

Aus der  
I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung bei normalgewichtigen Patienten in  
Deutschland

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Frederic Böer  
aus Wickede/Ruhr

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02.05.2023



Meiner lieben Familie gewidmet!

## Zusammenfassung

Die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) in der deutschen Bevölkerung nimmt stetig zu. Die Pathophysiologie der Erkrankung unterscheidet dabei zwischen Menschen mit normalem Körpergewicht und Menschen mit Übergewicht und Adipositas. Das Ziel der vorliegenden Analysen war es, klinische Parameter von normalgewichtigen Patienten mit NAFLD und Menschen mit Übergewicht und NAFLD in einer explorativen Analyse zu vergleichen und in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung zu analysieren.

Insgesamt wurden 89 normalgewichtige und 474 übergewichtige und adipöse NAFLD-Patienten aus dem europäischen Fettleber-Register (LITMUS) in Bezug auf metabolische und immunologische Parameter untersucht. Histologische Kriterien, einschließlich der Steatose und des Fibrose Stadiums wurden analysiert, um Zusammenhänge und Risikofaktoren zu erkennen.

Während sich kein Unterschied in dem histologischen Steatosegrad zeigte, hatten Normalgewichtige signifikant niedrigere Fibrosestadien. Der systolische Blutdruck, AST, ALT, gGT, Insulin und CRP korrelierten in beiden Gruppen mit dem Steatosegrad, während nur bei Normalgewichtigen der diastolische Blutdruck, Cholesterin und LDL einen Zusammenhang mit dem Steatosegrad zeigten. Sowohl bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten als auch bei übergewichtigen/adipösen Personen korrelierten metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren mit dem Fibrosegrad. Nur bei Normalgewichtigen korrelierten der systolische und diastolische Blutdruck sowie Triacylglyceride mit dem Fibrosegrad. Geschlechtsspezifische Unterschiede von normalgewichtigen NAFLD-Patienten wurden für Parameter des Lipidstoffwechsels und den diastolischen Blutdruck festgestellt.

Die vorliegenden Analysen zeigen Unterschiede in den Risikofaktoren für eine NAFLD bei normalgewichtigen von denen übergewichtiger Patienten. Bei ersteren werden sowohl die Erkrankungsaktivität als auch das Krankheitsstadium von metabolischen Risikofaktoren beeinflusst, mit unterschiedlichen Risikofaktoren für männliche und weibliche Patienten.

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
1 Einleitung .....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Spektrum der NAFLD .....	3
2.2 Diagnose und Klassifikation .....	3
2.3 Prävalenz bei Normalgewichtigen .....	7
2.4 Risikofaktoren .....	8
2.5 Pathophysiologie und Pathogenese .....	10
2.6 Therapie und Prognose .....	12
2.7 Zielsetzung .....	13
3 Methoden .....	14
3.1 Studiendesign .....	14
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	14
3.3 Datenerfassung .....	15
3.4 Datenextraktion (Laborwerte, Klinik, Therapie) .....	15
3.5 Statistische Auswertung .....	16
4 Ergebnisse .....	18
4.1 Patientencharakteristika und Diagnosen .....	18
4.1.1 Demografische Daten .....	18
4.1.2 Anthropometrische Daten und klinische Parameter .....	20
4.1.3 Komorbiditäten .....	25
4.2 Steatose, Steatohepatitis und Fibroestadien .....	27

---

4.2.1	Steatosetyp.....	27
4.2.2	Korrelation der Steatose (NAS) mit anthropometrischen und klinischen Parametern.....	27
4.2.3	Fibrosestadien .....	31
4.3	Multiple lineare Regression .....	42
5	Diskussion .....	45
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	45
5.2	Risikofaktoren für Steatose .....	46
5.3	Risikofaktoren für Zirrhose und Fibrose.....	47
5.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	48
5.5	Limitationen der Anaylse .....	50
5.6	Schlussfolgerung .....	50
	Literaturverzeichnis .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	alkaline Phosphatase
APRI	AST/Thrombozyten-Quotient
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
cANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
CEA	karzinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CV	Zentralvene
EPoS	Elucidating Pathways of Steatohepatitis
FIB-4	Fibrosis-4-Score
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDL	High-density Lipoprotein
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMI	Innovative Medicines Initiative
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LITMUS	Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis



---

MCP-1	makrophagen-chemoattrahierendes Protein-1
NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nichtalkoholische Fettleberhepatitis
NFS	NAFLD-Fibrosis-Score
pANCA	perinukleäre zytoplasmatische Antikörper
PT	Portalfeld
SLA	Soluble-Liver-Antigen
SMA	Smooth-Muscle-Antigen
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TAG	Triacylglyceride

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Formen der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) und deren mögliche Übergänge .....	4
Abbildung 2 Körpergröße im Gruppenvergleich.....	20
Abbildung 3 Körpergewicht im Gruppenvergleich.....	21
Abbildung 4 BMI im Gruppenvergleich .....	22
Abbildung 5 Hüftumfang im Gruppenvergleich .....	23
Abbildung 6 Bauchumfang im Gruppenvergleich.....	23
Abbildung 7 Systolischer Blutdruck im Gruppenvergleich .....	24
Abbildung 8 Diastolischer Blutdruck im Gruppenvergleich .....	24
Abbildung 9 Art der Steatose in den Patientengruppen .....	27
Abbildung 10 Kleiner Fibrose-Score [32].....	32
Abbildung 11 ISHAK scoring system Fibrose-Score [81].....	33

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Scores zur Klassifikation der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen....	5
Tabelle 2 Demografische Patientendaten.....	18
Tabelle 3 Komorbiditäten von Normal- und Übergewichtigen.....	25
Tabelle 4 Korrelationen mit dem NAS (Spearman) (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.) .....	28
Tabelle 5 Korrelationen mit dem NAS (Spearman) nach Geschlecht (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.).....	30
Tabelle 6 Korrelationen mit dem APRI-Score (Pearson) (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.).....	34
Tabelle 7 Korrelationen mit dem APRI-Score (Pearson) nach Geschlecht (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.).....	37
Tabelle 8 Korrelationen mit dem ISHAK-Fibrose-Score (Spearman) (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.).....	39
Tabelle 9 Korrelationen mit dem ISHAK-Fibrose-Score (Spearman) nach Geschlecht (Korrelationen mit $p < 0,05$ sind fett markiert.).....	41
Tabelle 10 Multiple lineare Regression mit dem NAS als abhängiger Variable .....	43
Tabelle 11 Multiple lineare Regression mit dem ISHAK-Fibrose-Score als abhängiger Variable .....	44

## 1 Einleitung

In den vergangenen Jahren ist die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettleber (Non-Alcoholic Fatty-Liver-Disease [NAFLD]) stetig gestiegen. Insbesondere in den Industrienationen, also technisch und wirtschaftlich hoch entwickelten Staaten, die eine bedeutende industrielle Produktion aufweisen, ist eine Zunahme der NAFLD zu beobachten. Schätzungen ergeben, dass sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten von Amerika 20–40 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung von einer NAFLD betroffen sind, mit steigender Tendenz. Die NAFLD stellt somit die am weitesten verbreitete Form von Lebererkrankungen dar [1]. Bis zu einem Drittel aller Patienten entwickelt auf Grundlage einer NAFLD eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), bei der sich Entzündung im Lebergewebe zeigt. Die entzündlichen Prozesse sind ein entscheidender Faktor in der Ausbildung der Fibrose und möglicherweise einer Leberzirrhose. Der Verlauf der Fibrogenese bei Patienten mit NAFLD ist jedoch für gewöhnlich langsam und fortgeschrittene Fibrosen und Zirrhosen entstehen erst über viele Jahre [2].

In Deutschland wird aktuell davon ausgegangen, dass mehr als 10 Millionen Menschen eine Fettleber aufweisen und 3 Millionen eine NASH [3]. Hierbei erkranken Männer statistisch gesehen häufiger. Andere Risikofaktoren sind ein zunehmendes Alter und ein hohes Körpergewicht [4].

Im Gegensatz zur NAFLD ist die Mortalität bei der NASH signifikant mit einer 10-Jahres-Mortalität von bis zu 25 % erhöht [5, 6]. Ab dem NASH-Stadium spielen leberspezifische Erkrankungen – zusätzlich zu den bereits vorhandenen kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen – eine wichtige Rolle bei der gesteigerten Mortalität [7]. Es wird vermutet, dass viele kryptogene Leberzirrhosen auf Grundlage der NASH entstehen. Dies spielt eine wichtige Rolle in der Transplantationsmedizin, wobei NASH-spezifische histologische Kriterien verloren gehen können. Größere Arbeiten lassen vermuten, dass möglicherweise über 50 % der kryptogenen Leberzirrhosen eine NASH zugrunde lag [8].

Das Endstadium der NASH-assoziierten Zirrhose mündet in das hepatozelluläre Carcinom (HCC) [9]. Die Datenlage zum HCC im Rahmen der NAFLD ist dadurch eingeschränkt, dass der Progress der Erkrankung langsam verläuft, im frühen Stadium

symptomarm ist und histologische Kriterien fehlen können. Die meisten Studien zum HCC beruhen auf kryptogenen Zirrhosen, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie eine Genese in der nichtalkoholischen Steatohepatitis haben. Bei anderen Lebererkrankungen, zum Beispiel der alkoholischen Zirrhose oder Virushepatitiden, tritt das HCC häufiger auf [10]. Dennoch sollte erwähnt sein, dass eine Steatose selbst einen unabhängigen Risikofaktor für die HCC-Entwicklung bei anderen chronischen Lebererkrankungen, z. B. bei der Hepatitis-C-Virusinfektion, darstellt [11]. Die nichtalkoholische Steatohepatitis kann somit als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen werden [12].

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Charakterisierung eines Kollektivs von 564 Patienten mit NAFLD, die anhand ihres Körpergewichts in Normalgewichtige und Übergewichtige/Adipöse eingeteilt und hinsichtlich metabolischer und klinischer Parameter miteinander verglichen wurden.

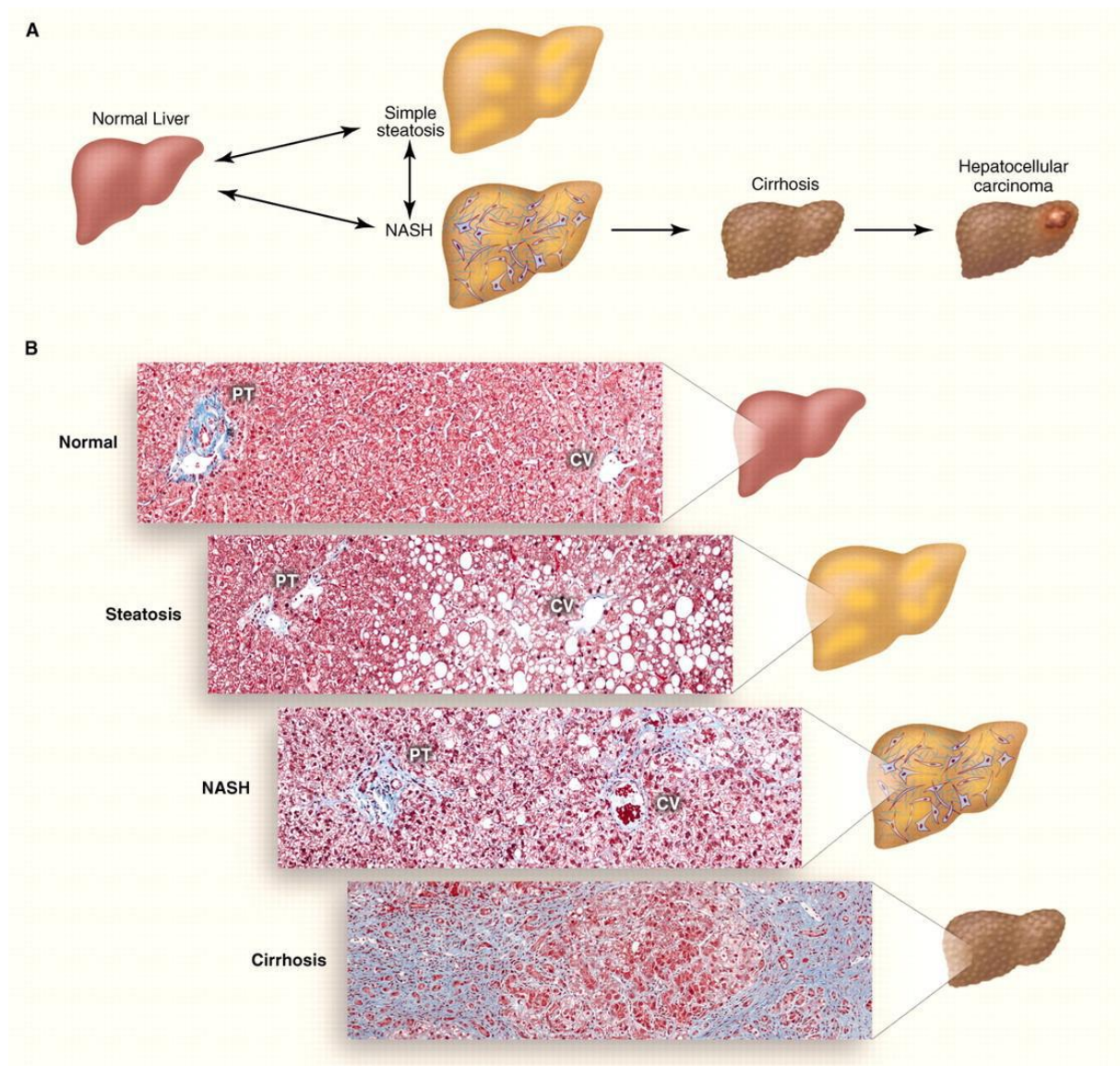
## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Spektrum der NAFLD**

Die NAFLD ist eine Verfettung der Leber mit variablen Fibrosestadien bis hin zur Leberzirrhose. Das Spektrum reicht von einer NAFLD über eine entzündliche NASH bis hin zu einer fortgeschrittenen Leberfibrose und HCC (Abbildung 1) [13, 14]. Der Grad der Steatose des Lebergewebes wird durch den prozentualen Anteil von Hepatozyten mit Lipideinlagerungen charakterisiert. Dieser liegt in der normalen, gesunden Leber bei maximal 5 %, in NAFLD hingegen bei über 5 % [15]. NAFLD und NASH sind reversibel. Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose benötigen eine Lebertransplantation zur Behandlung der Erkrankung [16, 17].

### **2.2 Diagnose und Klassifikation**

Die NAFLD-Erkrankung ist asymptomatisch und Patienten werden oft nur durch erhöhte Leberenzyme oder sonographische Bildgebung diagnostiziert [13]. Unspezifische Symptome der Erkrankung sind abdominale Schmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung sowie Gewichtsveränderungen [18]. In der Diagnostik der NAFLD werden Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]), das Verhältnis beider Enzyme (deRitis Quotient), Gamma-Glutamyl-Transferase [GGT], Bilirubin, alkalische Phosphatase [AP]) und Ultraschall als bildgebendes Verfahren eingesetzt [19, 20]. Eine Leberbiopsie kann Aufschluss über den Fettanteil und die Größe der Lipidtropfen (mikro- oder makrovesikulär) in den Hepatozyten geben und ist Anzeichen für eine Entzündung [21]. Letztere ist bei NAFLD nicht oder nur minimal vorhanden, während bei NASH eine makrovesikuläre Steatose mit Ballonierung, lobulärer Entzündung und möglicher Fibrosierung vorliegt [22, 23]. Basierend auf der Verfettung des Leberparenchyms erfolgt die Einteilung in eine geringgradige Steatose, bei der weniger als ein Drittel des Leberparenchyms von der Verfettung betroffen sind, eine mittelgradige Steatose bei Verfettung von einem bis zwei Dritteln des Leberparenchyms, und eine hochgradige Steatose mit einer Parenchymverfettung von über zwei Dritteln [24].



**Abbildung 1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD) und ihre potenzielle Progression**

Abbildungsteil A: von der gesunden Leber (Normal Liver) zur blanden Steatose (Simple Steatosis) und nichtalkoholischen Fettleberhepatitis (NASH), deren Übergang zur Leberzirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Abbildungsteil B: Histologie der Erkrankungsstufen: gesunde Leber (Normal), nichtentzündliche Leberverfettung (Steatosis), nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NASH) und Leberzirrhose (Cirrhosis). CV ist die Zentralvene und PT das Portalfeld. Dieses bindegewebige Gebiet wird auch als Glisson-Trias bezeichnet, in dem jeweils eine Venole, eine Arteriole und ein Gallengang verlaufen.

Quelle der Abbildung: [25]

Die Abgrenzung der nichtalkoholischen Fettleber-Erkrankung von der durch Alkoholkonsum verursachten Steatose wird von der der im Durchschnitt konsumierten

Alkoholmenge pro Tag abgeleitet [26]. Hier werden 20 g Alkohol pro Tag für Männer und 10 g für Frauen als Grenzwerte angegeben. Andere Formen der Steatose, beispielsweise eine medikamentös oder durch parenterale Ernährung induzierte Steatose, gehören nicht zum Spektrum der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen. Weiterhin müssen Lebererkrankungen wie Virushepatitiden, Autoimmunhepatitis (AIH) oder Speichererkrankungen der Leber ausgeschlossen werden, um die Diagnose der NAFLD oder NASH zu sichern [27].

Der Grad der Erkrankung und ihres Fortschreitens wird anhand spezifischer Steatose-, Fibrose- und Zirrhose-Scores ermittelt. Zu diesen zählen der Brunt-Score zur Ermittlung des NASH-Aktivitätsgrades [28], der NAS zur Ermittlung des NAFLD-Aktivitätsgrades [24], der AST/Thrombozyten-Quotient (AST-to-Platetet-Ratio-Index[APRI]-Score) [29], der Fibrosis-4(FIB-4)-Score [30], FibroTest [31], das Fibrose-Staging [32] und der NAFLD-Fibrosis(NFS)-Score. Diese Scores, die zugrunde liegenden Parameter und ihre Interpretation sind in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1 Scores zur Klassifikation der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen**

Score	Kategorien	Parameter
Brunt [28]	<p>Grad 1/mild: Steatose-Kategorie 1 bis 2, maximal 66 % betroffen, minimale Ballonierung, geringe lobuläre Inflammation, keine portale Inflammation</p> <p>Grad 2/moderat: Steatose-Kategorie 2 bis 3, &gt; 33 % betroffen, deutliche Ballonierung, moderate lobuläre Infiltration, milde bis moderate portale Inflammation</p> <p>Grad 3/schwer: &gt; 66 % von Steatose betroffen, starke Ballonierung, starke lobuläre Inflammation, milde bis moderate portale Inflammation</p>	histopathologische Beurteilung von Steatose, Ballonierung und Inflammation



<p>NAS [24]</p>	<p>0: &lt; 5 % der Hepatozyten mit Lipideinlagerungen, keine ballonierten Hepatozyten, keine lobuläre Inflammation</p> <p>3: 5–33 % der Hepatozyten mit Lipideinlagerungen, wenige ballonierte Hepatozyten, etwas lobuläre Inflammation</p> <p>6: 34–66 % der Hepatozyten mit Lipideinlagerungen, zahlreiche ballonierte Hepatozyten, moderate lobuläre Inflammation</p> <p>8: &gt; 66 % der Hepatozyten mit Lipideinlagerungen, zahlreiche ballonierte Hepatozyten, starke lobuläre Inflammation</p>	<p>prozentuale Lipideinlagerung in Hepatozyten, Ballonierung, lobuläre Inflammation</p>
<p>APRI [29]</p>	<p>&lt; 0,5: keine oder Fibrose</p> <p>&gt; 1,5: Vernarbung</p>	<p>Quotient aus AST und Thrombozytenzahl</p>
<p>FIB-4 [30]</p>	<p>&lt; 1,45: keine fortgeschrittene Fibrose</p> <p>NAFLD: &gt; 2,67</p>	<p>Quotient aus Alter x AST und Thrombozytenzahl</p>
<p>NFS [24]</p>	<p>&lt; -1,5: geringe Fibrosewahrscheinlichkeit</p> <p>- 1,5 bis &lt; 0,67: unbestimmbare Fibrosewahrscheinlichkeit</p> <p>&gt;0,67: hohe Fibrosewahrscheinlichkeit</p>	<p>Score aus Alter, BMI, Nüchternblutglukose, AST, ALT, Thrombozytenzahl, Serumalbumin</p>
<p>FibroTest [31]</p>	<p>Werte von 0 bis 1, wobei ein höherer Fibrosegrad mit einem höheren Score assoziiert ist</p>	<p>sechs leberrelevante Biomarker (Bilirubin, Apolipoprotein A1, <math>\alpha</math>2-</p>

		Makroglobulin, GGT, Haptoglobin, aLT) unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht
Fibrose-Staging [32]	<p>0: keine Fibrose</p> <p>1a: Zone 3, perisinusoidale Fibrose mit Faserfärbung erkennbar</p> <p>1b: Zone 3, perisinusoidale Fibrose mit HE-Färbung erkennbar</p> <p>1c: nur periportale/portale Fibrose</p> <p>2: Zone 3 und portale/periportale Fibrose</p> <p>3: wie 2, aber mit brückenbildender Fibrose</p> <p>4: Zirrhose</p>	histopathologische Lokalisierung einer Fibrosierung in der Leberbiopsie

### 2.3 Prävalenz bei Normalgewichtigen

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung ist meist mit Übergewicht und Adipositas assoziiert. Dennoch kommt sie auch bei Normalgewichtigen vor, und die Prävalenz in der nichtadipösen Patientengruppe nimmt zu. Normalgewicht wird hierbei anhand des Body-Mass-Indexes (BMI) kategorisiert, wobei Personen mit einem BMI von  $< 25 \text{ kg/m}^2$  als normalgewichtig gelten. Es wird weiterhin zwischen der Erkrankung von Normalgewichtigen und jener von Nichtadipösen unterschieden, wobei Letztere durch einen BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  definiert sind. Nicht zuletzt aufgrund dieser variablen Klassifizierung liegen unterschiedliche Daten zu der Prävalenz der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bei Normalgewichtigen vor, die zwischen 3 und 30 % innerhalb einer gegebenen Bevölkerung variieren [33-37]. Eine derart hohe Spannweite kann auch auf unterschiedliche Lebensgewohnheiten sowie auf Unterschiede in der Diagnostik zurückzuführen sein. Der Anteil der Normalgewichtigen an den bereits mit einer NAFLD diagnostizierten Patienten liegt bei etwa 10–20 %.

## 2.4 Risikofaktoren

Die NAFL-bedingten Fetteinlagerungen in der Leber sind zu 90 % mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und/oder anderen Komponenten des metabolischen Syndroms assoziiert [38]. Das metabolische Syndrom ist ein wichtiges Bindeglied und ein Prädiktor für die Entstehung der NAFLD und NASH. Beide Erkrankungen stellen die hepatischen Manifestationen des metabolischen Syndroms dar.

Als metabolisches Syndrom wird ein Krankheitsbild mit mehreren Risikofaktoren definiert. Dazu zählen kardiovaskuläre Risikofaktoren und Diabetes mellitus Typ 2, ebenso wie eine erhöhte Nüchtern glukose, arterielle Hypertonie, erhöhte Triacylglyceride, verminderte High-Density-Lipoproteine (HDL), Übergewicht und Adipositas [39]. Das metabolische Syndrom ist seit dem frühen 20. Jahrhundert Gegenstand der Forschung.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland beträgt 23,8 %. Männer sind mit 26,6 % häufiger davon betroffen als Frauen (21,0 %). Auffällig ist, dass eine altersabhängige Zunahme zu beobachten ist. Während das Patientenkollektiv der 20- bis 29-Jährigen bei 4 % (Frauen) und 6,6 % (Männer) liegt, wird in der Patientengruppe > 70 Jahre bei Frauen eine Prävalenz von 44,7 % und bei Männern von 39,8 % beobachtet [40]. Alle klinischen Komponenten des metabolischen Syndroms (Typ-2-Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Übergewicht/Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie) sind unabhängige Risikofaktoren für NAFLD und NASH [41-43].

Neben den metabolischen Einflüssen können auch die Einnahme bestimmter Medikamente, etwa Glucocorticoide, Antiarrhythmika, Antihypertonika, synthetischer Östrogene oder Tamoxifen, und hochaktive retrovirale Therapien oder gastrointestinale Erkrankungen wie Morbus Crohn, Sprue und Morbus Wilson sowie Operationen, zum Beispiel der jeuno-ileale Bypass, Pankreatiko-Duodenektomie oder Gastroplastiken, Ursache der NAFLD sein [44, 45].

Auch bei normalgewichtigen Patienten ist die nichtalkoholische Fettleber eine potenziell schwere Lebererkrankung, die zu einer Fibrose und Zirrhose fortschreiten kann. Das Risiko, eine Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus zu entwickeln, ist bei diesen Patienten im Vergleich zu übergewichtigen und adipösen Personen sogar

erhöht, ebenso wie die Mortalität. Die Risikofaktoren umfassen das Lebensalter, den Blutdruck, die Serumlipide, eine bestehende Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus sowie bestimmte Ernährungsgewohnheiten. In mehreren Querschnittsstudien korrelierte ein höheres Lebensalter mit einer hepatischen Steatose [35, 46, 47]. Eine aktuelle Meta-Analyse identifizierte ein durchschnittlich höheres Lebensalter von Patienten mit NAFLD im Vergleich zu den Kontrollpersonen ohne eine Leberverfettung in der Population und ein erhöhtes Risiko einer Fibrosierung mit zunehmendem Alter [48].

Das metabolische Syndrom ist ein Risikofaktor für eine hepatische Steatose und erhöht das Risiko von Insulinresistenz und kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei normalgewichtigen Patienten mit NAFLD [49]. In diesem Zusammenhang ist zudem ein erhöhter HbA1c-Wert von normalgewichtigen NAFLD-Patienten zu nennen, der als Langzeitwert des Blutzuckerspiegels auf eine chronische Hyperglykämie hindeutet [35, 48, 50]. In einer histologischen Untersuchung von Leberbiopsien bei Patienten mit NAFLD waren erhöhte Serumlipide der einzige unabhängige Risikofaktor für die Leberverfettung [51]. In anderen Assoziationsstudien wiesen normalgewichtige NAFLD-Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen signifikant höhere Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Werte und Serumtriacylglyceride (TAG) und niedrigere HDL-Werte auf [50, 52, 53]. Zudem konnte in Querschnittsstudien ein Zusammenhang zwischen NAFL und Bluthochdruck (systolisch und diastolisch) sowie NAFL bei Normalgewichtigen hergestellt werden [35, 48, 53, 54].

Die Körperfettverteilung ist auch bei normalgewichtigen Personen ein Risikofaktor für die NAFL, da insbesondere eine Anhäufung viszeralen Fettes für eine hepatische Steatose prädestinieren kann. Es konnte gezeigt werden, dass Normalgewichtige mit NAFL einen relativ höheren Anteil an viszeralen Fettdepots haben als gesunde normalgewichtige Personen [55-57]. Die Bedeutung des viszeralen Fettdepots in der Krankheitsentstehung könnte darauf zurückzuführen sein, dass dieses eine höhere Stoffwechselaktivität aufweist als andere Fettdepots im Körper, sodass hier besonders viele Fettsäuren freigesetzt werden [58].

Neben den Fettdepots spielt der proportionale Anteil der Skelettmuskelmasse am Gesamtkörpergewicht eine Rolle in der Pathogenese der NAFL bei Normalgewichtigen. Bei Sarkopenie, also einer Reduktion der Skelettmuskelmasse,

und gleichzeitigem Auftreten von NAFL ist das Risiko einer Progression zu Leberfibrose und NASH erhöht [59-61]. Gleichzeitig scheint die Muskelmasse von normalgewichtigen NAFL-Patienten in größerem Ausmaß reduziert zu sein als jene von adipösen NAFL-Patienten [62, 63]. Es ist jedoch bisher nicht bekannt, ob die Sarkopenie aus der NAFL-Erkrankung resultiert oder die Steatose erst zur Entwicklung einer Sarkopenie beiträgt.

Bestimmte Gene und Polymorphismen in diesen Genen wurden mit einem erhöhten NAFL-Risiko in Verbindung gebracht. Hierzu gehören insbesondere solche Gene, die am Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sind, zum Beispiel der Sterol-Regulatory-Element-Binding-Faktor-2, das Cholesterinester-Transferprotein, die Patatin-like Phospholipase-Domäne 3 (PNPLA3), und der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Co-Aktivator-1 [13, 64-66].

## **2.5 Pathophysiologie und Pathogenese**

Eine NAFLD liegt bei 20–40 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung vor, die sich bei etwa 10 % zu einer NASH entwickelt [1]. Bis zu 50 % der NASH-Patienten entwickeln eine fortschreitende Fibrose und 25 % eine Leberzirrhose [67]. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit NASH-assoziierten Leberzirrhosen entstehen Komplikationen, wobei HCC etwa 1 % dieser Komplikationen ausmacht [68].

Der Pathomechanismus der NAFLD kann als Ungleichgewicht zwischen neuen synthetisierten sowie absorbierten und aus Lipoproteinen stammenden Fettsäuren interpretiert werden, deren Rate erhöht ist [69]. Die Steatose wird durch Zytokine und Adipokine wie Interleukin-6, Makrophagen-chemoattraktierendes Protein-1 (MCP-1) und den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) begünstigt [70]. Die Fibrose resultiert aus der Synthese extrazellulärer Matrixkomponenten wie Kollagene und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 und -8 sowie MCP-1 durch hepatische Stammzellen. Die Ablagerung von extrazellulärer Matrix erfolgt während des entzündlichen Prozesses initial kontrolliert. Bestehen die Noxen fort, so verliert die Leber ihre Regenerationsfähigkeit. Die Fibrose ist somit das Ergebnis einer überschießenden Wundheilung aufgrund eines toxischen Einflusses [71].

Die Pathophysiologie der NAFL ist bei normalgewichtigen und adipösen Patienten in mancher Hinsicht ähnlich, jedoch gibt es auch Unterschiede [13, 72]. Wie Tabelle 2 verdeutlicht, weisen normalgewichtige Patienten einen intermediären Phänotyp zwischen normalgewichtigen, gesunden Personen und übergewichtigen/adipösen Personen mit NAFL auf [73, 74].

Die Leberverfettung erfolgt durch eine Einlagerung von Triglyceriden in die Hepatozyten aufgrund eines Überschusses an freien Fettsäuren. Diese resultieren aus einem übermäßigen Fett- und Kohlenhydratkonsum über die Nahrung und aus der Lipolyse des Fettgewebes, die bei metabolischen Erkrankungen wie Insulinresistenz und Diabetes mellitus erhöht ist. Bei Insulinresistenz ist die Lipogenese gesteigert und gleichzeitig die Hemmung der Lipolyse reduziert, sodass die freien Fettsäuren im Blut exzessiv erhöht werden.

Zunächst werden diese überschüssigen Fettsäuren oxidiert oder zu Triglyceriden verestert und in Very-Low-Density-Lipoproteinen im Blut zu peripheren Organen transportiert. Bei einem Überschuss an freien Fettsäuren sind diese Mechanismen jedoch letztendlich überlastet und es kommt zu einer Einlagerung der Triglyceride in die Hepatozyten. Es entsteht somit ein Teufelskreis, in dem die überschüssigen freien Fettsäuren zu der Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen, welche wiederum zur weiteren Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe führt. Zu einer Fibrosierung der Leber tragen oxidative Prozesse bei, durch die reaktive Sauerstoffspezies und Lipidspezies wie Diazylglycerin und Lysophosphatidylcholin gebildet werden. Diese führen zu oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen, Inflammation und letztendlich zur Fibrogenese.

Insbesondere bei der Progression der NAFLD spielen entzündliche Prozesse und daran beteiligte Zytokine eine Rolle. Hier sind proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren wie Transforming-Growth-Factor- $\beta$ , Interleukin 1- $\beta$ , Interleukin 17, und Platelet-derived Growth-Factor- $\beta$  zu nennen, die von den Ito-Zellen der Leber sezerniert werden [13]. Die Adipokine fördern eine Insulinresistenz und begünstigen somit die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus. Zudem spielen TNF- $\alpha$  und Adiponektin eine bedeutende Rolle, da sie im viszeralen Fett als Gegenspieler fungieren: Während Adiponektin eine protektive Funktion und antidiabetogene, antiatherogene, antiinflammatorische und antikarzinogene Eigenschaften hat,

begünstigt der TNF- $\alpha$  das Fortschreiten einer hepatischen Steatose. Er wird in einer geschädigten Leber vermehrt gebildet und fördert den entzündlichen Prozess. Adiponektin wird bei adipösen Patienten vermindert hergestellt und führt somit auch zu einer vermehrten Steatose [75, 76].

## **2.6 Therapie und Prognose**

Sowohl NAFLD als auch NASH sind reversibel. Die initiale Therapie setzt sich aus einer Gewichtsreduktion, insbesondere zur Minimierung viszeraler Fettdepots, und einer Veränderung des Lebensstils zusammen. Letztere beinhaltet eine Anpassung der Ernährung im Hinblick auf eine Reduktion von Nahrungsfetten sowie eine erhöhte Proteinzufuhr und eine gesteigerte körperliche Aktivität. Hierbei kann eine häufigere körperliche Betätigung zu einer Reduktion der NAFL führen, unabhängig von einer Reduktion des Körpergewichts und der viszeralen Fettdepots [33, 77]. Weiterhin kommt ausreichendem Schlaf eine Bedeutung zu, da normalgewichtige NAFL-Patienten häufig unregelmäßige Schlafgewohnheiten haben. Liegen Komorbiditäten wie Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie oder Hypertonie vor, müssen sie entsprechend behandelt werden, um das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und die Progression der NAFL zu reduzieren [78]. Eine pharmakologische Therapie ist in Deutschland nicht zugelassen [79]. Proglitazon und Vitamin E wurden im Rahmen einer Therapiestudie bei einer NASH in Patienten ohne Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt und zeigten eine Reduktion der NASH [80].

Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmendem Krankheitsstadium, da NAFLD zum einen ein Risikofaktor für andere metabolische und für kardiovaskuläre Erkrankungen ist und zum anderen Inflammation und Fibrose zum Endstadium einer Leberzirrhose führen können und dadurch die leberassoziierte Mortalität erhöht ist. Dies unterstreicht die Bedeutung der Früherkennung der NAFLD und NASH, um präventive Maßnahmen zur Erhaltung der metabolischen Gesundheit ergreifen und die Progression verhindern zu können. Die einzige Therapieoption im Endstadium der Fettlebererkrankungen ist die Lebertransplantation.

## 2.7 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, normalgewichtige und übergewichtige/adipöse NAFL-Patienten hinsichtlich leberrelevanter Parameter und Scores zu vergleichen und Risiko- sowie Prognose-Faktoren für normalgewichtige Patienten mit NAFL zu identifizieren. Vorherige Studien konnten aufzeigen, dass sich normalgewichtige NAFL-Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren und der Pathophysiologie der Erkrankung von übergewichtigen/adipösen NAFL-Patienten unterscheiden. Im Vergleich zu Untersuchungen von adipösen NAFL-Patienten gibt es jedoch verhältnismäßig wenige Studien, die Risikofaktoren und prognostische Faktoren für normalgewichtige NAFL-Patienten beschreiben. Zudem sind die vorhandenen Ergebnisse heterogen – nicht zuletzt aufgrund divergenter oder nur einzelner diagnostischer Methoden und Klassifikationen sowie unterschiedlicher Kategorisierungen der normalgewichtigen und nicht adipösen Patienten. Aus diesem Grund stehen derzeit wenige zuverlässige prognostische Faktoren zur Verfügung, die den Krankheitsverlauf und die Progression von NAFL bei normalgewichtigen Patienten voraussagen können.

Die zugrunde liegenden Forschungsfragen lauten wie folgt:

1. Wie unterscheiden sich die klinischen und histologischen Merkmale von normalgewichtigen und übergewichtigen/adipösen Patienten?
2. Welche Parameter korrelieren bei normalgewichtigen NAFL-Patienten mit der Krankheitsausprägung und dem Grad der Fibrosierung?



## 3 Methoden

### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von klinischen, laborchemischen und histologischen Patientendaten. Die Patienten sind Teil des prospektiv erfassenden europäischen Fettleber-Registers (EPoS/LITMUS); *EpoS* und *LITMUS* sind Akronyme für *Elucidating Pathways of Steatohepatitis* und *Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis*. Es handelt sich um ein multizentrisch angelegte Register Studie die prospektiv Patienten mit NAFL, NASH und NASH-Zirrhose sowie sich daraus ergebenden Folgeerkrankungen untersucht. Ziel des Projekts ist die Entwicklung von nichtinvasiver Diagnostik aller Formen der NAFLD über Biomarker.

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In einem Zeitraum von 2004 bis 2019 wurden Daten von 564 Patienten erhoben, die sich in der Lebersprechstunde der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorgestellt haben und nach dem diagnostischen Algorithmus (S2k Leitlinie NASH 2015) behandelt worden sind. Für eine Aufnahme ins europäische Fettleber-Register galten folgende Einschlusskriterien:

- im Ultraschall/CT/MRT diagnostizierte Fettleber
- histologischer Befund einer Fettleber

ODER

- positives metabolisches Syndrom und Ausschluss anderer Erkrankungen

Es wurden Patienten ausgeschlossen, auf die folgende Kriterien zutrafen:

- Personen, bei denen nachweislich eine andere Lebererkrankung diagnostiziert wurde, zum Beispiel eine virale Hepatitis, autoimmune Hepatitis oder metabolische Lebererkrankung wie die Hämochromatose oder der Morbus Wilson.

- Alkoholanamnese bei Männern über 30 g Alkohol/Tag und bei Frauen über 20 g Alkohol/Tag,
- stattgefundene Lebertransplantation
- Chemotherapie mit zytostatischen und/oder zytotoxischen Medikamenten
- Personen, für die keine klinischen, laborchemischen, radiologischen oder anamnestischen Daten vorlagen, sondern bei denen lediglich die initiale Aufnahme mit biometrischen Daten in die Datenbank erfolgte.

Basierend auf diesen Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden von 698 Patienten 134 ausgeschlossen, wodurch sich ein endgültiges Kollektiv von 564 Patienten ergab.

### **3.3 Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte über das europäische Fettleber-Register. In einer elektronischen Datenbank wurde der jeweilige Patient angelegt und bekam ein Pseudonym zugeteilt. Es wurden anthropometrische Daten, Klinik, Labor, Serologie, Histologie, Begleiterkrankungen, Therapie und Anamnese aus der Krankenakte im Baseline nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten erfasst. Stellte sich ein Patient nach mindestens einem Jahr erneut vor, so wurden erneut Daten für ein Follow-up erhoben.

### **3.4 Datenextraktion (Laborwerte, Klinik, Therapie)**

Klinik und Therapie wurden aus der elektronischen Akte entnommen. Hierbei konnte auf Kurztextinformationen aus Ambulanzbesuchen, Arztbriefe oder weitere erfasste Befunde zugegriffen werden. Laborchemische und serologische Parameter von Blutentnahmen wurden im *Lauris Client – Medizinisches Leistungsanforderung- und Reportsystem* eingesehen. Zwischen der Anlage im Register und Blutentnahme durften nicht mehr als drei Monate liegen. Die folgenden Laborwerte wurden für die Datendeskription und -analyse ermittelt:

- kleines Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin [Hb] und Thrombozyten)

- Entzündungsparameter (C-reaktives Protein [CRP] und Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG])
- Leberwerte (Bilirubin, ALT, AST, AP, GGT)
- Gerinnungsstatus (International Normalized Ratio [INR], Quick)
- Albumin
- Nierenwerte (glomeruläre Filtrationsrate [GFR], Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff)
- Lipidstoffwechselfparameter (TAG, LDL- und HDL-Cholesterin)
- Tumormarker (karzinoembryonales Antigen [CEA],  $\alpha$ -Fetoprotein [AFP])
- Leberinfektionsserologie (virale Antikörper bzw. virale DNA/RNA der Hepatitisviren A–E)
- Auto-Antikörper im Serum (antinukleäre Antikörper [ANA], antineutrophile zytoplasmatische Antikörper [cANCA], perinukleäre zytoplasmatische Antikörper [pANCA], Soluble-Liver-Antigen [SLA] und Smooth-Muscle-Antigen [SMA])
- Laktatdehydrogenase [LDH], Eisen

Den Arztbriefen konnten Nebendiagnosen, medikamentöse und operative Therapien, Familien- und Genussmittelanamnese entnommen werden. Diese Informationen wurden in die Datenbank eingegeben.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *IBM SSPSS Statistik* in der Version 26.0. Statistische Planung und Beratung wurde vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) angeboten (Name Betreuer: XXX). Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test zwischen den beiden BMI-Gruppen verglichen. Die Berechnung des Mittelwerts erfolgte je nach Vorhandensein einer Normalverteilung mit dem t-Test oder mit dem Mann-Whitney-U-Test. Korrelationen zwischen dem APRI-Score und metrischen Variablen wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient ermittelt, Korrelationen zwischen dem NAS und den Variablen

sowie zwischen dem Fibrose-Score und den Variablen mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika und Diagnosen

#### 4.1.1 Demografische Daten

Die demografischen Daten der Patienten sind in Tabelle 2 für die Gesamtkohorte und separat für Normalgewichtige und Übergewichtige/Adipöse aufgeführt. Die Charakteristika der normalgewichtigen Patienten wurden mit denen der übergewichtigen/adipösen Patienten anhand des Chi-Quadrat-Tests (Geschlecht, Ethnie, Bildungsgrad, Erwerbstätigkeit) oder des t-Tests für unabhängige Stichproben (Alter) verglichen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 2 Demografische Patientendaten**

	Gesamt	Normalgewichtig	Übergewichtig/ adipös	p- Wert
Geschlecht	291 Männer (51,7 %)  272 Frauen (48,3 %)	45 Männer (15,5 %)  44 Frauen (16,2 %)	246 Männer (84,5 %)  228 Frauen (83,8 %)	0,818 <sup>4</sup>
Alter (Mittelwert)	50,4 Jahre	50,1 Jahre	50,5 Jahre	0,791 <sup>5</sup>
Ethnie <sup>1</sup>				0,541 <sup>4</sup>
arabisch	12 (2,3 %)	1 (8,3 %)	11 (91,7 %)	
kaukasisch	478 (93,4 %)	63 (13,2 %)	415 (86,8 %)	
asiatisch	6 (1,2 %)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
afrikanisch	1 (0,2 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	
sonstige	15 (2,9 %)	1 (6,7 %)	14 (93,3 %)	
Bildungsgrad <sup>2</sup>				0,521 <sup>4</sup>
	7 (1,8 %)	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)	

ohne Ausbildung	74 (18,7 %)	2 (2,7 %)	72 (97,3 %)	
Grundschule	96 (24,2 %)	8 (8,3 %)	88 (91,7 %)	
sekundäre Schule	143 (36,1 %)	10 (7,0 %)	133 (93,0 %)	
sekundär berufsbildend	31 (7,8 %)	3 (9,7 %)	28 (90,3 %)	
höhere berufsbildende Schule	45 (11,4 %)	5 (11,1 %)	40 (88,9 %)	
Universität				
Erwerbstätigkeit <sup>3</sup>				0,431 <sup>4</sup>
erwerbstätig	248 (61,4 %)	23 (9,3 %)	225 (90,7 %)	
Hausfrau/- mann	27 (6,7 %)	3 (11,1 %)	24 (88,9 %)	
arbeitslos/- suchend	16 (4,0 %)	1 (6,3 %)	15 (93,7 %)	
Ruhestand	95 (23,5 %)	3 (3,2 %)	92 (96,8 %)	
arbeitsunfähig	15 (3,7 %)	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	
sonstiges	3 (0,7 %)	0 (0 %)	3 (100 %)	

<sup>1</sup> Daten von 512/563 Patienten (67/89 Normalgewichtige, 445/474 Übergewichtige) zur Ethnie vorhanden

<sup>2</sup> Daten von 396/563 (29/89 Normalgewichtige und 367/474 Übergewichtige) zum Bildungsstand vorhanden

<sup>3</sup> Daten von 404/563 (32/89 Normalgewichtige und 372/474 Übergewichtige) zur Erwerbstätigkeit vorhanden

<sup>4</sup> Chi-Quadrat-Test<sup>5</sup> t-Test für unabhängige Stichproben

#### 4.1.2 Anthropometrische Daten und klinische Parameter

Die anthropometrischen Daten der Patienten sind in den Abbildungen 2 bis 8 als Boxplots dargestellt. Gruppenunterschiede wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. mit dem Mann-Whitney-U-Test (bei Fehlen einer Normalverteilung der Daten) statistisch ausgewertet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Körpergröße oder des diastolischen Blutdrucks ( $p = 0,479$ ). Das Körpergewicht ( $p < 0,001$ ), der BMI ( $p < 0,001$ ), der Bauchumfang ( $p < 0,001$ ), der Hüftumfang ( $p < 0,001$ ) und der systolische Blutdruck ( $p < 0,01$ ) von Übergewichtigen waren signifikant höher als die Werte von Normalgewichtigen.

Die normalgewichtigen Patienten waren im Mittel 169,6 cm groß (Spanne: 146 bis 195 cm), die übergewichtigen/adipösen Personen 171,5 cm (Spanne: 143 bis 198 cm) (Abbildung 2).

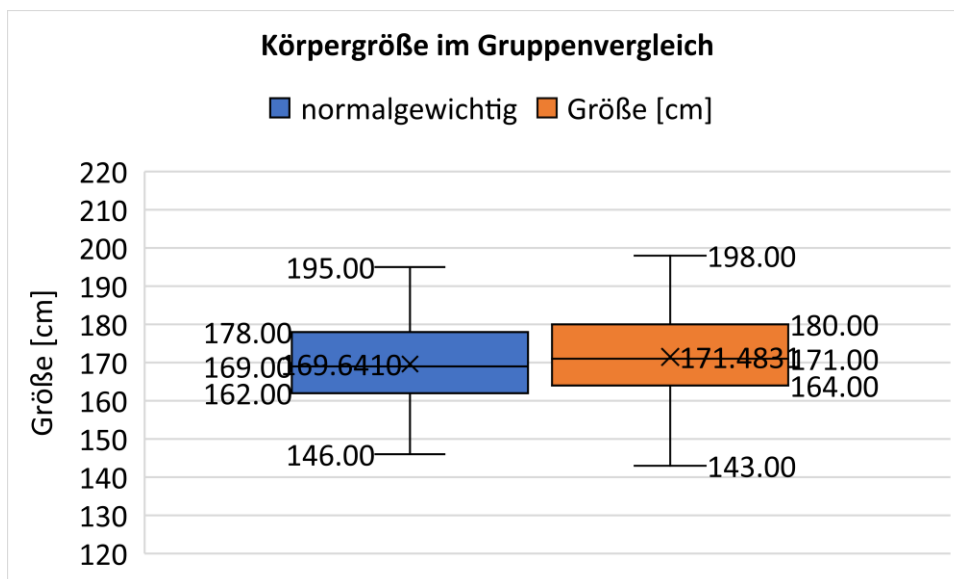


Abbildung 2 Körpergröße im Gruppenvergleich

Das durchschnittliche Körpergewicht der normalgewichtigen Patienten lag bei 69,1 kg (Spanne: 52 bis 89 kg), das von übergewichtigen Patienten bei 95,6 kg (Spanne: 60,7 bis 139 kg) (Abbildung 3).

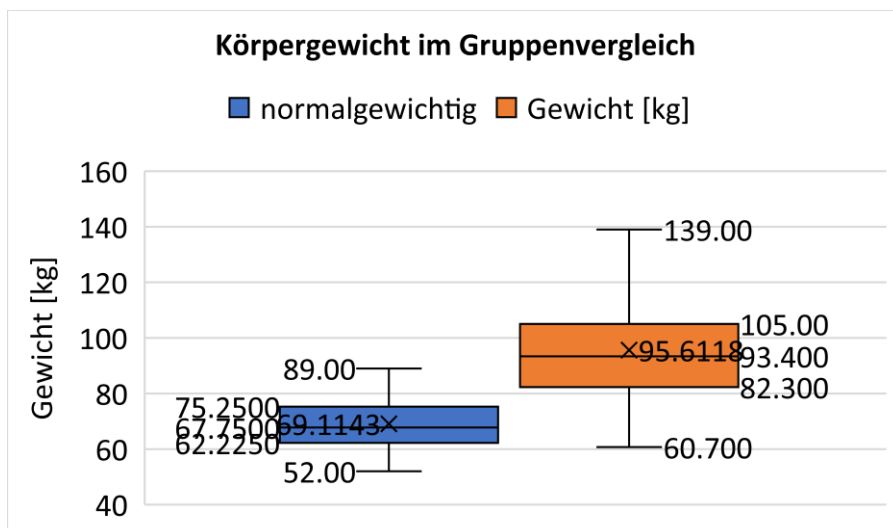


Abbildung 3 Körpergewicht im Gruppenvergleich

Der Mittelwert des BMI der Normalgewichtigen betrug  $23,6 \text{ kg/m}^2$  (Spanne:  $21,7$  bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ), der von Übergewichtigen/Adipösen betrug  $32,5 \text{ kg/m}^2$  (Spanne:  $25,1$  bis  $45,4 \text{ kg/m}^2$ ).



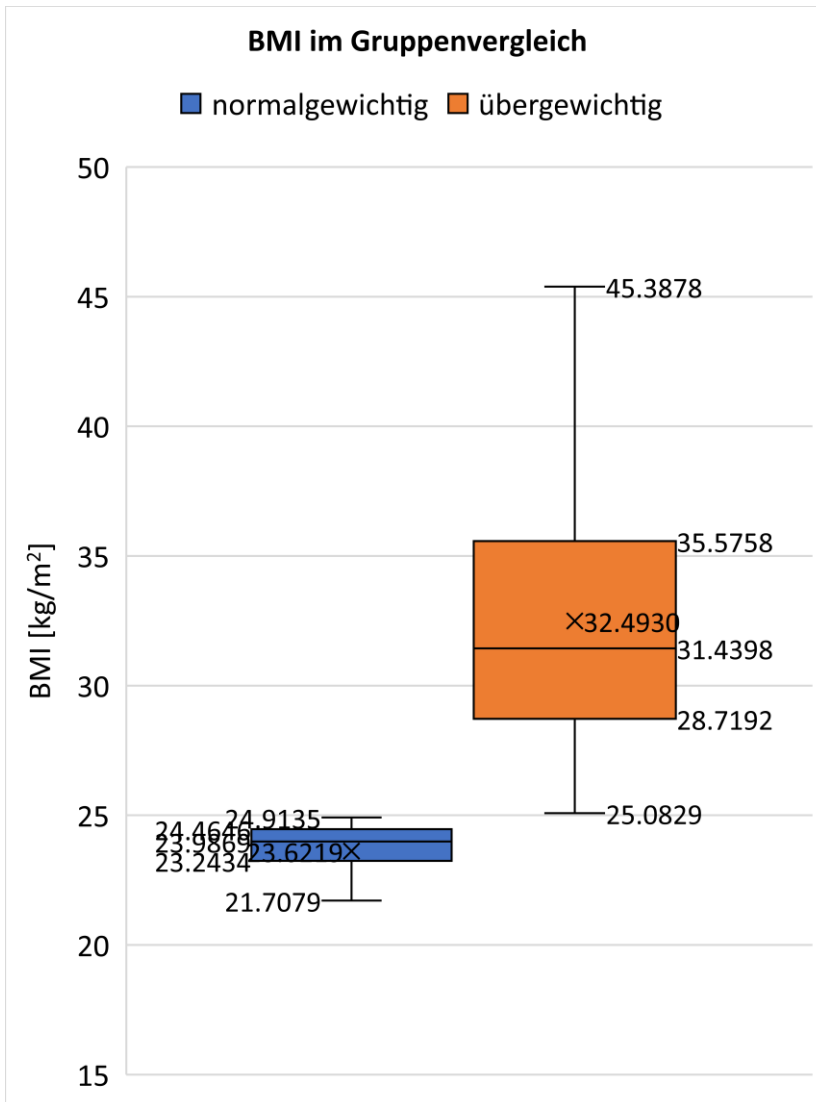


Abbildung 4 BMI im Gruppenvergleich

Der Hüftumfang der Patienten in beiden Gruppen war im Mittelwert nahezu gleich (113,5 cm für Normalgewichtige, 113,7 cm für Übergewichtige), jedoch wiesen übergewichtige Patienten eine große Spannweite des Hüftumfangs auf, sodass sich die Werte zwischen beiden Gruppen signifikant voneinander unterschieden (Abbildung 5).

Auch der Bauchumfang der Patienten in beiden Gruppen unterschied sich im Mittel signifikant mit einem durchschnittlichen Umfang von 107,7 cm (Spanne: 79 bis 146 cm) bei Normalgewichtigen und einem Umfang von 110,4 cm (Spanne: 77 bis 157 cm) bei Übergewichtigen/Adipösen (Abbildung 6).

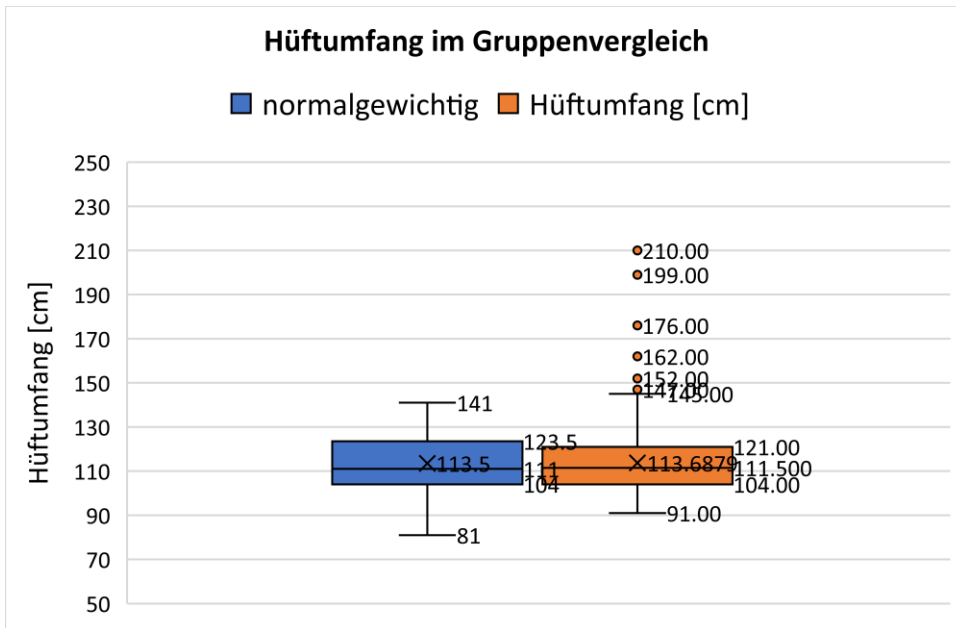


Abbildung 5 Hüftumfang im Gruppenvergleich

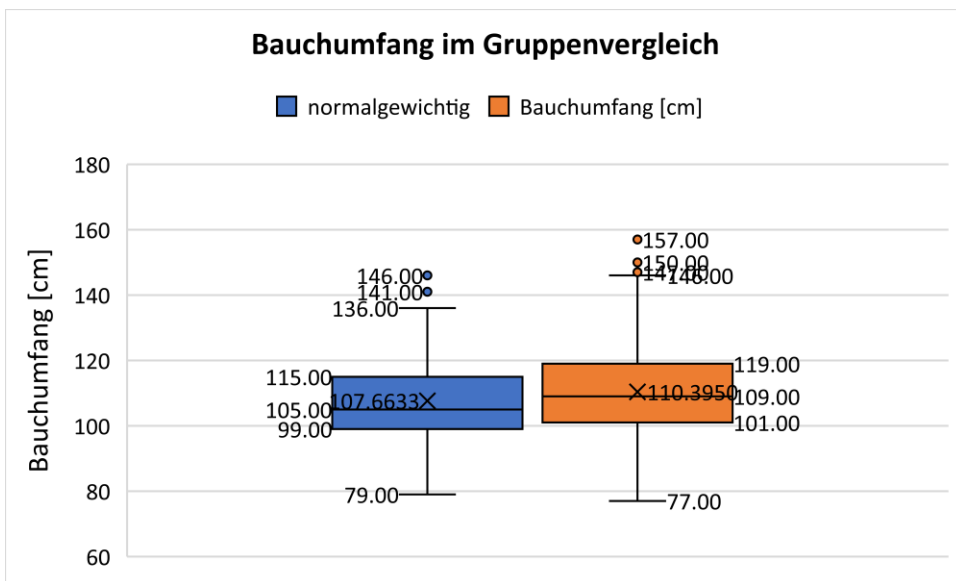


Abbildung 6 Bauchumfang im Gruppenvergleich

Die Werte des diastolischen Blutdrucks unterschieden sich im Mittel nicht zwischen beiden Gruppen (normalgewichtig: 86,5 mmHg, übergewichtig/adipös: 87,0 mmHg). Der systolische Blutdruck von Übergewichtigen/Adipösen war im Vergleich zu Normalgewichtigen signifikant erhöht (normalgewichtig: 135,1 mmHg, übergewichtig/adipös: 139 mmHg).

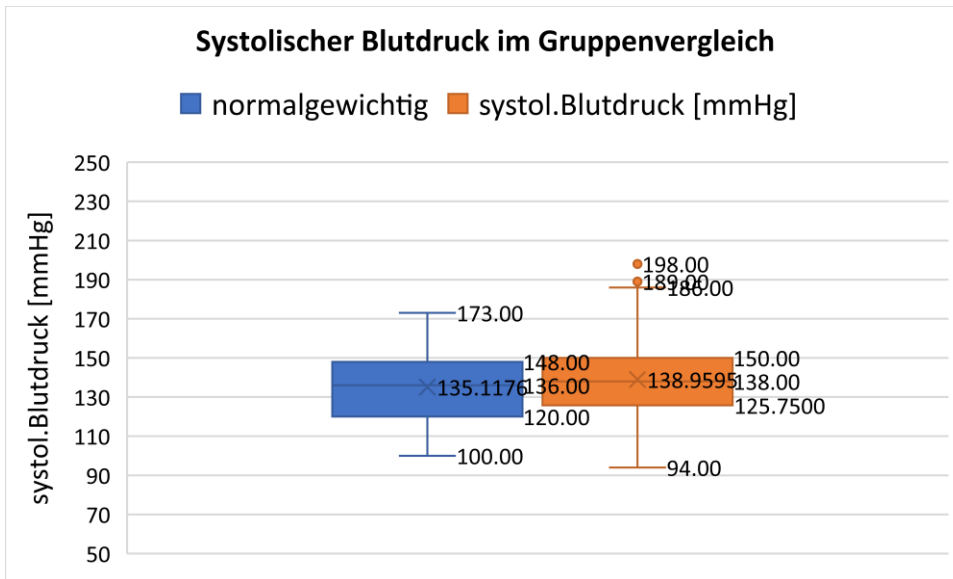


Abbildung 7 Systolischer Blutdruck im Gruppenvergleich

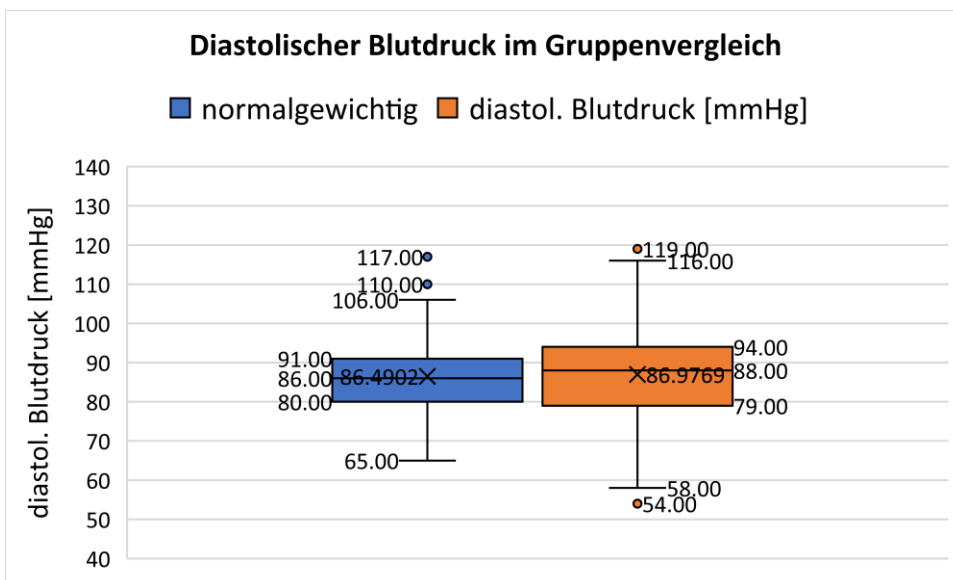


Abbildung 8 Diastolischer Blutdruck im Gruppenvergleich

Die Häufigkeiten klinischer Symptome (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,166$ ), von Fatigue ( $p = 0,515$ ), und von Right-Upper-Quadrant-Abdominal-Pain ( $p = 0,832$ ) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten beider Gruppen. Exzessiver Alkohol- oder Drogenkonsum kam in keiner der beiden Gruppen vor.

### 4.1.3 Komorbiditäten

Die Häufigkeit von Komorbiditäten ist in Tabelle 3 im Gruppenvergleich dargestellt. Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen beiden Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Es zeigten sich signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen in der Häufigkeit des metabolischen Syndroms, von Typ-2-Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie, der Hypothyreose und des OSA.

**Tabelle 3 Komorbiditäten von Normal- und Übergewichtigen**

	gesamt	normalgewichtig	übergewichtig/ adipös	p-Wert
Metabolisches Syndrom	318	23 (25,8 %)	318 (67,1 %)	<b>&lt;0,001</b>
ja	156	66 (74,2 %)	156 (32,9 %)	
nein	0	0	0	
keine Angabe				
Typ-2-Diabetes mellitus				<b>0,016</b>
ja	168	9 (10,1 %)	159 (33,6 %)	
nein	311	43 (48,3 %)	311 (65,6 %)	
keine Angabe	41	37 (41,6 %)	4 (0,8 %)	
Hypertriglyceridämie				0,461
ja	138	16 (18,0 %)	122 (25,7 %)	
nein	383	36 (40,4 %)	347 (73,2 %)	
keine Angabe	42	37 (41,6 %)	5 (1,1 %)	
Hypercholesterinämie				0,750
ja	180	19 (21,3 %)	161 (34,0 %)	
nein	341	33 (37,1 %)	308 (64,9 %)	
keine Angabe	42	37 (41,6 %)	5 (1,1 %)	

arterielle Hypertonie				<b>0,001</b>
ja	311	19 (21,3 %)	292 (61,6 %)	
nein	211	32 (36,0 %)	179 (37,8 %)	
keine Angabe	41	38 (42,7 %)	3 (0,6 %)	
Hypothyreose				<b>0,016</b>
ja	94	4 (4,5 %)	90 (19 %)	
nein	313	41 (46,1 %)	272 (57,4 %)	
keine Angabe	156	44 (49,4 %)	112 (23,6 %)	
obstruktives Schlafapnoe-Syndrom				<b>0,019</b>
ja	55	1 (1,1 %)	54 (11,4 %)	
nein	345	43 (48,3 %)	302 (63,7 %)	
keine Angabe	163	45 (50,6 %)	118 (24,9 %)	
Depressionen				0,256
ja	75	3 (3,4 %)	72 (15,2 %)	
nein	444	49 (55,1 %)	395 (83,3 %)	
keine Angabe	44	37 (41,6 %)	7 (1,5 %)	
HCC				0,330
ja	5	0	5 (1,1 %)	
nein	558	89 (100 %)	469 (98,9 %)	
keine Angabe	0	0	0	
Vorhofflimmern				0,993
ja	20	2 (2,2 %)	18 (3,8 %)	
nein	497	50 (56,2 %)	447 (94,3 %)	
keine Angabe	46	37 (41,6 %)	9 (1,9 %)	

## 4.2 Steatose, Steatohepatitis und Fibrosestadien

### 4.2.1 Steatosetyp

Es wurden die Steatosetypen *makrovesikulär*, *mikrovesikulär* und *gemischt* unterschieden. Von 31 der 89 Normalgewichtigen und 314 der 474 Übergewichtigen waren Daten zum Steatosetyp verfügbar. Makrovesikuläre Steatose kam in beiden Gruppen am häufigsten vor, wobei sich die Häufigkeiten der drei Steatosetypen nicht signifikant zwischen den Patientengruppen unterschieden (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,790$ ) (Abbildung 8).

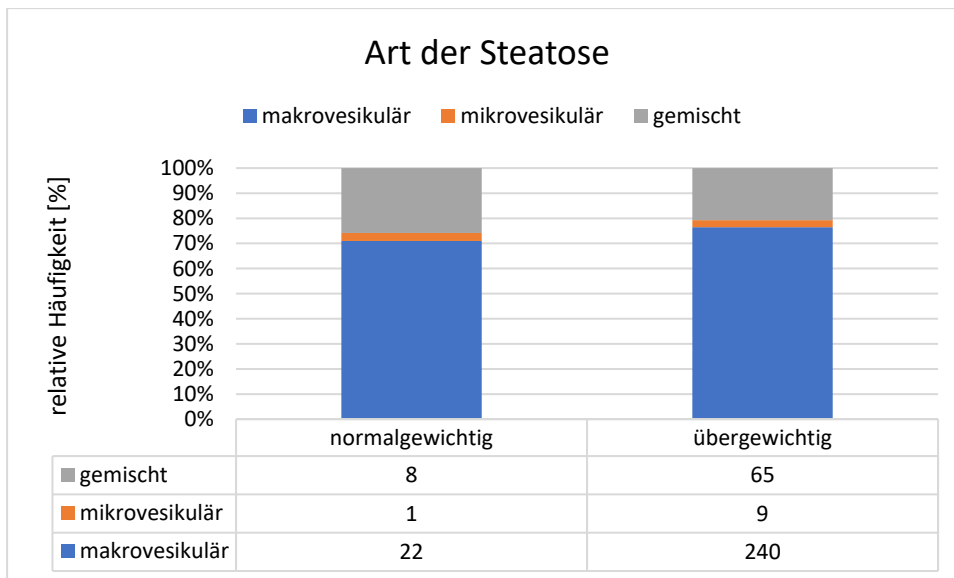


Abbildung 9 Art der Steatose in den Patientengruppen

### 4.2.2 Korrelation der Steatose (NAS) mit anthropometrischen und klinischen Parametern

Um jene Parameter zu identifizieren, die mit der Ausprägung der NAFLD korrelieren, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient als Indikator für eine Korrelation zwischen dem NAS, den erhobenen anthropometrischen Maßen und den Blutparametern berechnet (Tabelle 4).

Tabelle 4 Korrelationen mit dem NAS (Spearman) (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)

Parameter	Normalgewichtige		Übergewichtige/Adipöse	
	Korrelationskoeffizient Rho	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
BMI	0,224	0,171	0,005	0,919
Bauchumfang	0,067	0,651	0,227	<b>&lt; 0,001</b>
Hüftumfang	-0,163	0,447	0,148	<b>0,013</b>
systol. Blutdruck	-0,487	<b>&lt; 0,001</b>	0,144	<b>0,007</b>
diastol. Blutdruck	-0,410	<b>0,003</b>	0,097	0,070
Hb	0,123	0,288	0,008	0,866
Thrombozyten	-0,065	0,569	-0,082	0,091
INR	-0,027	0,842	0,122	<b>0,014</b>
Fibrinogen	0,317	0,185	0,100	0,345
Albumin	-0,056	0,636	0,059	0,235
Bilirubin	0,021	0,862	0,044	0,368
AST	0,403	<b>&lt; 0,001</b>	0,416	<b>&lt; 0,001</b>
ALT	0,248	<b>0,025</b>	0,352	<b>&lt; 0,001</b>
ALP	-0,017	0,878	0,057	0,242
gGT	-0,249	<b>0,024</b>	0,125	<b>0,009</b>
Creatinin	0,098	0,398	0,039	0,425
Ferritin	0,214	0,069	0,175	<b>0,001</b>
Transferrin	-0,180	0,194	0,035	0,550
HbA1c	0,138	0,310	0,225	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose	0,094	0,478	0,256	<b>&lt; 0,001</b>

Glukose nüchtern	0,031	0,094	0,260	<b>0,006</b>
Insulin	-0,622	<b>0,031</b>	0,591	<b>&lt; 0,001</b>
C-Peptid	0,220	0,515	0,074	0,582
Cholesterin	0,350	<b>0,002</b>	-0,042	0,426
HDL	-0,202	0,085	-0,130	<b>0,013</b>
LDL	-0,344	<b>0,003</b>	-0,034	0,511
TAG	0,087	0,457	0,225	<b>&lt; 0,001</b>
ApoA	-0,137	0,612	-0,018	0,813
ApoB	0,841	<b>0,036</b>	0,245	0,144
Urat	-0,197	0,242	0,051	0,418
CRP	0,325	<b>0,006</b>	0,163	<b>0,002</b>
TSH	0,024	0,933	0,056	0,505
IgG	0,191	0,110	0,033	0,533
IgM	0,087	0,504	0,037	0,527
IgA	0,019	0,886	0,062	0,293

Die Korrelationsanalyse zeigte signifikante Korrelationen des NAS-Scores mit systolischem Blutdruck, AST, ALT, gGT, Insulin und CRP für Normalgewichtige und Übergewichtige/Adipöse. Zusätzlich korrelierten bei Übergewichtigen/Adipösen der Bauch- und Hüftumfang, INR, HbA1c, Glukose, Nüchternblutglukose, HDL und TAG mit dem NAS. Nur bei Normalgewichtigen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem NAS und dem diastolischen Blutdruck, Cholesterin, LDL und ApoB.

Die Korrelationsanalyse wurde zusätzlich für männliche und weibliche Patienten getrennt durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.



**Tabelle 5 Korrelationen mit dem NAS (Spearman) nach Geschlecht (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)**

Geschlecht	Normalgewichtige				Übergewichtige/Adipöse			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Parameter	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert
BMI	0,115	0,683	0,29	0,169	-0,023	0,717	0,035	0,605
Bauchumfang	0,178	0,375	-0,238	0,299	0,247	<b>0,001</b>	0,217	<b>0,004</b>
Hüftumfang	-0,105	0,746	-0,343	0,274	0,157	0,062	0,137	0,107
systol. Blutdruck	-0,441	<b>0,021</b>	-0,540	<b>0,006</b>	0,159	<b>0,036</b>	0,124	0,107
diastol. Blutdruck	-0,366	0,061	-0,416	<b>0,043</b>	0,088	0,247	0,113	0,142
Hb	0,223	0,19	0,047	0,771	-0,081	0,234	0,101	0,149
Thrombozyten	-0,106	0,528	-0,024	0,88	-0,079	0,242	-0,082	0,241
INR	0,01	0,96	-0,091	0,631	0,150	<b>0,031</b>	0,094	0,190
Fibrinogen	0,521	0,185	-0,127	0,71	0,274	0,066	-0,083	0,585
Albumin	0,064	0,714	-0,147	0,379	-0,001	0,991	0,121	0,087
Bilirubin	0,059	0,733	-0,018	0,913	0,062	0,366	0,027	0,706
AST	0,378	<b>0,018</b>	0,462	0,002	0,433	<b>&lt; 0,001</b>	0,390	<b>&lt; 0,001</b>
ALT	0,262	<b>0,102</b>	0,207	0,189	0,315	<b>&lt; 0,001</b>	0,392	<b>&lt; 0,001</b>
ALP	0,001	0,997	-0,038	0,81	0,110	0,107	0,003	0,961
gGT	-0,217	0,178	-0,308	<b>0,047</b>	0,126	0,061	0,128	0,065
Creatinin	0,324	<b>0,047</b>	-0,222	0,175	-0,026	0,706	0,108	0,124
Ferritin	0,332	<b>0,048</b>	0,105	0,538	0,111	0,129	0,253	<b>0,001</b>
Transferrin	-0,342	0,11	0,003	0,989	0,040	0,624	0,027	0,756
HbA1c	0,231	0,237	0,029	0,8840,253	0,253	<b>0,001</b>	0,201	<b>0,010</b>
Glukose	0,089	0,659	0,058	0,753	0,297	<b>&lt; 0,001</b>	0,213	<b>0,007</b>
Glukose nüchtern	-0,783	0,118	-0,424	0,343	0,307	<b>0,03</b>	0,261	<b>0,046</b>
Insulin	0,265	0,612	-0,529	0,143	0,635	<b>&lt; 0,001</b>	0,556	<b>&lt; 0,001</b>
C-Peptid	0,794	0,059	-0,359	0,553	0,170	0,361	0,002	0,993

Cholesterin	-0,494	<b>0,002</b>	-0,154	0,348	-0,100	0,173	0,019	0,803
HDL	-0,202	0,238	-0,281	0,088	-0,107	0,145	-0,151	<b>0,042</b>
LDL	-0,420	<b>0,012</b>	-0,233	0,164	-0,065	0,381	-0,006	0,937
TAG	0,171	0,304	0,037	0,828	0,227	<b>0,002</b>	0,226	<b>0,003</b>
ApoA	0,116	0,827	-0,113	0,756	0,008	0,943	-0,036	0,749
ApoB	-	-	-	-	0,136	0,590	0,322	0,178
Urat	0,013	0,960	-0,464	0,039	0,005	0,958	0,121	0,183
CRP	0,340	<b>0,046</b>	0,275	0,110	0,204	<b>0,007</b>	0,122	0,111
TSH	-0,205	0,570	0,949	<b>0,014</b>	0,081	0,500	0,032	0,787
IgG	0,389	<b>0,021</b>	-0,104	0,546	0,148	<b>0,043</b>	-0,090	0,238
IgM	0,08	0,674	0,052	0,782	0,128	0,120	-0,052	0,540
IgA	0,065	0,733	-0,077	0,68	0,151	0,066	-0,028	0,738

\*Dieser Wert wurde nur für drei männliche, normalgewichtige Patienten erhoben.

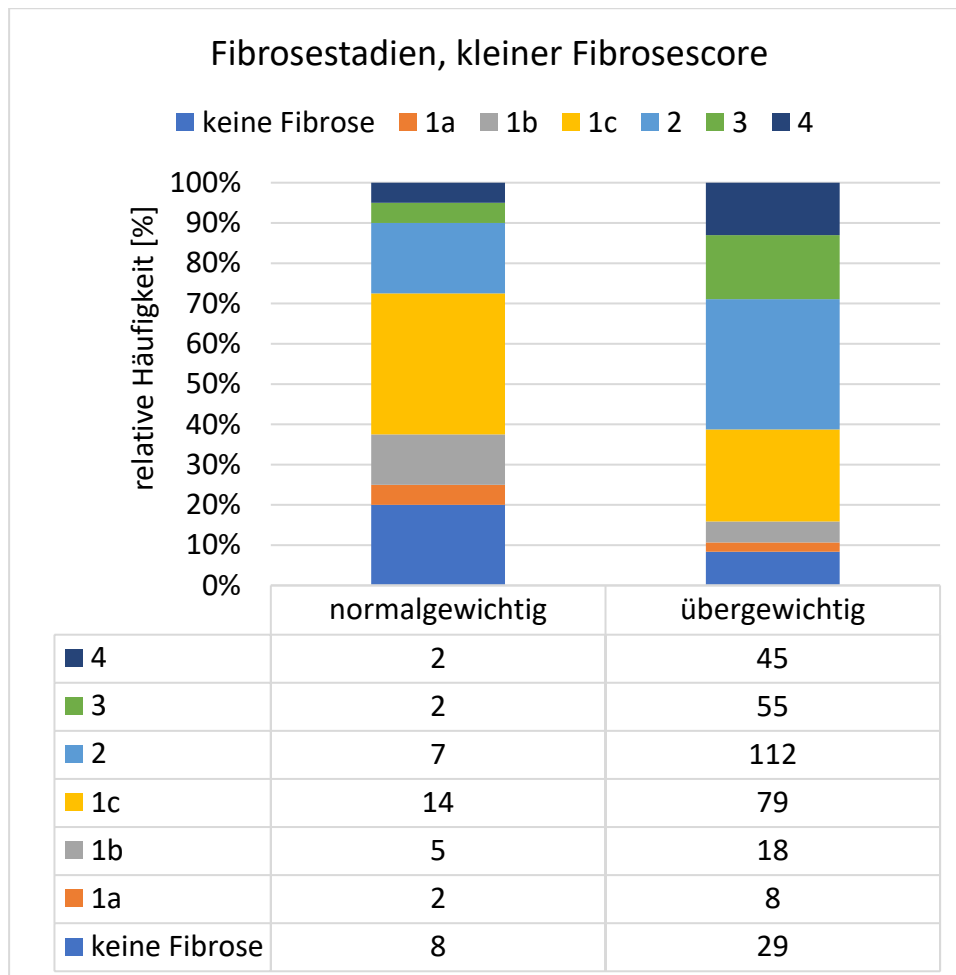
Bei Normalgewichtigen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NAS und dem systolischen Blutdruck für beide Geschlechter. Für AST, ALT, Creatinin, Ferritin, Cholesterin, LDL, CRP und IgG bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem NAS nur bei Männern. Der diastolische Blutdruck, gGT und TSH korrelierten hingegen nur bei Frauen signifikant mit dem NAS.

Bei Übergewichtigen korrelierten bei beiden Geschlechtern der Bauchumfang, AST, ALT, HbA1c, Glukose, Nüchternblutglukose, TAG und Insulin signifikant mit dem NAS. Der systolische Blutdruck, INR, CRP und IgM korrelierten nur bei Männern signifikant mit dem NAS, HDL und Ferritin nur bei Frauen.

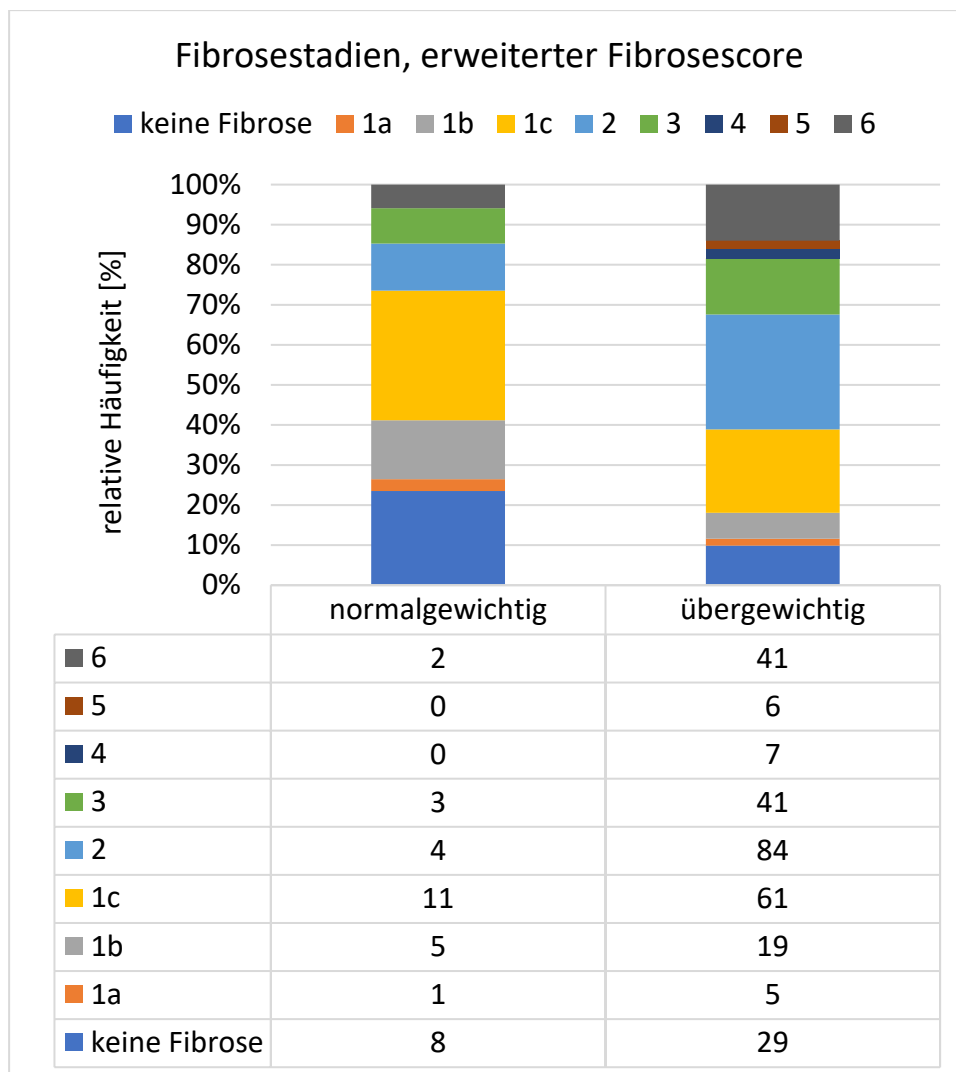
#### 4.2.3 Fibrosestadien

Zur Kategorisierung der Fibrosestadien wurden sowohl der kleine als auch der erweiterte Fibrose-Score ermittelt. Daten zu dem kleinen Fibrose-Score waren für 36 der 89 normalgewichtigen Patienten und 246 der 474 übergewichtigen/adipösen Patienten vorhanden. Daten zum erweiterten Fibrose-Score lagen für 34 der 89 normalgewichtigen und 293 der 474 übergewichtigen/adipösen Patienten vor. Für

beide Scores zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten (Abbildungen 10 und 11). In beiden Scores wurden signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den BMI-Gruppen festgestellt (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,005$  bzw.  $0,033$ ).



**Abbildung 10 Kleiner Fibrose-Score [32]**



**Abbildung 11 ISHAK scoring system Fibrose-Score [81]**

Der APRI-Score wurde nach der Formel  $[(ALT / 40 IU) / \text{Thrombozytenzahl}] \times 100$  berechnet, um die Leberzirrhose zu kategorisieren. Je niedriger der APRI-Score ist, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit einer Leberzirrhose; umgekehrt deutet ein APRI-Score  $> 1,5$  mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Fibrose hin. Bei normalgewichtigen Patienten lag der APRI-Score im Durchschnitt bei 0,65 mit einer Spanne von 0 bis 2,36 und einer Standardabweichung von 0,47. Übergewichtige Patienten wiesen im Mittel einen APRI-Score von 0,71 mit einer Spanne von 0 bis 10,27 und einer Standardabweichung von 0,75 auf.

Um Zusammenhänge zwischen dem APRI-Score und einzelnen metrischen Variablen aufzuzeigen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser kann Werte zwischen -1 (negative Korrelation) und +1 (positive Korrelation) annehmen,

wobei die Korrelation umso schwächer ist, je näher der Wert an 0 liegt. In Tabelle 6 sind die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem APRI-Score und einzelnen Variablen aufgelistet. Die Zusammenhänge wurden für beide Patientengruppen separat ermittelt.

**Tabelle 6 Korrelationen mit dem APRI-Score (Pearson) (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)**

Parameter	Normalgewichtige		Übergewichtige/Adipöse	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
BMI	0,103	0,550	0,035	0,475
Bauchumfang	0,304	<b>0,043</b>	0,157	<b>0,004</b>
Hüftumfang	0,132	0,540	0,062	0,297
systol. Blutdruck	-0,299	<b>0,035</b>	0,028	0,610
diastol. Blutdruck	-0,346	<b>0,014</b>	-0,078	0,147
Hb	-0,009	0,941	0,021	0,663
Thrombozyten	-0,614	<b>&lt;0,001</b>	-0,465	<b>&lt;0,001</b>
INR	0,426	<b>0,001</b>	0,054	0,278
Fibrinogen	0,202	0,407	0,094	0,374
Albumin	-0,156	0,187	-0,258	<b>&lt;0,001</b>
Bilirubin	0,230	<b>0,048</b>	0,113	<b>0,022</b>
AST	0,763	<b>&lt;0,001</b>	0,686	<b>&lt;0,001</b>
ALP	-0,038	0,742	0,255	<b>&lt;0,001</b>
gGT	0,149	0,190	0,272	<b>&lt;0,001</b>
Creatinin	0,194	0,095	-0,019	0,697
Ferritin	0,442	<b>&lt;0,001</b>	0,233	<b>&lt;0,001</b>

Transferrin	0,081	0,566	0,009	0,878
HbA1c	0,412	<b>0,002</b>	0,238	<b>&lt;0,001</b>
Glukose	0,324	<b>0,015</b>	0,238	<b>&lt;0,001</b>
Glukose nüchtern	0,002	0,994	0,258	<b>0,007</b>
Insulin	-0,174	0,535	0,103	0,334
C-Peptid	0,161	0,636	0,019	0,891
Cholesterin	-0,295	<b>0,011</b>	-0,133	<b>0,011</b>
HDL	-0,287	<b>0,014</b>	-0,193	<b>&lt;0,001</b>
LDL	-0,353	<b>0,003</b>	-0,132	<b>0,012</b>
TAG	0,261	<b>0,026</b>	0,086	0,104
ApoA	-0,154	0,569	0,000	0,998
ApoB	-0,393	0,441	0,169	0,317
Urat	-0,138	0,417	0,045	0,472
CRP	0,157	0,202	0,066	0,220
TSH	0,052	0,853	0,030	0,717
IgG	0,264	<b>0,028</b>	0,221	<b>&lt;0,001</b>
IgM	0,317	0,014	0,101	0,084
IgA	0,195	0,138	-0,034	0,563

Der Bauchumfang, die Thrombozytenzahl sowie der Serumwert von Bilirubin, AST, Ferritin, HbA1c, Glukose, Cholesterin, HDL, LDL und IgG korrelierten sowohl bei Normalgewichtigen als auch bei Übergewichtigen/Adipösen signifikant mit dem APRI-Score. Bei Übergewichtigen – aber nicht bei Normalgewichtigen – wurde zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen dem APRI-Score und dem ALP-Wert, dem gGT-Wert, der Nüchternblutglukose und dem Albumin-Wert festgestellt. Die Parameter

systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und TAG korrelierten nur bei Normalgewichtigen signifikant mit dem APRI-Score.

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse, getrennt nach den Geschlechtern. Für beide bestand bei Normalgewichtigen eine signifikante Korrelation zwischen dem APRI-Score und der Thrombozytenzahl, AST, Ferritin und HbA1c. Bauchumfang, INR, Albumin, gGT, Glukose, LDL, TAG, IgG, IgM und IgA korrelierten nur bei Männern signifikant mit dem APRI-Score, der systolische Blutdruck und Cholesterin hingegen nur bei Frauen.

Bei Übergewichtigen/Adipösen korrelierten Thrombozytenzahl, Albumin, AST, ALP, gGT, Ferritin, HbA1c, Glukose, HDL und IgG bei beiden Geschlechtern mit dem APRI-Score. INR, Nüchternblutglukose, Insulin, Cholesterin und LDL korrelierten nur bei Männern signifikant mit dem APRI-Score, Bauchumfang, Bilirubin und IgM nur bei Frauen.

**Tabelle 7 Korrelationen mit dem APRI-Score (Pearson) nach Geschlecht (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)**

Geschlecht	Normalgewichtige				Übergewichtige/Adipöse			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Parameter	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert
BMI	0,25	0,389	-0,043	0,851	0,071	0,293	0,011	0,872
Bauchumfang	0,429	<b>0,032</b>	0,008	0,972	0,145	0,06	0,195	<b>0,011</b>
Hüftumfang	0,143	0,656	0,092	0,777	0,08	0,344	0,024	0,775
systol. Blutdruck	-0,244	0,299	-0,410	<b>0,046</b>	0,019	0,802	0,055	0,48
diastol. Blutdruck	-0,369	0,064	-0,361	0,083	-0,086	0,257	-0,072	0,352
Hb	-0,058	0,738	0,027	0,866	-0,011	0,869	0,067	0,34
Thrombozyten	-0,670	<b>&lt; 0,001</b>	-0,530	<b>&lt; 0,001</b>	-0,431	<b>&lt; 0,001</b>	-0,584	<b>&lt; 0,001</b>
INR	0,558	<b>0,003</b>	0,242	0,197	0,252	<b>&lt; 0,001</b>	0,029	0,691
Fibrinogen	0,149	0,726	0,094	0,783	0,241	0,107	-0,046	0,763
Albumin	-0,491	<b>0,003</b>	0,024	0,885	-0,229	<b>0,001</b>	-0,370	<b>&lt; 0,001</b>
Bilirubin	0,234	0,17	0,197	0,235	0,04	0,558	0,463	<b>&lt; 0,001</b>
AST	0,678	<b>&lt; 0,001</b>	0,901	<b>&lt; 0,001</b>	0,668	<b>&lt; 0,001</b>	0,743	<b>&lt; 0,001</b>
ALP	0,035	0,835	-0,083	0,605	0,294	<b>&lt; 0,001</b>	0,216	<b>0,002</b>
gGT	0,327	<b>0,045</b>	0,078	0,629	0,275	<b>&lt; 0,001</b>	0,314	<b>&lt; 0,001</b>
Creatinin	0,315	0,061	0,134	0,415	-0,026	0,702	-0,013	0,856
Ferritin	0,456	<b>0,007</b>	0,420	<b>0,011</b>	0,227	<b>0,002</b>	0,251	<b>0,001</b>
Transferrin	0,112	0,612	0,016	0,931	0,003	0,696	0,056	0,51
HbA1c	0,418	<b>0,034</b>	0,402	<b>0,034</b>	0,222	<b>0,004</b>	0,275	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose	0,409	<b>0,043</b>	0,281	0,126	0,199	<b>0,01</b>	0,332	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose nüchtern	-0,29	0,636	0,282	0,54	0,447	<b>0,001</b>	0,065	0,627
Insulin	-0,067	0,899	-0,422	0,258	0,345	<b>0,031</b>	0,015	0,915
C-Peptid	0,02	0,97	0,357	0,556	0,017	0,928	-0,035	0,876
Cholesterin	-0,274	0,106	-0,327	<b>0,045</b>	-0,191	<b>0,009</b>	-0,05	0,511
HDL	-0,295	0,085	-0,291	0,08	-0,182	<b>0,013</b>	-0,229	<b>0,002</b>



LDL	-0,490	<b>0,003</b>	-0,182	0,287	-0,197	<b>0,007</b>	-0,044	0,564
TAG	0,402	<b>0,015</b>	-0,022	0,896	0,069	0,359	0,123	0,106
ApoA	-0,283	0,586	-0,155	0,669	-0,155	0,143	0,028	0,805
ApoB	-0,397	0,74	0,68	0,524	0,293	0,237	0,344	0,149
Urat	-0,01	0,97	-0,23	0,329	0,104	0,236	-0,013	0,883
CRP	0,175	0,331	0,135	0,438	0,023	0,762	0,15	0,05
TSH	0,191	0,598	-0,445	0,453	0,07	0,563	0,054	0,647
IgG	0,373	<b>0,03</b>	0,045	0,799	0,177	<b>0,016</b>	0,333	<b>&lt; 0,001</b>
IgM	0,411	<b>0,027</b>	0,169	0,371	0,055	0,503	0,201	<b>0,016</b>
IgA	0,494	<b>0,006</b>	-0,059	0,756	0,053	0,518	-0,064	0,453

Der Fibrose-Score wurde mit den anthropometrischen Maßen und den Blutparametern anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten korreliert (Tabelle 8). Sowohl für Normalgewichtige als auch für Übergewichtige/Adipöse zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen Fibrose-Score und Bauchumfang, Thrombozytenzahl, INR, Albumin, ADT, HbA1c, Glukose, Bilirubin und IgG. Nur übergewichtige/adipöse Patienten zeigten zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fibrose-Score und Hüftumfang, Nüchternblutglukose, Insulin, Cholesterin, HDL, LDL, CRP und IgA. Nur bei Normalgewichtigen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fibrose-Score und Ferritin.

Tabelle 8 Korrelationen mit dem ISHAK-Fibrose-Score (Spearman) (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)

Parameter	Normalgewichtige		Übergewichtige/Adipöse	
	Korrelationskoeffizient Rho	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
BMI	0,343	0,074	0,107	0,084
Bauchumfang	0,413	<b>0,014</b>	0,290	<b>&lt; 0,001</b>
Hüftumfang	0,368	0,1	0,219	<b>0,004</b>
systol. Blutdruck	-0,171	0,28	0,109	0,114
diastol. Blutdruck	-0,203	0,198	-0,065	0,344
Hb	-0,089	0,495	-0,122	0,051
Thrombozyten	-0,501	<b>&lt; 0,001</b>	-0,385	<b>&lt; 0,001</b>
INR	0,367	<b>0,013</b>	0,393	<b>&lt; 0,001</b>
Fibrinogen	-0,156	0,551	-0,08	0,525
Albumin	-0,437	<b>0,001</b>	-0,264	<b>&lt; 0,001</b>
Bilirubin	0,288	<b>0,03</b>	0,161	<b>0,011</b>
AST	0,417	<b>0,001</b>	0,286	<b>&lt; 0,001</b>
ALT	0,178	0,171	-0,079	0,204
ALP	-0,046	0,722	0,116	0,065
gGT	0,17	0,19	0,123	0,048
Creatinin	0,134	0,312	0,012	0,843
Ferritin	0,274	<b>0,041</b>	0,072	0,291
Transferrin	0,068	0,663	0,125	0,102
HbA1c	0,383	<b>0,01</b>	0,350	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose	0,358	<b>0,017</b>	0,404	<b>&lt; 0,001</b>

Glukose nüchtern	0,49	0,126	0,434	<b>&lt; 0,001</b>
Insulin	0,439	0,153	0,361	<b>0,004</b>
C-Peptid	0,643	0,086	0,026	0,882
Cholesterin	-0,175	0,193	-0,191	<b>0,004</b>
HDL	-0,119	0,38	-0,152	<b>0,025</b>
LDL	-0,222	0,099	-0,174	<b>0,01</b>
TAG	0,17	0,205	0,048	0,498
ApoA	0,262	0,365	0,001	0,991
ApoB	0,638	0,173	0,246	0,283
Urat	0,011	0,954	-0,026	0,753
CRP	0,183	0,19	0,256	<b>&lt; 0,001</b>
TSH	0,04	0,892	0,004	0,967
IgG	0,431	<b>0,001</b>	0,225	<b>0,001</b>
IgM	0,171	0,239	0,141	0,057
IgA	0,268	0,063	0,322	<b>&lt; 0,001</b>

In Tabelle 9 sind die Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Korrelationsanalyse mit dem Fibrose-Score nach Geschlecht aufgelistet. Bei Normalgewichtigen korrelierte nur Albumin bei beiden Geschlechtern signifikant mit dem Fibrose-Score. Bei normalgewichtigen Männern wurde außerdem eine signifikante Korrelation für die Thrombozytenzahl, INR, Ferritin, AST, HbA1c, Glukose, IgG und IgA festgestellt.

Bei Übergewichtigen zeigten sich signifikante Korrelationen für beide Geschlechter zwischen Fibrose-Score und Bauchumfang, Thrombozytenzahl, INR, Albumin, AST, HbA1c, Glukose und IgA. Bei Männern korrelierten zusätzlich der BMI, der Hüftumfang, Hb, Cholesterin, HDL, LDL, CRP und IgG mit dem Fibrose-Score, bei Frauen Bilirubin, gGT, Nüchternblutglukose, Insulin und IgM.

**Tabelle 9 Korrelationen mit dem ISHAK-Fibrose-Score (Spearman) nach Geschlecht (Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind fett markiert.)**

Geschlecht	Normalgewichtige				Übergewichtige/Adipöse			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Parameter	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert	Rho	p-Wert
BMI	0,224	0,508	0,391	0,121	0,209	<b>0,017</b>	-0,01	0,914
Bauchumfang	0,39	0,098	0,315	0,235	0,367	<b>&lt; 0,001</b>	0,214	<b>0,029</b>
Hüftumfang	0,034	0,932	0,54	0,07	0,335	<b>0,002</b>	0,08	0,465
systol. Blutdruck	-0,181	0,419	-0,199	0,4	0,126	0,202	0,099	0,306
diastol. Blutdruck	-0,305	0,168	-0,08	0,738	-0,11	0,265	-0,01	0,919
Hb	-0,177	0,367	-0,077	0,67	-0,174	<b>0,049</b>	-0,08	0,367
Thrombozyten	-0,667	<b>&lt; 0,001</b>	-0,318	0,071	-0,417	<b>&lt; 0,001</b>	-0,340	<b>&lt; 0,001</b>
INR	0,702	<b>&lt; 0,001</b>	0,059	0,79	0,437	<b>&lt; 0,001</b>	0,340	<b>&lt; 0,001</b>
Fibrinogen	-0,296	0,476	-0,275	0,474	-0,219	0,237	-0,001	0,995
Albumin	-0,518	<b>0,007</b>	-0,365	<b>0,047</b>	-0,230	<b>0,01</b>	-0,302	<b>0,001</b>
Bilirubin	0,347	0,077	0,184	0,33	0,126	0,163	0,205	<b>0,022</b>
AST	0,545	<b>0,003</b>	0,333	0,058	0,270	<b>0,002</b>	0,294	<b>0,001</b>
ALT	0,159	0,418	0,149	0,407	-0,115	0,193	-0,061	0,487
ALP	0,115	0,559	-0,219	0,222	0,088	0,325	0,146	0,099
gGT	0,265	0,173	0,026	0,885	0,067	0,45	0,199	<b>0,023</b>
Creatinin	0,196	0,318	0,071	0,703	0,002	0,983	0,018	0,839
Ferritin	0,422	<b>0,028</b>	0,088	0,649	0,053	0,586	0,099	0,304
Transferrin	-0,135	0,581	0,184	0,378	0,191	0,073	0,048	0,665
HbA1c	0,606	<b>0,005</b>	0,109	0,612	0,313	<b>0,002</b>	0,409	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose	0,619	<b>0,004</b>	0,151	0,482	0,310	<b>0,002</b>	0,506	<b>&lt; 0,001</b>
Glukose nüchtern	0,359	0,553	0,698	0,123	0,251	0,236	0,465	<b>0,002</b>
Insulin	0,949	0,051	0,326	0,431	0,354	0,098	0,353	<b>0,028</b>
C-Peptid	0,632	0,368	0,738	0,262	0,185	0,462	-0,201	0,456
Cholesterin	-0,327	0,096	-0,042	0,824	-0,306	<b>0,001</b>	-0,053	0,58

HDL	-0,381	0,055	0,076	0,69	-0,213	<b>0,026</b>	-0,078	0,417
LDL	-0,367	0,065	-0,129	0,499	-0,271	<b>0,004</b>	-0,061	0,529
TAG	0,299	0,122	0,086	0,657	0,033	0,744	0,074	0,459
ApoA	-0,41	0,493	0,53	0,142	-0,046	0,755	0,09	0,538
ApoB	0,866	0,333	0,5	0,667	0,145	0,69	0,339	0,308
Urat	-0,216	0,44	0,175	0,501	-0,122	0,305	0,074	0,532
CRP	0,38	0,061	0,017	0,932	0,342	<b>&lt; 0,001</b>	0,177	0,063
TSH	-0,161	0,658	0,316	0,684	0,213	0,17	-0,222	0,106
IgG	0,546	<b>0,003</b>	0,239	0,211	0,319	<b>0,001</b>	0,129	0,182
IgM	0,183	0,392	0,169	0,419	0,076	0,466	0,218	<b>0,04</b>
IgA	0,522	<b>0,009</b>	0,047	0,824	0,404	<b>&lt; 0,001</b>	0,242	<b>0,022</b>

### 4.3 Multiple lineare Regression

Um einordnen zu können, inwiefern solche Parameter, die in der bivariaten Korrelationsanalyse signifikante Korrelationen mit den Steatose-, Zirrhose- und Fibrosegraden aufzeigten, in ihrer Gesamtheit einen Einfluss auf den Krankheitsgrad nehmen, wurde eine multiple lineare Korrelationsanalyse mit dem NAS und dem ISHAK-Fibrose-Score als abhängige Variablen durchgeführt. Hierbei wurden die unabhängigen Variablen basierend auf der bivariaten Analyse ausgewählt. In den Tabellen 11 und 12 sind die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für jeden Score aufgeführt. In der multiplen linearen Regression unter Berücksichtigung der signifikanten Parameter aus der bivariaten Analyse hatte keiner der Parameter einen signifikanten Einfluss auf den Steatosegrad (Tabelle 10) und nur die Thrombozytenzahl einen signifikanten Einfluss auf den Fibrosegrad (Tabelle 11).

**Tabelle 10 Multiple lineare Regression mit dem NAS als abhängiger Variable**

	p-Wert	95,0% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
systolischer Blutdruck	0,191	-0,014	0,065
diastolischer Blutdruck	0,132	-0,155	0,022
AST	0,085	-0,006	0,086
ALT	0,341	-0,029	0,011
gGT	0,422	-0,006	0,003
Insulin	0,298	-0,006	0,018
Cholesterin	0,804	-0,069	0,054
LDL	0,723	-0,052	0,073
ApoB	0,351	-0,017	0,045
CRP	0,185	-0,091	0,019

Tabelle 11 Multiple lineare Regression mit dem ISHAK-Fibrose-Score als abhängiger Variable

	p-Wert	95,0% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
Bauchumfang	0,107	-0,004	0,037
Thrombozyten	<b>&lt; 0,001</b>	-0,014	-0,005
INR	0,311	-0,611	0,196
Albumin	0,136	-0,107	0,015
Bilirubin	0,29	-0,285	0,946
AST	0,535	-0,006	0,011
Ferritin	0,638	-0,001	0,001
HbA1c	0,386	-0,161	0,414
Glukose	0,262	-0,004	0,016

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche Risikofaktoren für eine NAFLD bei Normalgewichtigen zu identifizieren. Hierfür wurden Patienten mit NAFLD anhand ihres BMIs in zwei Gruppen unterteilt und die metabolischen und immunologischen Parameter von normalgewichtigen Personen mit jenen von übergewichtigen/adipösen verglichen. Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammen:

1. Normalgewichtige NAFLD-Patienten unterscheiden sich von übergewichtigen/adipösen hinsichtlich der anthropometrischen Parameter (Bauchumfang, Hüftumfang, systolischer Blutdruck) und der Komorbiditäten (metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypothyreose, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom).
2. Die Arten der Steatose (makrovesikulär, mikrovesikulär, gemischt) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen/Adipösen. Im Vergleich zu übergewichtigen NAFLD-Patienten treten bei Normalgewichtigen häufiger niedrigere Fibrosestadien auf.
3. Variablen, die sowohl bei normalgewichtigen als auch bei übergewichtigen/adipösen NAFLD-Patienten mit dem Steatosegrad korrelieren, sind der systolische Blutdruck, AST, ALT, gGT, Insulin und CRP. Potenzielle Risikofaktoren, die anhand der vorliegenden Daten nur bei Normalgewichtigen mit dem NAS korrelieren, sind der diastolische Blutdruck, Cholesterin und LDL.
4. Variablen, die sowohl bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten als auch bei übergewichtigen/adipösen mit dem Fibrosegrad korrelieren, sind der Bauchumfang, die Thrombozytenzahl, INR, Albumin, Bilirubin, AST, HbA1c, Glukose, Ferritin, Cholesterin, HDL, LDL und IgG. Potenzielle Risikofaktoren, die anhand der vorliegenden Daten nur bei Normalgewichtigen mit dem Fibrosegrad korrelieren, sind der systolische und diastolische Blutdruck sowie TAG.
5. Es bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in den Risikofaktoren von normalgewichtigen NAFLD-Patienten: AST, ALT, Creatinin, Ferritin, Cholesterin, LDL, CRP und IgG korrelieren nur bei Männern mit dem NAS, der



diastolische Blutdruck, gGT und TSH nur bei Frauen. Der APRI-Score korreliert nur bei Männern mit dem Bauchumfang, INR, Albumin, gGT, Glukose, TAG, IgG, IgM und IgA, der systolische Blutdruck und TSH nur bei Frauen. Der Fibrose-Score korreliert nur bei Männern mit der Thrombozytenzahl, INR, AST, Ferritin, HbA1c, Glukose, IgG und IgA.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden unter Einbezug der einschlägigen Literatur diskutiert.

## **5.2 Risikofaktoren für Steatose**

Die in der vorliegenden Studie sowohl für Normalgewichtige als auch für Übergewichtige identifizierten Risikofaktoren sind als solche für NAFLD bekannt und umfassen metabolische sowie inflammatorische Parameter [54, 82-84]. Der CRP-Wert als Indikator für Inflammation korrelierte in beiden Gruppen hochsignifikant mit dem NAS, sodass davon auszugehen ist, dass Inflammation unabhängig vom BMI einen Einfluss auf die Krankheitsausprägung hat. Interessanterweise korrelierte nur bei Normalgewichtigen die Krankheitsausprägung anhand des NAS mit diastolischem Blutdruck, Cholesterin und LDL. Ein Einfluss des Blutdrucks auf die Krankheitsentstehung bei Normalgewichtigen wurde in einigen Studien beschrieben und sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck waren bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen ohne NAFLD signifikant erhöht [35, 46, 52, 85, 86]. Nishioji et al. [35] identifizierten jedoch nur bei übergewichtigen NAFLD-Patienten den diastolischen Blutdruck als Risikofaktor, während dieser bei Normalgewichtigen kein signifikanter Risikofaktor war.

Die Beobachtung, dass Cholesterin und LDL mit dem Krankheitsgrad korrelierten, ist im Einklang mit vorherigen Studien, die signifikant erhöhte Cholesterin- und LDL-Werte bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Personen ohne NAFLD feststellten [35, 47, 52, 54, 85, 86]. In diesen Untersuchungen zeigten sich außerdem erhöhte TAG- und erniedrigte HDL-Levels im Vergleich zu Nicht-NAFLD-Kontrollpersonen, während dies in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Risikofaktoren waren. Die HDL-Levels korrelierten nur schwach mit dem NAS; für TAG zeigte sich keine Korrelation mit dem Steatosegrad. Dies stellt einen

Unterschied zu den übergewichtigen Patienten dar, bei denen ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen HDL und TAG sowie dem Steatosegrad festgestellt wurde, während der Gesamtcholesterinwert bei Übergewichtigen nicht signifikant mit dem Steatosegrad korrelierte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich das Lipidprofil von normalgewichtigen NAFLD-Patienten von dem übergewichtiger und adipöser Patienten unterscheidet. Bei ersteren scheint insbesondere der Cholesterintransport für die Krankheitsausprägung von Bedeutung zu sein. Erhöhte LDL- und Cholesterin-Werte wurden auch in der Vergleichsstudie von Bernhardt et al. bei Normalgewichtigen mit NAFLD festgestellt [87]. Gleichzeitig waren bei diesen Patienten die TAG-Werte im Vergleich zu adipösen Kontrollpersonen ohne NAFLD signifikant erhöht.

### **5.3 Risikofaktoren für Zirrhose und Fibrose**

Die Tatsache, dass Normalgewichtige signifikant häufiger in die niedrigeren Fibrosegrade klassifiziert wurden, spricht dafür, dass die Fibrosierung bei diesen Patienten noch nicht weit fortgeschritten war, obwohl übergewichtige und normalgewichtige Patienten der untersuchten Kohorte sich nicht signifikant in ihrem Alter unterschieden. Es zeigte sich jedoch, dass bestimmte metabolische Faktoren und Leberfunktionsenzyme einen Einfluss auf den Krankheitsfortschritt bei Normalgewichtigen nehmen könnten. Der Bauchumfang korrelierte in beiden BMI-Gruppen mit dem Fibrosegrad. Dies stimmt mit vorherigen Studien überein, die viszerale Fettdepots als einen NAFLD-Risikofaktor von Normalgewichtigen identifizierten [55-57, 88]. Die Tatsache, dass HbA1c mit dem Fibrosegrad korrelierte, weist auf den Einfluss des Glukosestoffwechsels und des Typ-2-Diabetes mellitus auf die Fibrosierung hin. Dafür spricht auch, dass der Blutglukosewert signifikant mit dem APRI-Score und dem Fibrosegrad korrelierte. Im Gegensatz zu Übergewichtigen war jedoch bei Normalgewichtigen die Nüchternblutglukose weder mit dem APRI- noch mit dem Fibrose-Score assoziiert. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass signifikant mehr Übergewichtige einen diagnostizierten Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom aufwiesen als Normalgewichtige.

Nur bei Normalgewichtigen zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Blutdrucks auf den APRI-Score, sodass ein Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und erhöhtem Blutdruck angenommen werden kann. Der pathophysiologische Zusammenhang ist

nicht gut erklärt. Interessant ist hierbei jedoch, dass der Blutdruck bei Übergewichtigen nicht mit dem Grad der Leberzirrhose korrelierte. Für den Fibrosegrad war weder bei Normalgewichtigen noch bei Übergewichtigen ein Zusammenhang mit dem Blutdruck festzustellen. Es scheint also, dass insbesondere bei Normalgewichtigen der Blutdruck mit einer Zirrhose korreliert. Dies ist deshalb von Bedeutung, da der Blutdruck durch Lebensstil-Interventionen wie regelmäßige körperliche Betätigung gesenkt werden kann und dadurch möglicherweise eine Progression zur Fibrose bei Normalgewichtigen verhindert werden kann. Auch die Blutgerinnung korrelierte insbesondere bei Normalgewichtigen mit dem APRI-Score. Im Gegensatz zu Übergewichtigen korrelierte nicht nur die Thrombozytenzahl mit dem Zirrhosegrad, sondern auch die INR, jedoch nur bei männlichen Patienten. Beide Gerinnungsparameter waren signifikant mit dem Fibrosegrad assoziiert.

Ein dysregulierten Eisenstoffwechsel bei normalgewichtigen Patienten mit NAFLD wurde in vorherigen Studien beschrieben [87, 89]. Bernhardt et al. schlugen einen Index aus dem HOMA-IR und Eisenparametern als Prädiktor für NAFLD bei Normalgewichtigen zu verwenden, da beide Faktoren gut miteinander korrelieren [87]. Jiang et al. regten eine Kombination von Hämoglobin, Ferritin und TAG als Indikator für NAFLD an, da diese Parameter in einer Kohorte von > 400 NAFLD-Patienten signifikant mit NAFLD korrelierten [89]. Auch in der vorliegenden Studie korrelierte Ferritin signifikant mit dem Steatose- und Fibrosegrad. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf den Zusammenhang zwischen Ferritin, den Erythrozyten und einer Eisenüberladung bei NAFLD zurückzuführen, woraus oxidativer Stress und eine Schädigung der Hepatozyten resultieren kann [89, 90].

#### **5.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Die Subgruppenanalyse nach Geschlechtern demonstrierte signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen normalgewichtigen NAFLD-Patienten. Hierbei fiel auf, dass der Steatosegrad vornehmlich bei Männern mit metabolischen (AST, ALT, Cholesterin, LDL, Creatinin) und inflammatorischen Parametern (CRP, IgG) korrelierte, während dies bei den Frauen nicht der Fall war. Aus vorherigen Studien ist bekannt, dass NAFLD bei Personen unter 50 Jahren häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt [91-93], jedoch die Wahrscheinlichkeit einer NAFLD bei Frauen mit

zunehmendem Alter ansteigt [94]. In der vorliegenden Untersuchung lag das Durchschnittsalter bei etwa 50 Jahren, sodass die meisten Patientinnen vermutlich prämenopausal waren und die Prävalenz bei männlichen Patienten höher war.

Nur wenige Studien untersuchten bisher geschlechtsspezifische Zusammenhänge bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten. Kim et al. [86] und Nishioji et al. [35] stratifizierten NAFLD-Patienten nach dem Geschlecht und identifizierten Risikofaktoren für NAFLD bei Normalgewichtigen. In beiden Studien war der Bauchumfang insbesondere bei Frauen ein Risikofaktor für NAFLD bei Normalgewichtigen. Dies war in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte der ethnische Hintergrund der untersuchten Patienten sein, da die bisherigen Ergebnisse zum Einfluss des Bauchumfangs auf NAFLD insbesondere bei asiatischen Studien eine hohe Heterogenität aufweisen [48].

Die Ergebnisse zum Einfluss des Blutdrucks unterschieden sich in der vorliegenden Studie zwischen Männern und Frauen. Die Tatsache, dass nur bei normalgewichtigen Frauen ein signifikanter Einfluss des diastolischen Blutdrucks beobachtet wurde, ist im Einklang mit der Studie von Kim et al. [86] und jener von Kwon et al. [46], in denen ebenfalls der diastolische Blutdruck bei Frauen eine stärkere Assoziation mit dem NAFLD-Risiko zeigte. Nishioji et al. [35] identifizierten hingegen bei Männern und Frauen ein gleichermaßen erhöhtes NAFLD-Risiko mit zunehmendem diastolischen Blutdruck.

Die Fibrosierung war insbesondere bei männlichen Normalgewichtigen mit metabolischen (Glukose, HbA1c, TAG, LDL) und inflammatorischen (INR, Thrombozytenzahl, IgG, IgA) Parametern assoziiert, während bei Frauen Cholesterin als einziger signifikanter Einflussfaktor auf den Fibrosegrad beobachtet wurde. Nishioji et al. [35] fanden HbA1c jedoch als Risikofaktor nur bei Frauen und TAG als Risikofaktor bei beiden Geschlechtern. Die Diskrepanz zwischen den vorliegenden Ergebnissen und den Resultaten der Studie von Nishioji et al. könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass bei Frauen das Risiko einer NAFLD mit dem Alter zunimmt und die Patientinnen in der vorliegenden Studie im Durchschnitt jünger waren.

## **5.5 Limitationen der Analyse**

Die vorliegende Analyse weist Limitationen auf. Eine Limitation ist die Tatsache, dass Informationen zu einigen Parametern nur für einen Teil der Patienten zur Verfügung standen. Dies ist insbesondere für die Gruppe der Normalgewichtigen von Bedeutung, da diese insgesamt nur 89 Patienten umfasste und somit manche Parameter bei Subanalysen nicht statistisch ausgewertet werden konnten. Die geringere Gruppengröße der Normalgewichtigen reflektiert jedoch die geringere Prävalenz der NAFLD bei niedrigem BMI und für viele Parameter konnten die Daten von insgesamt > 500 Patienten untersucht werden. Dennoch müssen die identifizierten Risikofaktoren in zukünftigen Studien an größeren Kohorten von Normalgewichtigen als solche bestätigt werden. Sinnvoll wäre für zukünftige Untersuchungen auch der Vergleich mit einer normalgewichtigen Kontrollgruppe ohne NAFLD, da er weiteren Aufschluss über die Erkrankung bei Normalgewichtigen geben könnte. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch der Vergleich zwischen normalgewichtigen NAFLD-Patienten und Adipösen ohne NAFLD. Bernhardt et al. führten genau diesen Vergleich in einer Pilotstudie durch und identifizierten Unterschiede im Eisen- und Fettstoffwechsel zwischen beiden Studiengruppen. Ein solcher Ansatz ermöglicht die metabolische Charakterisierung von normalgewichtigen NAFLD-Patienten unabhängig vom BMI.

## **5.6 Schlussfolgerung**

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Risikofaktoren für eine NAFLD bei normalgewichtigen Patienten von denen übergewichtiger hinsichtlich bestimmter Einflussfaktoren unterscheiden. Bei ersteren werden sowohl die Erkrankungsaktivität als auch das Krankheitsstadium von metabolischen Risikofaktoren beeinflusst. Insbesondere bei normalgewichtigen Männern zeigen sich signifikante Korrelationen mit metabolischen und inflammatorischen Parametern, während für normalgewichtige Frauen mit NAFLD bereits etablierte Risikofaktoren nicht als solche bestätigt werden konnten. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Pathogenese und die klinische Bedeutung der NAFLD bei nichtadipösen Patienten zu untersuchen. Interventionsstudien mit Veränderungen des Lebensstils zur Verbesserung der metabolischen Parameter könnten Aufschluss über die

Möglichkeit der Vorbeugung und Behandlung der NAFLD bei Normalgewichtigen geben.

## Literaturverzeichnis

1. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):155-61.
2. Gu W, Hortlik H, Erasmus HP, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *Lancet Reg Health Eur*. 2022;12:100240.
3. Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, et al. [ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence]. *Z Gastroenterol*. 2010;48(1):46-55.
4. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):1-16, vii.
5. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
6. Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S. Natural History of NAFLD/NASH. *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(4):391-7.
7. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136(2):477-85.e11.
8. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):664-8.
9. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(4):223-38.
10. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51(5):1820-32.
11. Chavez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Uribe M. Role of nonalcoholic fatty liver disease in hepatocellular carcinoma. *Annals of hepatology*. 2009;8 Suppl 1:S34-9.
12. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*. 2009;8 Suppl 1:S18-24.

13. Kuchay MS, Martínez-Montoro JI, Choudhary NS, Fernández-García JC, Ramos-Molina B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Lean and Non-Obese Individuals: Current and Future Challenges. *Biomedicines*. 2021;9(10).
14. Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(4):569-75.
15. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286-96.
16. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, et al. Total Body Weight Loss of  $\geq 10\%$  Is Associated with Improved Hepatic Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(4):1024-30.
17. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
18. Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:18.
19. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 2012;56(1):234-40.
20. Khoonsari M, Mohammad Hosseini Azar M, Ghavam R, Hatami K, Asobar M, Gholami A, et al. Clinical Manifestations and Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Iran J Pathol*. 2017;12(2):99-105.
21. Spengler EK, Looma R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1233-46.
22. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):754-64.
23. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3-13.
24. AWMF. S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen 2015.
25. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519-23.



26. Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8393-406.
27. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
28. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(4):330-8.
29. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
30. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
31. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:6.
32. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
33. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):319-27.
34. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(8):739-52.
35. Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, Mochizuki N, Kobayashi M, Nishimura T, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011-2012. *J Gastroenterol*. 2015;50(1):95-108.
36. Kim Y, Han E, Lee JS, Lee HW, Kim BK, Kim MK, et al. Cardiovascular Risk Is Elevated in Lean Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2021.

37. Lu F-B, Zheng KI, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Zheng M-H. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;35(12):2041-50.
38. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):105-17, ix.
39. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
40. Schipf S, Alte D, Völzke H, Friedrich N, Haring R, Lohmann T, et al. Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2010;5(03):161-8.
41. Hu X-Y, Li Y, Li L-Q, Zheng Y, Lv J-H, Huang S-C, et al. Risk factors and biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: an observational cross-sectional population survey. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019974.
42. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2118-23.
43. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).
44. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Annals of Hepatology*. 2015;14(6):789-806.
45. Grabherr F, Grander C, Effenberger M, Adolph TE, Tilg H. Gut Dysfunction and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:611.
46. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1852-8.
47. Kim D, Kim W, Joo SK, Kim JH, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and significant fibrosis in non-obese nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):332-41.

48. Alam S, Eslam M, Skm Hasan N, Anam K, Chowdhury MAB, Khan MAS, et al. Risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in lean body mass population: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(11):1236-49.
49. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N, Choudhuri G. Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Trop Gastroenterol*. 2013;34(1):18-24.
50. Yun Y, Kim H-N, Lee E-j, Ryu S, Chang Y, Shin H, et al. Fecal and blood microbiota profiles and presence of nonalcoholic fatty liver disease in obese versus lean subjects. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213692.
51. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Duseja A, Gautam D, Rastogi A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver in Lean Individuals: Clinicobiochemical Correlates of Histopathology in 157 Liver Biopsies from Healthy Liver Donors. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(5):544-9.
52. Naderian M, Kolahdoozan S, Sharifi AS, Garmaroudi G, Yaseri M, Poustchi H, et al. Assessment of Lean Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Middle Income Country; Prevalence and Its Association with Metabolic Disorders: A Cross-sectional Study. *Arch Iran Med*. 2017;20(4):211-7.
53. Cho HC. Prevalence and Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Korean Population. *Gut Liver*. 2016;10(1):117-25.
54. Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M, Li Y. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1299-304.
55. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17932-40.
56. Ha Y, Seo N, Shim JH, Kim SY, Park J-A, Han S, et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;30(11):1666-72.
57. Lee S, Kim KW, Lee J, Park T, Khang S, Jeong H, et al. Visceral adiposity as a risk factor for lean non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(11):3212-8.
58. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):218.

59. Lee Y-h, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology*. 2016;63(3):776-86.
60. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):123-31.
61. Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):51.
62. Shida T, Oshida N, Suzuki H, Okada K, Watahiki T, Oh S, et al. Clinical and anthropometric characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease subjects in Japan. *Hepatology Research*. 2020;50(9):1032-46.
63. Tobar M, Hashimoto E, Tani M, Ikarashi Y, Kodama K, Kogiso T, et al. Characteristics of non-alcoholic steatohepatitis among lean patients in Japan: Not uncommon and not always benign. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1404-10.
64. Adams LA, Marsh JA, Ayonrinde OT, Olynyk JK, Ang WQ, Beilin LJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms increase the risk of fatty liver in females independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(9):1520-7.
65. Musso G, Cassader M, Bo S, De Michieli F, Gambino R. Sterol Regulatory Element-Binding Factor 2 (SREBF-2) Predicts 7-Year NAFLD Incidence and Severity of Liver Disease and Lipoprotein and Glucose Dysmetabolism. *Diabetes*. 2013;62(4):1109-20.
66. Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, et al. Characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Effect of genetic and environmental factors. *Hepatology Research*. 2016;46(10):1011-8.
67. Rosmorduc O, Fartoux L. HCC and NASH: how strong is the clinical demonstration? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):202-8.
68. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
69. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(2):713-23.

70. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
71. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol*. 2012;2012:648915.
72. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):85-95.
73. Shi Y, Wang Q, Sun Y, Zhao X, Kong Y, Ou X, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):378-87.
74. Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A, et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2017;112(1).
75. Bettermann K, Hohensee T, Haybaeck J. Steatosis and steatohepatitis: complex disorders. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9924-44.
76. Czaja MJ, Xu J, Alt E. Prevention of carbon tetrachloride-induced rat liver injury by soluble tumor necrosis factor receptor. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1849-54.
77. Cruz ACD, Bugianesi E, George J, Day CP, Liaquat HB, Charatcharoenwitthaya P, et al. 379 Characteristics and Long-Term Prognosis of Lean Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014;146.
78. Chrysavgis L, Ztriva E, Protopapas A, Tziomalos K, Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(42):6514-28.
79. Enjoji M, Machida K, Kohjima M, Kato M, Kotoh K, Matsunaga K, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. 2010;9(1):29.
80. EASL. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
81. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.

82. Sung KC, Kim BS, Cho YK, Park DI, Woo S, Kim S, et al. Predicting incident fatty liver using simple cardio-metabolic risk factors at baseline. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:84.
83. Lee K. Metabolic syndrome predicts the incidence of hepatic steatosis in Koreans. *Obes Res Clin Pract.* 2010;4(3):e163-246.
84. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology.* 2010;51(6):1979-87.
85. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2169-75.
86. Kim JY, Lee C, Oh M, Im JA, Lee JW, Chu SH, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance in Korean adults: A cross-sectional study. *Clin Chim Acta.* 2016;458:12-7.
87. Bernhardt P, Kratzer W, Schmidberger J, Graeter T, Gruener B. Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):101.
88. Jung CH, Rhee EJ, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee WY. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(1):165-76.
89. Jiang Y, Zeng J, Chen B. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1508-14.
90. Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2009;39(3):213-22.
91. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):954-61.
92. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291-326.
93. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol.* 2007;13(47):6419-24.

94. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol.* 2012;18(3):237-43.