzlich zu den oben genannten Parametern noch erniedrigte Werte des Proteins Transferrin als protektiver Faktor gegenüber der Erkrankung. Außerdem stellte sich Coeruloplasmin bei isolierter Betrachtung des weiblichen Kollektivs nicht als signifikant heraus.
Unter den restlichen Akute-Phase-Proteinen gingen das CRP und Fibrinogen aus der bivariaten Analyse als hochsignifikant hervor. Hingegen zeigte Transferrin lediglich eine einfache Signifikanz auf und nur bei der Betrachtung des gesamten Kollektivs. Das Protein Albumin blieb im Zusammenhang mit einer NAFLD ohne jegliche Signifikanz.

4. Diskussion

4.1 Prävalenz

Alle Veröffentlichungen, die sich mit dem Thema der nicht-alkoholisch bedingten Fettlebererkrankung befassen, betonen die zunehmende Bedeutung der Erkrankung [3,19,27,31,40,45,46,55,73,77,87,95,98].

In unserem Kollektiv betrug die Prävalenz der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis 23,9%. Dieser Wert liegt im Bereich von 20 bis 30%, wie er in der Literatur für die westliche Bevölkerung publiziert wird [28,29,40,69,95]. In nicht-populationsbasierten Studien, die ebenfalls die Sonographie als diagnostisches Mittel benutzten, zeigten sich abweichende Prävalenzwerte [2,19,27]. In der Untersuchung von Georgi Kirovski et al. setzte sich das Probandenkollektiv aus Personen zusammen, die sich im Jahre 2008 als Patienten in der Universitätsklinik von Regensburg befanden. Bei den dort durchgeführten Abdomensonographien an Klinikpatienten zeigte sich eine höhere Prävalenz der NAFLD mit 40% [27]. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Probanden aus dieser Studie vermehrt mit komorbiden Erkrankungen oder körperlichen Symptomen vorbelastet waren gegenüber einer Stichprobe aus der Normalbevölkerung.

In der Studie von Anna Kotronen et al. setzte sich das Kollektiv unter anderem aus Probanden zusammen, bei denen eine anhaltende ALT oder AST-Erhöhung abgeklärt werden sollte. Mittels Verwendung der MRT-Diagnostik ergab sich in ihrer Untersuchung eine Prävalenz der NAFLD von 51% [2]. Diese Erhöhung der Prävalenz ist wohlmöglich einerseits darin zu begründen, dass in dieser Betrachtung die Probanden nach laborchemischen Parametern vorselektiert wurden, die einen Leberschaden und somit auch das Vorliegen einer NAFLD wahrscheinlicher machten. Andererseits wurden auch Personen mit einbezogen, die unter einem Typ-2 Diabetes litten, wodurch Komorbiditäten wie das metabolische Syndrom eine höhere Dichte der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis mit bewirkt haben könnten. Andere Studienkollektive schlossen Personen mit ein, bei denen im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes zur Behandlung einer starken Adipositas eine Histologie der Leber entnommen wurde. Unter diesen Probanden mit starkem Übergewicht und der Durchführung des diagnostischen Goldstandards der Leberbiopsie, wurden Prävalenzen einer NAFLD von 80 bis

90% erreicht [54,92]. In der Studie von Diana Banderas et al., in der Probanden mit dem metabolischen Syndrom untersucht wurden, zeigte sich eine sonographische Prävalenz der NAFLD-Erkrankung von 82,9% [19]. Möglicherweise wurde hier eine ähnlich hohe Prävalenz wie bei den vorher genannten Biopsiestudien erzielt, da die nicht-alkoholische Steatosis hepatis eine wichtige Entität im Erkrankungskomplex des metabolischen Syndroms darstellt [12,16,25-27,73,76,87,95].

In unserem EMIL-Kollektiv betrachteten wir die Prävalenzen getrennt für Frauen und Männer. Hierbei zeigten Frauen mit 16,3% eine deutlich niedrigere Erkrankungsrate als Männer mit 32,6%. Diese Dominanz der NAFLD im männlichen Kollektiv wurde bereits in der Literatur publiziert [3,12,19,27,40,87,95]. In der Veröffentlichung von Hyo Jeong Oh et al. wurde eine ähnliche Geschlechterverteilung herausgestellt. Bei dessen Studie wurden Daten von Probanden erhoben, welche sich einer Check-up-Untersuchung unterzogen hatten. Hierbei lag die Prävalenz für Frauen bei 19,8% und 31,3% bei Männern [40]. Auch bei der Untersuchung von Yuichiro Eguchi et al., an einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe, war eine männerwendige Prävalenz mit 40,0% gegenüber 17,7% im weiblichen Kollektiv nachzuweisen [95].

In der multivariaten Auswertung unserer Studienergebnisse stellte sich das männliche Geschlecht als signifikantes Merkmal heraus ($p<0,0001$) und bedeutete eine Risikozunahme für eine NAFLD-Erkrankung um das 2,34 fache (95%-KI: 1,726-3,174) gegenüber dem weiblichen Geschlecht. Nach unseren Ergebnissen zufolge scheinen Männer häufiger an einer nicht-alkoholischen Steatosis der Leber zu erkranken als Frauen. In der populationsbasierten Studie von Zhang Hong et al. wurde hingegen das weibliche Geschlecht als prädisponierender Faktor für eine NAFLD-Erkrankung herausgestellt [98]. Diese Untersuchung unterschied sich von unserer und anderen Studien jedoch dadurch, dass Probanden mit einer Hepatitis B oder C nicht ausgeschlossen worden waren. Carmelo Garcia Monzón et al. legten dar, dass die Prävalenz bei den Frauen und Männern ihres Kollektivs mit 36,7% und mit 36,3% im fast identischen Bereich lagen [13]. Diese Angleichung der Prävalenz in diesem Studienkollektiv lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in dieser Studie keine repräsentative Stichprobe einer Normalbevölkerung untersucht wurde, sondern dass hierbei nur

stark übergewichtige Probanden einbezogen wurden. Möglicherweise gleichen sich die Prävalenzen für eine NAFLD bei einer starken Adipositas der Probanden bei den Geschlechtern wieder an.

4.2 Leberparameter

Transaminasen

Die Transaminasen ALT und AST stellten in der Forschung bezüglich einer nicht-alkoholischen Steatosis der Leber bisher eine große Rolle dar [2,26,27,40,45,55,77,87,98]. Als Leberenzyme können sie sensibel eine Zellschädigung des Organs anzeigen. Die ALT ist zudem bei Patienten mit der progredienten Verlaufsform, der NASH, häufig erhöht [45,73,79,95,97]. Daher wird zunehmend der Fragestellung nachgegangen, ob eine ALT-Erhöhung die mildere Verlausform, die NAFLD, mit anzeigen kann, oder ob Konzentrationsabweichungen allgemein einen Aufschluss auf den Krankheitsverlauf der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis geben können.

Von den Transaminasen korrelierte in unserem Kollektiv die ALT am stärksten mit dem Vorliegen einer NAFLD-Erkrankung ($p<0,0001$), auch in der multivariaten Analyse ($p<0,0001$).

Die Studie von Georgi Kirovski et al. an Klinikpatienten konnte die Erhöhungen der ALT als signifikant ($p=0,001$) bei NAFLD-Erkrankten gegenüber gesunden Probanden herausstellen [27]. In der Studie von Carmelo Antonio Caserta et al. wurde an einer Stichprobe aus einer Normalbevölkerung, jedoch an 11 bis 13-Jährigen, ebenfalls eine signifikante Erhöhung ($p<0,001$) der ALT bei Vorliegen einer NAFLD festgestellt [12]. Die Auswertung unserer Daten der 12 bis 20-Jährigen Probanden zeigte ebenfalls erhöhte Serumwerte für ALT bei männlichen Jugendlichen mit Übergewicht ($p<0,0001$) [3]. Bei G. Tharger et al. ($p<0,05$), Seung Ha Park et al. ($p<0,001$) und bei Rui Wang et al. ($p<0,001$) wurde an gesunden, bzw. übergewichtigen reinen Männerkollektiven eine signifikant erhöhte ALT-Konzentration bei Vorliegen der Erkrankung nachgewiesen [25,80,77]. In der Studie von G. Tharger wurde neben der Sonographie, wie in unserer Studie, noch das CT als diagnostisches Mittel in die NAFLD-Untersuchung mit einbezogen.

Außerdem unterscheiden sich die genannten Studien von unserer Studie dadurch, dass G. Tharger et al. ihr Kollektiv aus Männern zusammensetzten, die eine Gesundheitsuntersuchung in einer Universitätsklinik durchführen ließen. Bei Riu Wang et al. hingegen wurden lediglich 19 bis 24-Jährige Probanden untersucht.

Das Risiko für eine NAFLD nahm bei unseren Probanden mit erhöhten ALT-Werten um das 4,087-fache zu (95%-KI: 2,758-6,057; p<0,0001). Die durchschnittlichen ALT-Konzentrationen mit signifikanter Auswirkung auf das Erkrankungsrisiko für eine NAFLD lagen im Mittelwert bei 20,3 U/l. In der Studie von Hyo Jeong Oh et al. wurden die Erhöhungen der Odds Ratio in Korrelation zu steigenden ALT-Werten herausgestellt. Dabei wurden für vier verschiedene Konzentrationsklassen der ALT-Serumwerte die Odds Ratios bestimmt. Hierbei ergab sich in der höchsten Konzentrationsklasse (26-40 IU/l) eine ähnlich starke Risikoerhöhung für die Erkrankung mit einer OR von 3,126 (95%-KI: 1,800-5,429; p=0,000) [40]. Anna Kotronen et al. erhielten in ihrer NAFLD-Untersuchung mittels MR-Diagnostik in der univariaten Analyse eine OR für erhöhte Serumwerte der ALT von 1,03 (95%-KI: 1,02-1,04; p<0,0001) [2]. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch durch die Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs eingeschränkt. Die Autoren Navarro-Jarabo et al. fanden in ihrer Untersuchung an 6 bis 14-Jährigen Probanden eine unabhängige Signifikanz der ALT gegenüber der NAFLD heraus mit einer OR von 1,08 (95%-KI: 1,03-1,13) [64].

Die Risikozunahme einer NAFLD-Erkrankung bei erhöhten ALT-Werten zeigte eine deutliche Männerwendigkeit 4,463 (95%-KI: 2,726-7,307 p<0,0001) gegenüber den Werten bei Frauen 2,873 (95%-KI: 1,503-5,491; p=0,0014). Generell lagen die Konzentrationen der ALT im männlichen Kollektiv über denen im weiblichen. Bei Tomomi Kogiso et al. fand sich bei Probanden, die sich regelmäßigen Gesundheitsuntersuchungen unterzogen, ebenfalls eine deutliche Männerwendigkeit für erhöhte ALT-Serumkonzentrationen [87]. In einer Studie von Yuichiro Eguchi et al. war die ALT, wie in unserer Studie, mit multivariater Signifikanz im Gesamtkollektiv sowie bei beiden Geschlechtern getrennt betrachtet. Die Odds Ratio betrug in dieser Studie 2.54 (95%-KI: 2.00–3.23; p=0,00) bei den Männern und 1.65 (95%-KI: 1.20–2.67; p=0,00) bei den Frauen.

In unserem EMIL-Kollektiv fanden wir sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern im Vergleich dazu höhere OR-Werte für die ALT heraus [95].

AST

Die Serumwerte der AST zeigten sich in unserer Ergebnisanalyse bei den Probanden, die an der NAFLD erkrankt waren um 2,1 U/l ($p<0,0001$) erhöht gegenüber den gesunden Probanden. Diese Konzentrationsabweichung war außerdem mit bivariater Signifikanz. Hierbei waren sowohl die Konzentrationsunterschiede als auch die Serumwerte der AST insgesamt beim männlichen Kollektiv im höheren Bereich angesiedelt als im weiblichen Kollektiv. Yuichiro Eguchi et al. zeigte ebenfalls eine bivariate Signifikanz der AST gegenüber einer NAFLD-Erkrankung auf, wobei die Serumkonzentrationen beim männlichen Kollektiv ebenfalls über den Konzentrationen des weiblichen Kollektivs lagen [95].

In der Betrachtung von Anna Kotronen et al. stellte eine Erhöhung der AST in der univariaten Analyse eine Risikoerhöhung für eine NAFLD-Erkrankung um eine OR von 1,05 (95%-KI: 1,04-1,07; $p<0,0001$) dar [2]. In diesem Kollektiv wurden im Mittelwert deutlich höhere Konzentrationen der AST herausgefunden mit 33-36 U/l gegenüber 8,3-11,1 U/l in unserem Kollektiv. Dies mag daran liegen, dass die Probanden aus der Studie von Anna Kotronen et al. teilweise schon metabolisch erkrankt waren. Auch die Konzentrationen der AST bei den Probanden bei Seung Ha Park et al. waren sowohl bei den gesunden als auch bei den erkrankten Probanden deutlich über denen unseres Kollektives angesiedelt [80]. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Kontrollgruppe nach ähnlichen körperlichen und metabolischen Kriterien wie die NAFLD-Gruppe selektiert wurde. Beide Gruppen wiesen durchschnittlich einen BMI von 27 kg/m² auf. Daraus lässt sich nur bedingt eine Gültigkeit für die Normalbevölkerung ableiten. Diana Banderas et al. stellten in ihrer Studie an metabolisch erkrankten Patienten heraus, dass die AST signifikant erhöht war bei der Unterscheidung von drei Schweregraden der NAFLD [19]. Hierbei lagen die Serumkonzentrationen der Probanden durchschnittlich wiederum deutlich über denen von unseren Teilnehmern aus einer Stichprobe einer Normalpopulation.

Bei der Untersuchung einer möglichen NAFLD-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen konnte Gal Neuman et al. herausstellen, dass bei erkrankten Probanden häufiger pathologische Serumkonzentrationen der AST bestanden als bei den gesunden Probanden [26]. In der von Armin Imhof et al. veröffentlichten Untersuchung der EMIL-Studie konnten sie herausstellen, dass die Werte der AST bei den männlichen Probanden mit Übergewicht und Vorliegen einer NAFLD-Erkrankung signifikant erhöht waren ($p<0,0001$) [3].

AP

Die Alkalische Phosphatase zeigte bei erkrankten Probanden des EMIL-Kollektivs erhöhte Serumwerte gegenüber gesunden Teilnehmern. Jedoch war diese Entdeckung nur im weiblichen und im gesamten Kollektiv von bivariater Signifikanz (jeweils $p<0,0001$). Yuichiro Eguchi et al. konnten hingegen eine bivariate Signifikanz der AP für die NAFLD-Erkrankung in allen drei Aufteilungen ihres Kollektivs herausfinden ($p<0,0001$ und $p<0,01$) [95]. Auch in der Studie von Seung Ha Park et al. war eine Erhöhung der AP signifikant ($p=0,049$) [80].
Sowohl in unserer als auch in der genannten Studie von Yuichiro Eguchi et al. zeigte sich die Konzentrationsdifferenz der AP von gesunden Probanden zu Probanden mit der Erkrankung deutlich größer bei den Frauen als bei den Männern. Bei der multivariaten Analyse unserer Studie erbrachte die AP wie auch bei Yuichiro Eguchi et al. keinerlei Signifikanz gegenüber der NAFLD-Erkrankung.

GGT

Die GGT zeigte bei EMIL-Probanden mit der NAFLD-Erkrankung höhere Serumkonzentrationen gegenüber den gesunden Probanden. Diese Feststellung war bei der Analyse des gesamten Kollektives ($p<0,0001$) und im weiblichen Kollektiv (0,0003) von bivariater Signifikanz. Bei der Langzeitstudie von Chia-Hung Chiang et al. an Probanden einer klinischen Einrichtung, zeigte sich die GGT als signifikant ($p<0,001$) gegenüber dem Vorliegen einer NAFLD und wies zudem stärkere Konzentrationserhöhungen bei gleichzeitiger Komorbidität mit dem metabolischen Syndrom auf [16]. Auch in der Studie von G. Tharger et al. stellte sich die GGT als signifikant ($p<0,01$) in ihrem Kollektiv aus 100 Männern bezüglich der Erkrankung heraus [25].

In dem bei uns betrachteten Kollektiv der EMIL-Studie wiesen die Männer durchschnittlich höhere Serumkonzentrationen der GGT auf als die Frauen. In ähnlicher Weise konnten Yuichiro Eguchi et al. und Tomomi Kogiso et al. herausfinden, dass die Serumwerte der GGT bei den männlichen Probanden des Kollektivs deutlich höhere Konzentrationen aufwiesen [95,87]. Bei beiden Autoren erzielte die GGT-Erhöhung in Bezug auf eine NAFLD die bivariate Signifikanz in beiden Geschlechtern. Eine bivariat signifikante Erhöhung der Odds Ratio durch Erhöhungen der GGT entdeckten auch Diana Banderas et al. In ihrer Auswertung von Patienten mit dem metabolischen Syndrom zeigte sich, dass das relative Risiko für eine NAFLD-Erkrankung um 4.28 (95%-KI: 1.68–10.93; p=0.001) gesteigert war bei Patienten mit einer GGT-Erhöhung [19]. Armin Imhof et al. konnten in ihrer Probandengruppe von übergewichtigen, jugendlichen Männern auch für die GGT eine signifikante (p=0,024) Konzentrationserhöhung in Assoziation mit der NAFLD-Erkrankung aufzeigen, wie auch Carmelo Antonio Caserta et al. (p=0,006) an ihrer Untersuchung von bisher gesunden Jugendlichen [3,12]. Ebenso zeigten Seung Ha Park et al. in ihrer Fall-Kontroll-Studie an Männern, dass eine GGT-Erhöhung bei erkrankten Probanden signifikant war (p=0,004) gegenüber gesunden [80].

In der multivariaten Betrachtung unserer EMIL-Studienergebnisse bestätigte sich jedoch für die GGT-Erhöhung keine Signifikanz. In der schon genannten Studie von Yuichiro Eguchi et al. erwies sich die GGT im männlichen Kollektiv hingegen als multivariat signifikant (p=0,00) gegenüber der NAFLD-Erkrankung [95].

4.3 Akute-Phase-Proteine

Obwohl die genannten Transaminasen im Zusammenhang mit der nicht-alkoholischen Steatosis der Leber häufige Konzentrationsabweichungen zeigen, konnten weder die ALT noch die AST bisher als bestmögliche diagnostische Marker herausgestellt werden.

Seit einigen Jahren beschäftigt sich die klinische Forschung daher mit der Fragestellung, inwiefern die Akute-Phase-Proteine in dem Entzündungsprozess der Leber bei der NAFLD-Erkrankung mit einbezogen sind und ob diese als diagnostische Marker dienen können [3,16,25,26,45,73,76,87].

Gal Neuman et al. fanden in ihrer Studie an übergewichtigen Kindern und Jugendlichen keinen Zusammenhang zwischen der sonographisch erfassten NAFLD und veränderten Entzündungsmarkern [26]. Diesen Sachverhalt erklären sich die Autoren zum Teil dadurch, dass die Probanden schon durch ihr Übergewicht erhöhte Entzündungswerte aufwiesen, welches die durch eine NAFLD verursachten Konzentrationsunterschiede maskieren könnte.

CRP

Das Akute-Phase-Protein CRP oder respektive das hsCRP erhielt sowohl als Entzündungsenzym allgemein, als auch im Rahmen von Untersuchungen bezüglich der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei einer NAFLD, Einzug in die klinische Forschung [12,16,25,45,76,80,87].

In unserer Studie wurde herausgefunden, dass bei den erkrankten Probanden durchschnittlich höhere Werte dieses Entzündungsenzyms vorlagen. Die Konzentration war hierbei bei erkrankten Probanden mit 3,2 mg/l gegenüber 2,0 mg/l erhöht und zeigte dabei bivariate Signifikanz ($p<0,0001$). In der Studie von Chia-Hung Chiang et al. war das hsCRP ebenfalls bei den an einer NAFLD erkrankten Probanden erhöht, mit 1,9 mg/l gegenüber 1,4 mg/l ($p=0,047$). Zudem war auch das hsCRP bei Probanden, die gleichzeitig am metabolischen Syndrom erkrankt waren, signifikant erhöht ($p=0,027$) [16]. In der Studie von Carmelo Antonio Caserta et al. ($p<0,001$) sowie bei der von Ki Chul Sung ($p<0,001$) waren die Konzentrationen des hsCRP ebenso signifikant erhöht bei Probanden mit der NAFLD-Erkrankung [12,45]. Jedoch sind diese gewonnenen Werte nur

eingeschränkt mit unseren Ergebnissen der EMIL-Studie vergleichbar, da bei Carmelo Antonio Caserta et al. das zufällig ausgewählte Kollektiv aus einer Stichprobe der Normalbevölkerung nur Probanden im Alter von 11 bis 13 Jahren beinhaltete. Das Kollektiv von Ki Chul Sung hingegen kommt mit seiner Rekrutierung der Probanden aus regelmäßigen Gesundheitsuntersuchungen nahe heran an eine Betrachtung vergleichbar derer bei einer Normalbevölkerung. Priyanka Nigam et al. stellten in ihrer Fall-Kontroll-Studie einen signifikanten Einfluss des hsCRP bei den an einer NAFLD erkrankten Klinikpatienten gegenüber gesunden Probanden heraus ($p<0,05$) [76]. Auch die Autoren Manik Lal Thakur et al. publizierten, dass eine CRP-Erhöhung sich als signifikant zeigte bei dem Vergleich von 40 Probanden mit NAFLD, gegenüber 40 gesunden Kontrollprobanden [86].

Bei der getrennten Betrachtung der beiden Geschlechter in unserem Kollektiv stellte sich heraus, dass Frauen durchschnittlich höhere Werte des CRP aufwiesen als Männer sowie eine stärkere Konzentrationszunahme bei Vorliegen der Erkrankung aufwiesen. Ähnlich verhielt es sich auch in den Kollektiven von Ki Chul Sung et al. Die Frauen des Kollektives ohne NAFLD zeigten zwar geringere Werte des CRP als die Männer, doch bei Vorliegen der Erkrankung erhöhte sich im weiblichen Kollektiv der CRP-Wert auf 1,44 (1,22-1,67) mg/l bei einfacher Steatose und auf 1,83 (1,64-2,01) mg/l bei Steatose plus erhöhter Transaminasen ($p<0,0001$). Im männlichen Kollektiv lag diese Konzentrationserhöhung dagegen nur bei 1,35 (1,21-1,50) mg/l gegenüber 1,52 (1,40-1,64) mg/l ($p<0,0001$) [45]. Ähnliche Daten werden auch von Tomomi Kogiso et al. berichtet. Bei ihnen stellte sich heraus, dass im weiblichen Kollektiv das hsCRP signifikante Erhöhungen bei dem Vergleich von gesunden Probanden gegenüber denen mit Steatosis hepatis aufwies. Weiterhin fiel eine um das dreifache erhöhte Serumkonzentration des hsCRP bei den Frauen auf, die zu der Steatosis hepatis eine Erhöhung der Transaminasen aufwiesen. Die Autoren erklärten sich diese Tatsache damit, dass das hsCRP bei den erkrankten Frauen -bedingt durch einen verstärkten Endothelschaden der Arterien im Rahmen der NAFLD- besonders mit dem Auftreten der Erkrankung korrelierte. Die Frauen des Kollektivs wiesen in der Erkrankungsgruppe nämlich konkordant dazu erhöhte Blutdruckwerte auf,

wohingegen dies bei den männlichen Probanden nicht beobachtet werden konnte [87]. Bei der schon oben zitierten Studie von Armin Imhof et al. stach das hsCRP im Kollektiv der männlichen Probanden mit Übergewicht signifikant hervor gegenüber den Probanden ohne jegliche Erkrankung ($p<0,05$) [3].
In der multivariaten Analyse unserer Ergebnisse zeigte sich das CRP jedoch ohne Signifikanz bezüglich der NAFLD-Erkrankung.

Albumin

Das Protein Albumin war in den Serumanalysen der gesunden Teilnehmer unserer Studie leicht erhöht gegenüber denen der erkrankten Teilnehmer. Jedoch ergab diese Beobachtung keine Signifikanz gegenüber dem Vorliegen einer NAFLD. Bei der Studie von Georgi Kirovski et al. wurde ebenfalls eine Konzentrationssenkung des negativen Akute-Phase-Proteins Albumin bei Patienten mit einer NAFLD herausgefunden, jedoch zeigten diese Daten wie in unserer Studie keinerlei statistische Signifikanz [27]. Auch in anderen durchgeführten Studien konnte das Protein Albumin nicht als signifikant gegenüber einer NAFLD herausgestellt werden [31,55,87]. Bei der Untersuchung von Yuichiro Eguchi et al. war das Protein Albumin hingegen signifikant erhöht ($p<0,0001$) bei erkrankten gegenüber gesunden Probanden [95]. Es existiert eine Biopsie-Studie, die mit den von uns erhobenen Ergebnissen nicht vergleichbar ist, in der aber von Carmen Fierbinteanu-Braticevici et al. eine Signifikanz ($p<0,001$) der Konzentrationssenkung des Proteins Albumin im Vergleich von der NAFLD zu einer NASH herausgestellt wurde [14].

Fibrinogen

Das Akute-Phase-Protein Fibrinogen zeigte sich bei erkrankten Probanden in der EMIL-Studie erhöht gegenüber den Werten bei gesunden Probanden. Der Konzentrationsunterschied betrug 0,33 g/l ($p<0,0001$). In der Untersuchung von G. Tharger et al. an 100 Männern stellten sie ebenfalls heraus, dass das Protein Fibrinogen bei Probanden mit der NAFLD-Erkrankung signifikant erhöht war ($p<0,0001$) gegenüber den Proteinkonzentrationen bei gesunden Probanden [25]. Auch in der Untersuchung von Armin Imhof et al. an den Jugendlichen des EMIL-Kollektivs war das Fibrinogen bei männlichen Teilnehmern mit Übergewicht und

der NAFLD-Erkrankung signifikant erhöht (p<0,05) gegenüber den gesunden Probanden [3]. In der Betrachtung von Fatih Oczelik et al. konnten diese signifikant erhöhte Serumwerte des Proteins bei Probanden mit höheren Schweregraden der NAFLD herausstellen. Die Autoren schlossen jedoch in ihrer Untersuchung nur männliche Probanden mit Übergewicht mit ein und definierten zudem drei Schweregrade der Erkrankung. In diese Definition floss neben dem sonographischen Schweregrad der NAFLD noch der Grad einer bestehenden Insulinresistenz mit ein [68]. Bei der multivariaten Auswertung unserer Ergebnisse hatte das Protein Fibrinogen keine Signifikanz mehr gegenüber der Erkrankung.

Ferritin

Das Eisenspeicherprotein Ferritin zeigte sich in unserer Studie das erste Mal als signifikanter Marker der NAFLD in einer Untersuchung an einer Normalpopulation. In den Auswertungen der Studienergebnisse war bei einer Erhöhung des Proteins Ferritin das relative Risiko für die NAFLD-Erkrankung um 1,77 (95%-KI: 1,238-2,542; p=0,0018) gesteigert.

Das Protein Ferritin wies dabei als einziges Akute-Phase-Protein sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Geschlechtern getrennt betrachtet eine multivariate Signifikanz auf.

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen der Ferritin-Konzentration und einer möglichen NAFLD-Erkrankung bisher in wenigen ultraschallgestützten Untersuchungen beschrieben [15,38,96]. Chan-Won Kim et al. stellten in ihrer prospektiven Kohortenstudie an männlichen Arbeitern heraus, dass erhöhte Ferritin-Werte direkt mit dem Risiko korrelierten, eine NAFLD zu entwickeln. Die Autoren erklärten sich diesen Einfluss des Ferritins einerseits über die Bildung von Radikalen, die mit TNF-alpha und oxidativem Stress den hepatischen Lipidmetabolismus stören sowie andererseits über eine Verschlechterung der Insulinsensitivität durch die erhöhten Ferritinspiegel [15]. Auch in der Studie von Zelber-Sagi S et al. zeigte sich ein signifikanter (p=0,005) Zusammenhang zwischen einer Ferritin-Erhöhung und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Insulinresistenz und der NAFLD [96]. In der Betrachtung von Hsiao TJ et al. stellten diese hingegen heraus, dass eine Insulinresistenz und erhöhte Ferritin-Werte unabhängig mit der NAFLD assoziiert seien. In deren Kollektiv wurden

jedoch nur übergewichtige Probanden mit einbezogen und keine breitere Bevölkerungsstichprobe betrachtet [38].
In Studien, die mit dem Goldstandard der Leberbiopsie ausgestattet waren, stellten Kris V. Kowdley et al. anhand ihrer Ergebnisse heraus, dass das Ferritin als Serummarker für die klinische Verlaufsbeobachtung der Patienten mit einer NAFLD sinnvoll herangezogen werden kann. In ihrer Auswertung zeigte sich das Serumferritin als unabhängiger prognostischer Faktor gegenüber der Krankheitsverschlechterung der NAFLD bis hin zur Fibrose der Leber. Die Autoren postulierten jedoch, dass noch nicht geklärt sei, ob die Erhöhung des Ferritins eine direkte Auswirkung der Leberschädigung darstelle, oder ob die erhöhten Ferritinwerte im Rahmen des Entzündungsgeschehens selber den Leberzellschaden mit bewirken [46]. Außerdem schrieben Pinelopi Manousou et al. dem Protein anhand ihrer Auswertungen einen wichtigen Stellenwert in der Indikation für die diagnostische Leberbiopsie bei NAFLD-Patienten zu. So könnten Patienten gezielter der invasiven aber aussagekräftigen Diagnostik der Leberhistologie zugeführt werden [73]. Obwohl die genannten Studien wegen ihres Designs nicht mit unserer bevölkerungsbasierten Studie verglichen werden können, so zeigen sie dennoch - wie die Ergebnisse unserer Auswertung und der von Chan-Won Kim - dass das Protein Ferritin jetzt schon eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis spielt und es nun in dieser Richtung weiter zu forschen gilt.

Transferrin

In den Auswertungen unseres Kollektivs zeigte das Protein Transferrin keine Konzentrationsabweichung in Bezug auf eine mögliche NAFLD-Erkrankung. In der Literatur wurde bisher kaum über das Akute-Phase-Protein Transferrin im Zusammenhang mit einer möglichen NAFLD berichtet. Lediglich in einer Studie von G. Tarantino et al. wurden die Auswirkungen des metabolischen Syndroms auf die Entzündungswerte bei übergewichtigen Patienten mit bestehender nicht-alkoholischer Steatosis hepatis untersucht. Hierbei zeigte sich eine Konzentrationserhöhung des Transferrin bei NAFLD-Patienten mit metabolischem Syndrom, jedoch erbrachten diese Daten keine Signifikanz [31].

Coeruloplasmin

Das Protein Coeruloplasmin zeigte sich in unserer Studie das erste Mal, wie Ferritin, in einer Untersuchung an einer repräsentativen Stichprobe aus der Normalbevölkerung mit eindeutiger Signifikanz gegenüber dem Vorliegen einer NAFLD. Dabei lag die Signifikanz in der multivariaten Betrachtung im Gesamtkollektiv sowie im männlichen Kollektiv vor. Die Erhöhung der Ferrooxidase Coeruloplasmin ergab außerdem die stärkste Zunahme des relativen Risikos für eine NAFLD-Erkrankung, mit einer OR von 4,34 (95%-KI: 1,908-9,871; p=0,0005). Ein solches Ergebnis wurde bisher in der Literatur nicht veröffentlicht. Es existieren ferner keine bevölkerungsbasierten Studien, die einen Vergleich dieser erzielten Werte ermöglichen könnten.

In der Literatur wurde über das Protein Coeruloplasmin bisher nur im Zusammenhang mit der NASH-Erkrankung anhand von Studien mit histologischer Diagnostik berichtet [13,22,59,61]. Unter diesen zeigten lediglich Mehmet Koruk et al., dass Erhöhungen der Serumkonzentrationen von Coeruloplasmin im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer NASH-Erkrankung standen [61]. Diese Erhöhungen erklärten sich die Autoren durch die gleichzeitige Erhöhung des Eisenspeicherproteins Ferritin. Inwiefern Coeruloplasmin in dieser und in unserer Studie als Akute-Phase-Protein in den Entzündungsprozess bei der Verfettung der Leber involviert ist, ist noch ungeklärt. Gegenteilige Ergebnisse lieferte die Studie von Elmer Aigner et al. an biopsierten Probanden. Bei deren Untersuchung zeigten sich bei Probanden mit einer NAFLD erniedrigte Kupferkonzentrationen und Coeruloplasmin-Werte. Gleichzeitig zum gesenkten Kupfergehalt war jedoch die Eisenkonzentration bei diesen Probanden erhöht. Die Autoren schlossen daraus, dass ein erniedrigter Kupfergehalt über einen relativ dazu gesteigerten Eisengehalt in der Pathogenese der NAFLD eine Rolle spielte. Verwundert zeigten sie sich darüber, dass sie bei den NAFLD-Probanden keine erhöhten Werte des Coeruloplasmins im Sinne eines Akute-Phase-Proteins erfassen konnten [22]. Möglicherweise waren die gewonnenen Daten durch die relativ kleine Probandenanzahl (n=165) und das selektierte Kollektiv aus ehemaligen Klinikpatienten von eingeschränkter Vielfalt. Um die Zusammenhänge des Proteins Coeruloplasmin mit der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis besser verstehen zu können, müssen auch hier weitere Studien durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

In der Bevölkerung nehmen Übergewicht und Insulinresistenz aufgrund der Lebensweise stetig zu, wodurch auch das metabolische Syndrom und die nicht-alkoholische Steatosis hepatis (NAFLD) sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung immer mehr an Bedeutung gewinnen. Trotz der zunehmenden Relevanz stellt die Leberbiopsie weiterhin den diagnostischen Goldstandard bei der Abklärung von Lebererkankungen dar. Bisher konnte kein weniger invasives Verfahren mit vergleichbarer diagnostischer Aussagekraft etabliert werden.

In unserer Betrachtung der populationsbasierten EMIL-Studie gingen wir daher der Fragestellung nach, ob es eine Assoziation zwischen Entzündungsmarkern im Blut und dem Auftreten der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis gibt. Um etwaige Störgrößen in der Diagnostik der NAFLD zu minimieren und die Studie mit anderweitig durchgeführten Studien vergleichbar zu machen, wurde das eigentliche Probandenkollektiv von 2445 Teilnehmern auf eine Gesamtheit von 1807 Probanden beschränkt. Ausgeschlossen wurden unter anderem Personen mit einer chronischen Hepatitis B oder C, sowie Probanden, die einen täglichen Alkoholkonsum von >40 g bei den Männern und >20 g bei den Frauen angaben. Das verbleibende Kollektiv aus 969 Frauen und 838 Männern wurde mittels Sonographie und Labortestungen untersucht und erhielt standardisierte Fragebögen.

Die Gesamtprävalenz der NAFLD belief sich auf 23,9% (n=431), mit 16,3% (n=158) bei den Frauen und 32,6% (n=273) bei den Männern. Die erkrankten Probanden zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen der Enzyme ALT, AST, AP und GGT. Unter diesen war die ALT der einzige Leberparameter mit multivariater Signifikanz, im Gesamtkollektiv ($p<0,001$) sowie bei den beiden Geschlechtergruppen getrennt betrachtet (w: $p=0,0014$ und m: $p<0,0001$). In Zusammenschau der Ergebnisse der Akute-Phase-Proteine waren CRP, Fibrinogen, Ferritin und Coeruloplasmin signifikant erhöht bei Personen, die an der NAFLD erkrankt waren ($p=0,008$ und weniger). Ferritin und Coeruloplasmin zeigten diese statistische Signifikanz zudem auch in der multivariaten Analyse. Erhöhte Konzentrationen des Proteins Ferritin ergaben eine OR von 1,8 (95%-KI: 1,2-2,5; $p=0,0018$) im gesamten Kollektiv sowie 2,1 (95%-KI: 1,1-3,8; $p=0,017$) bei Frauen und 1,7 (95%-KI: 1,04-2,6;

p=0,034) bei Männern. Dagegen bedeutete eine Erhöhung des Proteins Coeruloplasmin eine Risikozunahme für eine NAFLD um 4,3 (95%-KI: 1,9-9,9; p=0,0005) in der gesamten Studiengruppe und 4,3 (95%-KI: 1,6-11,3; p=0,0035) bei Männern.

Wir konnten in unserer Untersuchung an einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe die Alanin-Aminotransferase (ALT), sowie die Akuten-Phase-Proteine Ferritin und Coeruloplasmin als unabhängige Einflussfaktoren auf das Vorliegen einer NAFLD nachweisen. Unsere Daten können helfen, Probanden mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung wenig invasiv zu diagnostizieren.

6. Literaturverzeichnis

[1] Baranova A, Younossi ZM: The Future Is Around the Corner: Noninvasive Diagnosis of Progressive Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology, 47: 373-375 (2008)

[2] Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, Lundbom N, Rissanen A, Ridderstråle M, Groop L, Orho–Melander M, and Yki-Järvinen H: Clinical-Liver, Pancreas, And Biliary Tract. Gastroenterology, 137: 865-872 (2009)

[3] Imhof A, Kratzer W, Boehm B, Meitinger K, Trischler G, Steinbach G, Piechotowski I, Koenig W: Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. European Journal of Epidemiology, 22: 889-897 (2007)

[4] Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ and Aronson D: Association Between Elevated Liver Enzymes and C-Reactive Protein: Possible Hepatic Contribution to Systemic Inflammation in the Metabolis Syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 25: 193-197 (2005)

[5] Sanyal AJ: AGA Technichal Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, 123: 1705-1725 (2002)

[6] Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, Torella R, Persico M: The role of bright echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. Digestive and Liver Disease, 38: 485-489 (2006)

[7] Bouglé D, Brouard J: Iron in child obesity. Relationships with inflammation and metabolic risk factors. Nutrients, 5: 2222-2230 (2013)

[8] Neuschwander-Tetri BA and Caldwell SH: Special article: Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 37: 1202-1219 (2003)

[9] Neuschwander-Tetri BA MD: Evolving Pathophysiologic Concepts in Nonalcoholic Steatohepatitis. Current Gastroenterology Reports, 4: 31-36 (2002)

[10] Ruhl CE MD PhD, Everhart JE MD MPH: Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. Clinics in Liver Dissease, 8: 501-519 (2004)

[11] Boza C MD, Riquelme A MD, Ibañez L MD, Duarte I MD, Norero E MD, Viviani P, Soza A MD, Fernandez JI MD, Raddatz A MD, Guzman S MD, Arrese M MD. Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass. Obesity Surgery, 15: 1148-1153 (2005)

[12] Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebre C, Fiorillo MT, Surace P, Messineo A, Surace M, Alicante S, Cotichini R, Zuin M, Rosmini F, Mele A, Marcucci F: Cardiovascular Risk Factors, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Carotid Artery Intima-Media Thickness in an Adolescent Population in Southern Italy. American Journal of Epidemiology, 171: 1195–1202 (2010)

[13] Monzon CG, Martin-Perez E, Lo Iacono O, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larranaga E, Moreo-Otero R: Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. Journal of Heptaology, 33: 716-724 (2000)

[14] Fierbinteanu-Braticevici C, Baicus C, Laura Tribus, Papacocea R: Predicitive Factors for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 20: 153-159 (2011)

[15] Kim CW, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S: Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. Metabolism Clinical and Experimental, 61: 1182-1188 (2012)

[16] Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Chen JW, Leu HB: The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity C-reactive protein value and is independently associated with increases cardiovascular risk in healthy population. Clinical Biochemistry, 43: 1399-1404 (2010)

[17] Day CP, James OF: Steatohepatitis: A tale of two “hits”? Gastroenterology, 114: 842-845 (1998)

[18] Joy D, Thava VR, Scott BB: Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 15: 539-543 (2003)

[19] Banderas DZ, Escobedo J, Gonzalez E, Liceaga MG, Ramírez JC and Castro MG: γ-Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 24: 805-810 (2012)

[20] Barisani D, Pelucchi S, Mariani R, Galimberti S, Trombini P, Fumagalli D, Meneveri R, Nemeth E, Ganz T, Piperno A: Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with Dysmetabolic Hepatic Iron Overload. Journal of Hepatology, 49: 123–133 (2008)

[21] Brunt EM MD: Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. Seminars in Liver Disease, 21: 3-16 (2001)

[22] Aigner E, Theurl I, Haufe H, Seifert M, Hohla F, Scharinger L, Stickel F, Mourlane F, Weiss G, Datz C: Copper Availability Contributes to Iron Perturbations in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, 135: 680-688 (2008)

[23] Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A, Iannelli A, Gugenheim J, Bedossa P, Francque S, Le Marchand-Brustel Y, Clement K, Van Gaal L, Sorensen TIA, Jess T: C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. Journal of Hepatology, 55: 660-665 (2011)

[24] Fencki S, Rota S, Sabir N, Akdag B: Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. European Journal of Medical Research, 12: 68-73 (2007)

[25] Tharger G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, and Falezza G: Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. Diabetes UK. Diabetic Medicine, 22: 1354-1358 (2005)

[26] Neuman G MD, Sagi R MD, Shalitin S MD and Reif S MD: Serum Inflammatory Markers in Overweight Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Israel Medical Association Journal, 12: 410-415 (2010)

[27] Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C, Schölmerich J, Hellerbrand C. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 3: 202-210 (2010)

[28] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, and Bellentani S: Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. Hepatology, 42: 44-52 (2005)

[29] Bedogni G, Bellentani S: Fatty liver: How frequent is it and why? Annals of Hepatology, 3: 63-65 (2004)

[30] Tarantino G, Scopacasa F, Colao A, Capone D, Tarantino M, Grimaldi E, Savastano S: Serum Bcl-2 concentrations in overweight-obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology, 17: 5280-5288 (2011)

[31] Tarantino G, Marra M, Contaldo F, Pasanisi F: Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clinical and Investigative Medicine, 31: E24-29 (2008)

[32] Tarantino G, Colicchio P, Conca P, Finelli C, Di Minno MND, Tarantino M, Capone D and Pasanisi F: Young adult obese subjects with and without insulin resistance: what is the role of chronic inflammation and how to weigh it non-invasively? Journal of Inflammation (2009): doi: 10.1186/1476-9255-6-6: http://www.journal-inflammation.com/content/6/1/6 (04.08.2013)

[33] Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M, Day CP: NASH Predicts Plasma Inflammatory Biomarkers Independently of Visceral Fat in Men. Obesity, 16: 1394-1399 (2008)

[34] Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E: Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Current Opinion in Lipidology, 16: 421-427 (2005)

[35] Cortez-Pinto H, Camilo ME: Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 18: 1089-1104 (2004)

[36] Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, de Cássia Silva R, Mattos A, Pereira L, Amorim W, Ivantes C, Souza F, Costa

M, Maia L, Pessoa M, Oliveira F. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. Annals of Hepatology, 10: 33-37 (2011)

[37] Chan HLY, de Silva HJ, Leung NWY, Lim SG, Farrell GC, Asia-Pacific Working Party on NAFLD: How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22: 801-808 (2007)

[38] Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD: Insulin resistance and ferritin as major determinants of non-alcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 28: 167-172 (2004)

[39] Kayadibi H, Gültepe M, Yasar B, Ince AT, Ozcan O, Ipcioglu OM, Kurdas OO, Bolat B, Benek YZ, Guveli H, Atalay S, Ozkara S, Keskin O: Diagnostic Value of Serum Prolidase Enzyme Activity to Predict the Liver Histological Lesions in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Surrogate Marker to Distinguish Steatohepatitis from Simple Steatosis. Digestive Diseases and Sciences, 54: 1764-1771 (2009)

[40] Oh HJ, Kim TH, Sohn YW, Kim YS, Oh YR, Cho EY, Shim SY, Shin SR, Han AL, Yoon SJ, Kim HC: Association of serum alanine aminotransferase and γ-glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. The Korean Journal of Hepatology, 17: 27-36 (2011)

[41] Ong JP MD MPH, Younossi ZM MD MPH: Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. Clinics in Liver Disease, 11: 1-16 (2007)

[42] Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJY, Chutaputti A, Asia-Pacific Working Party for NAFLD: What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22: 794-800 (2007)

[43] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Liver, Pancreas, and Biliary Tract: Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. Gastroenterology, 121: 91–100 (2001)

[44] Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, Loberg EM, Haaland T, Goverud I, Torjesen PA, Birkeland K, Bioro K, Aukrust P: Systemic inflammation in non-alcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. Journal of Hepatology, 44: 1167-1174 (2006)

[45] Sung KC, Ryan MC, Wilson AM: The severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. Artherosclerosis, 203: 581-586 (2009)

[46] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE: Serum Ferritin Is an Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology, 55: 77-85 (2012)

[47] Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta BM, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Rametta R, Fargion S, Fracanzani AL: Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease, 21: 568-575 (2011)

[48] Adams LA MBBS, Lindor KD MD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annals of Epidemiology, 17: 863-869 (2007)

[49] Liu YX, Wang JZ, Liu JP, Pang CK, Jia HY. Imaging diagnosis for fatty liver: a systematic review. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 26: 580-584 (2004)

[50] Miele L, Forgione A, Gasbarrini G, Grieco A: Noninvasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Translational Research, 149: 114-124 (2007)

[51] Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S: Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology, 18: 3782-3786 (2012)

[52] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic Proceedings, 55: 434-438 (1980)

[53] Mager DR, Yap J, Rodriguez-Dimitrescu C, Mazurak V, Ball G, Gilmour S: Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition in Clinical Practice, 28: 101-11 (2013)

[54] Ferrer Márquez M, Rico Morales Mdel M, Carvia Pousaillè C, Gálvez Miras A, Casado Martín M, Velasco Albendea J, Ferrer Ayza M: Prevalence and Associated Factors to Non-Alcoholic Steatohepatitis in Obese Patients Subjected to Bariatric Surgery. Cirugia Española, 84: 313-317 (2008)

[55] De Lusong MA, Labio E, Daez L, Gloria V: Non-alcoholic fatty liver disease in the Philippines: Comparable with other nations? World Journal of Gastroenterology, 14: 913-917 (2008)

[56] Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Virovic Jukic L, Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic liver disease. World Journal of Gastroenterology, 13: 4539-4550 (2007)

[57] Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T,

Terauchi Y, Togo S, Maeyama S, Nakajima A: High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. Journal of Gastroenterology, 42: 573-582 (2007)

[58] Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Hotta K, Nakajima A: Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation. Digestive Diseases and Sciences, 55: 808-814 (2009)

[59] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S: Long-Term Follow-up of Patients with NAFLD and Elevated Liver Enzymes. Hepatology, 44: 865-873 (2006)

[60] Bayard M MD, Holt J MD, Boroughs E MD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. American Family Physician, 73: 1961-1968 (2006)

[61] Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz Ö, Akcay F, Karakök M: Serum levels of acute phase proteins in patients with non-alcoholic steatohepatitis. The Turkish Journal of Gastroenterology, 14: 12-17 (2003)

[62] Ghamar-Chehreh ME, Khedmat H, Karbasi A, Amini M, Taheri S: Predictive Factors for Ultrasonographic Grading of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatitis Monthly, 12: e6860 (2012): http://hepatmon.com/?page=article&article_id=6860 (04.08.2013)

[63] Chandok N, Minuk G, Wengiel M, Uhanova J: Serum Ferritin Levels Do not Predict the Stage of Underlying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 21: 53-58 (2012)

[64] Navarro-Jarabo JM, Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, Ortiz-Cuevas C, Pérez-Aísa MA, Rivas-Ruiz F, Andrade Bellido R, Perea-Milla E: Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. Journal of Gastroenterology and Hepatology (2013): doi:10.1111/jgh.12276. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hepatic+steatosis+and+severity-related+factors+in+obese+children (04.08.2013)

[65] El Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karaksy HM, Hassanin FM, Helmy HM: The Association of Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Overweight/Obese Children. Saudi Journal of Gastroenterology, 18: 44-49 (2012)

[66] Oruc N, Ozutemiz O, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y: Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. Biomed Central Gastroenterology, 9: 16: (2009): http://www.biomedcentral.com/1471-230X/9/16 (04.08.2013)

[67] Noureddin M, Yates KP, Vaughn IA, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, McCullough A, Merriman R, Hameed B, Doo E, Kleiner DE, Behling C, Loomba R: Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. Hepatology (2013): doi: 10.1002/hep.26465. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686698 (04.08.2013)

[68] Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, Genc S, Omer B, Serdar MA: Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. Archives of Medical Research, ARCMED-D-12-00548 (2013)

[69] Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CP, Marchesini G, Carulli N: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: An open

question. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 17: 684-698 (2007)

[70] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V: A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. Journal of Hepatology (2013): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665288 (04.08.2013)

[71] Angulo P MD: Medical Progress: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. New England Journal of Medicine, 346: 1221-1231 (2002)

[72] Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P: The Spontaneous Course of Liver Enzymes and Its Correlation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Digestive Diseases and Sciences, 57: 1925-1931 (2012)

[73] Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, Watkins J, Xirouchakis E, Pleguezuelo M, Leandro G, Arvaniti V, Germani G, Patch D, Calvaruso V, Mikhailidis DP, Dhillon AP, Burroughs AK: Serum ferritin is a dicriminant marker for moth fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. Liver International ISSN 1478-3223: 730-738 (2011)

[74] Pirvulescu I, Gheorghe L, Csiki I, Becheanu G, Dumbravă M, Fica S, Martin S, Sarbu A, Gheorghe C, Diculescu M, Copăescu C: Noninvasive clinical model for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in overweight and morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Chirurgia, 107: 772-779 (2012)

[75] Mishra P MD, Younossi ZM MD MPH: Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). American Journal of Gastroenterology, 102: 2716-2717 (2007)

[76] Nigam P, Bhatt SP, Misra A, Vaidya M, Dasgupta J, Chadha DS: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Closely Associates with Sub-Clinical Inflammation: A Case-Control Study on Asian Indians in North India. Plos Ones, 8: e49286 (2013): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326306 (04.08.2013)

[77] Wang R, Lu Q, Feng J, Yin F, Qin C, Liu B, Liu Y, Liu X: Coexistence of non-alcoholic fatty liver disease with elevated alanine aminotransferase is associated with insulin resistance in young Han males. Endocrine, 41: 70–75 (2012)

[78] Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD: Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. British Medical Journal, 292: 13-15 (1986)

[79] Uysal S, Armutcu F, Aydogan T, Akin K, Ikizek M, Yigitoglu MR: Some inflammatory cytokine levels, iron metabolism and oxidant stress markers in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. Clinical biochemistry, 44: 1375-1379 (2011)

[80] Park SH MD, Kim BI MD, Kim SH MD, Kim HJ MD, Park DI MD, Cho YK MD, Sung IK MD, Sohn CI MD, Kim H MD, Keum DK MD, Kim HD MD, Park JH MD, Kang JH MD, Jeon WK MD: Body Fat Distribution and Insulin Resistance: Beyond Obesity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Overweight Men. Journal of the American College of Nutrition, 26: 321–326 (2007)

[81] Alam S, Noor-E-Alam SM, Chowdhury ZR, Alam M, Kabir J: Nonalcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. World Journal of Hepatology, 5: 281-287 (2013)

[82] 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, 123: 745-750 (2002)

[83] Khosravi S, Alavian SM, Zare A, Daryani NE, Fereshtehnejad SM, Daryani NE, Keramati MR, Abdollahzade S, Taba taba Vakili S: Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. Hepatitis Monthly, 11: 452-458 (2011)

[84] Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L and Tiribelli C: The epidemiology of fatty liver. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 16: 1087-1093 (2004)

[85] Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L: Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. American Journal of Roentgenology, 189: 320-323 (2007)

[86] Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP, Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. Atherosclerosis, 223: 507-511 (2012)

[87] Kogiso T, Moriyoshi Y, Shimuzi S, Nagahara H, Shiratori K: High sensitivity C-reactive protein as a serum predictor of nonalcoholic fatty liver disease based on the Akaike Information Criterion scoring system in the general Japanese population. Journal of Gastroenterology, 44: 313-321 (2009)

[88] Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP: Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? Atherosclerosis, 200: 1-12 (2008)

[89] Verijken A, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, Van Marck E, Staels B, Michielsen P, Van Gaal L: Prothrombotic factors in

histologically proven NAFLD and NASH. Hepatology (2013): doi: 10.1002/hep.26510 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703589 (04.08.2013)

[90] Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR: Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Liver International ISSN 1478-3223 (2013): doi: 10.1111/liv.12226 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Verma+S+2013 (04.08.2013)

[91] WHO Technical Report Series: Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. World Health Organization, Genf (1995)

[92] Júnior WS, Nonino-Borges CB: Clinical Predictors of Different Grades of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Obesity Surgery, 22: 248-252 (2012)

[93] World Medical Association: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly, Seoul, (2008)

[94] Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA: Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. World Journal of Gastroenterology, 14: 193-199 (2008)

[95] Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, JSG-NAFLD: Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. Journal of Gastroenterology, 47: 586–595 (2012)

[96] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R: NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. Journal of Hepatology, 46: 700-707 (2007)

[97] Puljiz Z, Štimac D, Kovač D, Puljiz M, Bratanić A, Kovačić V, Kardum D, Bonacin D, Hozo I: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Elevated Alanine Aminotransferase Activity. Collegium Antropologicum, 34: 33-37 (2010)

[98] Zhang H, Jiang YF, He SM, Sun J, Gu Q, Feng XW, Du B, Wang W, Shi XD, Wang CY, Zhang SQ, Li WY, Niu JQ: Etiology and prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in a general population in Northeast China. Chinese Medical Journal, 124: 2661-2668 (2011)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenesedarstellung mit der „two hits“-Hypothese nach Brent A. Neuschwander-Tetri and Stephen H. Caldwell 2003, Seite 1207 [8] 4
Abbildung 2: Nach Ausschlusskriterien ermitteltes Kollektiv aus der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 26
Abbildung 3: Prävalenz der nicht-alkoholischen Steatosis hepatis für Frauen und Männer des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 36
Abbildung 4: Odds Graphik der multivariat signifikanten Serummarker der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 46

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Fibrosegrade bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis 3
Tabelle 2: Aktuelle Studienlage in der Literatur 16
(ALT= Alanin-Aminotransferase, AP= Alkalische Phosphatase, AST= Aspartat-Aminotransferase, CRP= C-reaktives Protein, GGT= Gamma-Glutamyl-Transferase, hsCRP= hochsensitives C-reaktives Protein, NAFLD= Nonalcoholic fatty liver disease, NASH= Nonalcoholic steatohepatitis, usCRP= ultrasensitives C-reaktives Protein) 16
Tabelle 3: Altersklassen der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 37
Tabelle 4: P-Werte der allgemeinen Merkmale und der Leberenzyme bei den drei Gruppen (Frauen, Männer und Gesamt) des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 42
Tabelle 5: P-Werte der Akute-Phase-Proteine der drei Gruppen (Frauen, Männer und Gesamt) des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 43
Tabelle 6: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 47
Tabelle 7: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse der Frauen des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 49
Tabelle 8: P-Werte und Odds Ratios der multivariaten Analyse der Männer des Kollektivs der Studie Echinococcus multilocularis in Leutkirch der Universität Ulm 2002 50

Danksagung

An dieser Stelle will ich all denen danken, die durch ihr Zutun und ihre Anteilnahme zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben:

Herrn **Prof. Dr. W. Kratzer** für die hervorragende Betreuung und die sehr freundliche und ausdauernde Zusammenarbeit.

Frau **S. Öztürk** für ihre ständige Hilfsbereitschaft und die tatkräftige und nette Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau **K. Mihr** für die Mithilfe bei der Formatierung meiner Doktorarbeit.

Meinem Mann **Andreas Kern** dafür, dass er immer an mich geglaubt hat und mir mit Fürsorge und Liebe zur Seite stand.

Meinen **Eltern** für ihre Anteilnahme und Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Meiner Schwester **Christa Schmitz**, die mir mit den Erfahrungen ihres eigenen Studiums und ihrer eigenen Dissertation immer helfend zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andrea Kern, geb. Hahnen
Geburtsdatum	04. Januar 1986
Geburtsort	Neuss
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1992 - 1996	Dreikönigen-Grundschule Neuss
1996 - 2000	Alexander-von-Humboldt-Gymnasium Neuss
2000 - 2005	Quirinus-Gymnasium Neuss

Studium

2005	Pflegedienstpraktikum im Lukaskrankenhaus in Neuss
2005	Pflegedienstpraktikum im St. Alexiuskrankenhaus für Psychiatrie in Neuss
2006	Beginn eines Lehramtsstudiums (Mathematik und Latein) in Mainz
2006 - 2007	Medizinstudium in Luxemburg
2007 - Mai 2013	Studium der Humanmedizin in Ulm
2012 - 2013	Praktisches Jahr im Ostalbklinikum in Aalen mit dem Wahlfach Psychosomatik

2009 - 2014	Dissertation bei Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer, Abteilung für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Ulm
2011 - 2013	Lokalredakteurin für die Onlinepublikation „Via medici“ des Thieme Verlages