

Aus der Klinik für
Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie
Prof. Dr. med. V. Ellenrieder
Medizinische Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss des Optifast-52-Programms auf den Leberfibrosegrad von Patienten mit Adipositas

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Benjamin Peter Michael Gummlich

aus

Hamburg

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. D. Raddatz.....

Ko-Betreuer/in: PD Dr. Thomas Ellrott.....

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. D. Raddatz.....

Ko-Referent/in: PD Dr. Thomas Ellrott.....

Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön.....

Datum der mündlichen Prüfung: 29. November 2023.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss es Optifast-52-Programms auf den Leberfibrosegrad von Patienten mit Adipositas" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Pathophysiologie der NAFLD	3
1.2 Diagnostik der NAFLD	6
1.2.1 Histologische Einteilung der NAFLD (Grading und Staging).....	8
1.2.2 NAFLD-Fibrosis-Score (NFS).....	9
1.3 Therapie der NAFLD	10
1.3.1 Optifast-52-Programm	11
2 Material und Methoden	13
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Studienkollektiv.....	18
3.2 Ergebnisse der Leberfibrose-Gruppen	18
3.3 Ergebnisse der Veränderungen des NFS.....	21
3.4 Veränderungen der biometrischen- und laborchemischen Parameter.....	22
3.5 Multiple lineare Regressionen des NFS zu den verschiedenen Zeitpunkten.....	27
3.5.1 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T1	27
3.5.2 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T2.....	27
3.5.3 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T3.....	27
3.6 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen den verschiedenen Zeitpunkten.....	28
3.6.1 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T1 und T2.....	28
3.6.2 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T2 und T3.....	28
3.6.3 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T1 und T3.....	28
3.7 Auswertung der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“	28
3.7.1 Deskriptive Auswertung und statistische Analyse.....	28
3.7.2 Einteilung der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“ nach dem NFS in die drei Leberfibrose-Gruppen.....	31
3.7.3 Gegenüberstellung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ vom Gesamt-Optifast-Kollektiv und der Gruppe mit „IFG/T2DM“ zu T1-T3.....	31
3.8 Auswertung der Teilnehmer bezüglich der Transaminasen.....	32
3.8.1 Auswertung der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“	33
3.8.2 Auswertung der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen zu T3“.....	34
4 Diskussion.....	36
5 Zusammenfassung.....	55
6 Literaturverzeichnis	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Patienten mit NAFLD.....	8
Abbildung 2: Verteilung der Gruppe "Leberfibrose-Ja" zu T1-T3	19
Abbildung 3: Verteilung der Gruppe "Leberfibrose-Nein" zu T1-T3	20
Abbildung 4: Kuchendiagramme der drei Leberfibrose-Gruppen zu T1-T3	21
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Mittelwerte des NFS zu T1-T3.....	22
Abbildung 6: Teilnehmer mit der Diagnose „IFG/T2DM“ zu T1-T3.....	29
Abbildung 7: Teilnehmer mit der Diagnose „T2DM“ zu T1-T3.....	30
Abbildung 8: Verteilung der Leberfibrose-Gruppen bei den Teilnehmern mit „IFG/T2DM“ zu T1-T3.....	31
Abbildung 9: Gegenüberstellung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen Teilnehmern sowie bei den Teilnehmern mit „IFG/T2DM“ zu T1-T3	32
Abbildung 10: Darstellung der Teilnehmer mit „normwertigen-“ (A) und mit „erhöhten Transaminasen“ (B) zu T1 und T3.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Leberfibrosegrades (Staging)	9
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der anthropometrischen- und laborchemischen Testungen aller Teilnehmer unter dem Einfluss des OF52	26
Tabelle 3: NFS-Formel mit Angabe der Veränderungen zwischen T1 und T3 in Prozent	27
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Teilnehmer „IFG/T2DM“	30
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ ...	34
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen zu T3“	34

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association, Amerikanische Diabetes Gesellschaft
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
BMI	<i>body mass index</i> , Körpermassenindex
β	Regressionskoeffizient
γ GT	γ -Glutamyltransferase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDL	<i>high-density lipoprotein</i> , Lipoprotein hoher Dichte
HSC	hepatische Sternzellen
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment-estimated insulin resistance</i> , Homöostase-Modell zur Abschätzung der Insulinresistenz
IFG	<i>impaired fasting glucose</i> , gestörte Nüchtern glukose (Prädiabetes)
LCD	<i>low caloric diet</i> , niedrig-kalorische Diät (Umstellungsphase)
LDL	<i>low-density lipoprotein</i> , Lipoprotein niederer Dichte
NAFL	<i>non-alcoholic fatty liver</i> , nicht alkoholische Fettleber
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i> , nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NAS	NAFLD-Aktivität-Score
NASH	<i>non-alcoholic steatohepatitis</i> , nicht alkoholische Fettleberhepatitis
NFS	NAFLD-Fibrosis-Score
OF52	Optifast-52-Programm
r	Korrelationskoeffizient
TBWL	<i>total body weight loss</i> , totale Körpergewichtsabnahme (zwischen T3 und T1)
VLCD	<i>very low caloric diet</i> , sehr niedrig kalorische Diät (Fastenphase)

1 Einleitung

Parallel mit der weltweiten Zunahme von Übergewicht und Adipositas steigt auch die Prävalenz von Adipositas-bedingten Folgeerkrankungen (Malik et al. 2020). Hierzu zählen mitunter der arterielle Hypertonus, der Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), Dyslipidämien und die nicht alkoholische Fettlebererkrankung, engl. *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Hauner et al. 2014).

Die NAFLD umfasst ein breites Spektrum von Lebererkrankungen, wie die nicht alkoholische Fettleber engl. *non-alcoholic fatty liver* (NAFL), die nicht alkoholische Fettleberhepatitis engl. *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), die NASH-Zirrhose und Formen des hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Roeb 2020). Sie ist eine systemische Erkrankung, welche mit metabolischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen sowie hepatischen und extrahepatischen Malignomen assoziiert vorkommt und mittlerweile weltweit die häufigste chronische Lebererkrankung in industrialisierten Ländern darstellt (Roeb 2020).

Kennzeichnend für die NAFLD sind Einlagerungen von intrahepatischen Fettgewebsmolekülen (> 5 %) überwiegend in Form von Triglyceriden, welche nicht durch sekundäre Ursachen wie übermäßigen Alkoholkonsum (< 10 g bei Frauen, < 20 g täglich bei Männern), vererbte Speichererkrankungen, Virushepatitiden oder durch Medikamente bedingt sind (Schattenberg und Straub 2020).

Die NAFL ist definiert als Leberverfettung ohne begleitende Entzündung oder Fibrose. Sie ist komplett reversibel, aber bereits mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität assoziiert (Bojunga 2020). Die NASH ist die progrediente Form innerhalb des Spektrums der NAFLD. Sie ist definiert als Leberverfettung mit zusätzlich bestehenden Entzündungszellinfiltraten (neutrophile Granulozyten, Leukozyten) sowie Zellschwellungen (Brunt 2005; Diehl und Day 2017). Zudem kommen bei der NASH, im Gegensatz zur NAFL, diverse Grade der Leberfibrose vor (Diehl und Day 2017). Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass im Kontext der NAFLD der Leberfibrosegrad der entscheidende Parameter ist, der langfristig die leberbezogene sowie die Gesamt-Mortalität bestimmt (Angulo 2015). Entsprechend weisen Patienten mit NASH eine gesteigerte leberbezogene (Leberzirrhose, Aszites, Varizen, HCC) und Gesamt-Mortalität auf (Roeb 2020).

Die NAFLD hat ein weltweites Vorkommen von ca. 25 % in der erwachsenen Bevölkerung, vergleichbare Zahlen existieren in Europa und den USA. Sie kommt auf allen Kontinenten mit erhöhter Prävalenz in Südamerika (31 %), dem Nahen Osten (32 %), Japan (> 50 %)

und (Korea ca. 50 %) vor (Roeb 2020). Die niedrigste Prävalenz wird hingegen in Afrika mit ca. 14 % beschrieben (Younossi et al. 2016).

In Bezug auf das Spektrum der NAFLD haben ca. 75 % der Menschen eine NAFL und etwa 25 % eine NASH. Im Rahmen der NASH entwickeln etwa 25 % fortgeschrittene Stadien der Leberfibrose (Diehl und Day 2017). Weitaus höher ist der Prozentsatz, der eine NASH ausbildet (ca. 50 %), wenn gleichzeitig eine schwere Adipositas vorhanden ist oder wenn erhöhte Transaminasen (ca. 55 %) vorliegen (Roeb et al. 2015).

Bemerkenswert ist, dass Patienten mit gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus wesentlich häufiger eine NAFLD aufweisen als Nichtdiabetiker und dies nicht selten mit fortgeschrittenen Formen der Leberfibrose. Menschen mit Diabetes mellitus haben hierdurch eine gesteigerte hepatische Morbidität und Mortalität (Lonardo et al. 2018 zit. n. Bojunga 2020).

Die NAFLD ist eine dynamische Erkrankung, die zum Teil reversibel ist, in ihrem Stadium konstant bleibt oder weiter zur Leberzirrhose und dem HCC voranschreiten kann (Hardy et al. 2016). Die Pro- und Regredienz der Leberfibrose kann dabei individuell variieren (Diehl und Day 2017).

In Bezug auf die NAFLD wird eine große Dunkelziffer in der Bevölkerung angenommen. So wird vermutet, dass bei einem Großteil der Patienten mit kryptogener Leberzirrhose eine NASH-Zirrhose vorliegt (Roeb et al. 2015). Parallel mit der weltweiten Zunahme der NAFLD verzeichnete die NASH-bedingte Leberzirrhose als Indikation zur orthotopen Lebertransplantation in den letzten Jahren eine starke Wachstumstendenz (Roeb 2020). Entsprechend hat sich die Prävalenz der NASH-Zirrhosen in den letzten 20 Jahren mehr als verdoppelt (Bojunga 2020). Aufgrund dieser Zunahme gab es in den USA im Jahr 2017 erstmalig mehr Patienten mit NAFLD auf der Warteliste für eine Lebertransplantation als für Patienten mit chron. Hepatitis C (Kabbany et al. 2017 zit. n. Bojunga 2020). Diese Daten werden durch den Jahresbericht des Europäischen Lebertransplantationsregisters von 2018 unterstützt, wonach die NASH-bedingte Leberzirrhose in Europa in den nächsten 10 Jahren mutmaßlich auch die Hauptursache für die orthotope Lebertransplantation einnehmen wird (Adam et al. 2018 zit. n. Roeb 2020). Die NASH-Zirrhose ist hiernach die nicht-maligne Erkrankung mit der stärksten Wachstumstendenz (Roeb et al. 2015).

Passend zu der Zunahme der NAFLD zeigte das auch HCC, welches sich auf dem Boden einer NASH entwickelte eine deutliche Inzidenzzunahme. So stieg in Amerika zwischen

2002 und 2012 der Anteil der Lebertransplantationen aufgrund eines HCC bei NASH-Patienten von 8,3 % auf 13,5 % an (Wong et al. 2014 zit. n. Roeb et al. 2015).

Wie hoch insgesamt der Anteil der Patienten ist, die aus einer NASH eine NASH-Zirrhose sowie ein HCC entwickeln, ist nicht vollständig geklärt. Anhand der Informationen der deutschen S2k Leitlinie der nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen hat die NAFLD einen Anteil von ca. 10-20 % der Zirrhosen und Formen des HCC, wobei in Zukunft mit einer weiteren Zunahme zu rechnen ist (Roeb et al. 2015).

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz der NAFLD ist es wichtig diejenigen Patienten, die bereits ein erhöhtes gesundheitliches Risiko durch die NAFLD tragen, zu erkennen und entsprechend einer sinnvollen Therapie bzw. einer medizinischen Überwachung zuzuführen.

1.1 Pathophysiologie der NAFLD

Adipositas und der T2DM sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der NAFLD (Schneider und Trautwein 2020).

Das pathophysiologische Verständnis der NAFLD hat sich in den letzten Jahren dahingehend verändert, dass mehrere Schädigungsfaktoren in Bezug auf die NAFLD aufgedeckt worden sind („*multiple hit*“ Theorie). Entscheidende Trigger sind die mit der Adipositas häufig einhergehende Insulinresistenz, vom Fettgewebe freigesetzte Adipokine, Ernährungsfaktoren, das Darmmikrobiom sowie genetische und epigenetische Einflüsse (Buzzetti et al. 2016).

Als Risikofaktoren für ein Voranschreiten der Erkrankung werden ein erhöhter BMI, ein T2DM sowie genetische Einflüsse beschrieben (Bojunga 2020).

Oben aufgeführte Faktoren können gemeinsam die Ausbildung von Entzündung, Apoptose und oxidativen Stress bedingen. Dies kann einerseits zu einer verstärkten Bildung von Kollagen mit der Folge der Entwicklung der Leber-Fibrose und -Zirrhose führen und andererseits ein präkanzerogenes Milieu schaffen, welches mit einem erhöhtem Risiko für die Ausbildung eines HCC assoziiert sein kann (Demir und Tacke 2020; Roeb 2020). In diesem Zusammenhang ist beschrieben, dass NASH-Patienten, selbst ohne vorhandene Leberzirrhose, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC haben (Cholankeril et al. 2017).

Wenn in der Leber ein Ungleichgewicht zwischen der Aufnahme und Synthese von freien Fettsäuren und der Kapazität diese Fettsäuren entweder zu Triglyceriden zu verarbeiten, in den Mitochondrien mittels β -Oxidation zu oxidieren oder über VLDL mittels

Apolipoprotein B in das Blut weiter zu exportieren, kann eine Leberverfettung auftreten (Cimini et al. 2017; Roeb 2020).

Im Zustand der Adipositas kommt es, bedingt durch eine mit ihr einhergehenden Insulinresistenz im peripheren- und viszeralen Fettgewebe, zur vermehrten lipolytischen Freisetzung von freien Fettsäuren, die über das Portalsystem in die Leber gelangen und dort die Hauptquelle (ca. 59 %) der hepatischen Triglyceride ausmachen. Weitaus geringer ist der Anteil der hepatischen Triglyceride, der durch *de novo lipogenesis* (ca. 26 %) in der Leber sowie durch die Nahrungsaufnahme (ca. 15 %) entsteht (Donnelly et al. 2005).

Die verstärkte Akkumulierung von Lipiden kann in der Leber toxische Effekte verursachen. Dies kann zu einer veränderten Fettsäureoxidation mit der Folge der mitochondrialen Dysfunktion, oxidativem Stress und der Aktivierung von Inflammationskaskaden sowie zur Insulinresistenz führen. Dieser Mechanismus wird zusammenfassend als Lipotoxizität beschrieben (Roeb 2020).

Lipotoxizität wird vor allem durch freie Fettsäuren und toxische Lipidmetabolite wie Diacylglycerol und Ceramide vermittelt (Neuschwander-Tetri 2010). In diesem Zusammenhang stellen Triglyceride vermutlich eine schützende Speicherform von freien Fettsäuren in der Leber dar (Yamaguchi et al. 2007).

Lipotoxizität begünstigt eine Immunantwort in der Leber, die mit inflammatorischen Prozessen einhergeht und durch Kupferzellen, neutrophile Granulozyten, natürliche Killerzellen sowie durch Zytokine wie IL-6, TNF- α und IL-1 aufrechterhalten wird (Roeb 2020).

Zusammenfassend werden durch das nekroinflammatorische Milieu im Rahmen der NASH hepatische Sternzellen (HSC) zu kollagenproduzierenden Myofibroblasten aktiviert, welche über Sezernierung von Matrixproteinen die Fibrosebildung in der Leber begünstigen (Demir und Tacke 2020).

Des Weiteren hat die Lipotoxizität auch Einfluss auf das Fettgewebe. Hier kann es zu einer Verschiebung der Adipozytokine führen, mit geringerer Bildung von Adiponektin und gesteigerter Freisetzung von Leptin (Roeb 2020). Adiponektin ist ein anti-inflammatorisches und Insulin-sensitivierendes Hormon, welches mitunter die hepatische Fibrosebildung durch Antagonisierung der Wirkung von Leptin an aktivierten HSC verringert (Cimini et al. 2017). Leptin soll wiederum die Fibrogenese über Beeinflussung von HSC und Matrixmetalloproteinasen begünstigen (Honda et al. 2002; Cao et al. 2004).

Ein weiteres pathophysiologisches Konzept sieht die NAFLD nicht als Folge, sondern als Ursache für die Ausbildung einer Insulinresistenz an. So ist beschrieben, dass über Sezernierung von Hepatokinen, insbesondere Fetuin A, die Insulinresistenz und der T2DM gefördert werden sollen (Meex und Watt 2017 zit. n. Bojunga 2020). Der Diabetes bzw. der Zustand der Insulinresistenz sind entsprechend pathophysiologisch eng mit der NAFLD verzahnt. Entsprechend weisen ca. 76 % der Patienten mit T2DM auch eine NAFLD auf (Chalasanani et al. 2012 zit. n. Younossi et al. 2016).

Des Weiteren sollen Ernährungs- und Umweltfaktoren auch zur Entstehung der NAFLD beitragen. Hier sollen vor allem Fruktose, eine hochkalorische Ernährung inklusive „Softdrinks“ und Bewegungsmangel die Ausbildung der NAFLD begünstigen (Roeb et al. 2015). Dabei wurde festgestellt, dass nicht nur die positive Energiebilanz, sondern bei gleicher Gesamtkalorienzahl insbesondere süße, fettreiche hochkalorische „Snacks“ zwischen den 3 großen Mahlzeiten den hepatischen Triglycerid Gehalt und das abdominelle Fettgewebe mehren (Koopman et al. 2014).

Ebenso gibt es Hinweise, dass durch die Zusammensetzung des Darmmikrobioms sowie durch die Darm-Leber-Achse, die Ausbildung und Progression der NAFLD beeinflusst werden können (Schneider und Trautwein 2020).

So wird im Rahmen der NAFLD beispielsweise eine eingeschränkte Diversität des Mikrobioms beschrieben mit vermehrtem Vorkommen der Bakterienspezies vom Typ Firmicutes und gleichzeitiger Verminderung der Bacteroidetes (Wree et al. 2019; Schneider und Trautwein 2020). Ebenso konnte eine Forschungsarbeit zeigen, dass bestimmte Bakteriengruppen sogar mit dem Schweregrad der NAFLD korrelieren (Schwimmer et al. 2019).

In Bezug auf die Darm-Leber Achse wird im Zustand der NAFLD eine gesteigerte Permeabilität der Darmwand beschrieben, wodurch vermehrt bakterielle Metabolite und Bakterienbestandteile über die Pfortader in die Leber gelangen können. Dies kann den hepatischen Stoffwechsel beeinflussen, sowie Kupferzellen und HSC in der Leber aktivieren, welches über diverse Inflammationskaskaden und Signalwege ebenfalls die Leberfibrose begünstigen soll (Demir und Tacke 2020). Zudem kann die Zusammensetzung des Darmmikrobioms und die Integrität der Darmwand wiederum über Stoffwechselprodukte der Leber, die über die Gallenflüssigkeit in den Darm gelangen, beeinflusst werden (Wree et al. 2019).

Neben diesen Mechanismen existieren familiäre und ethnische Häufungen der NAFLD. So sollen Südamerikaner häufiger von der NAFLD betroffen sein. Ebenso gibt es Häufungen der NAFLD bei schlanken und jungen Patienten mit der genetischen Variante des „single nucleotid Polymorphismus des Patatin-like Phospholipase domain containing3-Gens“, welches mit dem Leberfettgehalt sowie der Progression zur NASH-Fibrose und dem HCC assoziiert sein soll (Sookoian und Pirola 2011 zit. n. Roeb et al. 2015). Weitere Mutationen bestehen im Zusammenhang der NAFLD, die jedoch nicht Schwerpunkt dieser Arbeit sind.

Im Zusammenhang der aufgeführten pathophysiologischen Zusammenhänge ist es wichtig zu erwähnen, dass einige der oben geschilderten Immunmechanismen mitunter reversibel sein können. So ist beschrieben, dass nach Beseitigung „schädigender Noxen“ inflammatorische Stoffwechselwege in der Leber inaktiviert und antiinflammatorische Heilungsprozesse wieder eingeleitet werden können (Demir und Tacke 2020). Beispielsweise können aktivierte Myofibroblasten eliminiert und wieder in ihren ruhenden Zustand, d.h. in die Form der HSC umgewandelt werden. Ebenfalls können Makrophagen, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen über Sezernierung von Matrixmetalloproteinasen sowie über die Induktion von Apoptosen, Fibrosen in der Leber wieder abbauen, wodurch die Regression des Leberfibrosegrades immunologisch teilweise erklärt werden kann (Tacke und Trautwein 2015).

1.2 Diagnostik der NAFLD

Die S2k Leitlinie der nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen empfiehlt in der Diagnostik der NAFLD ein stufenweises Vorgehen mit der initialen Erfassung der Allgemeinen-, Familien- und Medikamentenanamnese sowie der körperlichen Untersuchung mit Messung des BMI, des Bauchumfangs und des Blutdrucks (Roeb et al. 2015). Insbesondere sollte ein chronischer Alkoholkonsum ausgeschlossen sowie Faktoren, die mit der NAFLD assoziiert sind wie die Adipositas, T2DM, Dyslipidämie und ein PCO-Syndrom. Da die NAFLD immer noch eine Ausschlussdiagnose ist, stehen optional diverse laborchemische Untersuchungen zur Verfügung, um infektiöse- (Hepatitis, A, B, C, D, E), autoimmune- und stoffwechselbedingte Lebererkrankungen (M. Wilson, Hämochromatose) als Differenzialdiagnosen der NAFLD weiter ein- bzw. auszuschließen (Roeb et al. 2015).

Bei der Diagnose einer NAFLD in bildgebenden Verfahren wie der Sonographie, MRT und CT wird die Bestimmung des Leberfibrosegrades mittels nichtinvasiver Techniken wie dem NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) und ggf. die Durchführung einer transienten Elastographie empfohlen (Roeb et al. 2015).

Liegt anhand des NFS eine fortgeschrittene Leberfibrose vor ($\text{NFS} > 0,676$), dann sollte eine transiente Elastographie erfolgen (Abbildung 1). Bestätigt sich der Befund der fortgeschrittenen Fibrose in der Elastographie (M-Sonde) $> 9,6$ kPa und (XL-Sonde) $9,3$ kPa), kann auf die Durchführung einer Leberbiopsie zur Sicherung der fortgeschrittenen Leberfibrose verzichtet werden. Stattdessen sollten umgehend intensivierete Behandlungsmaßnahmen bezüglich der NAFLD eingeleitet und engmaschige Verlaufskontrollen zur HCC-Früherkennung und dem Screening von Ösophagusvarizen stattfinden (Roeb et al. 2015).

Durch diesen Algorithmus können unnötige Untersuchungen für den Patienten und wesentliche Kosten im Gesundheitssystem vermieden werden. Liegen anhand des NFS und der transienten Elastographie hingegen intermediäre Wahrscheinlichkeiten einer fortgeschrittenen Leberfibrose vor (NFS zwischen $-1,455$ und $0,676$ und transiente Elastographie mit der M-Sonde zwischen $7,9$ - $9,6$ kPa und der XL-Sonde $7,2$ - $9,3$ kPa), so wird nach Abwägung von Nutzen und Risiken zur weiteren Einschätzung des Leberfibrosegrades die Durchführung einer Leberbiopsie empfohlen. Diese sollte aber auch nur dann erfolgen, wenn „eine sichere Unterscheidung einer einfachen NAFL von fortgeschrittenen Formen wie der NASH und der NASH mit signifikanter Fibrose erforderlich ist“ (Roeb et al. 2015).

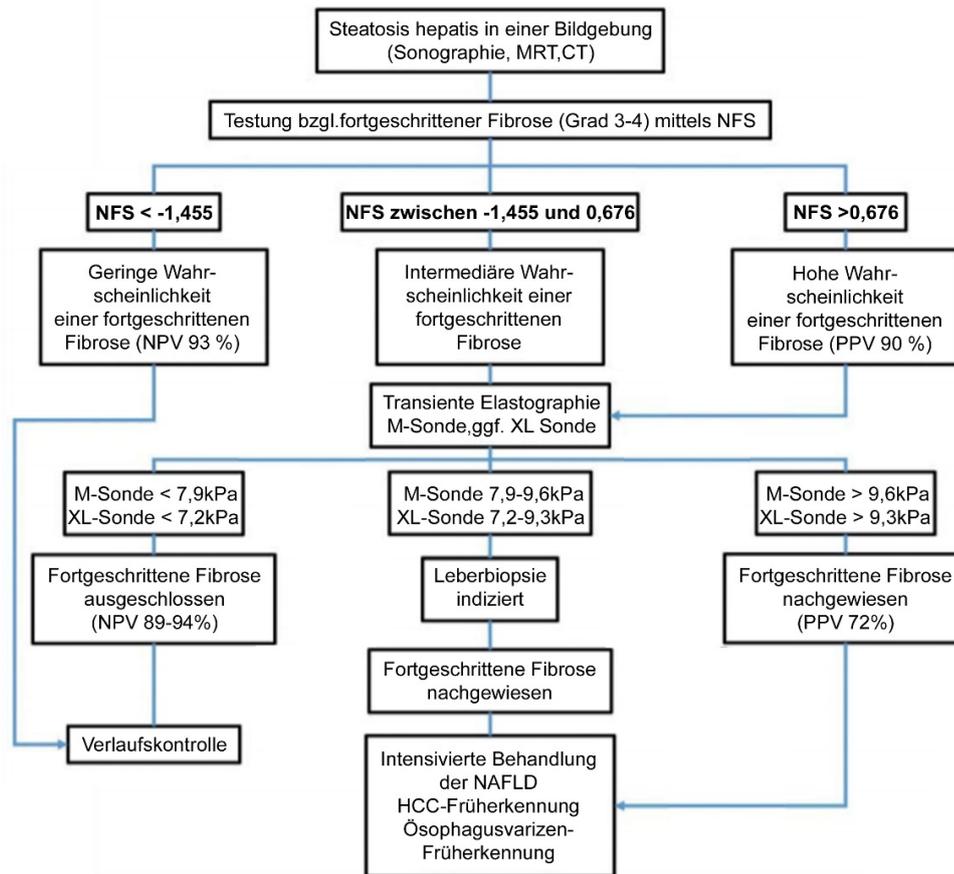


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Patienten mit NAFLD

Empfohlener Diagnosealgorithmus aus der „S2k Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen“ mit Anwendung des NFS bei Patienten mit bildmorphologisch nachgewiesener NAFLD nach Roeb et al. (2015). Die Verwendung der Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ und durch Elke Roeb.

1.2.1 Histologische Einteilung der NAFLD (Grading und Staging)

Die histologische Untersuchung ist weiterhin Goldstandard in der invasiven Diagnostik der NAFLD. Hierdurch kann eine NAFL von der NASH und NASH-Zirrhose sicher unterschieden und der Grad der Leberfibrose valide anhand von international festgelegten Scores bestimmt werden (Roeb et al. 2015).

Mit dem NAFLD-Aktivität-Score (NAS) werden das Vorkommen von Steatose, Ballonierung und Inflammation semiquantitativ bestimmt (Roeb et al. 2015). Bei der NASH kommen im Gegensatz zur NAFL zusätzlich zu diversen Graden der Leberverfettung, Entzündungszellinfiltrate (neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) sowie Zellschwellungen (Ballonierung) vor (Brunt 2005; Diehl und Day 2017). Die Stadieneinteilung bezüglich des Fibrosegrades (Staging) erfolgt separat vom NAS nach Kleiner (Kleiner et al. 2005) und ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einteilung des Leberfibrosegrades (Staging)

Stadium	Histologisches Korrelat
0	keine Fibrose
1a	zentrale, perisinusoidale Fibrose
1b	dichte zentrale, perisinusoidale Fibrosen mit Zentralvenensklerose
1c	nur periportale bzw. portale Fibrosen
2	zentrale und portale bzw. periportale Fibrosen
3	1-2 und brückenbildende Fibrosen
4	Leberzirrhose

Dargestellt sind die Leberfibrosestadien nach Kleiner et al. (2005) aus Roeb et al. (2015).

1.2.2 NAFLD-Fibrosis-Score (NFS)

Der NFS ist fester Bestandteil im Diagnosealgorithmus der NAFLD und wurde von Paul Angulo im Jahr 2007 in einer Studie mit 733 histologisch gesicherten NAFLD Patienten entwickelt, um nichtinvasiv NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose von solchen mit nicht-signifikanter Leberfibrose unterscheiden zu können (Angulo et al. 2007).

Zur Bildung und Validierung des NFS wurden in der Studie von Angulo (2007) die untersuchten Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe, mit der Anzahl (N) = 480, die den Score bildeten und die zweite Gruppe (N = 253), die den Score validierten.

Anhand multivariater Analysen demographischer, klinischer und laborchemischer Parameter wurden die Komponenten Alter, BMI, die Diagnose „IFG oder T2DM“, Thrombozytenzahl, Albumin sowie der AST/ALT-Quotient, signifikant zur Vorhersage einer fortgeschrittenen Leberfibrose erachtet und entsprechend in die Formel zur Berechnung des NFS eingebracht.

Bei einem NFS-Wert $> 0,676$ kann nach Angulo (2007) eine signifikante Leberfibrose, entsprechend dem Stadium F3 und F4 nach (Kleiner et al. 2005), mit einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 90 % in der Schätzungs- und 82 % in der Validierungsgruppe, sicher diagnostiziert werden. Bei einem NFS von $< -1,455$ kann eine fortgeschrittene Leberfibrose, entsprechend dem Stadium F3 und F4 nach Kleiner (2005), mit einem hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 93 % in der Schätzungs- und 88 % in der Validierungsgruppe, ausgeschlossen werden (Angulo et al. 2007).

Entsprechend eignet sich der NFS, als nichtinvasiver Parameter, relativ sicher zur Einschätzung des Leberfibrosegrades bei NAFLD-Patienten und kann im Zusammenhang

mit der transienten Elastographie alternativ zur Leberbiopsie angewendet werden, welche weiterhin Goldstandard zur Bestimmung des Leberfibrosegrades ist (Roeb et al. 2015).

Da die diagnostische Wertigkeit des NFS bereits in mehreren Studien überprüft wurde (Hassan et al. 2014), ist der NFS mittlerweile fest in der S2 k-Leitlinie der NAFLD verankert (Roeb et al. 2015).

1.3 Therapie der NAFLD

Das Ziel in der Behandlung der NAFLD besteht in der Verhinderung des Fortschreitens der NAFL zur NASH bzw. der NASH zur NASH-Zirrhose und dem HCC (Roeb et al. 2015).

Erfolgreiche Lebensstiländerungen mit Ernährungsumstellung und intensiver Bewegung sind die wichtigsten Eckpfeiler in der Therapie der NAFLD, welche von allen führenden internationalen Fachgesellschaften und Leitlinien getragen werden (Loria et al. 2010; Chalasani et al. 2012; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al. 2016; Chitturi et al. 2018).

Medikamentöse Therapien, die das kardiometabolische Risiko senken, sollten bei entsprechender kardialer Risikokonstellation angewendet werden, wenn initiale Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und Bewegung nicht die gewünschten Effekte bringen. Eine Einleitung einer Therapie mit Lipidsenkern, Antihypertensiva, Antidiabetika und Thrombozytenaggregationshemmern sollte entsprechend nach den Richtlinien der jeweiligen Fachgesellschaften erfolgen (Kardiologie, Diabetologie) (Roeb et al. 2015).

Spezifische medikamentöse Therapien in Bezug auf die NAFLD stehen aktuell noch nicht zur Verfügung, befinden sich noch in der Erprobung (Demir und Tacke 2020).

In Analogie zu den aufgeführten Zielen in der Behandlung der NAFLD existieren von der Deutschen Adipositas Gesellschaft anerkannte Gewichtsreduktionsprogramme für Patienten mit Adipositas und vorhandenen Adipositas-bedingen Komorbiditäten (Haurer et al. 2014).

Ziel dieser Gewichtsreduktionsprogramme ist ein langfristiger Gewichtsverlust, der durch eine Ernährungsumstellung, Verhaltenstraining und durch körperliche Aktivität erreicht werden kann. Der Nutzen von Gewichtsreduktionsprogrammen in Bezug auf die NAFLD, vor allem im Hinblick auf die prognostisch relevante Leberfibrose, wurde in klinischen Studien bereits untersucht (Vilar-Gomez et al. 2015).

Als weitere Therapieoption können bei einem Nichtansprechen von oben beschriebenen Maßnahmen und zusätzlichem Vorliegen einer Adipositas, bariatrische Operationen in Erwägung gezogen werden (Roeb et al. 2015).

1.3.1 Optifast-52-Programm

Das Optifast-52-Programm (OF52) ist ein von der Deutschen Adipositas Gesellschaft anerkanntes Gewichtsreduktionsprogramm mit relativ guten kurz- und langfristigen Erfolgsraten in Bezug auf die Gewichtsabnahme sowie der Behandlung von Adipositas-bedingen Folgeerkrankungen (Bischoff et al. 2012; Hauner et al. 2014). Es ist an 36 Zentren verfügbar für adipöse Patienten mit einem BMI von mind. 30 kg/m² mit oder ohne vorhandene Adipositas-bedingte Komorbiditäten.

Die essentiellen Bestandteile des Programms sind die Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie, die in Gruppensitzungen von ca. 12-14 Personen unter engmaschiger medizinischer Kontrolle stattfinden.

Am Anfang des OF52 (Woche 0-1; T1) findet eine umfassende Eingangsuntersuchung sowie eine Analyse des bisherigen Bewegungs- und Essverhaltens statt.

Anschließend erfolgt in der 12-wöchigen „Fastenphase“ die Einnahme einer kalorienarmen und proteinreichen Formula-Nahrung engl. *very low caloric diet* (VLCD) zusammen mit wöchentlichen Bewegungseinheiten (12 x), Verhaltenstraining (12 x), medizinischen Untersuchungen (9 x) sowie Ernährungsberatungen (2 x).

In der anschließenden Umstellungsphase (Woche 14-21), erfolgt ein Wechsel der VLCD zu einer ausgeglichenen kalorienarmen Ernährung engl. *low caloric diet* (LCD). Zusätzlich finden wöchentliche Kraft- und Ausdauersporteinheiten (8 x), die entsprechend den individuellen Möglichkeiten der Teilnehmer langsam gesteigert werden sowie Verhaltenstherapien (4 x), Ernährungsberatungen (7 x) und medizinische Untersuchungen (7 x) statt.

In der Stabilisierungsphase (Woche 22-52) erfolgen weiterhin Bewegungseinheiten (19 x) sowie Ernährungsberatungen (13 x) und in unterschiedlichem Umfang ebenso Verhaltenstherapien (20 x). Im Zusammenspiel dieser Maßnahmen sollte das erlangte Körpergewicht nach der Fasten- und Umstellungsphase gehalten bzw. noch weiter reduziert werden.

Die Kosten für das OF52 belaufen sich auf insgesamt 3450 € pro Teilnehmer. Zum Teil werden die Kosten, abhängig von der jeweiligen Krankenkasse sowie von der Teilnahme der Patienten am OF52, mitunter ganz oder teilweise erstattet.

Da das Ausmaß der Leberfibrose der entscheidende Parameter ist, der langfristig die leberbezogene- sowie die Gesamt-Mortalität von NAFLD Patienten bestimmt (Ekstedt et al. 2015) und Lebensstilinterventionen der erste Schritt zur Behandlung der NAFLD sind (Roeb et al. 2015), stelle ich mich der primären wissenschaftlichen Fragestellung, inwieweit die Maßnahmen des OF52 den Anteil der Teilnehmer mit fortgeschritten Stadien der Leberfibrose sowie diejenigen mit dem Ausschluss von fortgeschrittenen Leberfibrosestadien beeinflusst. Die Bestimmung des Leberfibrosegrades soll hier anhand des NFS erfolgen.

2 Material und Methoden

Für die retrospektive Studie wurden die biometrischen- und laborchemischen Daten von 51 Teilnehmern des OF52 ausgewertet, die im Zeitraum vom 28.01.2016 bis zum 20.7.2017 an der Universitätsmedizin Göttingen am OF52 teilgenommen haben.

Einschlusskriterium für die Aufnahme in das OF52 war eine Adipositas mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ mit oder ohne vorhandene Komorbiditäten bezgl. des metabolischen Syndroms und eine vollständige Absolvierung des OF52, einschließlich der Erfassung der anthropometrischen und laborchemischen Daten zu allen Messpunkten.

Als Messpunkte wurden die Vorbereitungsphase (Woche 0-1; T1), die Zeit direkt nach der Fastenphase (Woche 12-14; T2) sowie der Zeitpunkt zum Ende des Programms, nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase (Woche 48-52; T3) gewählt. Von den 51 untersuchten Teilnehmern lagen von 47 Patienten alle notwendigen Unterlagen vor. Diese umfassten die Dokumentationen von Alter, Geschlecht, Größe, BMI, Körpergewicht, systolischem Blutdruck, Taillenumfang, sowie die laborchemischen Untersuchungen einschließlich der venösen Nüchtern glukose, HbA1c, AST, ALT, γ GT, Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Blutbild inkl. Hb, MCV und MCH, Thrombozyten und dem Albumin.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme am OF2 waren limitierende Erkrankungen und Zustände wie starke Depressionen, chronischer Alkoholkonsum, Myokardinfarkt oder Apoplex innerhalb der letzten sechs Monate, chronische Lebererkrankungen wie z.B. dekompensierte Leberzirrhose, akute oder chronische virale Hepatitiden, Cholezystitis, M. Wilson, Hämochromatose, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Epilepsie, maligne Grunderkrankungen oder wenn eine Schwangerschaft bestanden. Ebenfalls wurden diejenigen Teilnehmer ausgeschlossen, wenn sie nicht das gesamte OF52 absolvierten oder nicht alle Unterlagen zu den drei Messpunkten vorlagen.

Die Blutentnahmen fanden vormittags und nüchtern nach einer 8-stündigen Fastendauer statt und wurden -ebenso wie die Dokumentation der biometrischen Daten- von geschultem, medizinischem Personal durchgeführt. Die Analyse der Laborparameter erfolgte über das Labor der Universitätsmedizin Göttingen.

Die Berechnung des BMI erfolgte anhand der Formel $\text{Gewicht (kg)}/\text{Größe (m)}^2$. Der *total body weight loss* (TBWL, totale Gesamtkörpergewichtsreduktion) wurde berechnet, indem das Körpergewicht von T3 mit dem vom T1 subtrahiert wurde.

Die Diagnose IFG engl. *impaired fasting glucose* (gestörte Nüchtern glukose, Prädiabetes) wurde anhand der Kriterien der American Diabetes Association (ADA, Amerikanische Diabetes

Gesellschaft) gestellt, wenn in der morgendlichen Blutentnahme nach dem achtstündigen Fasten die venöse Nüchtern glukose ≥ 100 mg bis < 126 mg/dL oder wenn der HbA1c $\geq 5,7$ bis $< 6,5$ % betrug. Entsprechend der ADA-Kriterien wurden die Teilnehmer mit einem T2DM diagnostiziert, wenn in die Nüchtern glukose > 126 mmol/L, bzw. der HbA1c größer/gleich 6,5 % war oder wenn zu einem unbestimmten Zeitpunkt die venöse Blutglukose > 200 mg/dL betrug.

Die δ Glukose wurde anhand der Subtraktion der Werte von T3 mit denen von T1 berechnet. Entsprechende Berechnungen fanden auch für δ AST (AST T3-AST T1), δ ALT (ALT T3-ALT T1) und der δ γ GT (γ GT T3- γ GT T1) statt.

Die Einschätzung des Leberfibrosegrades erfolgte nichtinvasiv für jeden einzelnen Teilnehmer zu T1, T2 und T3 mittels NFS anhand der Formel $NFS = -1,675 + 0,037 + \text{Alter (in Jahren)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{Prädiabetes/Diabetes (ja = 1, nein = 2)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{Thrombozyten (x10}^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{Albumin (g/dl)}$ nach Angulo (2007). Für die Berechnung des NFS wurden im Internet verfügbare Rechner benutzt (<https://nafldscore.com/>).

Nach Angulo (2007) liegen bei NFS-Werten $> 0,676$ fortgeschrittene Stadien der Leberfibrose vor, welche dem Stadium F3-F4 nach Kleiner entsprechen (Kleiner et al. 2005). Ein errechneter NFS-Wert von $> 0,676$ wurde in der Statistik mit „Leberfibrose-ja“ benannt. Bei einem NFS-Wert $< -1,455$ kann nach Angulo (2007) eine signifikante Leberfibrose ausgeschlossen werden. Entsprechend erfolgte bei entsprechenden NFS-Werten die Einteilung der Teilnehmer in die Gruppe „Leberfibrose-Nein“. Ein Wert zwischen 0,676 und -1,455 - also einem Befund zwischen dem Ausschluss einer signifikanten Leberfibrose und dem Vorhandensein einer signifikanten Leberfibrose- erfolgte in der Statistik mit der Benennung der Gruppe „indifferent“.

Aufgrund der relativ sicheren Aussagekraft des NFS bezüglich einer vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Leberfibrose (ca. 90 % positiv prädiktiver Wert für eine fortgeschrittene Leberfibrose und ca. 90 % negativ prädiktiver Wert für den Ausschluss eine signifikanten Leberfibrose), wurden nur diejenigen Personen der Gruppen „Leberfibrose-Ja“ und „Leberfibrose-Nein“ zwischen den Zeitpunkten auf statistische Signifikanz untersucht.

Die Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte mit dem Softwareprogramm IBM SPSS® Statistics Version 26. Exakter wurde der Einfluss des OF52 auf den Anteil der Teilnehmer der Gruppen „Leberfibrose-Ja“ und „Leberfibrose-Nein“ untersucht, welches mit dem McNemar-Test statistisch überprüft wurde. Der McNemar-Test ist geeignet um einen

Therapieerfolg zwischen zwei Gruppen darzustellen. Hierdurch konnte der Erfolg der Veränderung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ zu den Gruppen „indifferent“ und „Leberfibrose-Nein“ statistisch bewertet werden. Ebenso erfolgte die Testung der Gruppen „Leberfibrose-Ja“ und „indifferent“ zu der Gruppe „Leberfibrose-Nein“. Die Nullhypothese lautete, dass die Verteilung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ sowie der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ zwischen den Zeitpunkten gleich verteilt blieb.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine statistische Auswertung der anthropometrischen- und laborchemischen Parameter, die in dem NFS integriert, sowie des NFS selbst und weiterer Parameter, die im Kontext der NAFLD eine entscheidende Rolle übernehmen. Zu diesen zählten Körpergewicht, systolischer Blutdruck, Taillenumfang, HbA1c, γ GT, totales Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und das Blutbild.

Anhand von Quantil-Quantil-Diagrammen war erkennbar, dass ein Teil der zu untersuchenden Daten nicht normal verteilt war. Zur Testung der allgemeinen Signifikanz der Parameter über die drei Zeitpunkte wurde deshalb als nicht parametrisches Verfahren der Friedman-Test angewandt und zur Beurteilung der statistischen Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im paarweisen Vergleich, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Das Signifikanzniveau der Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests betrug 5 % ($p < 0,05$). Im paarweisen Vergleich zwischen den Zeitpunkten (T1-T2, T2-T3, T1-T3) erfolgte zur Vermeidung von kumulativen Alphafehlern eine Korrektur der p-Werte nach Bonferroni, indem die initial erhaltenen p-Werte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests mit dem Faktor „3“ multipliziert wurden. Durch die Analyse im paarweisen Vergleich konnte schließlich die Zeitspanne ermittelt werden, in der die signifikanten Unterschiede der untersuchten Parameter auftraten.

Die Darstellung der Parameter erfolgte durch Angabe der Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen.

Die Graphiken wurden mit GraphPadPrism® Version 8.4.2. erstellt. Auf den Verbindungslinien zwischen den Balken wurden die p-Werte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests bzw. der McNemar-Tests angegeben, wobei mit * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ und mit n. s. nicht signifikante p-Werte ($> 0,05$) abgekürzt wurden.

Um festzustellen welche der NFS-abhängigen Faktoren mit dem NFS in einem linearen Zusammenhang standen, erfolgten multiple lineare Regressionen von Körpergewicht, venöser Nüchtern glukose, AST und ALT als unabhängige Variablen auf den NFS (abhängige Variable) zu den jeweiligen Zeitpunkten (T1-T3).

Da eine Abnahme des Gesamtkörpergewichts in diversen histologischen Lebensstilinterventionen mit der Regression der Leberfibrose assoziierte, wurde in den multiplen linearen Regressionen anstelle des BMI das Körpergewicht als unabhängige Variable eingesetzt, um einen möglichen Einfluss des Körpergewichtes auf den NFS zu untersuchen.

Um den Einfluss der Veränderungen der NFS-bestimmenden Faktoren zwischen den Zeitpunkten auf den NFS zu untersuchen, wurden die jeweiligen Differenzen des NFS, des Gesamtkörpergewichts, der Nüchtern glukose sowie der AST und ALT zwischen T1 und T2 (T2-T1), T2 und T3 (T3-T2) sowie zwischen T1 und T3 (T3-T1) gebildet. Anschließend wurde der jeweilige Differenzwert des NFS als abhängige Variable und die Differenzwerte von Körpergewicht, Glukose, AST und ALT als unabhängige Variablen für die Bestimmung der multiplen linearen Regression eingesetzt.

Da der „IFG“ und „T2DM“ mit der NAFLD eng assoziiert vorkommen, erfolgte in einem weiteren Schritt eine Analyse derjenigen Teilnehmer, die nach den ADA-Kriterien zu den drei Zeitpunkten erhöhte Glukosewerte im Sinne eines „IFG oder T2DM“ aufwiesen (Gruppe „IFG/T2DM“, N = 28).

Hier wurden zuerst die Veränderung der Diagnosen „IFG/T2DM“ zwischen T1 und T3, sowie die Diagnose „T2DM“ zwischen T1 und T2 mit dem McNemar-Test statistisch untersucht. Anschließend erfolgte eine deskriptive Auswertung dieser Subgruppe in Bezug auf das Körpergewicht, den TBWL sowie die Transaminasen einschließlich ihrer Differenzen (δ AST, δ ALT).

Zudem wurden in dieser Subgruppe anhand des NFS die drei Leberfibrose-Gruppen bestimmt und ihre prozentualen und absoluten Anteile über die drei Zeitpunkte deskriptiv dargestellt. In einem weiteren Schritt erfolgte eine graphische Gegenüberstellung der absoluten und prozentualen Anteile der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen 47 Teilnehmern sowie der Gruppe „IFG/T2DM“ (N = 28) zu den T1, T2 und T3, um festzustellen, inwiefern die Diagnose „IFG/T2DM“ bei den Teilnehmern mit mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien vertreten ist.

Da die Transaminasen (AST und ALT) im Kontext der NAFLD verändert sein können und zusätzlich fester Bestandteil in der NFS-Formel sind, erfolgte außerdem eine deskriptive Auswertung und graphische Darstellung der Teilnehmer mit „normwertigen“ sowie „erhöhten“ Transaminasen zwischen T1 und T3. Zusätzlich wurde die Verteilung der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen“ zwischen T1 und T3 mit dem McNemar-Test

statistisch bewertet, um den Verlauf, bzw. den Erfolg des OF52 auf die Veränderungen der Transaminasen zu belegen.

Da es in der Vergangenheit im OF52 weiterhin Teilnehmer gab, die nach der Lebensstilintervention zu T3 noch „erhöhte Transaminasen“ aufwiesen und unklar blieb, ob diese Teilnehmer überhaupt von den Maßnahmen des OF52 profitierten, erfolgte eine separate Auswertung der Teilnehmer, bei denen zu T3 sowohl „normwertige Transaminasen“ als auch noch „erhöhte Transaminasen“ bestanden.

Hierfür wurde in diesen beiden Gruppen der TBWL sowie die Transaminasen AST und ALT und ihre Veränderungen zwischen T3 und T1 (δ AST und δ ALT) analysiert und deskriptiv dargestellt. Außerdem erfolgten in Bezug auf diese beiden Gruppen jeweils bivariate Korrelationen, um zu überprüfen, ob der Erfolg des TBWL mit den Veränderungen der Transaminasen (δ AST, δ ALT) in einem statistisch signifikanten Verhältnis standen. Da die zu untersuchenden Daten nicht immer einer Normalverteilung entsprachen, wurden Korrelationen nach Spearman angewandt. Die Signifikanzniveaus der bivariaten Korrelationen betragen 5 % ($p < 0,05$).

Bezüglich der richtigen Auswahl der statistischen Tests und deren Durchführung erfolgten Rücksprachen mit der Abteilung für Statistik der Universitätsmedizin Göttingen

Als die Patienten das OF52 begannen, waren sie damit einverstanden, dass ihre Daten für Studienzwecke benutzt werden könnten. Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen hat die Analyse der Daten nach der Deklaration von Helsinki mit der Nr. 32/7/20) geprüft und zur Nutzung freigegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Von den 47 eingeschlossenen Teilnehmern waren 31 Frauen und 16 Männer. Das mittlere Alter betrug $45 \pm 15,7$ Jahre.

Der initiale BMI betrug zu T1 $45,4 \pm 7,7$ kg/m², wobei anhand der WHO Kriterien bei 34 Teilnehmern die Diagnose Adipositas Grad III und bei 13 Teilnehmern die Diagnose Adipositas Grad II bestanden.

Anhand der ADA-Kriterien lagen bei 23 Teilnehmern (48,9 %) erhöhte Nüchternblutglukosewerte im Sinne eines IFG oder T2DM (Gruppe „IFG/T2DM“) vor, wobei von diesen Teilnehmern 13 Personen (27,6 %) die Diagnose eines T2DM erfüllten.

In Bezug auf die Analyse der Transaminasen bestanden bei 26 Teilnehmern (55,3 %) normwertige Transaminasen (AST, ALT) und bei 21 Teilnehmern (44,7 %) diesbezüglich erhöhte Werte (AST > 31 U/L, ALT > 34 U/L).

3.2 Ergebnisse der Leberfibrose-Gruppen

Nach der Bestimmung des NFS (N = 47) erfüllten zu T1 15 Personen (31,9 %) die Kriterien der Gruppe „Leberfibrose-Ja“, 20 Personen (42,6 %) die der Gruppe „indifferent“ und 12 Personen (25,5 %) die der Gruppe „Leberfibrose-Nein“.

In Bezug auf die Gruppe „Leberfibrose-Ja“ war zwischen T1 und T2 eine signifikante Reduzierung von 31,9 % (N = 15) auf 19,1 % (N = 9) mit dem McNemar-Test nachweisbar ($p = 0,031$). Nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase zeigte diese Gruppe eine weitere Abnahme auf 14,9 % (N = 7) zu T3. Zwischen T2 und T3 war dieser Unterschied mit dem McNemar-Test nicht signifikant ($p = 0,625$).

Zusammengefasst war über das gesamte OF52 eine signifikante Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ von 31,9 % auf 19,1 % zwischen T1 und T2 sowie auf weitere 14,9 % zu T3 erkennbar, welches zwischen T1 und T3 auch signifikant ausfiel ($p = 0,021$).

In Abbildung 2 sind die Veränderungen der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ über die Zeitpunkte graphisch dargestellt.

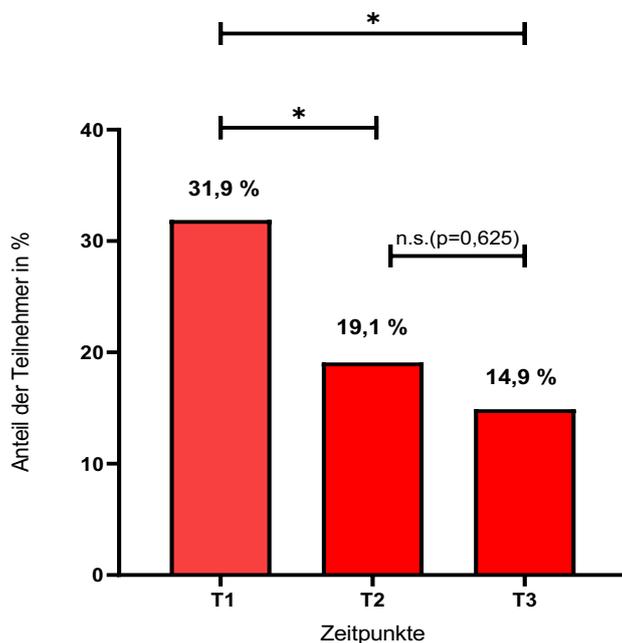
Verteilung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“

Abbildung 2: Verteilung der Gruppe "Leberfibrose-Ja" zu T1-T3

Angegeben ist das prozentuale Vorkommen der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ im Verhältnis zu allen 47 OF52-Teilnehmern jeweils zu den drei Zeitpunkten. Die Verbindungslinien zwischen den Zeitpunkten geben die p-Werte der McNemar-Tests an, wobei * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ und n. s. nicht signifikante p-Werte ($> 0,05$) anzeigen.

In Bezug auf die Auswertung der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ waren zu T1 und T2 jeweils stabile Anteile von 25,0 % der Teilnehmer messbar. Nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase konnte schließlich ein Zuwachs dieser Gruppe von 25,5 % auf 36,2 % festgestellt werden, der mit dem McNemar-Test jedoch nicht signifikant ausfiel ($p = 0,125$). Die Veränderungen der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

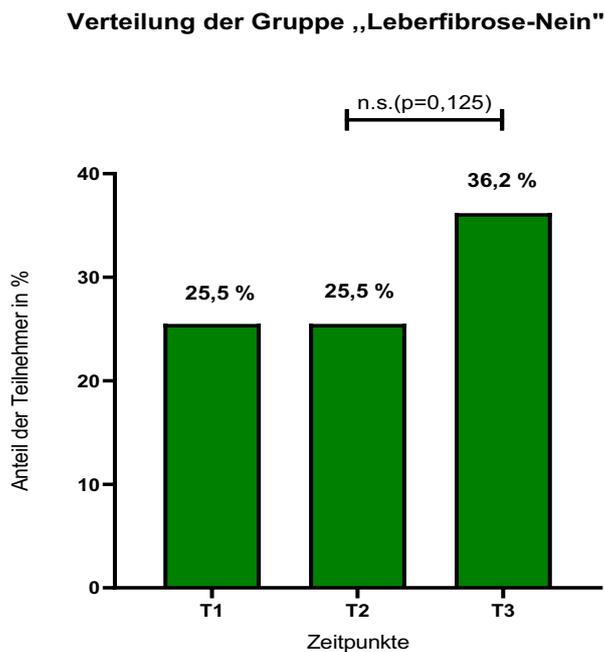


Abbildung 3: Verteilung der Gruppe "Leberfibrose-Nein" zu T1-T3

Angegeben ist das prozentuale Vorkommen der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ im Verhältnis zu allen 47 OF52-Teilnehmern zu den drei Zeitpunkten. Die Verbindungslinien zwischen den Zeitpunkten geben die p-Werte der McNemar-Tests an, wobei * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ und n. s. nicht signifikante p-Werte $> 0,05$ anzeigen.

In Bezug auf die Gruppe „indifferent“ waren zwischen den Zeitpunkten schwankende Werte feststellbar. So stieg der Anteil zwischen T1 und T2 von 42,6 % auf 55,3 % und fiel zu T3 wieder auf 48,9 % ab.

In der Abbildung 4 sind alle Leberfibrose-Gruppen zu den drei Zeitpunkten anhand von Kuchendiagrammen sowohl mit ihren absoluten als auch mit ihren prozentualen Anteilen nebeneinander dargestellt.

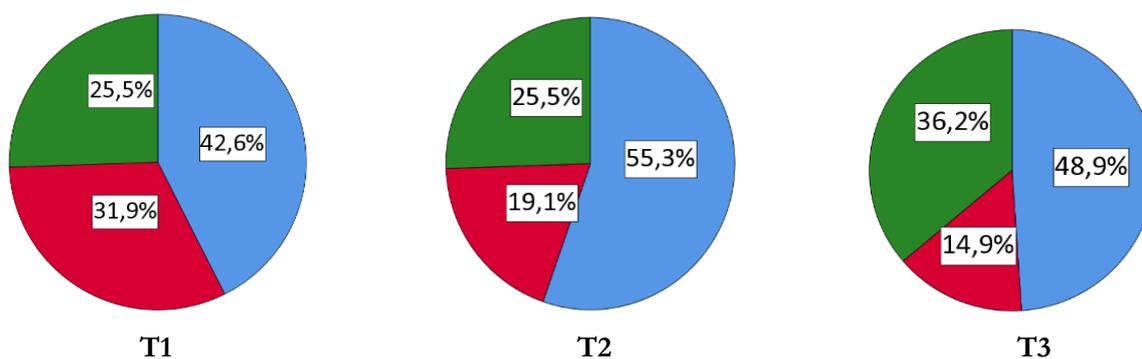


Abbildung 4: Kuchendiagramme der drei Leberfibrose-Gruppen zu T1-T3

In den Kuchendiagrammen sind die prozentualen Anteile der Leberfibrose-Gruppen aller 47 Teilnehmer zu T1-T3 dargestellt; Gruppe „Leberfibrose-Ja“ (rot), Gruppe „indifferent“ (blau) und Gruppe „Leberfibrose-Nein“ (grün).

3.3 Ergebnisse der Veränderungen des NFS

Der Mittelwert des NFS betrug initial $-0,38 \pm 1,60$. Zu T2 reduzierte sich der Mittelwert auf $-0,56 \pm 1,39$. Mit dem einfach durchgeführten Wilcoxon-Rang-Vorzeichen Test war dieser Unterschied bereits signifikant ($p = 0,044$). Nach der Korrektur des p-Wertes nach Bonferroni fiel dieser Wert jedoch nicht mehr signifikant aus ($p = 0,132$). Hieraus ist zu entnehmen, dass die Abnahme des NFS zwischen T1 und T2 bereits die Tendenz hatte signifikant niedriger auszufallen.

Nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase war zu T3 eine weitere Abnahme des NFS auf $-0,75 \pm 1,55$ nachweisbar. Der Unterschied des NFS war zwischen T2 und T3 statistisch nicht signifikant ($p = 0,44$). Insgesamt fiel die Reduzierung des NFS zwischen T1 und T3 mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, selbst nach Korrektur des p-Wertes nach Bonferroni, jedoch signifikant aus ($p = 0,012$).

In Abbildung 5 sind die Veränderung der Mittelwerte des NFS und deren Standardabweichungen über die drei Zeitpunkte graphisch dargestellt.

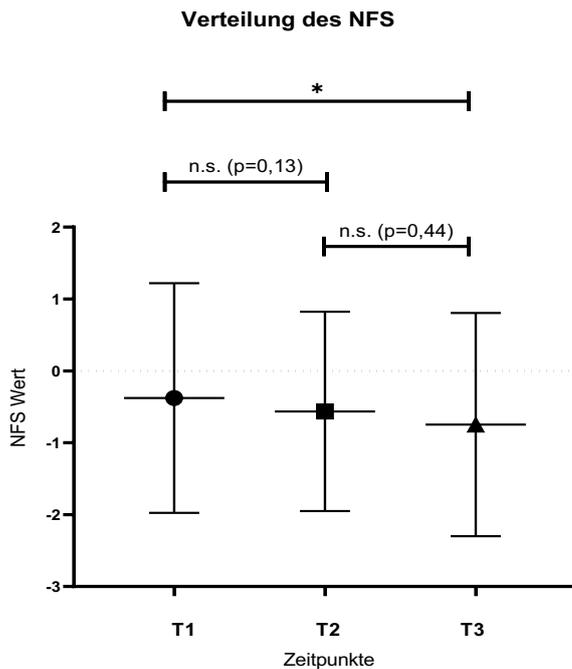


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Mittelwerte des NFS zu T1-T3

Angegeben sind die Mittelwerte des NFS \pm SD. Die Verbindungslinien zwischen den Balken geben die Bonferroni-korrigierten p-Werte der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen Tests an, wobei * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$ und n. s. nicht signifikante Ergebnisse ($p > 0,05$) anzeigen.

3.4 Veränderungen der biometrischen- und laborchemischen Parameter

Unter dem Einfluss des OF52 war in Bezug auf den **BMI** zwischen T1 und T2 eine Abnahme von $45,4 \pm 7,7$ kg/m² auf $38,6 \pm 7,3$ kg/m² (-15,0 %) ($p = 0,0001$) messbar. Zu T3 reduzierte sich der BMI weiter auf $36,2 \pm 8,1$ kg/m², welches zwischen T2 und T3 auch signifikant ausfiel ($p = 0,0001$). Insgesamt war zwischen T1 und T3 eine signifikante Reduzierung des BMI von $-9,1 \pm 5,5$ kg/m² bzw. -20,1 % ($p = 0,0001$) messbar.

Das **Körpergewicht** zeigte zwischen T1 und T2 eine Abnahme von $134,5 \pm 27,9$ kg auf $113,7 \pm 24,1$ kg (-15,4 %) ($p = 0,0001$). Zu T3 war eine zusätzliche Reduzierung auf $107,2 \pm 24,8$ kg erkennbar. Zwischen T2 und T3 war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,003$), ebenso zwischen T1 und T3 ($p = 0,0001$). Der TBWL betrug somit zwischen T1 und T3 insgesamt $-27,3 \pm 18,8$ kg bzw. -20,3 %.

Der **Tailenumfang** zeigte zwischen T1 und T2 abnehmende Werte von $128,7 \pm 15,0$ cm auf $114,4 \pm 16,8$ cm (-11,1 %) ($p = 0,0001$). Auch hier war zu T3 eine weitere Abnahme auf $108,0 \pm 16,7$ cm erkennbar. Zwischen T2 und T3 war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,0001$). Insgesamt betrug die Reduzierung des Tailenumfangs $-20,73 \pm 11,73$ cm bzw. -16,1 % ($p = 0,0001$).

Die Messungen des mittleren **systolischen Blutdrucks** erbrachte zwischen T1 und T2 abnehmende Werte von $137,7 \pm 15,3$ mmHg auf $127,4 \pm 14,7$ mmHg (-8,1 %) ($p = 0,0001$). Zu T3 blieb der Wert im Vergleich zu T2 mit $128,8 \pm 12,5$ mmHg weitestgehend stabil ($p = 1,164$). Insgesamt betrug die Abnahme des systolischen Blutdrucks zwischen T1 und T3 $-9,9 \pm 14,3$ mmHg bzw. -7,14 % und war statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Die Auswertung der **venösen Nüchternglukose** ergab zwischen T1 und T2 eine signifikante Reduzierung von $119,0 \pm 56,0$ mg/dL auf $102,4 \pm 31,1$ mg/dL (-14,0 %) ($p = 0,009$). Zu T3 reduzierte sich der Wert weiter auf $101,1 \pm 52,7$ mg/dL. Die Veränderungen der Nüchternglukose war zwischen T2 und T3 signifikant ($p = 0,018$). Die δ Glukose betrug zwischen T1 und T3 insgesamt $-17,9 \pm 57,9$ mg/dL bzw. -14,5 % ($p = 0,006$).

Die Auswertung des **HbA1c**, der jedoch nicht bei allen Teilnehmern gemessen wurde, sondern nur bei denjenigen, bei denen ein manifester T2DM bestand oder wo dieser stark vermutet wurde, und, der ebenfalls zu allen Zeitpunkten (T1-T3) vorlag, ergab zwischen T1 und T2 eine deutliche Reduzierung von $7,5 \pm 2,1$ % auf $6,2 \pm 1,0$ % (-17,3 %) ($p = 0,006$). Zu T3 blieb der HbA1c im Vergleich zu T2 mit $6,2 \pm 0,7$ stabil ($p = 0,969$). Nach Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests war der Unterschied des HbA1c zwischen T1 und T3 initial signifikant ($p = 0,041$), nach der Bonferroni-Korrektur des p-Wertes jedoch nicht mehr ($p = 0,123$). Insgesamt betrug die mittlere Abnahme des HbA1c 1,3 Prozentpunkte bzw. -17,3 % seines Ausgangswertes zwischen T1 und T3.

Die Auswertung der **AST** ergab zwischen T1 und T2 eine Abnahme von $30,2 \pm 11,8$ U/L auf $26,8 \pm 7,5$ (-3,9 %) ($p = 0,012$), die zu T3 weiter auf $25,1 \pm 7,7$ U/L abnahm. Die Reduzierung der AST war zwischen T2 und T3 nicht signifikant ($p = 0,408$). Die δ AST betrug $-5,0 \pm 9,3$ U/L bzw. -16,7 %. Dieser Unterschied war über das gesamte OF52 statistisch signifikant ($p = 0,003$).

In Bezug auf die Auswertung der **ALT** war zwischen T1 und T2 eine Abnahme von $41,3 \pm 30,0$ U/L auf $32,6 \pm 18,9$ U/L (-21,1 %) nachweisbar. In der statistischen Auswertung mit dem Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test war der statistische Unterschied der ALT zwischen T1 und T2 initial signifikant ausgefallen ($p = 0,037$), nach der Bonferroni-Korrektur des p-Wertes jedoch nicht mehr ($p = 0,111$). Zu T3 reduzierte sich der Mittelwert der ALT auf $27,4 \pm 15,8$ U/L. Die Abnahme der ALT war zwischen T2 und T3 nicht signifikant ($p = 0,072$), jedoch fiel die Auswertung der δ ALT mit $-13,9 \pm 27,1$ U/L bzw. -33,7 % zwischen T1 und T3 eindeutig signifikant aus ($p = 0,003$).

Parallel zu den Abnahmen der Transaminasen war zwischen T1 und T2 auch eine signifikante Reduzierung der γ GT von $50,4 \pm 56,8$ U/L auf $34,2 \pm 35,9$ messbar U/L (-32,1 %) ($p = 0,0001$), die zu T3 weiter auf $30,1 \pm 25,9$ U/L weiter abnahm. Zwischen T2 und T3 war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,246$). Insgesamt betrug die $\delta \gamma$ GT - $20,3 \pm 38,4$ U/L bzw. -47,3 % zwischen T1 und T3, welches deutlich signifikant ausfiel ($p = 0,0001$).

Die Auswertung der Blutfettwerte zeigte ebenso interessante Ergebnisse unter den Maßnahmen des OF52. So reduzierte sich das **Gesamt-Cholesterin** zwischen T1 und T2 von $201,7 \pm 37,0$ mg/dL auf $169,7 \pm 35,1$ (-15,9 %) ($p = 0,0001$). Zu T3 war jedoch ein Wiederanstieg auf $191,0 \pm 45,7$ mg/dL erkennbar, welcher statistisch auch signifikant ausfiel ($p = 0,003$). Die Reduktion des Gesamt-Cholesterins betrug zwischen T1 und T3 insgesamt jedoch nur - 5,3 % und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,144$).

Das **LDL** zeigte unter der VLCD ebenso eine deutliche Abnahme von $129,7 \pm 33,7$ mg/dL auf $111,1 \pm 32,5$ mg/dL (-14,3 %) ($p = 0,0001$). Zu T3 war hier jedoch eine Zunahme auf $120,7 \pm 39,5$ mg/dL zu sehen, welches jedoch nicht signifikant war ($p = 0,267$). Insgesamt betrug die Abnahme des LDL zwischen T1 und T3 -7,7 % und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,168$).

Das **HDL** zeigte zwischen T1 und T2 eine Abnahme von $45,7 \pm 10,0$ mg/dL auf $40,4 \pm 8,8$ (-11,6 %) ($p = 0,0001$). Zwischen T2 zu T3 kam es jedoch zu einem signifikanten Anstieg von $40,4 \pm 8,8$ mg/dL auf $50,1 \pm 12,7$ mg/dL ($p = 0,0001$). Insgesamt war die Veränderung des HDL zwischen T1 und T3 auch signifikant ($p = 0,0001$). Somit war in Bezug auf die Analyse der Cholesterine nur ein signifikanter Anstieg des HDL über das gesamte OF52 (T1- T3) nachweisbar.

Die **Triglyceride** fielen zwischen T1 und T2 signifikant von $167,6 \pm 95,3$ mg/dL auf $112,8 \pm 39,6$ mg/dL (-20,2 %) ($p = 0,0001$) und stiegen zu T3 wieder auf $133,8 \pm 88,9$ mg/dL an. Der Unterschied war zwischen T2 und T3 nicht signifikant ($p = 0,840$), jedoch zwischen T1 und T3 ($p = 0,009$).

Die Analyse der **Thrombozyten** zeigte nach der Fastenphase zwischen T1 und T2 eine signifikante Reduzierung von $257,0 \pm 76,2$ Tsd/ μ L auf $225,8 \pm 58,9$ Tsd/ μ L (-12,1 %) ($p = 0,0001$). Ebenfalls war hier zu T3 ein erneuter Anstieg auf $241,5 \pm 74,3$ erkennbar. Zwischen T2 und T3 war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,936$). Insgesamt war zwischen T1 und T3 jedoch eine signifikante Abnahme der Thrombozyten (-6,0 %) messbar ($p = 0,021$).

Das **Albumin** zeigte zwischen T1 und T2 eine leichte Abnahme von $3,9 \pm 0,3$ mg/dL auf $3,8 \pm 0,3$ mg/dL. Zu T3 blieb der Wert mit $3,8 \pm 0,4$ mg/dL weitestgehend stabil, insgesamt war zwischen T1 und T3 eine Abnahme von 2,1 % erkennbar.

In Bezug auf die statistische Auswertung des Albumins war die Testung mit dem Friedmann-Test über alle Zeitpunkte signifikant ($p = 0,008$). Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test war zwischen T1 und T2 ($p = 0,029$) sowie zwischen T1 und T3 ($p = 0,019$) eine signifikante Abnahme des Albumins messbar, welche nach der Korrektur der p-Werte nach Bonferroni jedoch nicht mehr signifikant ausfiel ($p = 0,132$ und $p = 0,057$). In Tabelle 2 sind die Ergebnisse aller erhobenen Parameter und ihre statistischen Auswertungen nochmals zusammengefasst.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der anthropometrischen- und laborchemischen Testungen aller Teilnehmer unter dem Einfluss des OF52

Parameter	T1	T2	T3	Friedmann Test	Bonferroni korrigierte p-Werte zwischen den Zeitpunkten		
					T1-T2	T2-T3	T1-T3
NFS	-0,38 ± 1,60	-0,56 ± 1,39	-0,75 ± 1,55	**	n. s.	n. s.	*
Alter	45,2 ± 15,7						
BMI (kg/m ²)	45,4 ± 7,7	38,6 ± 7,3	36,2 ± 8,1	***	***	***	***
Gewicht (kg)	134,5 ± 27,9	113,7 ± 24,1	107,2 ± 24,8	***	***	**	***
TBWL (T3-T1) (kg)	-27,3 ± 18,8						
Taillenumfang (cm)	128,7 ± 15,0	114,4 ± 16,8	108,0 ± 16,7	***	***	***	***
Syst. Blutdruck (mmHg)	138,7 ± 15,3	127,5 ± 14,7	128,8 ± 12,5	***	***	n. s.	***
Glukose (mg/dL)	119,0 ± 56,0	102,4 ± 31,1	101,1 ± 52,7	***	**	*	**
Δ Glukose (mg/dL)	-17,9 ± 57,9						
HbA1c (%)	7,5 ± 2,1	6,2 ± 1,0	6,2 ± 0,7	**	**	n. s.	n. s.
AST (U/L)	30,2 ± 11,8	26,8 ± 7,5	25,1 ± 7,7	*	*	n. s.	**
Δ AST (U/L)	-5,0 ± 9,3						
ALT (U/L)	41,3 ± 30,0	32,6 ± 18,9	27,4 ± 15,8	**	n. s.	n. s.	**
Δ ALT (U/L)	-13,9 ± 27,1						
γGT (U/L)	50,4 ± 56,8	34,2 ± 35,9	30,1 ± 25,9	***	***	n. s.	***
Δ γGT (U/L)	-20,3 ± 38,4						
Cholesterin (mg/dL)	201,7 ± 37,0	169,7 ± 35,1	191,0 ± 45,7	***	***	**	n. s.
LDL (mg/dL)	129,7 ± 33,7	111,1 ± 32,5	120,7 ± 39,5	***	***	n. s.	n. s.
HDL (mg/dL)	45,7 ± 10,0	40,4 ± 8,8	50,1 ± 12,7	***	***	***	***
Triglyceride (mg/dL)	167,6 ± 95,3	112,8 ± 39,6	133,8 ± 88,9	**	***	n. s.	**
Hämoglobin (g/dL)	14,0 ± 1,1	14,0 ± 1,3	14,0 ± 1,2	n. s.			
MCV (fL)	87,4 ± 5,0	88,4 ± 5,2	90,1 ± 4,7	***	***	***	***
MCH (pg)	29,2 ± 2,1	29,4 ± 2,1	30,1 ± 2,0	***	n. s.	***	***
Thrombozyten (10 ³ /μL)	257,0 ± 76,2	225,8 ± 58,9	241,5 ± 74,3	**	***	n. s.	*
Albumin (mg/dL)	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,4	**	n. s. (0,087)	n. s.	n. s. (0,057)

Angegeben sind die Mittelwerte ± SD. Für die Testung der allgemeinen Signifikanz wurde der Friedmann-Test und für die Untersuchung zwischen den Zeitpunkten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test mit Korrektur der p-Werte nach Bonferroni angewandt, wobei * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 und n. s. nicht signifikante Ergebnisse (p > 0,05) angeben.

Die Veränderungen der biometrischen und laborchemischen Parameter hatten Auswirkungen auf die Zusammensetzung des NFS. In Tabelle 3 sind die Veränderungen der

NFS-abhängigen Parameter zwischen den Zeitpunkten T1 und T3 nochmals in Prozent dargestellt.

Tabelle 3: NFS-Formel mit Angabe der Veränderungen zwischen T1 und T3 in Prozent

$$\text{NFS} = -1,675 + 0,037 \times \text{Alter (in Jahren; } \pm 0) + 0,094 \times \text{BMI (-20,1 \%)} (\text{kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/Diabetes (ja = 1, nein = 2; (-21,3 \%)} + 0,99 \times \text{AST (-16,7 \%)} / \text{ALT (-33,7 \%)} - 0,013 \times \text{Thrombozyten (-6,0 \%)} (\times 10^9/\text{l}) - 0,66 \times \text{Albumin (-2,1 \%)} (\text{g/dL})$$

Hinter den jeweiligen Faktoren sind die Veränderungen der erhobenen Parameter zwischen T1 und T3 in Prozent angegeben

3.5 Multiple lineare Regressionen des NFS zu den verschiedenen Zeitpunkten

Zur Beurteilung, welche Parameter des NFS einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Bildung des NFS hatten, erfolgten zu T1, T2 und T3 vom Körpergewicht, der Glukose sowie der AST und ALT als unabhängige Variablen jeweils multiple lineare Regressionen auf den NFS (abhängige Variable).

Anhand von Quantil-Quantil-Diagrammen war erkennbar, dass die hier zu untersuchenden Variablen weitestgehend normalverteilt waren. Boxplots zeigten kaum Ausreißer und es lag keine Multikollinearität bezüglich der Variablen vor, womit die Voraussetzungen für die Durchführung der multiplen linearen Regression erfüllt wurden.

3.5.1 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T1

Zu T1 hatten die Faktoren Körpergewicht mit einem Regressionskoeffizienten (β) von 0,019 ($p = 0,018$) und die Glukose ($\beta = 0,015$; $p = 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf den NFS (korrigiertes $R^2 = 0,32$; $F(4,42) = 6,4$; $p = 0,0001$).

3.5.2 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T2

Zu T2 hatten die Faktoren Körpergewicht ($\beta = 0,024$; $p = 0,001$), Glukose ($\beta = 0,16$; $p = 0,003$) und die ALT ($\beta = -0,46$; $p = 0,007$) einen signifikanten Einfluss auf den NFS (korrigiertes $R^2 = 0,397$; $F(4,42) = 8,57$; $p = 0,0001$).

3.5.3 Multiple lineare Regressionen des NFS zu T3

Zu T3 zeigte nur das Körpergewicht ($\beta = 0,04$; $p = 0,0001$) einen signifikanten Einfluss auf den NFS (korrigiertes $R^2 = 0,363$; $F(4,42) = 7,564$; $p = 0,0001$).

Zusammenfassend zeigten diese Ergebnisse, dass vor allem das Körpergewicht, die Glukose und die ALT einen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung des NFS zu den Zeitpunkten hatten.

3.6 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen den verschiedenen Zeitpunkten

3.6.1 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T1 und T2

In der Zeitspanne zwischen T1 und T2 hatte bei einem Differenzwert des NFS (T2-T1) als abhängige Variable und bei den Differenzwerten (T2-T1) von Körpergewicht, Glukose, AST und ALT als unabhängige Variablen, in der multiplen linearen Regression der Faktor AST ($\beta = 0,053$; $p = 0,013$) einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des NFS (korrigiertes $R^2 = 0,116$; $F(4,42) = 2,5$; $p = 0,056$).

3.6.2 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T2 und T3

In der Zeitspanne zwischen T2 und T3 hatten das Körpergewicht ($\beta = 0,32$; $p = 0,0001$) und die ALT ($\beta = -0,015$; $p = 0,028$) signifikante Einflüsse auf die Veränderung des NFS (korrigiertes $R^2 = 0,406$; $F(4,42) = 8,865$; $p = 0,0001$).

3.6.3 Multiple lineare Regressionen des NFS zwischen T1 und T3

In der Zeitspanne zwischen T1 und T3 hatten das Körpergewicht ($\beta = 0,018$; $p = 0,0001$), die AST ($\beta = 0,048$; $p = 0,003$) und ALT ($\beta = -0,016$; $p = 0,005$) einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des NFS (korrigiertes $R^2 = 0,404$; $F(4,42) = 8,799$; $p = 0,0001$).

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der multiplen linearen Regression zwischen den Zeitpunkten, dass vor allem die Veränderungen des Körpergewichts, der AST und ALT einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des NFS hatten.

3.7 Auswertung der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“

3.7.1 Deskriptive Auswertung und statistische Analyse

Anhand der Auswertung der Glukose- bzw. HbA1c-Werte bestanden bei 28 Teilnehmern anhand der ADA-Kriterien ein IFG oder T2DM zu einem der drei Zeitpunkte (Gruppe „IFG/T2DM“).

Betrachtet man den prozentualen Anteil dieser Teilnehmer auf das gesamte OF52-Kollektiv so waren zu T1 23 Teilnehmer (48,9 %) in der Gruppe „IFG/T2DM“ vertreten. Nach der VLCD waren in dieser Gruppe zu T2 20 Teilnehmer (42,6 %) und nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase nur noch 13 Teilnehmer (27,7 %). Die Abnahme der Gruppe „IFG/T2DM“ war mit dem McNemar-Test zwischen den Zeitpunkten T1 und T3 signifikant ($p = 0,013$).

In Abbildung 6 ist die Verteilung der Gruppe „IFG/T2DM“ über die drei Zeitpunkte dargestellt.

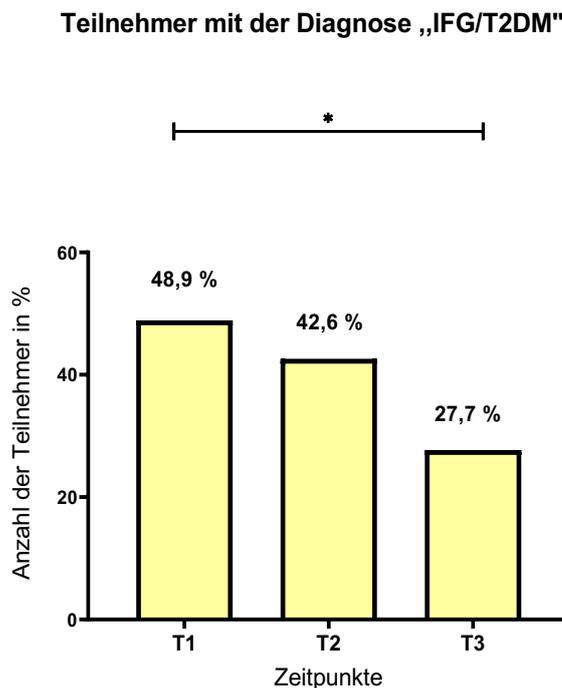


Abbildung 6: Teilnehmer mit der Diagnose „IFG/T2DM“ zu T1-T3

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“ bezogen auf alle 47 Teilnehmer zu den drei Zeitpunkten mit Angabe des p -Wertes des McNemar-Tests zwischen T1 und T3.

Des Weiteren ergab eine Analyse anhand der ADA-Kriterien, dass bei 13 Teilnehmern (27,7 %) zu T1 ein T2DM vorlag. Dieser Anteil reduzierte sich zu T2 auf sogar sechs Personen (12,8 %). Zu T3 blieb die Anzahl der Teilnehmer mit 12,8 % im Vergleich zu T2 stabil. Eine statistische Auswertung in Bezug auf die Reduzierung der Teilnehmer mit T2DM war mit dem McNemar-Test nicht signifikant ($p = 0,065$). In Abbildung 7 ist die Veränderung der Diagnose „T2DM“ zwischen T-T3 dargestellt.

Teilnehmer mit der Diagnose „T2DM“

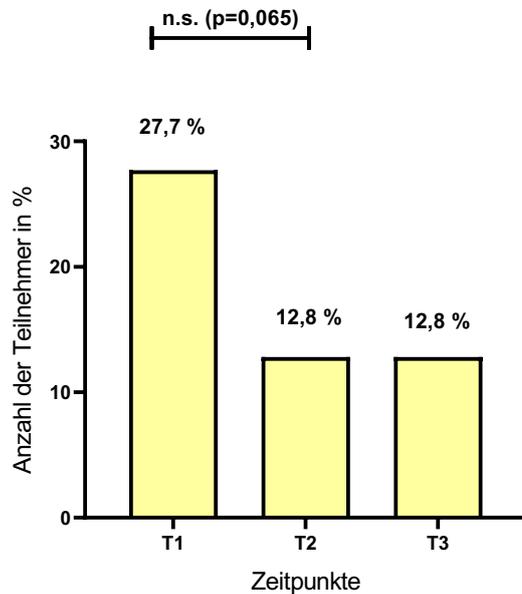


Abbildung 7: Teilnehmer mit der Diagnose „T2DM“ zu T1-T3

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der Teilnehmer mit T2DM in Bezug auf alle 47 Teilnehmer zu den drei Zeitpunkten mit Angabe des p-Wertes des McNemar-Tests zwischen T1 und T2.

Die deskriptive Auswertung der Gruppe „IFG/T2DM“ ergab ein mittleres Körpergewicht von $133,0 \pm 24,3$ kg zu T1 und insgesamt einen TBWL von $21,7 \pm 14,9$ kg. Die Auswertung der Transaminasen erbrachte eine AST von $31,3 \pm 12,7$ U/L und eine ALT von $45,9 \pm 31,5$ U/L zu T1, wobei die δ AST $-6,3 \pm 9,7$ U/L und die δ ALT $-18,6 \pm 28,0$ U/L betragen. In

Tabelle 4 ist die deskriptive Statistik dieser Teilnehmer nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Teilnehmer „IFG/T2DM“

Parameter	N	Mittelwert
Gewicht T1 (kg)	28	$133,0 \pm 24,3$
TBWL (kg)	28	$-21,7 \pm 14,9$
AST T1 (U/L)	28	$31,3 \pm 12,7$
δ AST (U/L)	28	$-6,3 \pm 9,7$
ALT T1 (U/L)	28	$45,9 \pm 31,5$
δ ALT (U/L)	28	$-18,6 \pm 28,0$

3.7.2 Einteilung der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“ nach dem NFS in die drei Leberfibrose-Gruppen

Anhand der Analyse der drei Leberfibrose-Gruppen bei den Teilnehmern mit „IFG/T2DM“ war erkennbar, dass nach der VLCD (T2) die Teilnehmer mit mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien (Gruppe „Leberfibrose-Ja“) von 46,4 % auf 25,0 % abnahm und zu T3 mit 25,0 % weiterhin stabil blieb. Die Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ ging zugunsten der Gruppe „indifferent“. Die Gruppe „Leberfibrose-Nein“ verzeichnete zwischen T1 und T2 eine geringe Abnahme von 17,9 % auf 14,3 %, welche zu T3 auf 17,9 % wieder seinen Ausgangswert erreichte. Die Gruppe „indifferent“ zeigte von T1 zu T2 eine Zunahme von 35,7 % auf 60,7 %, welches zu T3 auf 57,1 % leicht abfiel. In Abbildung 8 sind die Veränderungen der Leberfibrose-Gruppen zu T1-T3 in Kuchendiagrammen zusammengefasst.

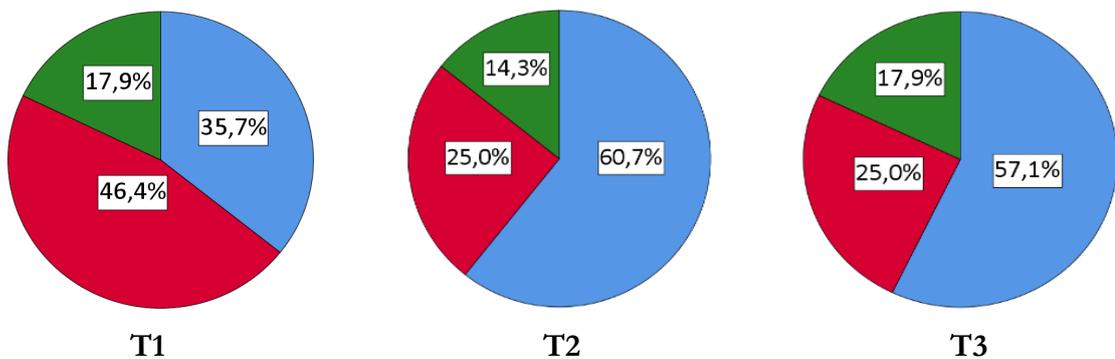


Abbildung 8: Verteilung der Leberfibrose-Gruppen bei den Teilnehmern mit „IFG/T2DM“ zu T1-T3

In den Kuchendiagrammen sind die prozentualen Anteile der verschiedenen Leberfibrose-Gruppen der Teilnehmer mit „IFG/T2DM“ (N = 28) zu den drei Zeitpunkten dargestellt; Gruppe „Leberfibrose-Ja“ (rot), Gruppe „indifferent“ (blau) und Gruppe „Leberfibrose-Nein“ (grün).

3.7.3 Gegenüberstellung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ vom Gesamt-Optifast-Kollektiv und der Gruppe mit „IFG/T2DM“ zu T1-T3

Die enge Verbindung des „IFG/T2DM“ mit dem Stadium von mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrose wird ebenso in Abbildung 9 deutlich, in der das absolute Vorkommen der Teilnehmer der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen Teilnehmern (N = 47) sowie der Gruppe mit „IFG/T2DM“ (N = 28) gegenübergestellt ist.

Hier ist zu sehen, dass in der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen 47 Teilnehmern zu T1 13/15 Teilnehmer (86,7 %), zu T2 7/9 Teilnehmer (77,8 %) und zu T3 7/7 Teilnehmer (100 %) einen IFG bzw. T2DM aufwiesen. Insgesamt sollte hier jedoch klar berücksichtigt werden, dass die Diagnose IFG bzw. T2DM in die Berechnung des NFS eingeht.

Vorkommen der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen Teilnehmern (N=47) und in der Gruppe „IFG/T2DM“ (N=28)

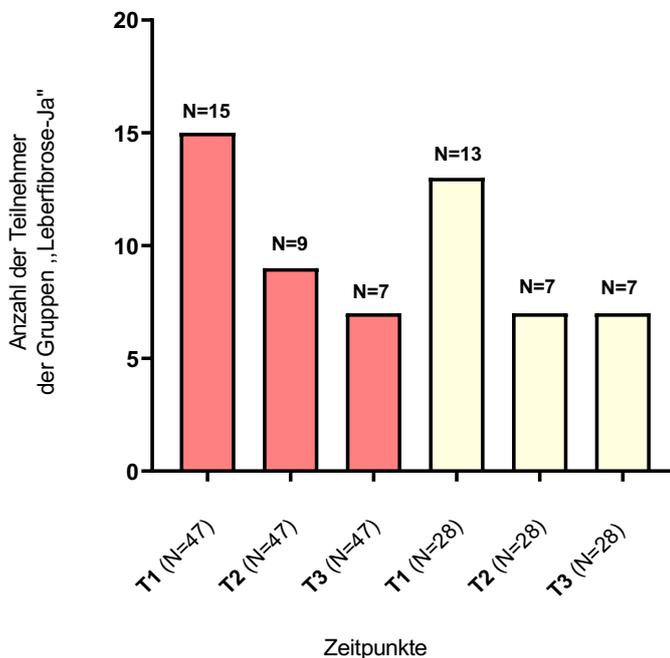


Abbildung 9: Gegenüberstellung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ bei allen Teilnehmern und bei der Gruppe „IFG/T2DM“ zu T1-T3

Die Darstellung verdeutlicht das starke Vorkommen des „IFG/T2DM“ in der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ zu T1 mit 13/15 (86,7 %), zu T2 mit 7/9 (77,8 %) und zu T3 mit 7/7 (100 %).

3.8 Auswertung der Teilnehmer bezüglich der Transaminasen

In Bezug auf die Analyse der Teilnehmer mit „normwertigen“ bzw. „erhöhten Transaminasen“ wurde deutlich, dass zu T1 bei 26 Teilnehmern (55,3 %) „normwertige Transaminasen“ bestanden. Dieser Anteil nahm zu T3 auf 35 Teilnehmer (74,5 %) zu.

Korrespondierend zu diesen Ergebnissen lagen zu T1 bei 21 Teilnehmern (44,7 %) „erhöhte Transaminasen“ (AST > 31 U/L; ALT > 34 U/L) vor, welche unter den Maßnahmen des OF52 zu T3 auf 12 Teilnehmer (25,5 %) abnahm. Die Reduzierung der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen“ war mit dem McNemar-Test zwischen T1 und T3 statistisch signifikant ($p = 0,012$).

Die Veränderungen der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen“ sind in Abbildung 10 (A) und die mit „erhöhten Transaminasen“ sind in Abbildung 10 (B) dargestellt.

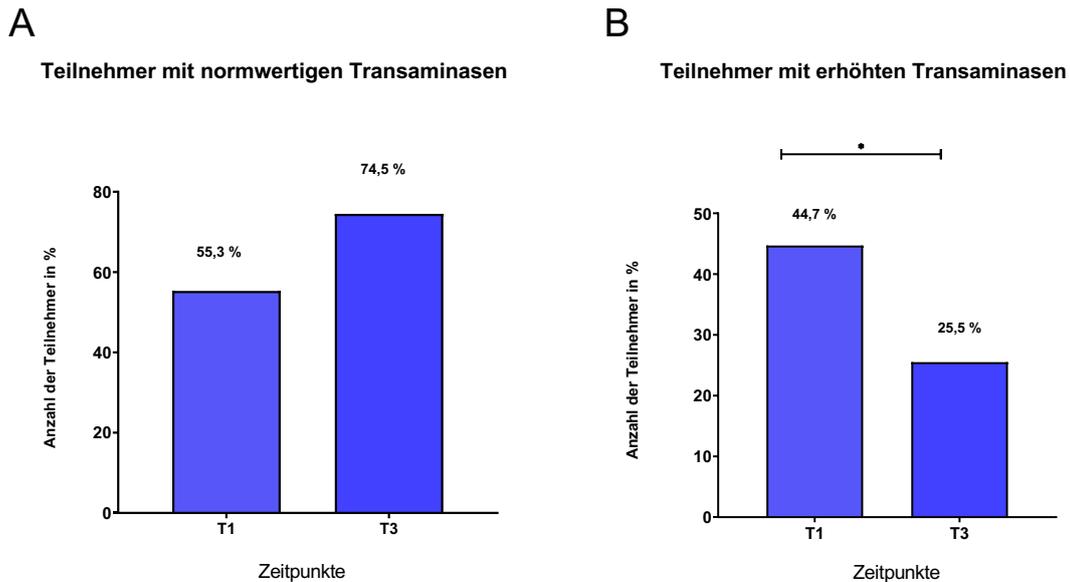


Abbildung 10: Darstellung der Teilnehmer mit „normwertigen-“ (A) und mit „erhöhten-Transaminasen“ (B) zu T1 und T3.

Angegeben sind die prozentualen Anteile der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen“ (A) sowie mit „erhöhten Transaminasen“ (B) zu T1 und T3 im Verhältnis zu den 47 Teilnehmern. Bei den Teilnehmern mit „erhöhten Transaminasen“ erfolgte zudem eine Angabe des p-Wertes des McNemar-Tests zwischen T1 und T3.

Um zu testen inwieweit die Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ und noch „erhöhten Transaminasen zu T3“ von den Maßnahmen des OF52 profitierten, wurden die Teilnehmer jeweils deskriptiv in Bezug auf den TBWL sowie auf die Veränderungen der Transaminasen (δ AST und δ ALT) ausgewertet. Außerdem erfolgten in diesen beiden Gruppen in Bezug bivariate Korrelationen nach Spearman auf den TBWL zur δ AST und der δ ALT.

3.8.1 Auswertung der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“

Die deskriptive Auswertung zeigte, dass zu T3 bei 35 Teilnehmern normwertige Transaminasen vorlagen. In dieser Gruppe war das initiale Körpergewicht $127,6 \pm 22,6$ kg zu T1 und der TBWL betrug insgesamt $-25,1 \pm 15,4$ kg. Die AST hatte in dieser Subgruppe einen Ausgangswert von $25,5 \pm$ U/L und die ALT von $30,3 \pm 17,4$ U/L, wobei die δ AST $-3,4 \pm 7,2$ U/L und die entsprechende δ ALT $-9,9 \pm 16,1$ U/L waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“

Parameter	N	Mittelwert
Gewicht T1 (kg)	35	127,6 ± 22,6
TBWL (kg)	35	-25,1 ± 15,3
AST T1 (U/L)	35	25,5 ± 7,7
Δ AST (U/L)	35	-3,4 ± 7,1
ALT T1 (U/L)	35	30,3 ± 17,4
Δ ALT (U/L)	35	-9,9 ± 16,1

Eine Korrelation nach Spearman in Bezug auf die Veränderungen des TBWL zur Δ AST ergab einen Korrelationskoeffizienten (r) = -0,061 und war statistisch nicht signifikant (p = 0,364). Ebenso zeigte die Korrelation des TBWL zur Δ ALT (r = 0,108) in dieser Subgruppe auch kein statistisch signifikantes Ergebnis (p = 0,269).

3.8.2 Auswertung der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen zu T3“

Die deskriptive Auswertung zeigte, dass zu T3 bei 12 Teilnehmern noch erhöhte Transaminasen vorhanden waren. In dieser Subgruppe betrug das initiale Körpergewicht $154,7 \pm 32,8$ kg und der TBWL $33,7 \pm 26,3$ kg. Die deskriptive Auswertung der AST ergab einen Ausgangswert zu T1 von $43,8 \pm 11,3$ U/L und der ALT von $73,5 \pm 36,1$ U/L, wobei die Δ AST mit $-9,8 \pm 13,0$ U/L und die Δ ALT mit $-25,8 \pm 45,3$ U/L ausfielen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Teilnehmer mit „erhöhten Transaminasen zu T3“

Parameter	N	Mittelwert
Gewicht T1 (kg)	12	154,7 ± 32,8
TBWL (kg)	12	-33,7 ± 26,3
AST T1 (U/L)	12	43,8 ± 11,3
Δ AST (U/L)	12	-9,8 ± 13,0
ALT T1 (U/L)	12	73,5 ± 36,1
Δ ALT (U/L)	12	-25,8 ± 45,3

Eine Korrelation nach Spearman in Bezug auf den TBWL zur δ AST ($r = -0,091$) war statistisch nicht signifikant ($p = 0,389$). Ebenso zeigte die Korrelation des TBWL zur δ ALT ($r = -0,357$) auch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,127$).

Zusammenfassend waren sowohl bei den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ als auch bei den Teilnehmern mit noch „erhöhten Transaminasen zu T3“ in den bivariaten Korrelationen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem TBWL und der Veränderungen der Transaminasen (δ AST, δ ALT) erkennbar.

In den deskriptiven Statistiken war auffällig, dass bei den Teilnehmern mit weiterhin „erhöhten Transaminasen zu T3“ das Ausgangskörpergewicht, der TBWL sowie die δ AST und δ ALT wesentlich höher ausfielen als im Vergleich zu den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“.

4 Diskussion

Die NAFLD ist eine dynamische Leberpathologie, welche zur Leberzirrhose und dem HCC voranschreiten kann oder mitunter reversibel ist (Diehl und Day 2017).

Bereits seit 2005 konnte eine starke Assoziation der Adipositas mit der NAFLD gezeigt werden. So hatten Patienten mit schwerer Adipositas sonographisch zu ca. 93 % eine NAFLD und zu ca. 27 % histologisch sogar eine NASH (Ong et al. 2005).

Zu Beginn des OF52 hatten die Teilnehmer einen mittleren BMI von $45,4 \pm 7,7$ kg/m² bei einem mittleren Körpergewicht von $134,5 \pm 27,9$ kg. Bei 34 Teilnehmern bestand eine Adipositas Grad III und bei den restlichen 13 Teilnehmern eine Adipositas Grad II. Aufgrund dieser Tatsachen und, dass als Einschlusskriterium für die Teilnahme am OF52 ein BMI von mind. 30 kg/m² mit oder ohne Adipositas-bedingten Komorbiditäten vorgelegen haben musste, konnte angenommen werden, dass bei der Mehrheit unserer 47 Teilnehmer auch eine NAFLD bestand.

Differenzialdiagnosen der NAFLD, insbesondere sekundäre Ursachen wie Medikamenteneinnahmen, ausgeprägter Alkoholkonsum, Stoffwechseldefekte, virale- (Hep B, C, Cytomegalo-Virus, Epstein-Barr-Virus) und autoimmun-bedingte Hepatitiden wurden durch die initiale Anamneseerhebung sowie durch die medizinische Eingangsuntersuchung weitestgehend ausgeschlossen. Waren in der Vergangenheit auffallend hohe Leberwerte in den regelmäßigen Blutuntersuchungen aufgefallen, oder waren andere Zeichen erkennbar, die auf eine Leberpathologie schließen ließen, so fanden im Rahmen des OF52 gezielte weiterführende gastroenterologische Abklärungen statt. Bei den hier eingeschlossenen 47 Patienten war dies jedoch nicht der Fall.

In Übereinkunft internationaler Leitlinien besteht die Therapie der NAFLD bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit starkem Konsens in einer gewichtsreduzierenden Ernährungsumstellung sowie in der Ausübung von körperlicher Aktivität im Sinne von Ausdauersport und Krafttraining (Roeb et al. 2015). Hierdurch gibt es nachgewiesene Effekte auf die Insulinresistenz, das kardiovaskuläre Risiko und auf den Leberfibrosegrad (Roeb et al. 2015; Vilar-Gomez et al. 2015). Spezifische Medikamente bezüglich der NAFLD sind noch nicht zugelassen, befinden sich jedoch in der klinischen Erprobung (Huber et al. 2020).

Das OF52, welches die Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie umfasst, beinhaltet im Kern die oben aufgeführten Therapieprinzipien.

Im Kontext der NAFLD ist das Ausmaß der Leberfibrose das entscheidende Kriterium, welches langfristig und unabhängig von anderen histologischen Parametern, die leberbezogene und die Gesamt-Mortalität sowie das Risiko zur Lebertransplantation bestimmt (Angulo et al. 2015; Ekstedt et al. 2015).

Der NFS hat sich als nichtinvasives Verfahren zum Ein- oder Ausschluss einer signifikanten Leberfibrose bewährt (Angulo et al. 2007) und ist deshalb im Diagnosealgorithmus mittlerweile in der S2k Leitlinie der nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen fest verankert (Roeb et al. 2015).

Anhand der Einteilung nach dem NFS war statistisch eine signifikante Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ unter dem OF52 nachweisbar. Parallel war auch eine statistisch signifikante Reduzierung des NFS erkennbar. Negativere Ergebnisse des NFS stehen insgesamt für einen geringeren Grad der Leberfibrose (Angulo et al. 2007).

Zu Beginn des OF52 waren 31,9 % der Teilnehmer in der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ und 42,6 % in der Gruppe „Indifferent“. Hingegen konnte nur bei 25,5 % eine signifikante Leberfibrose als unwahrscheinlich angenommen werden (Gruppe „Leberfibrose-Nein“).

Diese Zahlen suggerieren, dass bei der Mehrheit der Teilnehmer vom OF52, ca. 74,5 % („Leberfibrose-Ja“ und Gruppe „indifferent“), wahrscheinlich bereits fortgeschrittene, behandlungsbedürftige NAFLD-Stadien vorlagen.

Betrachtet man die Einteilung der Teilnehmer anhand des NFS vor dem Hintergrund der aktuellen S2K-Leitlinienempfehlung der NAFLD, so hätten sich die Teilnehmer der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ (31,9 %) anhand dieses Befundes bereits einem engmaschigem HCC Vorsorge-Screening sowie einer Gastroskopie zum Ausschluss von Ösophagusvarizen unterziehen sollen, wenn sich die fortgeschrittene Leberfibrose auch in der transienten Elastographie bestätigt hätte. In Bezug auf die Teilnehmer der Gruppe „indifferent“ (42,6 %) wäre nach der Leitlinienempfehlung eine Leberbiopsie indiziert gewesen, wenn diese Teilnehmer auch in der Elastographie intermediäre Ergebnisse in Bezug auf den Leberfibrosegrad aufgewiesen hätten (M-Sonde 7,9-9,6 kPa und XL Sonde 7,2-9,3 kPa) (Roeb et al. 2015). Diese Ergebnisse unterstreichen insgesamt die Therapie- und intensivierete Kontrollbedürftigkeit in dem Patientenkollektiv vom OF52, mit überwiegend Adipositas Grad III, in Bezug auf fortgeschrittene Formen der NAFLD.

Zu T2, nach der 12-wöchigen VLCD (800 kcal/Tag), war neben einer Reduzierung des BMI von $45,4 \pm 7,7$ auf $38,6 \pm 7,3$ kg/m² sowie des Körpergewichts von $134,5 \pm 27,9$ kg auf $113,7 \pm 24,1$ kg, auch eine signifikante Abnahme der Teilnehmer der Gruppe „Leberfibrose-

Ja“ von 31,9 % auf 19,1 % zu verzeichnen ($p = 0,031$). Die Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ ging zu Gunsten der Gruppe „Indifferent“ und die Anzahl der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ blieb mit 25,5 % im Vergleich zu T1 stabil.

Parallel zu oben aufgeführten Ergebnissen waren unter der VLCD auch signifikante Reduzierungen in Bezug auf den Taillenumfang, den systolischen Blutdruck, die Nüchtern glukose, den HbA1c, der AST, der γ GT, sowie der Lipide (Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) erkennbar. In Bezug auf die Analyse des Blutbildes war zudem eine signifikante Erhöhung des MCV sowie eine signifikante Abnahme der Thrombozyten nachweisbar (Tabelle 2).

„Die Einnahme von Formulanahrung ist in Deutschland als bilanzierte Diät über einen Zeitraum von bis zu zwölf Wochen zugelassen und bei Personen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zu empfehlen, die aus medizinischen Gründen deutlich Gewicht abnehmen sollen, d.h. mindestens 10 kg“. Um einem möglichen Verlust des fettfreien Körpermassenanteils vorzubeugen, sollte die Einnahme der Formulanahrung zusammen mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität erfolgen (Hauner et al. 2014). Da als Einschlusskriterium in das OF52 ein BMI von mind. 30 kg/m² mit oder ohne vorhandene Komorbiditäten bezüglich des metabolischen Syndroms vorgelegen hatte, war die Einnahme der Formulanahrung bei den OF52-Teilnehmern medizinisch indiziert und durch die zusätzlich stattfindenden Bewegungseinheiten erfolgte diese entsprechend der Leitlinienempfehlung.

Es ist belegt, dass durch die Einnahme von Formulanahrung ein schneller Gewichtsverlust erreicht werden kann, welcher im Durchschnitt 0,5-2 kg pro Woche beträgt (Hauner et al. 2014).

In Bezug auf den Nutzen der Einnahme von Formulanahrung existieren neben der Gewichtsabnahme auch nachgewiesene Effekte auf den Blutdruck, die Nüchtern glukosewerte sowie den HbA1c (Kempf et al. 2018). Diese Daten decken sich mit unseren Befunden vom OF52.

Ebenfalls lassen die oben aufgeführten Ergebnisse vermuten, dass durch die Einnahme von Formulanahrung (800 kcal/Tag), mit begleitendem mäßigem Kraft- und Ausdauersport für ca. 1 Stunde pro Woche, verbunden mit Ernährungsberatungen (2x) und Verhaltenstherapien (12x), die NAFLD-bedingte Leberfibrose womöglich auch effektiv behandelt wurde. Vergleichende Studien, ob eine statistisch signifikante Reduzierung des Leberfibrosegrades anhand des NFS nach 3 Monaten Lebensstilintervention unter der Einnahme von Formulanahrung möglich ist, existieren in der Weise noch nicht.

Hinweise darauf, dass eine Verbesserung der Surrogatparameter der Leberfibrose bereits nach so kurzer Zeit möglich ist, gibt eine Interventionsstudie mit 44 Patienten, die ein Internet-basiertes Bewegungsprogramm mit Kraft- und Ausdauerseinheiten absolvierten. Hier waren in Bezug auf den Leberfibrosegrad nichtinvasive Surrogatparameter der Steatosis und der Leberfibrose wie der *fatty liver index*, *Fibrosis-4 index*, *aspartat to platelet index* und die transiente Elastographie, sogar innerhalb von 8 Wochen signifikant rückläufig gewesen. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen fielen die Transaminasen (AST, ALT) dieser Teilnehmer signifikant ab und blieben nach 12 Wochen auf einem stabilen Niveau. Entsprechend zu diesen Ergebnissen veränderten sich weitere Marker, die auf eine Remodellierung der hepatischen Fibrose schließen lassen, ebenfalls zum Positiven (Huber et al. 2019).

Im Vergleich zum OF52 führten die Teilnehmer dieser Studie jedoch intensive Sportprogramme (3-5 x pro Woche) durch. Beim OF52 erfolgte das Bewegungsprogramm hingegen nur einmal wöchentlich für ca. 1 Stunde und insgesamt auch wesentlich moderater, womit die hypokalorische Fastenphase über die Einnahme der proteinreichen und kohlenhydratreduzierenden Formulanahrung, in der Behandlung der NAFLD als wichtiger Eckpfeiler zur Reduzierung der Leberfibrose angesehen werden kann.

Zusätzlich zu der Reduktion der Teilnehmer mit mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien (Gruppe „Leberfibrose-Ja“) waren auch signifikante Reduzierungen des systolischen Blutdrucks, des Taillenumfangs, des Gesamt-Cholesterins, des LDL und der Triglyceride erkennbar. Eine Abnahme dieser Parameter ist bekanntermaßen mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden (Fanghänel et al. 2011; Ettehad et al. 2016; Silverman et al. 2016; Jeong et al. 2018; Marston et al. 2019). Gleichzeitig geben einige der aufgeführten Befunde aber auch Hinweise auf eine Verbesserung der NAFLD.

Der Taillenumfang ist eine einfache Methode, um die viszerale Fettmasse bei Patienten mit Adipositas zu messen. Bei einem Taillenumfang von > 88 cm bei Frauen und > 102 cm bei Männern besteht eine viszerale Adipositas (Hauner et al. 2014).

Die viszerale Adipositas wird als Treiber für die Ausbildung der NAFLD angesehen (Eguchi et al. 2006). In Abhängigkeit von ihrem Ausmaß soll sie auch ein signifikanter Prädiktor von Steatohepatitis und Leberfibrose sein (Poorten et al. 2008). Zudem soll eine Zunahme des Taillenumfangs, bei NAFLD-Patienten mit gleichzeitig bestehendem IFG, auch mit einer signifikanten Zunahme des relativen Risikos zur Entwicklung eines T2DM einhergehen (Lee et al. 2019).

Eine signifikante Abnahme des Taillenumfanges von $128,7 \pm 15,0$ cm auf $114,4 \pm 16,8$ cm zwischen T1 und T2 gibt entsprechend Hinweise auf eine Reduktion der viszeralen Fettmasse und indirekt auf die Steatohepatitis, die Leberfibrose sowie auf das relative Risiko zur Entwicklung eines T2DM.

Ein weiteres Indiz für die Reduktion der NAFLD ist die Abnahme der gemessenen Lipide. Eine Studie konnte in diesem Zusammenhang darstellen, dass bei ca. 50 % der Patienten mit Hyperlipidämie sonographisch eine NAFLD besteht und dass insbesondere die Hypertriglyceridämie mit dieser am häufigsten assoziiert vorkommt (Assy et al. 2000).

Eine signifikante Abnahme der Triglyceride von $167,6 \pm 95,3$ mg/dL auf $112,8 \pm 39,6$ mg/dL zwischen T1 und T2 könnte laborchemisch ebenfalls einen Hinweis auf eine Verbesserung der NAFLD geben.

Als Nebenerscheinung war unter der VLCD auch eine signifikante Abnahme vom HDL zu T2 erkennbar. Eine Abnahme des HDL wurde bereits in mehreren Studien unter einer VLCD beschrieben (Rolland und Broom 2011). Als Ursache hierfür wird im Rahmen der Fastenphase ein verminderter Spiegel des Lecithin-Cholesterolester-Transferproteins diskutiert, welches eine entscheidende Rolle in der Bildung der HDL-Moleküle übernimmt. Eine Abnahme dessen soll unter der VLCD mit gleichzeitig erniedrigten HDL-Spiegeln einhergehen (Dobiášová und Frohlich 1998 zit. n. Rolland und Broom 2011).

Eine frühere, veraltete Meinung war, dass das HDL invers mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert (Voight et al. 2012). Neuere Ergebnisse konnten in diesem Zusammenhang jedoch zeigen, dass dies nur der Fall war, wenn neben einer Erniedrigung des HDL-Spiegels auch erhöhte LDL- und Triglycerid-Level vorliegen (März et al. 2017). Da unter dem OF52 die LDL- und Triglycerid-Konzentrationen zu T2 abnahmen, ist im Hinblick auf die HDL-Abnahme nicht von einer Verschlechterung des kardiovaskulären Risikos auszugehen.

Zu T3 (Woche 48-52), nach insgesamt weiteren ca. 40 Wochen stattgefundener Umstellungs- und Stabilisierungsphase, waren weitere signifikante Abnahmen des BMI von $38,6 \pm 7,3$ kg/m² auf $36,2 \pm 8,1$ kg/m² und des mittleren Körpergewichts von $113,7 \pm 24,1$ kg auf $107,2 \pm 24,8$ kg messbar. Der TBWL betrug zwischen T1 und T3 insgesamt $27,3 \pm 18,8$ kg bzw. -20,3 %. Parallel hierzu war eine weitere signifikante Reduzierung des Taillenumfanges von $114,4 \pm 16,8$ auf $108,0 \pm 16,7$ cm erkennbar. Die Abnahme des Taillenumfanges betrug zwischen T1 und T3 insgesamt $-20,7 \pm 11,73$ cm bzw. -16,1 % und war statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

In vergleichenden Studien wie der von Bischoff (2012) wurden ähnliche Veränderungen in Bezug auf den Gewichtsverlust sowie den Taillenumfang unter dem OF52 beschrieben.

In Bezug auf die Auswertung der Leberfibrose-Gruppen war zu T3 eine weitere Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ von 19,1 % auf 14,9 % erkennbar. Dies war zwischen T2 und T3 nicht signifikant, jedoch zwischen T1 und T3 ($p = 0,021$).

Parallel zu den Ergebnissen der Teilnehmer mit mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien war zu T3 auch eine Zunahme der Teilnehmer der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ von 25,5 % auf 36,2 % feststellbar ($p = 0,125$).

Insgesamt verdeutlicht die Zunahme der Teilnehmer „Leberfibrose-Nein“, dass das OF52 das Potenzial besitzt, die Anteile der Teilnehmer mit geringerer Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Leberfibrose (F0-F2) zu steigern. Um dies zu beweisen würde wahrscheinlich aber eine Studie mit einer höheren Fallzahl benötigt. Vergleichend zeigte in diesem Zusammenhang eine Studie, dass unter einem Jahr Lebensstilintervention die Anzahl der Teilnehmer mit mutmaßlichem Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose, welche auch mit dem NFS bestimmt wurde, signifikant gesteigert werden konnte (Vilar-Gomez et al. 2019). Aufgrund dieser Datenlage scheint die Zunahme der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ unter OF52 auch realistisch auszufallen.

Weitere Studien, die sich mit Lebensstilinterventionen und Verfahren zur Gewichtsreduktion zur Behandlung der NAFLD auseinandersetzen, konnten unterstützend darlegen, dass eine Kombination von Ernährungsumstellung mit Gewichtsreduktion sowohl zu einer histologischen Verbesserung des NAS als auch zu Veränderungen des Leberfibrosegrades, der Transaminasen und der Blutzuckerwerte führten.

So zeigte eine Studie, die insgesamt 31 NASH-Patienten mit Übergewicht oder Adipositas einschloss, die sich vor und nach einer einjährigen Lebensstilintervention einer Leberbiopsie unterzogen, dass bei einem Gewichtsverlust von 7-10 % des Ausgangskörpergewichts, signifikante Reduzierungen der Transaminasen (AST, ALT) sowie Veränderung der Leberhistologie (NAS) möglich waren (Promrat et al. 2010). Eine signifikante Abnahme der Leberfibrose war histologisch bei einem Gewichtsverlust von < 10 % des Ausgangsgewichts bei diesen Teilnehmern jedoch nicht nachweisbar. Die fehlende Abnahme der Leberfibrose wurde mitunter dadurch erklärt, dass die Anzahl der Teilnehmer im Interventionsarm sehr gering war ($N = 21$) und dass bei den untersuchten Patienten niedrige Fibrose-Scores vorlagen (Mittelwert der Fibrose 1,52), wodurch Veränderungen bzw. Reduzierungen in Bezug auf den Fibrosegrad schlecht reproduzierbar gewesen wären (Promrat et al. 2010).

Der Interventionsarm der Studie (N = 21) umfasste eine kalorien- und fettreduzierte Diät, ein moderates Ausdauer-Training unter Eigenregie sowie wöchentliche, strukturierte Ernährungsberatungen, welche mit anderen internationalen Gewichtsreduktionsprogrammen vergleichbar waren (Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group 2002). Das Ziel der Intervention war es, in den ersten 6 Monaten eine Gewichtsabnahme von 7-10 % des Ausgangsgewichts zu erreichen und dieses, falls möglich, noch über 10 % des Ausgangskörpergewichts zu steigern (Promrat et al. 2010).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen vom OF52, so wurden im OF52 nur Patienten mit Adipositas (BMI mind. 30 kg/m²) und unter Umständen mit Adipositas-bedingten Begleiterkrankungen wie T2DM, art. Hypertonus etc. untersucht; hingegen wurden bei Promrat et al. (2010) Patienten mit Übergewicht und Adipositas mit histologisch nachgewiesener NASH und erhöhten Transaminasenwerten (AST > 34 U/L und ALT > 41 U/L) vor der Intervention eingeschlossen.

Eine weitere Studie, welche 45 Patienten mit histologisch gesicherter NASH einschloss, zeigte, dass ein TBWL von > 10 %, nach ca. 4,5 Jahren in der Kontrollleberbiopsie, mit einer signifikanten Regression der Leberfibrose assoziiert war. Die Regression der Leberfibrose war bei den Teilnehmern, die einen TBWL > 10 % aufwiesen unabhängig davon, ob eine Lebensstilintervention erfolgte, oder bariatrische Operationen. Eine Analyse von weiteren Faktoren wie Alter, Geschlecht, Glukoseintoleranz, erhöhtes Ferritin und α 1-Antitrypsin-Heterozygotie assoziierten in dieser Studie nicht mit der Regression der Leberfibrose (Glass et al. 2015).

In der bisher größten, multizentrischen Lebensstilinterventionsstudie, welche insgesamt 293 Patienten mit histologisch gesicherter NASH einschloss, die sich vor und nach der Lebensstilintervention einer Leberbiopsie unterzogen, wurden ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Regression der Leberfibrose und den NAS festgestellt.

So zeigte diese Studie, dass die Kombination einer fettarmen, hypokalorischen Ernährung, welche ca. 750 kcal/Tag weniger als der Standardkalorienverbrauch der Teilnehmer betrug, verbunden mit einer körperlichen Betätigung von 200 Minuten pro Woche „Walken“, bei einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % vom Ausgangskörpergewicht, sowohl zu einer Verbesserung des NAS (um mehr als 2 Punkte) als auch zu einer Abnahme der Leberfibrose (mind. 1 Punkt) in der Kontrollbiopsie nach der 52-wöchigen Lebensstilintervention führte (Vilar-Gomez et al. 2015). Hatten die Teilnehmer dieser Studie hingegen nur einen moderaten Gewichtsverlust von 7-10 % des Ausgangskörpergewichts, so verbesserte sich

zwar der NAS signifikant, eine statistisch relevante Reduzierung des Leberfibrosegrades war jedoch nicht nachweisbar.

Bemerkenswert war ebenfalls, dass bei einem Gewichtsverlust von $> 5-7\%$ der Grad der Leberfibrose bei 94 % dieser Teilnehmer überwiegend stabil blieb oder sich tendenziell verbesserte. Eine Progredienz der Fibrose war hingegen nur bei denjenigen Teilnehmern ersichtlich, die keinen oder nur einen geringen Gewichtsverlust von 0-5 % im Vergleich zum Ausgangskörpergewicht aufwiesen (Vilar-Gomez et al. 2015).

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie ist, dass in einer Subgruppe der Teilnehmer ein Gewichtsverlust von 7-10 % des Ausgangskörpergewichts ausreichte, um eine 100 %-ige Verbesserung des NAS in der Kontrollbiopsie zu erreichen, wenn bei diesen Teilnehmern in Bezug auf die NASH begünstigende Faktoren vorlagen, wie z.B. der Ausschluss eines IFG oder Diabetes mellitus, ein männliches Geschlecht, ein BMI $< 35 \text{ kg/m}^2$ oder nur wenige ballonierte Zellen in der ersten histologischen Untersuchung vor dem Beginn der Lebensstilintervention (Vilar-Gomez et al. 2015).

In Bezug auf das Aktivitätsprogramm haben sich die Studien von Promrat (2010) und Vilar-Gomez (2015) in ihrem Inhalt und der Durchführung nicht wesentlich unterschieden (Ziel ca. 200 min. Bewegung pro Woche unter Eigenregie). Im OF52 fanden die Bewegungseinheiten zu festgelegten Zeitpunkten statt, jedoch nur einmal wöchentlich für ca. eine Stunde, dafür aber in Form von Gruppensport unter kontrollierten Bedingungen. Hierdurch wurde gewährleistet, dass die Bewegungseinheiten wirklich stattfanden. Die Einheiten erfolgten im OF52 jedoch je nach Möglichkeit der Teilnehmer. Bei stark adipösen Patienten wurden diese teilweise nur als Motivationsübung zum Sport durchgeführt, während andere Teilnehmer körperlich durch die Bewegungseinheiten an ihre Grenzen gingen.

In Bezug auf die Ernährung, die bei Promrat (2010) und Vilar-Gomez (2015) ebenfalls in „Eigenregie“ fettarm und kalorienreduziert -orientiert am Ausgangskörpergewicht- erfolgte, war diese im OF52 in den ersten 12 Wochen der Fastenzeit durch die festgelegten Tagesrationen (ca. 5 x Formulanahrung pro Tag) sehr kontrolliert abgelaufen. So erhielt jeder Teilnehmer, unabhängig von Alter, Größe und Geschlecht, fast die gleiche Ration an Formulanahrung. In den weiteren 40 Wochen war diese in etwa vergleichbar zu den beiden aufgeführten Studien.

Durch das Zusammenspiel der Faktoren Formula-Diät, Bewegung, Ernährungsberatung und psychologischem Coaching konnte im OF52 im Vergleich zu den oben ausgeführten histologischen Studien ein weitaus größerer Gewichtsverlust erreicht werden.

In Zusammenschau dieser aktuellen medizinischen Datenlage an histologischen Studien scheint bei einer Abnahme des mittleren Körpergewichts von 20,3 % im untersuchten OF52-Kollektiv auch die Reduzierung des Leberfibrosegrades realistisch auszufallen.

Im Folgenden werden die Veränderungen der biometrischen und laborchemischen Parameter unter dem Einfluss von OF52 erläutert, die für die Bestimmung des NFS entscheidend sind.

Nach Angulo (2007) liegt bei einem NFS Wert $> 0,676$ zu ca. 90 % eine signifikante Leberfibrose vor (positiv prädiktiver Wert). Hingegen kann bei einem Wert $< -1,455$ zu ca. 90 % eine signifikante Leberfibrose ausgeschlossen werden (negativ prädiktiver Wert). Je positiver demnach der NFS ausfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine signifikante Leberfibrose vorliegt und je negativer dieser ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Ausschlusses einer signifikanten Leberfibrose (Angulo et al. 2007).

Betrachtet man die NFS-Formel, so ist ersichtlich, dass der Faktor „IFG/T2DM“ mit dem Multiplikator $\times 1,13$ den größten Einfluss auf den NFS nimmt. An zweiter Stelle steht der „AST/ALT“- Quotient mit dem Multiplikator $\times 0,99$ und an dritter Stelle das „Albumin“ mit dem Multiplikator $\times 0,66$.

Der Faktor „Alter des Patienten in Jahren“ zeigte zwischen T1 und T3 nur einen minimalen Unterschied von nur einem Jahr. Das Alter der Patienten hatte in seiner Gesamtheit keinen großen Einfluss auf die Veränderung des NFS, welches zusätzlich auch anhand des geringen Multiplikators von 0,037 in der NFS-Formel deutlich wird.

Hingegen zeigte die Abnahme des Mittelwertes vom BMI eine deutliche Reduzierung von insgesamt 20,3 % ($45,4 \text{ kg/m}^2$; $38,6 \text{ kg/m}^2$; $36,2 \text{ kg/m}^2$). In der NFS-Formel wird der BMI mit dem Faktor 0,094 bewertet, verhältnismäßig gering gewichtet im Vergleich zu den anderen Parametern (Diagnose IFG/T2DM, AST/ALT-Verhältnis und Albumin).

Durch eine Reduzierung des BMI von 20,3 % fiel der NFS in seiner Gesamtheit jedoch weniger positiv aus, wodurch eine Abnahme des NFS und dadurch auch eine Reduzierung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ erklärt werden kann.

Unterstützend für die Wichtigkeit des Körpergewichts in der Bildung des NFS geben unsere Ergebnisse der multiplen linearen Regressionen auf den NFS zu den Zeitpunkten T1 ($\beta = 0,019$; $p = 0,018$), zu T2 ($\beta = 0,024$; $p = 0,001$) und zu T3 ($\beta = 0,04$; $p = 0,0001$). Denn

hier war das Körpergewicht, bei einem positiven Regressionskoeffizienten, zu jedem Zeitpunkt ein signifikanter Prädiktor für die Bildung des NFS.

Unterstützend für die Wichtigkeit des Gewichtsverlustes in Bezug auf die Reduzierung der Leberfibrose, geben neben oben aufgeführten histologischen Studien, auch unsere Ergebnisse der multiplen linearen Regressionen zwischen den Zeitpunkten. So waren zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 ($\beta = 0,32$; $p = 0,0001$) und zwischen T1 und T3 ($\beta = 0,018$; $p = 0,0001$), die Reduktionen des Körpergewichts signifikante Prädiktoren für die Veränderung des NFS in diesen Zeiträumen.

Wie oben erwähnt, hat die Diagnose „IFG/T2DM“ den größten Einfluss auf die Summe der Produkte, die den NFS bestimmt. So wird im Fall der Diagnose „IFG/T2DM“ das Produkt aus $1,13 \times \text{IFG/T2DM}$ mit „2“ multipliziert. Liegt hingegen kein „IFG/T2DM“ vor, wird dies nur mit dem Faktor „1“ multipliziert. Ein Unterschied von „1“ in dem NFS-Wert, ob ein T2DM/IFG vorliegt oder nicht. Dies hat bei einer Spanne von -1,455 bis 0,676 im NFS, bei dem entweder eine signifikante Leberfibrose diagnostiziert oder ausgeschlossen werden kann, einen erheblichen Einfluss auf dessen Ergebnis.

Die hohe Gewichtung des „IFG/T2DM“ in der NFS-Formel kann mitunter dadurch erklärt werden, dass bekannt ist, dass der T2DM ein Risikofaktor für das Voranschreiten der Leberfibrose bei NAFLD Patienten ist (Tada et al. 2019). Zudem konnte eine Studie zeigen, dass bei Patienten mit NAFLD bei denen selbst noch kein T2DM vorhanden war, eine verminderte Insulinsensitivität (bzw. eine Insulinresistenz) signifikant mit fortgeschrittenen Stadien der Leberfibrose assoziierte (Rosso et al. 2016).

Eine andere Studie konnte in diesem Zusammenhang auch darstellen, dass bei Patienten mit T2DM, bei denen selbst normwertige Transaminasen vorliegen, häufiger eine NASH vorkommt und, dass ein signifikanter Anteil dieser Patienten bereits fortgeschrittene Leberfibrosestadien aufweist (Hazlehurst et al. 2016).

Auch geben die Ergebnisse der multiplen linearen Regression auf den NFS zu den Zeitpunkten T1 ($\beta = 0,015$, $p = 0,001$) und T2 ($\beta = 0,16$; $p = 0,003$) Hinweise darauf, dass der Glukosewert ein signifikanter Prädiktor für die Bildung des NFS ist.

In welchem Umfang das OF52 Einfluss auf die Diagnose des „IFG und T2DM“ nimmt, veranschaulichen Abbildung 6 und Abbildung 7.

Es steht fest, dass die Leber ca. 90 % der endogenen Glukoseproduktion ausmacht. Im Rahmen der hepatischen Insulinresistenz tritt eine gesteigerte Glukoseproduktion (Glukoneogenese) auf, die der wichtigste Grund für erhöhte Nüchternglukosewerte bei

NAFLD-Patienten ist (Petersen et al. 2017). Eine Reduzierung der mittleren venösen Nüchtern glukose (δ Glukose $-17,9 \pm 57,9$ mg/dL bzw. $-14,5$ %) gibt im Wesentlichen Hinweise auf eine Verbesserung der hepatischen Insulinresistenz.

Bischoff et al. konnte bereits im Jahr 2012 zeigen, dass das OF52 die mittleren Blutglukosewerte sowie Adipositas-bedingte Komorbiditäten wie z.B. arterielle Hypertonie signifikant reduziert (Bischoff et al. 2012). Eine signifikante Reduzierung des T2DM sowie der Insulinresistenz konnte in vergleichenden Studien unter dem OF52 später ebenso dargelegt werden (Winkler et al. 2013). Inwieweit das OF52 bei unseren Patienten die Insulinresistenz beeinflusste, kann retrospektiv nur schwer abgeschätzt werden, weil zu den drei Zeitpunkten kein oraler Glukosetoleranztest oder andere Messungen, wie z.B. des Insulins zur Bestimmung des *homeostasis model assessment -estimated insulin resistance* (HOMA-IR) stattfanden. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse von Winkler (2013), bei dem unter OF52 auch eine signifikante Abnahme der Insulinresistenz mittels HOMA-IR dargestellt wurde, mit unseren Ergebnissen vom OF52, so lagen in beiden Studien vergleichbare Werte in Bezug auf die Werte des mittleren BMI, des Gesamt-Körpergewichts sowie der mittleren Glukosekonzentrationen zu Beginn und nach der Lebensstilintervention vor. Aufgrund dieser Datenlagen sowie aufgrund unserer Ergebnisse, bei denen zwischen T1 und T3 eine Reduktion des „IFG/T2DM“ von $-21,2$ % ($p = 0,013$), der Diagnose des T2DM von $-14,9$ % ($p = 0,065$), der mittleren Glukosewerte von $-14,5$ % (δ Glukose $-17,9 \pm 57,9$; $p = 0,006$) und des HbA1c um $-1,3$ % Punkte ($p = 0,123$) stattfanden, kann darauf geschlossen werden, dass sich die Insulinresistenz bei unseren Teilnehmern ebenfalls verbessert haben musste.

Es steht fest, dass die Insulinresistenz eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der NAFLD einnimmt. Patienten mit NAFLD sind häufig Insulin-resistent auf dem Level der Leber, des Muskel- und des Fettgewebes (Lomonaco et al. 2012). Ebenfalls besteht ein Zusammenhang zwischen der hepatischen Insulinresistenz und dem Ausmaß der steatosis hepatis (Petersen und Shulman 2017). So konnte nachgewiesen werden, dass der intrahepatische Triglycerid-Gehalt beispielsweise enger mit der Insulinresistenz korreliert, als das viszerale Fettgewebe oder der BMI (Petersen und Shulman 2017). Ein moderater Gewichtsverlust von ca. 8 kg, welcher mit einer Verbesserung des hepatischen Triglycerid-Gehalts einherging, konnte zudem nachweislich die hepatische Insulinresistenz verbessern, welches mit der Normalisierung der hepatischen Glukoseproduktion und der Nüchtern glukose assoziierte (Petersen et al. 2005 zit. n. Petersen und Shulman 2017). Ebenso gibt es Studien, die zeigen, dass eine Reduzierung der Insulinresistenz vorteilhaft in Bezug auf die NASH-Histologie ist (Armstrong et al. 2016; Khan et al. 2019).

Anhand dieser Daten kann erneut darauf geschlossen werden, dass sich die NAFLD und damit einhergehend auch die Insulinresistenz bei den OF52-Teilnehmern verbesserten.

Der starke pathophysiologische Zusammenhang des Prädiabetes und T2DM mit der NAFLD wurde ebenfalls in der Subgruppenanalyse der Teilnehmer mit der Diagnose IFG/T2DM (N = 28) deutlich. Hier war ersichtlich, dass die Reduzierung der Diagnose „IFG/T2DM“ von 21,2 % gleichzeitig mit einer Abnahme der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ von 46,4 % auf 25,0 % einherging (Abbildung 8). Diese Veränderung trat direkt nach der VLCD auf, blieb zu T3 stabil und war mit einem TBWL von $21,7 \pm 14,9$ kg, einer δ AST von $-6,3 \pm 9,7$ U/L sowie einer δ ALT von $-18,6 \pm 28,0$ U/L einhergegangen (Tabelle 4).

Eine Reduzierung der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ nach der 3-monatigen Fastenphase kann als weiteres Indiz dafür gedeutet werden, dass die Formulanahrung (800 kcal/Tag) in Kombination mit Bewegung, Ernährungs- und Verhaltenstherapien effektiv zu sein scheint, um mutmaßlich fortgeschrittene Formen der Leberfibrose bei NAFLD-Patienten behandeln zu können.

Hinweise auf einen pathophysiologischen Zusammenhang des „IFG/T2DM“ mit dem Vorkommen von mutmaßlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien gibt die Gegenüberstellung der Teilnehmer der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ von allen OF52-Teilnehmern und denen mit der Diagnose „IFG/T2DM“ (N = 28) (Abbildung 9). Interessant ist hier, dass bei denjenigen Teilnehmern, die nach den Maßnahmen des OF52 zu T3 weiterhin in der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ waren, die Diagnose „IFG/T2DM“ sogar zu 100 % weiter bestand. Entsprechend dieser Erkenntnisse sollten Diabetiker intensiver auf fortgeschrittene Stadien der Leberfibrose untersucht werden und im Falle einer Feststellung einer fortgeschrittenen Leberfibrose unbedingt einer frühzeitigen sinnvollen Therapie und hepatologischen Überwachung zugeführt werden.

Zwar war in den multiplen linearen Regressionen zwischen den Zeitpunkten die Abnahme der mittleren Glukosekonzentrationen auf den NFS statistisch nicht belegbar, dennoch suggerieren unsere Ergebnisse, dass durch das parallele starke Vorkommen des „IFG/T2DM“ bei den Teilnehmern mit wahrscheinlich fortgeschrittenen Leberfibrosestadien, eine signifikante Abnahme des „IFG/T2DM“ durch das OF52 bei einem TBWL von $27,3 \pm 18,8$ kg bzw. -20,3 % insgesamt auch mit einer signifikanten Behandlung von mutmaßlich fortgeschrittener Leberfibrosestadien einhergegangen ist.

Einschränkend sollte jedoch auch klar betont werden, dass der „IFG/T2DM“ den NFS in seinem Wert wesentlich beeinflusste.

Unterstützend für die These, dass eine gleichzeitige Reduktion des Diabetes mellitus mit einer Abnahme der Leberfibrose assoziiert ist, zeigen aktuelle Studien zur Behandlung der NAFLD, die auch am Punkt der Insulinresistenz ansetzen (Huber et al. 2020).

So führt beispielsweise eine Behandlung mit Liraglutid (GLP-1-Analogon) nicht nur zur Reduktion vom Körpergewicht und glykämischen Indizes, sondern auch zur histologischen Verbesserung der NAFLD (NASH) bei gleichzeitig stabil bleibendem Grad der Leberfibrose (Armstrong et al. 2016).

Ebenso soll Empagliflozin, ein Natrium-Glukose-Transporter 2 Inhibitor, nachgewiesene Effekte auf die NAFLD haben. So waren in einer kleinen Studie bei NASH-Patienten mit T2DM, unter Empagliflozin neben einer signifikanten Reduzierung von Körpergewicht und der γ GT, auch histologisch signifikante Reduzierungen der Steatose, des NAS sowie der Fibrose nach bereits 24 Wochen Behandlung nachweisbar (Lai et al. 2020). Die Gruppe der SGLT-2 Inhibitoren zeigte ebenso in groß angelegten Studien sehr gute Effekte auf den T2DM (Roden et al. 2013) sowie auf das kardiovaskuläre- und nephrologische Outcome (Zinman et al. 2015; Wanner et al. 2016).

Ein weiteres Diabetes-Medikament, der Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ -Agonist Pioglitazon, führte bei NASH-Patienten mit Prädiabetes und T2DM nach 18 Wochen in Kombination mit einer hypokalorischen Diät, die ca. 500 kcal geringer als der tägliche Kalorienbedarf sein sollte, neben einer Verbesserung der Insulinsensitivität auf dem Level des Leber-, des Muskel- und des Fettgewebes, auch zu signifikanten Reduktionen histologischer Zeichen der NASH und des Fibrosegrades (Cusi et al. 2016). Eine Leitlinienempfehlung von Pioglitazon zur Behandlung der NAFLD wurde in Deutschland aufgrund möglicher Nebenwirkungen letztlich jedoch nicht ausgesprochen (Huber et al. 2020).

In Bezug auf die Veränderungen der Transaminasen zeigte die AST signifikante Reduzierungen zwischen T1 und T2 sowie zwischen T1 und T3. Die Auswertung der ALT ergab hingegen nur eine signifikante Reduzierung zwischen T1 und T3 (Tabelle 2).

Es ist belegt, dass Patienten mit NAFLD erhöhte AST-, ALT- und γ GT-Werte aufweisen können und dass dies als Zeichen der hepatischen Inflammation bzw. des metabolischen Stresses gewertet werden kann (Perera et al. 2008; Sanyal et al. 2015).

Reduzierungen der AST, ALT und der γ GT geben entsprechende Hinweise auf eine Verbesserung der NAFLD.

In der Studie von Promrat (2010), bei der im Vergleich zum OF52 nur Patienten mit histologisch nachgewiesener NASH und AST-Werten von > 34 U/L eingeschlossen wurden, war im Interventionsarm der Studie eine mittlere Senkung der AST von 20,2 U/L über die 52-wöchige Lebensstilintervention feststellbar. Vergleichend fielen bei unseren Teilnehmern im OF52 (N = 47) die AST-Werte mit $-5,0 \pm 9,3$ U/L (δ AST) deutlich geringer aus. In der statistischen Auswertung war diese Abnahme trotzdem signifikant (Tabelle 2).

Vergleicht man die Veränderungen der ALT unter ähnlichen gewichtsreduzierenden Studien, wie der von Bischoff (2012), bei dem die Senkung der ALT zu ca. 20 % ausfiel, scheinen unsere Ergebnisse mit einer Reduzierung von ca. 33,7 % (δ ALT $-13,91 \pm 27,1$ U/L) etwas erhöht auszufallen, in der Gesamtheit aber dennoch realistisch zu sein.

So wurde in der Studie von Promrat (2010) sogar eine Senkung der ALT von ca. 50 % (von 84 U/L auf 42 U/L) nach einem Jahr intensiver Lebensstilintervention im Interventionsarm der Studie erreicht, welches mit einem TBWL von 7-10 % einherging.

In Bezug auf die stärkere Abnahme der ALT und AST in der Studie von Promrat (2010) kann argumentiert werden, dass in dieser Studie nur Patienten mit NASH eingeschlossen wurden und als Einschlusskriterium ein ALT-Wert > 41 U/L sowie eine AST > 34 U/L vorausgesetzt wurden. Aufgrund dessen lagen im Interventionsarm von Promrat (2010) insgesamt höhere mittlere ALT- und AST-Ausgangswerte (ALT ca. 86 U/L und AST 57 U/L) als im Vergleich zum OF52 (ALT 41,3 U/L und AST 30,1 U/L) vor, wodurch schließlich eine weitaus deutlichere Senkung der Transaminasen erreicht werden konnte.

In der Kontrollgruppe dieser Studie, die im Vergleich zum Interventionsarm „nur eine strukturierte Ernährungsberatung“ erhielt und bei der der Gewichtsverlust nur bis zu 5 % des Ausgangsgewichts ausfiel, war die Abnahme der ALT nach 48 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert zwar geringer, aber insgesamt auch signifikant ($p = 0,01$) ausgefallen.

In einer weiteren Studie konnte eine Senkung der ALT (und AST) sogar nach sechs Monaten hypokalorischer Ernährungsumstellung erreicht werden, die auch mit einer Gewichtsabnahme verbunden war (Belfort et al. 2006).

Sowohl unter OF52 als auch bei Promrat (2010) war unter den gewichtsreduzierenden Maßnahmen eine deutlichere Senkung der mittleren ALT im Vergleich zur AST nachweisbar. Ähnliche Ergebnisse von anderen Autoren konnten zeigen, dass insbesondere eine Senkung

der ALT, aber auch der γ GT mit einer Verbesserung der NASH-Histologie (Steatose, Inflammation, Ballonierung) assoziiert sein kann (Promrat et al. 2010; Newton et al. 2020).

Diese Ergebnisse geben ebenfalls Hinweise darauf, dass sich die Leberhistologie unserer Patienten nachhaltig verbessert haben könnte.

In Bezug auf die Auswirkung der Veränderungen der Transaminasen auf den NFS, fiel durch die stärkere Reduzierung der ALT im Vergleich zur AST, der Quotient AST (-16,7 %) / ALT (-33,7 %) deutlich negativer aus. Aufgrund der starken Bewertung des AST/ALT Quotienten mit dem Faktor $\times 0,99$ kann durch die Reduzierung der Transaminasen einerseits der negativer ausfallende NFS und andererseits die signifikante Regression der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ sowie die Zunahme der Gruppe „Leberfibrose-Nein“, erklärt werden.

Ergänzend zu diesen Ergebnissen zeigte auch die multiple lineare Regression auf den NFS zu T1, dass die ALT ($\beta = -0,46$; $p = 0,007$) ein signifikanter Prädiktor für die Bildung des NFS war. Der negative Regressionskoeffizient ist dadurch erklärbar, dass die ALT in der NFS-Formel im Nenner steht.

Ebenfalls waren in den multiplen linearen Regressionen auf den NFS zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 für die AST ($\beta = 0,053$; $p = 0,013$), zwischen T2 und T3 für die ALT ($\beta = -0,015$; $p = 0,028$) sowie zwischen T1 und T3 für die AST ($\beta = 0,048$; $p = 0,003$) und die ALT ($\beta = -0,016$; $p = 0,005$) signifikante Einflüsse auf die Veränderungen des NFS in den genannten Zeitspannen nachweisbar.

Eine weitere Beobachtung, die ebenfalls für den Erfolg des OF52 spricht, ist, dass der Anteil der Teilnehmer mit insgesamt „normwertigen Transaminasen“ von 55,3 % (N = 26) zu T1 auf 74,5 % (N = 35) zu T3 gesteigert und der Anteil der Patienten mit insgesamt „erhöhten Transaminasen“ (AST oder ALT) von 44,7 % (N = 21) zu T1 auf 25,5 % (N = 21) zu T3 signifikant reduziert wurde ($p = 0,012$).

Die Konsequenz dieser Daten könnte für die Hausarztpraxis bedeuten, dass die Bestimmungen von teuren Virushepatitis-Diagnostiken bei Patienten mit Adipositas, die begleitend leicht erhöhte Transaminasen aufweisen, mitunter vermieden werden könnte.

In der Auswertung der 35 Teilnehmer mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ betrug der TBWL $25,1 \pm 15,4$ kg, die δ AST $-3,4 \pm 7,2$ U/L und die δ ALT $-9,9 \pm 16,1$ U/L. Im Vergleich zu allen Teilnehmern fielen der TBWL sowie die Senkungen der Transaminasen bei diesen Teilnehmern etwas geringer aus. Interessanterweise ergaben die bivariaten

Korrelationen in Bezug auf den TBWL zur δ AST und δ ALT keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Faktoren in dieser Subgruppe.

Bei den 12 Teilnehmern, bei denen persistierend „erhöhte Transaminasen zu T3“ messbar waren, fielen der TBWL mit $33,7 \pm 26,3$ kg, die δ AST mit $-9,8 \pm 13,0$ U/L sowie die δ ALT $-25,8 \pm 45,3$ U/L, sowohl im Vergleich zum OF52-Gesamtkollektiv, als auch im Vergleich zu den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ wesentlich ausgeprägter aus. Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass diese Subgruppe auch von den Maßnahmen des OF52 in Bezug auf die Behandlung der NAFLD profitierte.

Analog zu den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ erbrachte die bivariate Korrelation bei den Teilnehmern mit „erhöhten Transaminasen zu T3“ ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang des TBWL zur δ AST und δ ALT.

Auffällig war, dass in fast allen Korrelationen der TBWL einen negativen Korrelationskoeffizienten hatte, was darauf schließen lässt, dass eine Zunahme des Gewichtsverlustes, mit einer Abnahme der Transaminasen korrelierte.

Isoliert war dieser Zusammenhang jedoch nicht in der Korrelation des TBWL mit der δ ALT bei den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ zu erkennen. Dies deutet darauf hin, dass bei diesen Teilnehmern eine Gewichtsabnahme sogar mit einer Zunahme der ALT assoziiert war. Da es sich in dieser Korrelation jedoch um die Angabe von Mittelwerten bei normalen Grundwerten handelte, wäre ein Anstieg im Bereich des Normwertes denkbar.

In Bezug auf die Veränderungen der Thrombozyten waren schwankende Werte über das OF52 ersichtlich. Auffallend war, dass unter der Einnahme der Formulanahrung eine hoch signifikante Reduzierung der absoluten Anzahl von $257,0 \pm 76,2$ Tsd/ μ L auf $225,8 \pm 58,9$ Tsd/ μ L nachweisbar war ($p = 0,0001$). Nach der Umstellungs- und Stabilisierungsphase stiegen die Mittelwerte der Thrombozyten wieder auf Werte von $241,5 \pm 74,3$ Tds/ μ L an. Der Unterschied zwischen T2 und T3 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,936$). Insgesamt war unter dem OF52 jedoch eine signifikante Abnahme der Thrombozyten zwischen T1 und T3 erkennbar ($p = 0,012$).

In einer Studie mit prähypertensiven Patienten waren nach einer Lebensstilintervention, die mit signifikanten Abnahmen vom Körpergewicht, BMI, Taillenumfang und Blutdruck einherging, auch signifikante Reduzierungen des mittleren Thrombozytenvolumens sowie der absoluten Anzahlen der Thrombozyten nachweisbar (Yazici et al. 2009). Einschränkend muss jedoch betont werden, dass die Reduzierung der Thrombozytenkonzentrationen in

dieser Studie nach 20 Wochen Lebensstilintervention, bei einem deutlich geringeren mittleren Gewichtsverlust von ca. 4,4 kg, nicht signifikant ausfiel. Zusätzlich waren die Teilnehmer dieser Studie -im Gegensatz zu denen vom OF52- auch nicht alle adipös. Dennoch gibt diese Studie Hinweise darauf, dass durch Lebensstilinterventionen die Thrombozytenkonzentrationen und die Thrombozytenvolumina beeinflusst werden können.

Ein weiterer Punkt, der in diesem Zusammenhang diskutiert werden sollte ist, dass im Rahmen der Adipositas eine chronische Inflammation besteht (Visser et al. 1999), durch die mitunter die Thrombozytenkonzentrationen beeinflusst werden können (Samocha-Bonet et al. 2008).

Eine Studie konnte in diesem Zusammenhang darstellen, dass vor allem adipöse Frauen mit BMI-Werten zwischen 30-39,9 kg/m² neben erhöhten CRP Werten auch erhöhte Thrombozytenkonzentrationen aufwiesen (Samocha-Bonet et al. 2008). Als Ursache für die Thrombozytose im Rahmen der Adipositas wurden in dieser Studie erhöhte IL-6 Konzentrationen diskutiert, die bei der Adipositas vermehrt durch das Fettgewebe entstehen, die Megakaryopoese fördern und damit einhergehend schließlich die Thrombozytose begünstigen (Baatout 1996 zit. n. Samocha-Bonet et al. 2008).

Da die Mehrheit der Teilnehmer im OF52 weiblich war und die BMI-Werte vergleichbar hoch wie bei den Teilnehmern in dieser Studie ausfielen, wäre eine initiale Thrombozytose im Rahmen eines generellen Inflammationsprozesses durch die Adipositas in unserem OF52- Kollektiv möglich.

Aufgrund dieser Datenlage könnte die Reduzierung der Thrombozytenkonzentrationen zwischen T1 und T2 sowie zwischen T1 und T3 bei gleichzeitiger Reduktion des BMI und des Taillenumfangs als Reduktion des chronischen Inflammationsprozesses interpretiert werden.

Zu diskutieren wäre auch, dass durch die initiale 12-wöchige VLCD die hoch-signifikante Reduzierung der Thrombozyten mitunter durch eine mangelhafte Zuführung an Spurenelementen und Vitaminen bedingt sein könnte.

In der Formulanahrung, welche in der Fastenzeit bis zu 5 x täglich als Mahlzeitenersatz eingenommen wird, wird abhängig vom jeweiligen Gericht Eisen (7,5-9 mg 5x), Folsäure (170-230 µg 5 x), Vitamin B12 (1,4-2,8 µg 5 x) sowie weitere Vitamine und Spurenelemente, anhand geltender EU-Verordnungen substituiert (Delegierte EU-Verordnung 2017). Signifikante Veränderungen der Thrombozyten, aber auch die signifikanten Zunahmen vom

MCV und MCH geben insgesamt Hinweise auf einen möglichen Mangel an Folsäure oder Vitamin B12.

In Bezug auf die Veränderung der Thrombozyten auf den NFS kann eine Reduzierung der Thrombozyten jedoch nicht mit einer Abnahme des NFS in Verbindung gebracht werden, denn durch eine Abnahme der Thrombozyten fiel der NFS tendenziell sogar etwas positiver aus ($-0,013 \times \text{Thrombozyten (x10}^9/\text{L)}$).

In Bezug auf die Auswertung des Albumins war mit dem Friedmann Test zwar initial ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Messpunkten nachweisbar, nach der Bonferroni-Korrektur der p-Werte war dies mit den Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test jedoch nur noch zwischen T1 und T3 reproduzierbar (Tabelle 2).

In der NFS Formel ist das Albumin mit dem Faktor $-0,66 \times \text{Albumin (g/dl)}$ bewertet. Eine Abnahme des Albumins hatte rechnerisch keinen großen Einfluss auf die Reduzierung des NFS, denn eine Reduzierung des Albumins ist - ebenso wie die Verminderung der Thrombozyten- in der Berechnung des NFS sogar mit einem tendenziell positiveren NFS verbunden und kann daher nicht in einen kausalen Zusammenhang mit der signifikanten Abnahme des NFS und der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ gebracht werden. In Zusammenschau der Ergebnisse ist unter den Maßnahmen vom OF52 die Reduzierung des Albumins, analog zum Abfall der Thrombozyten, auch als nutritiver Effekt im Sinne eines Proteinmangels möglich. Differenzialdiagnostisch käme bei einer Abnahme des Albumins auch eine Einschränkung der Lebersynthese in Frage, welche jedoch bei sich verbessernden Transaminasen insgesamt als unwahrscheinlich angenommen werden kann.

Neben den oben aufgeführten Ergebnissen dieser Studie sollte einschränkend betont werden, dass der NFS zwar ein histologisch validierter Parameter ist, der in groß angelegten Studien in seiner Aussagekraft bereits mehrfach überprüft worden ist, womit sein Platz in der Leitlinie zur Diagnostik der NAFLD sicher gerechtfertigt werden kann. Dennoch ist der NFS primär nur ein Surrogatparameter, mit dem eine erste Einschätzung des Leberfibrosegrades bei NAFLD Patienten nichtinvasiv in der Diagnostik der NAFLD Anwendung findet. In dem Sinne ersetzt der NFS weiterhin keine Leberbiopsie, die immer noch der Goldstandard zur Beurteilung des Leberfibrosegrades ist. Zudem existieren keine sicheren Daten, die zeigen, dass der NFS bei starker Adipositas sowie unter gewichtsreduzierenden Maßnahmen, mit schnellem Gewichtsverlust innerhalb von wenigen Wochen, valide zur Bestimmung des Leberfibrosegrades bei NAFLD-Patienten herangezogen werden kann. Aufgrund dieser Einschränkungen müssen meine erhobenen

Daten, die ebenfalls auch nur retrospektiv ausgewertet worden sind, insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden.

Um zu prüfen, ob das OF52 wirklich das Potenzial besitzt bei Patienten mit schwerer Adipositas fortgeschrittene Formen der Leberfibrosen signifikant zu reduzieren, sind prospektive, randomisiert kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Messverfahren zur Beurteilung des Leberfibrosegrades und der hepatischen Insulinresistenz notwendig. Diese könnten die Kombination des NFS mit der transienten Elastographie, Messungen von weiteren nichtinvasiven Markern zur Beurteilung der Leberfibrose, wie dem *Fibrosis-4 index* und dem *aspartat to platelet index*, MRT-Bildgebungen, der Bestimmung von zirkulierenden mikro-RNA im Sinne von „*liquid biopsies*“ (Dongiovanni et al. 2018) oder gar histologische Kontrolluntersuchungen umfassen, mit denen zusammen sicherere Aussagen über den Erfolg der Regression der Leberfibrose unter dem OF52 getroffen werden könnten.

5 Zusammenfassung

Die nicht alkoholische Fettleberkrankung ist die häufigste Lebererkrankung in der industrialisierten Welt, welche zur Fettleberhepatitis, der Leberzirrhose oder dem hepatozellulären Karzinom voranschreiten kann oder mitunter reversibel ist.

Im Kontext der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung ist der Leberfibrosegrad der entscheidende Parameter, der langfristig die leberbezogene als auch die Gesamt-Mortalität bestimmt. Lebensstilinterventionen sind der erste Therapieschritt, welche von allen internationalen Leitlinien getragen werden.

Das Optifast-52-Programm ist ein anerkanntes Gewichtsreduktionsprogramm für Patienten mit Adipositas und oder Adipositas-bedingten Begleiterkrankungen.

Zur Bestimmung des Leberfibrosegrades wurde der NAFLD-Fibrosis-Score der Optifast-Teilnehmer retrospektiv vor (Woche 0-1; T1), während (Woche 12-14; T2) und zum Ende des Programms (Woche 48-52; T3) bestimmt. Die Teilnehmer wurden entsprechend einer wahrscheinlich signifikanten Leberfibrose in die Gruppe „Leberfibrose-Ja“; diejenigen mit dem Ausschluss einer signifikanten Leberfibrose in die Gruppe „Leberfibrose-Nein“ und jene mit Werten zwischen diesen beiden Gruppen, in die Gruppe „indifferent“ eingeteilt.

Die Veränderungen der Leberfibrose-Gruppen „Ja“ und „Nein“ wurden mit dem McNemar-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die biometrischen- und laborchemischen Parameter, die zur Berechnung des NAFLD-Fibrosis-Scores und die im wissenschaftlichen Kontext der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung entscheidend sind, wurden mit dem Friedman-Test für die Überprüfung der allgemeinen Signifikanz über alle Zeitpunkte und mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die Überprüfung der Signifikanz zwischen den drei Zeitpunkten ausgewertet. Außerdem wurden diejenigen Teilnehmer, die einen „Prädiabetes oder Diabetes mellitus“ und „erhöhte Transaminasen“ aufwiesen, deskriptiv und mit dem McNemar-Test statistisch analysiert.

Ebenfalls erfolgten multiple lineare Regressionen vom Körpergewicht, der Nüchtern glukose, der AST und ALT auf den NAFLD-Fibrosis-Score zu den Zeitpunkten (T1-T3) sowie zwischen den Zeitpunkten. Mittels bivariater Korrelationen wurde überprüft, ob die totale Körpergewichtsabnahme und die Veränderungen der Transaminasen bei den „Teilnehmern mit normwertigen Transaminasen zu T3“ und bei den „Teilnehmern mit erhöhten Transaminasen zu T3“ in einem signifikanten Zusammenhang zueinanderstanden.

Zusammengefasst war unter dem Einfluss des Optifast-52-Programms eine signifikante Reduktion der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ zwischen T1 und T2 ($p = 0,031$) sowie zwischen

T1 und T3 ($p = 0,021$) nachweisbar. Ebenso war eine Steigerung der Gruppe „Leberfibrose-Nein“ zwischen T2 und T3 erkennbar, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,125$).

Bei einer durchschnittlichen Körpergewichtsabnahme von 20,3 % (T1-T3) scheint die Reduktion der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ realistisch zu sein, da in histologisch kontrollierten Lebensstilinterventionen, Regressionen der Leberfibrose bereits bei Körpergewichtsabnahmen von ca. 10 % nachgewiesen werden konnten.

In den multiplen linearen Regressionen zu den Zeitpunkten (T1-T3) waren die Faktoren Körpergewicht, Glukose und die ALT, signifikante Prädiktoren für die Zusammensetzung des NAFLD-Fibrosis-Scores. Hingegen waren zwischen den Zeitpunkten das Körpergewicht, die AST und ALT, signifikante Einflussfaktoren für die Veränderungen des NAFLD-Fibrosis Scores.

In internationalen Studien konnte gezeigt werden, dass der Diabetes mellitus und die nicht alkoholische Fettlebererkrankung pathophysiologisch eng miteinander verzahnt sind. In dieser Studie konnte dargelegt werden, dass eine signifikante Reduktion von wahrscheinlich fortgeschrittenen Stadien der Leberfibrose gleichzeitig mit einer signifikanten Abnahme der venösen Nüchternglukose von 17,9 mg/dL (-14,5 %) einherging ($p = 0,006$). Dies war ebenfalls mit einer signifikanten Reduzierung der Anzahl der Teilnehmer mit „Prädiabetes und Diabetes mellitus“ ($p = 0,013$) verbunden. Eine Abnahme der venösen Nüchternglukose ist ein Indiz für eine Verbesserung der hepatischen Glukoneogenese sowie der hepatischen Insulinresistenz, die pathognomisch für die nicht alkoholische Fettlebererkrankung ist. In der Subgruppe der Teilnehmer mit „Prädiabetes/Diabetes mellitus“ war die Reduktion der Gruppe „Leberfibrose-Ja“ (46,4 % auf 25 %) bereits nach der Fastenphase (zu T2) erreicht, womit die Fastenphase als wichtiger Eckpfeiler in der Behandlung von mutmaßlich fortgeschrittenen Stadien der Leberfibrose angesehen werden kann.

Unter dem Optifast-52 wurden die Teilnehmer mit generell „erhöhten Transaminasen“ signifikant reduziert ($p = 0,012$). Bivariate Korrelationen des Gesamtkörpergewichtsverlustes in Bezug auf die δ AST und δ ALT bei den Teilnehmern mit „normwertigen Transaminasen zu T3“ als auch bei den mit „erhöhten Transaminasen zu T3“ standen in keinem signifikanten Zusammenhang.

Zusammenfassend scheinen die Maßnahmen des Lebensstilinterventionsprogramms Optifast-52, fortgeschrittene Stadien der Leberfibrose bei adipösen Patienten signifikant, und nebenwirkungsarm zu reduzieren.

6 Literaturverzeichnis

- Adam R, Karam V, Cailliez V, Grady JGO, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N et al. (2018): 2018 Annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* **31**, 1293–1317
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP et al. (2007): The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **45**, 846–854
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A et al. (2015): Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* **149**, 389–397.e10.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, LEAN trial team, Abouda G et al. (2016): Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* **387**, 679–690
- Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G (2000): Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* **45**, 1929–1934
- Baatout S (1996): Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. *Ann Hematol* **73**, 157–162
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J et al. (2006): A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* **355**, 2297–2307
- Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Löw T, Wechsler JG, Bischoff G, Austel A, Ellrott T (2012): Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *Int J Obes* **36**, 614–624
- Bojunga J (2020): Diabetestherapie bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung und Leberzirrhose. *Gastroenterologie* **15**, 96–105
- Brunt EM (2005): Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* **22**, 330–338
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016): The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* **65**, 1038–1048
- Cao Q, Mak KM, Ren C, Lieber CS (2004): Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependent MAPK pathways. *J Biol Chem* **279**, 4292–4304
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ, American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology (2012): The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* **142**, 1592–1609
- Chitturi S, Wong VW S, Chan WK, Wong GLH, Wong SKH, Sollano J, Ni YH, Liu CJ, Lin YC, Lesmana LA et al. (2018): The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver

- disease guidelines 2017-part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol* **33**, 86–98
- Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK (2017): Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: current knowledge and implications for management. *World J Hepatol* **9**, 533–543
- Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, Cavallo M G, Morini S (2017): Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **23**, 3407–3417
- Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N et al. (2016): Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* **165**, 305–315
- Delegierte EU-Verordnung (2017): Delegierte Verordnung (EU) 2017/1789 vom 2. Juni 2017 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 609 / 2013 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der besonderen Zusammensetzungs- und Informationsanforderungen an Tagesrationen für gewichtskontrollierende Ernährung, zuletzt geändert am 07.10.2017. https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/rechtsvorschriften/eu/Delegierte_Verordnung_EU_2017_1798_1.pdf?7mgvbm
- Demir M, Tacke F (2020): Entzündungsmechanismen im Rahmen der Progression der Fettleber als innovative molekulare Targets. *Gastroenterologie* **15**, 106–111
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group (2002): The diabetes prevention program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* **25**, 2165–2171
- Diehl AM, Day C (2017): Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* **377**, 2063–2072
- Dobiášová M, Frohlich J (1998): Understanding the mechanism of LCAT reaction may help to explain the high predictive value of LDL/HDL cholesterol ratio. *Physiol Res* **47**, 387–397
- Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fargion S, Fracanzani AL (2018): miRNA signature in NAFLD: a turning point for a non-invasive diagnosis. *Int J Mol Sci* **19**, 3966
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ (2005): Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* **115**, 1343–1351
- Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, Hisatomi A, Ozaki I, Yamamoto K, Kitajima Y et al. (2006): Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* **41**, 462–469
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R (2015): Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* **61**, 1547–1554
- Ettihad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K (2016): Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **387**, 957–967
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016): EASL-

- EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64, 1388–1402
- Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, Félix-García L, Violante-Ortiz R, Campos-Franco E, Alcocer LA (2011): Impact of waist circumference reduction on cardiovascular risk in treated obese subjects. *Cir Cir* 79, 175–181
- Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, Toor A (2015): Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 60, 1024–1030
- Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP (2016): Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annu Rev Pathol* 11, 451–496
- Hassan K, Bhalla V, Regal MEE, A-Kader HH (2014): Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 20, 12082–12101
- Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Heintze C, Kanthak U, Kunze D, Stefan N et al. (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001. *Adipositas* 08, 179–221
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW (2016): Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 65, 1096–1108
- Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N (2002): Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 36, 12–21
- Huber Y, Pfirmann D, Gebhardt I, Labenz C, Gehrke N, Straub BK, Ruckes C, Bantel H, Belda E, Clément K, et al. (2019): Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther* 50, 930–939
- Huber Y, Galle PR, Schattenberg JM (2020): [What is the (right) target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)?]. *Z Gastroenterol* 58, 68–73
- Jeong S-M, Choi S, Kim K, Kim SM, Lee G, Park SY, Kim Y-Y, Son JS, Yun J-M, Park SM (2018): Effect of change in total cholesterol levels on cardiovascular disease among young adults. *J Am Heart Assoc* 7, e008819
- Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, Carey W, Alkhoury N (2017): Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: an analysis of national health and nutrition examination survey data. *Am J Gastroenterol* 112, 581–587
- Kempf K, Röhling M, Niedermeier K, Gärtner B, Martin S (2018): Individualized meal replacement therapy improves clinically relevant long-term glycemic control in poorly controlled type 2 diabetes patients. *Nutrients* 10, 1022
- Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN (2019): Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 70, 711–724
- Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu Y C, Torbenson MS, Unalp-Arida et al. (2005): Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41, 1313–1321

- Koopman KE, Caan MWA, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, la Fleur SE, Serlie MJ (2014): Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology* 60, 545–553
- Lai L-L, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan W-K (2020): Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 65, 623–631
- Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim H K, Park J Y, Lee WJ (2019): The impact of NAFLD and waist circumference changes on diabetes development in prediabetes subjects. *Sci Rep* 9, 17258
- Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K (2012): Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 55, 1389–1397
- Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G (2018): Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *J Hepatol* 68, 335–352
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchesini G et al. (2010): Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 42, 272–282
- Malik VS, Willet WC, Hu FB (2020): Nearly a decade on — trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol* 16, 615–616
- Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, Ference BA, Sabatine MS (2019): Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 140, 1308–1317
- März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, Parhofer KG, von Eckardstein A, Landmesser U, Laufs U (2017): HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 106, 663–675
- Meex RCR, Watt MJ (2017): Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 13, 509–520
- Neuschwander-Tetri BA (2010): Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 52, 774–788
- Newton KP, Lavine JE, Wilson L, Behling C, Vos MB, Molleston JP, Rosenthal P, Miloh T, Fishbein MH, Jain AK et al. (2020): Alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase predict histologic improvement in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 73, 937-951
- Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younossi ZM (2005): Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 15, 310–315
- Perera S, Lohsoonthorn V, Jiamjarasrangsri W, Lertmaharit S, Williams MA (2008): Association between elevated liver enzymes and metabolic syndrome among thai adults. *Diabetes Metab Syndr* 2, 171–178

- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI (2005): Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54, 603–608
- Petersen MC, Shulman GI (2017): Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends Pharmacol Sci* 38, 649–665
- Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI (2017): Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 13, 572–587
- Poorten D van der, Milner K-L, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, London R, Peduto T, Chisholm DJ, George J (2008): Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 48, 449–457
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava J, Wing RR (2010): Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology* 51, 121–129
- Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC (2013): Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1, 208–219
- Roeb E (2020): Das klinische Bild der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung. *Gastroenterologe* 15, 78–87
- Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C et al. (2015): S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 53, 668–723
- Rolland C, Broom I (2011): The effects of very-low-calorie diets on HDL: A review. *Cholesterol* 2011, 306278
- Rosso C, Mezzabotta L, Gaggini M, Salomone F, Gambino R, Marengo A, Saba F, Vanni E, Younes R, Saponaro C et al. (2016): Peripheral insulin resistance predicts liver damage in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 63, 107–116
- Samocha-Bonet D, Justo D, Rogowski O, Saar N, Abu-Abeid S, Shenkerman G, Shapira I, Berliner S, Tomer A (2008): Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects. *Mediators Inflamm* 2008, 834153
- Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, Ghosh S, Mukherjee S, Chowdhury S (2015): Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 19, 597–601
- Schattenberg JM, Straub BK (2020): Differenzialdiagnose der Fettlebererkrankung. *Gastroenterologe* 15, 88–95
- Schneider KM, Trautwein C (2020): Die Darm-Leber-Achse bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung: molekulare Mechanismen und neue Targets. *Gastroenterol* 15, 112–122
- Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I, Bross C, Durelle J, Goyal NP, Hamilton G et al. (2019): Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 157, 1109–1122

- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS (2016): Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 316, 1289–1297
- Sookoian S, Pirola CJ (2011): Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 53, 1883–1894
- Tacke F, Trautwein C (2015): Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J Hepatol* 63, 1038–1039
- Tada T, Toyoda H, Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Tanaka J (2019): Type 2 diabetes mellitus: a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 34, 2011–2018
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M (2015): Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149, 367-378.e5
- Vilar-Gomez E, Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, Bhanpuri NH, McKenzie AL, Campbell WW, McCarter JP, Phinney SD, Volek JS, Chalasani N (2019): Post hoc analyses of surrogate markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes in a digitally supported continuous care intervention: an open-label, non-randomised controlled study. *BMJ Open* 9, e023597
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB (1999): Elevated c-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282, 2131–2135
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T et al. (2012): Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 380, 572–580
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B (2016): Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 323–334
- Winkler JK, Schultz J-H, Woehning A, Piel D, Gartner L, Hildebrand M, Roeder E, Nawroth PP, Wolfrum C, Rudofsky G (2013): Effectiveness of a low-calorie weight loss program in moderately and severely obese patients. *Obes Facts* 6, 469–480
- Wong RJ, Cheung R, Ahmed A (2014): Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 59, 2188–2195
- Wree A, Geisler LJ, Tacke F (2019): Mikrobiom & NASH – enge Komplizen in der Progression von Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 57, 871–882
- Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, Bhanot S, Monia BP, Li Y-X, Diehl AM (2007): Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45, 1366–1374
- Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H (2009): Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets* 20, 58–63

- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016): Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64, 73–84
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ et al. (2015): Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 2117–2128

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Dirk Raddatz für die Vergabe und die gute Betreuung der Doktorarbeit bedanken sowie bei den Mitarbeitern des Optifast-Programms für die organisatorische Unterstützung während der Datenerhebung.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Fabian Kück aus dem Institut für Statistik, der jederzeit für Rückfragen und Empfehlungen bezüglich der statistischen Verfahren und deren Auswertungen zur Verfügung stand.