

---

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

Prävalenz von fortgeschrittener Fibrose bei Diabetes mellitus Typ 2

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Nastasia Albert  
aus Bad Soden a.T.

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 27.11.2023

---

*„Schrift ist sichtbare Sprache.“*

Erik Spiekermann

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1 Abstract .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>15</b>
2.1 Theoretische Grundlagen zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung .....	17
2.1.1 Definition der Erkrankung.....	17
2.1.2 Ursachen der Erkrankung .....	18
2.1.3 Häufigkeit der Erkrankung.....	18
2.1.4 Klinische Symptome der Erkrankung .....	18
2.1.5 Folgeschäden der Erkrankung .....	19
2.1.6 Diagnostik der Erkrankung.....	19
2.1.7 Therapieprinzipien der Erkrankung .....	20
2.2 Bedeutung und Plausibilität des untersuchten Zusammenhangs .....	21
2.3 Zielsetzung dieser Arbeit .....	21
2.3.1 Primärer Endpunkt dieser Arbeit .....	22
2.3.2 Sekundärer Endpunkt dieser Arbeit .....	23
2.4 Fragestellung dieser Arbeit.....	24
<b>3 Material und Methode .....</b>	<b>25</b>
3.1 Studiendesign.....	25
3.2 Studienablauf.....	26
3.2.1 Patientenauswahl.....	27
3.2.1.1 Einschlusskriterien .....	27
3.2.1.2 Ausschlusskriterien .....	28
3.2.1.3 Studienzentren .....	28
3.3 Durchführung der Studie.....	28
3.3.1 Körperliche Untersuchung.....	29
3.3.2 Labordiagnostik.....	29
3.3.2.1 Aminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index.....	31
3.3.2.2 Fibrosis-4-Index.....	32

---

3.3.2.3	NAFLD Fibrosis-Score.....	33
3.3.2.4	Homeostasis Model-Assessment .....	33
3.3.3	Fragebögen zur Lebensqualität .....	34
3.3.3.1	EQ-5D-5L .....	34
3.3.3.2	EQ-VAS-Score .....	35
3.3.3.3	Alcohol Use Disorders Identification Test.....	35
3.3.3.4	NASH-Check.....	35
3.3.4	Ultraschall-basierte Elastographie .....	37
3.4	Auswertung der Daten .....	39
3.4.1	Datenerfassung.....	39
3.4.2	Auswertungskategorien der Probanden .....	39
3.4.3	Statistische Analyse .....	40
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
4.1	Studienablauf.....	42
4.1.1	Akquise .....	42
4.1.2	Dokumentation .....	42
4.2	Demographische Daten .....	43
4.2.1	Körpergewicht als Risikofaktor .....	43
4.2.2	Komorbiditäten .....	44
4.3	Labordiagnostik .....	45
4.3.1	Labordaten.....	45
4.3.2	Aminotransferase-to-platelet-ratio-Index.....	47
4.3.3	Fibrosis-4-Index .....	47
4.4	Fragebögen .....	47
4.4.1	EQ-5D-5L.....	47
4.4.2	EQ-VAS-Score .....	50
4.4.3	NASH-Check.....	51
4.5	Ultraschall-basierte Elastographie .....	55
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	57

---

5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	58
5.2.1	Prävalenz .....	58
5.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	58
5.3	Diskussion des Studienablaufes .....	59
5.4	Diskussion der Methoden .....	60
5.5	Fazit.....	62
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>64</b>
<b>Anhang</b>	<b>.....</b>	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

- 2D-SWE** 2D Shear Wave  
 Elastography, Zweidimensionale  
 Scherwellen-Elastographie
- ADL** Activities of Daily Living,  
 Aktivitäten des täglichen Lebens
- ALB** Albumin
- ALT** Alanin-Aminotransferase, früher:  
 Glutamat-Pyruvat-Transaminase,  
 GPT
- AMK** Arzneimittelkommission der  
 Deutschen Apotheker
- APRI** Aspartate-Aminotransferase-to-  
 Platelet-Ratio-Index,  
 Aminotransferase/Thrombozyten-  
 Ratio-Index
- ARFI** Acoustic Radiation Force  
 Impulse Imaging
- AST** Aspartat-Aminotransferase,  
 früher: Glutamat-Oxalacetat-  
 Transaminase, GOT
- Audit** Alcohol Use Disorders  
 Identification Test
- BMI** Body-Mass-Index
- CAP** Controlled Attenuation  
 Parameter
- CGM** Continuous Glucose Monitoring,  
 kontinuierliches Glukosemonitoring
- CLDQ** Chronic Liver Disease  
 Questionnaire
- COPE-28** Coping Orientation to  
 Problems Experienced Inventory
- db/m** Dezibel pro Meter
- EQ-5D-5L** 5-Level EQ-5D Version,  
 Fragebogen zur Bestimmung der  
 Lebensqualität eines Patienten der  
 EuroQol Group
- EQ-VAS** EQ Visual Analogue Scale,  
 EQ Visual Analogue Scale, EQ  
 Visual Analogue Scale
- FIB-4** Fibrosis-4 Index
- FLI** Fatty Liver Index
- GFR** glomeruläre Filtrationsrate
- HA** Hyaluronic Acid, Hyaluronsäure
- HCC** Hepatocellular Carcinoma,  
 Hepatozelluläres Karzinom
- HDL** High Density Lipoprotein,  
 Lipoprotein von hoher Dichte
- HOMA** Homeostasis Model-  
 Assessment
- HRQoL** Health-Related Quality of Life
- IFG** Impaired Fasting Glucose,  
 abnorme Nüchtern glukose
- IQR** interquartile range
- kPa** Kilopascal
- LDL** Low Density Lipoprotein,  
 Lipoprotein von geringer Dichte
- LSM** Liver Stiffness Measurement
- m/s** Meter pro Sekunde
- mg/dl** Milligramm pro Deziliter,  
 Milligramm pro Deziliter, Milligramm  
 pro Deziliter
- ml/min/1,73 m<sup>2</sup>** Milliliter pro Minute pro  
 1,73 Quadratmeter, Milliliter pro  
 Minute pro 1,73 Quadratmeter,  
 Milliliter pro Minute pro 1,73  
 Quadratmeter
- MRE** Magnetic Resonance  
 Elastography, Magnetresonanz-  
 Elastographie
- MRT** Magnetresonanztomographie
- NASH** Non-alcoholic Steatohepatitis,  
 nichtalkoholische Steatohepatitis
- NFS** NAFLD Fibrosis-Score
- ÖV** Ösophagusvarizen
- PIIINP** Procollagen III N Terminal  
 Propeptid, N-terminal Propeptide of  
 Procollagen type III
- PLT** platelets, Thrombozytenzahl
- PROMIS-HAQ** Patient-reported  
 Outcomes Measurement Information  
 System - Health Assessment  
 Questionnaire
- QoL** Quality of Life
- SF-36-QoL** Short Form Health 36-  
 Quality of Life
- SPSS** Statistical Package for the  
 Social Sciences
- TIMP-1** Tissue Inhibitor of  
 Metalloproteinase-1,  
 Gewebsinhibitor der  
 Metallproteinase 1
- U/l** Units per liter, Einheiten pro Liter
- WMA** World Medical Association
- y-GT** y-Glutamyl-Transferase

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Epidemiologie und natürlicher Verlauf der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung .....	19
Abbildung 2	Vorgeschlagener Algorithmus zur nichtinvasiven Fibrosediagnostik bei NAFLD.....	20
Abbildung 3	Studienablauf zur ‚Prävalenz von fortgeschrittener Fibrose bei Diabetes mellitus Typ 2‘ .....	27
Abbildung 4	Konzeptionelles Modell für NASH. NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis, ADL: Activities of Daily Living, Aktivität des täglichen Lebens, BMI: Body-Mass-Index, iADL: Instrumental-ADL ....	36
Abbildung 5	Quantifizierung (Angabe in %) und Einteilung (S0–S3) einer leberhistologisch determinierten Steatose mittels transientser Elastographie .....	38
Abbildung 6	Cut-off-Werte der transienten Elastographie bei NAFLD in kPa. NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, kPa: Kilopascal .....	38
Abbildung 7	Allgemeine Darstellung eines Box-Whisker-Plots mit Extremwert, Ausreißer, größter und kleinster nicht-extremer Wert (Whiskers), 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Median; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer.....	40
Abbildung 8	Streudiagramm: Gesamtlebensqualität aller Teilnehmer auf Basis des APRI .....	49
Abbildung 9	Boxplotdarstellung der Gesamtlebensqualität innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-5D-5L-Indexes; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer .....	49
Abbildung 10	Boxplotdarstellung der Mobilität, Selbständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, körperlichen Gesundheit und psychischer Gesundheit innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-5D-5L; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer .....	50
Abbildung 11	Boxplotdarstellung des subjektiven Gesundheitsempfindens innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-VAS; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer .....	51

- Abbildung 12 Boxplotdarstellung krankheitsspezifischer Symptome der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer ..... 53
- Abbildung 13 Boxplotdarstellung von Beeinträchtigungen bei täglichen Aktivitäten der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer ..... 54
- Abbildung 14 Boxplotdarstellung der persönlichen Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer ..... 55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Studien zur Bestimmung einer Steatose hepatis mittels transien- ter Elastographie durch Bestimmung des Schweregrad einer Steatose hepatis anhand der Lebersteifigkeit (controlled attenuation parameter; CAP; in dB/m) und Bestimmung der Prävalenz einer Steatose hepatis .....	23
Tabelle 2	Studien zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit einer nachgewiesenen Fettleber und einem erhöhten BMI oder Diabetes mellitus Typ 2; dabei verwendete Methoden wie Biopsie, SF-36- QoL, PROMIS-HAQ: Patient-reported outcomes measurement information system - Health assessment questionnaire, ADL: Activities of daily living, transiente Elastographie (FibroScan), QoL: Quality of life, CLDQ: Chronic liver disease questionnaire, COPE- 28: Coping orientation to problems experienced inventory.....	24
Tabelle 3	Normwerttabelle für folgenden Laborwerte: HbA1c (%), ALT/GPT (U/l), AST/GOT(U/l), Gesamtcholesterin (mg/dl), Triglyceride (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), Hyperlipoproteinämie, GFR (ml/min), Kreatinin (mg/dl), Mikroalbuminurie. ALT/GPT: Alanin- Aminotransferase, früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AST/GOT: Aspartat-Aminotransferase, früher Glutamat-Oxalacetat- Transaminase, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.....	30
Tabelle 4	Beschreibung und Grenzwerte der Niereneinschränkung anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Stadieneinteilung von G1 ,ohne Niereneinschränkung' bis G5 ,Nierenversagen' .....	31
Tabelle 5	Klassifikation des AST/Thrombozyten-Ratio-Index zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Leberfibrose. Berechnung laut GOT [U/l] zu Referenzwert [U/l] geteilt durch die Anzahl der Thrombozyten [ $10^9/l$ ] $\times 100$ .....	32
Tabelle 6	Klassifikation des Fibrosis-4-Index zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose.....	33
Tabelle 7	Schätzung der Insulinresistenz bei Patienten anhand des HOMA- Index und Einteilung in 4 Schweregrade .....	34
Tabelle 8	Index der Leberverfettung mittels transien- ter Elastographie bei Steatosis hepatis; CAP-Messung (Angabe in dB/m) .....	37
Tabelle 9	Geschlechts- und Altersverteilung der untersuchten Teilnehmer .....	39
Tabelle 10	Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body-Mass- Index (BMI) nach WHO-Einteilung 2000. Der BMI wird aus dem Quotienten von Gewicht zu Körpergröße zum Quadrat $kg/(m)^2$ gebildet.....	43

Tabelle 11	Häufigkeit und Verteilung des Gewichts der untersuchten Teilnehmer anhand des Body-Mass-Index.....	44
Tabelle 12	Häufigkeit und Verteilung von Komorbiditäten (Retinopathie, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nephropathie, Polyneuropathie und diabetisches Fußsyndrom) der untersuchten Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2 .....	45
Tabelle 13	Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung von Laborwerten (Blutzucker-Langzeitwert, Leber-, Fettstoffwechsel- sowie Nierenfunktionsparameter) zur Bestimmung der Lebergesundheit und der Diabeteseinstellung der untersuchten Teilnehmer .....	46
Tabelle 14	Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Verteilung anhand des AST/Thrombozyten-Ratio-Indexes der untersuchten Teilnehmer.....	47
Tabelle 15	Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose und Verteilung anhand des Fibrosis-4-Index der untersuchten Teilnehmer.....	47
Tabelle 16	Selbsteinschätzung der persönlichen Lebensqualität der untersuchten Teilnehmer und Gesamtauswertung der Items mittels EQ-5D-5L-Index .....	48
Tabelle 17	EQ-VAS-Score der EuroQol Group; Einschätzung des individuellen Gesundheitsniveaus der untersuchten Teilnehmer .....	51
Tabelle 18	Häufigkeit von krankheitsspezifischen Symptomen, Beeinträchtigungen täglicher Aktivitäten, persönlicher Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände der untersuchten Teilnehmer in der Hochrisikogruppe anhand des NASH-Check-Fragebogens .....	52
Tabelle 19	Verteilung der Stadien der Leberverfettung (S0-S3; CAP-Median in dB/m) und der Leberfibrose (Energie-Median in kPa) der untersuchten Teilnehmer in der Hochrisikogruppe mittels transien- ter Elastographie; CAP: Controlled Attenuation Parameter, IQR: interquartile range .....	56
Tabelle 20	Altersverteilung der untersuchten Teilnehmer.....	70
Tabelle 21	Angaben der untersuchten Teilnehmer zur Blutzuckermessung mittels blutiger Selbstmessung oder mit einem CGM-System.....	79
Tabelle 22	Stufenschema der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 nach den nationalen Versorgungsleitlinien von 2021 .....	80
Tabelle 23	Verteilung der untersuchten Teilnehmer anhand des Stufenschemas zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 nach den nationalen Versorgungsleitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) et al. von 2021 .....	80

## **Danksagung**

An dieser Stelle spreche ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aus.

## 1 Abstract

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 gilt als metabolisch bedingte Ursache für die Entstehung einer Fettleber. Daraus entsteht das Risiko zur Entwicklung einer Steatohepatitis mit anschließender Leberfibrose und darüber hinaus eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Im Fokus dieser Studie stand die Ermittlung der Prävalenz einer nichtalkoholischen Fettleber bei Probanden mit einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 in der Primärversorgung sowie deren Auswirkung auf das Wohlbefinden der Betroffenen durch Befragung nach deren persönlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die vorliegende Studie war als prospektive Querschnittsstudie in Praxen mit Schwerpunktbehandlung für Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 geplant. Es wurden 57 Teilnehmer in die Studie aufgenommen, die älter als 18 Jahre waren und bei denen eine alkoholisch bedingte Ursache für eine Leberveränderung ausgeschlossen werden konnte. Anhand des Körperstatus und der aus der Labordiagnostik resultierenden AST/Thrombozyten-Ratio-Index (Aspartate-Aminotransferase-to-platelet-ratio-Index, APRI) und Fibrosis-4-Index (FIB-4) erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe. Die 29 Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe erhielten eine weiterführende Leberdiagnostik mittels transientser Elastographie. Als Ergebnis zeigte sich in der Hochrisikogruppe eine Prävalenz einer bestehenden Leberverfettung von 85,0 %.

Mithilfe der Fragebögen EQ-5D-5L, EQ-VAS und NASH-Check wurden die Studienteilnehmer zu ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Bezug auf ihre Lebererkrankung befragt. Einschränkungen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen zeigen sich am stärksten durch ein reduziertes Energieniveau in Form von Müdigkeit, einem gesteigerten Ruhebedürfnis und Schlafstörungen sowie durch Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Heben und Tragen von Gegenständen, Treppensteigen und langen, flotten Spaziergängen. Zusätzlich empfinden sie ihre Erkrankung und die damit verbundene empfohlene Ernährungsweise als psychische Belastung.

Aufgrund der hohen Prävalenz einer metabolisch bedingten Fettleber bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und der Erkenntnisse über die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist es wichtig, die bekannten Risikofaktoren durch Änderung der

Lebensgewohnheiten positiv durch eine ganzheitliche Betreuung der Patienten, einschließlich der Erkennung und Behandlung der Fibrose, zu beeinflussen. Dies ist wichtig, um die Gesundheit und das Wohlbefinden der betroffenen Patienten zu verbessern.

## 2 Einleitung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) ist eine Lebererkrankung, bei der es zu Einlagerung von Fett in den Leberzellen kommt. Im Verlauf kann sich die NAFLD zu einer Steatohepatitis (entzündlichen Lebererkrankung) entwickeln, die wiederum zu Leberfibrose, Leberzirrhose und schlussendlich Leberkrebs führen kann.

Zu den metabolischen Ursachen für die Erkrankung werden eine Adipositas, ein gestörter Fettstoffwechsel, ein erhöhter Blutzuckerspiegel oder ein Bluthochdruck gezählt.

Die Symptome der Erkrankung sind oft unspezifisch. Am häufigsten werden Symptome wie Müdigkeit und Beschwerden im rechten Oberbauch angegeben. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung jedoch asymptomatisch. Dies kann zu den oben aufgeführten, schwerwiegenden Folgeschäden führen, insbesondere bei Vorliegen von Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom.

Die Diagnose der NAFLD umfasst die klinische Symptomatik, Laboruntersuchungen und Bildgebungstechniken wie Ultraschall. Andere mögliche Ursachen der Lebersteatose wie zum Beispiel der Konsum von Alkohol und begleitende Lebererkrankungen sollten ebenfalls ausgeschlossen werden.

Die Therapie der NAFLD besteht hauptsächlich aus Lebensstiländerungen wie Gewichtsabnahme, gesunder Ernährung und regelmäßiger körperlicher Aktivität. Es gibt derzeit keine spezifische medikamentöse Behandlung für die NAFLD, dies wird nur bei Patienten mit einer Steatohepatitis (NASH) erwogen.

Es ist eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit nichtalkoholischer Steatohepatitis zu beobachten, insbesondere bei Bestehen von kardiovaskulären Erkrankungen, welche durch die genannten Risikofaktoren des metabolischen Syndroms begünstigt werden. Da die Symptome oft unbemerkt bleiben, sind Maßnahmen zur Prävention und Früherkennung besonders wichtig. Es besteht ein Bedarf an nichtinvasiven Testverfahren zur Bewertung der Leberfibrose und zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit NAFLD und Diabetes mellitus Typ 2.

In dieser Dissertation wird die Prävalenz der nichtalkoholischen Fettleber bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mögliche Auswirkungen auf deren gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert.

Die Prävalenz wurde bereits in früheren Studien mit verschiedenen diagnostischen Methoden wie Labortests, Ultraschalluntersuchungen, Magnetresonanztomographien und invasiver Leberbiopsie untersucht. In den letzten Jahren hat sich zudem die nichtinvasive Methode der transienten Elastographie, anhand der Bestimmung der Lebersteifigkeit, etabliert. Die Prävalenz der NAFLD liegt bei Hochrisikogruppen wie Diabetikern und Personen mit Adipositas bei bis zu 70%. Dies kann je nach Untersuchungsmethode variieren.

Die Befragung der Lebensqualität bei Patienten mit NAFLD ergab in früheren Studien eine negative Korrelation zwischen Fettleber und allgemeiner, körperlicher und psychischer Gesundheit. Diese Dissertation untersucht speziell die Lebensqualität bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

In dieser Arbeit wurden nichtinvasive Verfahren wie eine Labordiagnostik, Fragebögen und eine Ultraschall-basierte Elastographie (FibroScan) zur Bestimmung einer NAFLD verwendet. Durch den Vergleich von objektiven (Labordiagnostik, FibroScan) und subjektiven Methoden (Fragebögen) wird eine mögliche Diskrepanz zwischen tatsächlichem und wahrgenommenem Ausmaß einer Lebererkrankung besser verstanden.

Diese Arbeit wurde als multizentrische Kohortenstudie im prospektiven Querschnittsdesign zur Prävalenz der NAFLD durchgeführt. Diesbezüglich wurden Studienzentren mit Schwerpunktbehandlung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausgewählt. Es wurden volljährige Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer unterzeichneten Einverständniserklärung in diese Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientengruppen mit Kriterien wie zum Beispiel schwangere Frauen, Minderjährige, Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und Patienten mit hohem Alkoholkonsum.

Die Probanden wurden über den genauen Ablauf der Studie informiert. Nach der Einwilligung wurden verschiedene diagnostische Methoden wie körperliche Untersuchungen, Labordiagnostik und Fragebögen zur Lebensqualität durchgeführt.

Die Labordiagnostik umfasste verschiedene Parameter wie Blutzucker, Leber-, Fettstoffwechsel- und Nierenfunktionsparameter. Anhand dieser Parameter und Ermittlung des APRI-Index, des FIB-4-Index und des NAFLD Fibrosis-Scores wurden die Teilnehmer in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe für eine NAFLD eingeteilt.

Zusätzlich wurden den Teilnehmern die Fragebögen EQ-5D-5L, EQ-VAS-Score und NASH-Check zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehändigt, um den Zusammenhang mit der Fettlebererkrankung zu bewerten.

Der strukturelle Aufbau dieser Arbeit beginnt mit der Einleitung, die den Hintergrund, die Relevanz des Themas und die Zielsetzung der Arbeit erläutert. Im Anschluss folgen theoretische Grundlagen wie die Definition, Ursachen, Symptome, Diagnostik und Therapieprinzipien der NAFLD, die als Grundlage für die weitere Diskussion dienen. Kapitel 3 beschreibt die in dieser Studie angewandten Methoden, einschließlich des Studiendesigns, der Auswahl der Teilnehmer, des Ablaufs der Datenerfassung und der statistischen Analysemethoden. In Kapitel 4 folgen die hierdurch ermittelten Ergebnisse mit anschließender Diskussion in Kapitel 5. Das Fazit enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse, sowie einen Ausblick auf weitere Forschungsansätze. Das Literaturverzeichnis und der Anhang schließen die Arbeit ab.

## **2.1 Theoretische Grundlagen zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung**

### **2.1.1 Definition der Erkrankung**

Unter dem Begriff „nichtalkoholische Fettlebererkrankung“ ist eine Veränderung des Leberparenchyms zu verstehen, welche durch eine vermehrte „Einlagerung von Fett in die Hepatozyten“ [1] gekennzeichnet ist. Histologisch entsprechen diese Parenchymveränderungen einer alkoholbedingten Leberschädigung, allerdings ohne Bestehen eines Alkoholabusus [2].

Der Terminus *nichtalkoholische Fettlebererkrankung* umfasst auch den weiteren Krankheitsverlauf; das Krankheitsbild kann sich zu einer Steatohepatitis (Non-alcoholic Steatohepatitis; NASH), also zu einer zusätzlichen Entzündung des Lebergewebes entwickeln. Damit einhergehend erfolgt die bindegewebige Zellvermehrung des Lebergewebes zu einer Leberfibrose. Als weitere Folge kann eine

narbige Umwandlung des Lebergewebes, also eine Leberzirrhose, oder auch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen [1].

### **2.1.2 Ursachen der Erkrankung**

Eine Einteilung der Steatosis hepatis, der sogenannten Fettleber, kann nach deren Ursachen erfolgen. So wird eine metabolisch bedingte Steatose von einer alkoholbedingten und einer sekundären Steatose unterschieden [1].

Zu den Risikofaktoren einer metabolisch bedingten Steatose zählen eine Adipositas, ein erhöhter Fettstoffwechsel, ein erhöhter Blutzuckerspiegel oder Diabetes mellitus Typ 2 und ein erhöhter Blutdruck [1].

### **2.1.3 Häufigkeit der Erkrankung**

Zur Schätzung der Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung wurden bisher unterschiedliche Untersuchungstechniken wie die Sonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT/MR-Tomographie) und die Histologie von Leberbiopsien verwendet. So ergab sich in einer amerikanischen Metaanalyse für die sonographische Untersuchung eine Prävalenz zwischen 17 und 46 % [3]. Bei einer magnetresonanztomographischen Bildgebung der Leber kamen die Autoren auf eine Prävalenz von 31 %. Die histologische Untersuchung der NAFLD als Goldstandard ist für diagnostische Zwecke der Allgemeinbevölkerung aufgrund der hohen Kosten und Invasivität nicht vorgesehen [3].

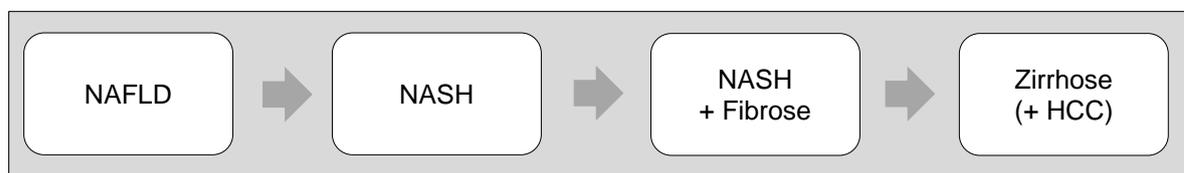
Eine Lebersteatose lässt sich bei Patienten mit einer metabolischen Vorbelastung häufiger beobachten als in der Durchschnittsbevölkerung. In mehreren Studien wurde in Ultraschall-basierten Untersuchungen eine Leberverfettung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in 69,5–76 % der Fälle festgestellt [4–6].

### **2.1.4 Klinische Symptome der Erkrankung**

Müdigkeit und Beschwerden im rechten Oberbauch sind die am häufigsten genannten Symptome bei Patienten mit einer nachgewiesenen Leberverfettung. Bei der klinischen Untersuchung fallen darüber hinaus eine Hepatomegalie, Hypertonie und Übergewicht auf. Viele Patienten zeigen jedoch einen asymptomatischen Verlauf [7].

### 2.1.5 Folgeschäden der Erkrankung

Die Faktoren Diabetes mellitus Typ 2 und das metabolische Syndrom, insbesondere die Adipositas, erhöhen das Risiko zur Entwicklung weiterer Folgeschäden. Beide Faktoren begünstigen die Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettleber, die in 5–20 % der Fälle mit der Folge einer nichtalkoholischen Steatohepatitis einhergeht. Aufgrund des andauernden Entzündungsgeschehens im Leberparenchym kann sich in der Folge in etwa 10–20 % der Fälle eine Leberfibrose und auf deren Boden bei bis zu 5 % der Fälle eine Leberzirrhose entwickeln. Bei nur einem geringen Anteil der Betroffenen („etwa 2 %“) entsteht im Stadium der Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom [8].



**Abbildung 1** Epidemiologie und natürlicher Verlauf der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung  
Quelle: [9]

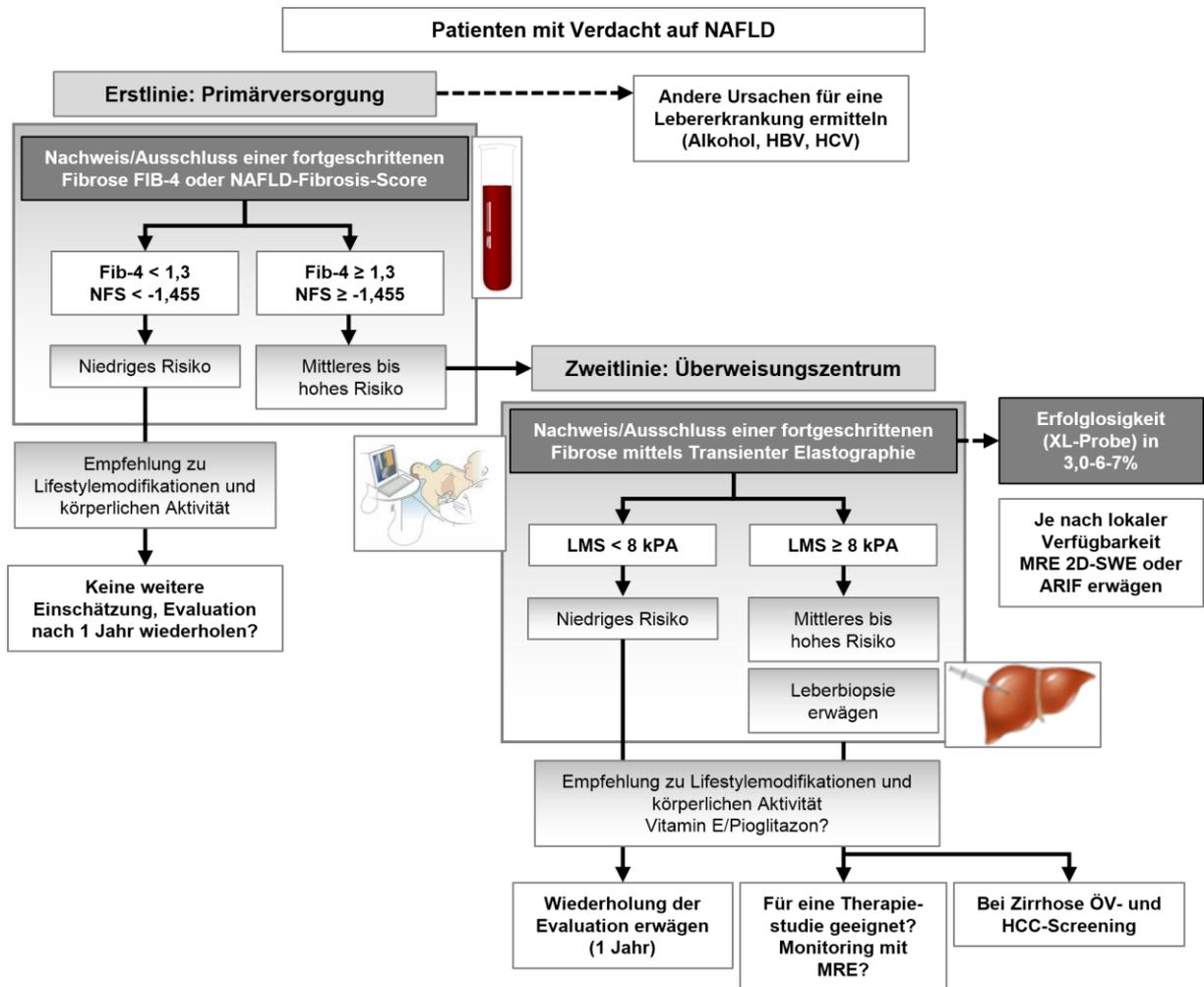
### 2.1.6 Diagnostik der Erkrankung

In den aktuellen Leitlinien zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung werden die nachfolgend beschriebenen diagnostischen Schritte in Hochrisikogruppen wie Diabetikern und Adipösen, in denen die NAFLD eine Prävalenz von bis zu 70 % erreicht [1], empfohlen. Dies begründet sich durch die seit Jahrzehnten steigenden Inzidenzzahlen der Entwicklung einer Steatohepatitis auf der Grundlage einer Steatose hepatis und durch eine höhere Prävalenz der Steatose hepatis in den Hochrisikogruppen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Zum Nachweis einer nichtalkoholisch bedingten Lebersteatose werden die klinische Symptomatik erfragt, der Bauchumfang gemessen und etwaige Laborparameter wie Transaminasen, Cholesterinwerte und der HbA1c bestimmt. Zusätzlich kann eine transabdominale Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Dabei liegt die Prävalenz bei einer durch Ultraschall detektierten Steatose zwischen 17 und 46 % [3].

Andere Ursachen, die zu einer Lebersteatose führen können, wie zum Beispiel der Konsum von Alkohol, sekundäre Ursachen und begleitende Lebererkrankungen, sollten ebenfalls untersucht und ausgeschlossen werden.

Bei einer auffälligen transienten Elastographie der Leber kann zudem eine Leberbiopsie zur weiteren Abklärung einer Lebererkrankung indiziert sein.



**Abbildung 2** Vorgeschlagener Algorithmus zur nichtinvasiven Fibrosediagnostik bei NAFLD. FIB-4: Fibrosis-4-Index, NFS: NAFLD Fibrosis-Score, LSM: Liver Stiffness Measurement, MRE: MR Elastography, 2D-SWE: 2D Shear Wave Elastography, ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging, ÖV: Ösophagusvarizen, HCC: hepatozelluläres Karzinom  
Quelle: [10]

### 2.1.7 Therapieprinzipien der Erkrankung

Zur Verhinderung der Progression einer NAFLD zu einer Steatohepatitis können konservative Maßnahmen in Form einer Lebensstiländerung, wie eine Gewichtsreduktion von 0,5–1,0 kg pro Woche bis hin zum Normgewicht, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivitäten einen positiven Einfluss haben [1]. Aktuell werden jedoch keine medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der NAFLD empfohlen. Dies ist nur bei Patienten mit einer Steatohepatitis vorgesehen, bei der es zu einer erhöhten leberbedingten Mortalität und Morbidität kommen kann [1].

## **2.2 Bedeutung und Plausibilität des untersuchten Zusammenhangs**

Da es bislang keine medikamentöse Therapie zur Behandlung der nichtalkoholischen Fettleber gibt und die Symptome sehr lange unbemerkt bleiben, sind Maßnahmen zur primären und sekundären Prävention besonders bedeutend.

Bei einer nichtalkoholischen Fettleber besteht kein direkter Zusammenhang mit einer Übersterblichkeit der betroffenen Patienten als Folge der Erkrankung. Es lässt sich jedoch eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer nichtalkoholischen Steatohepatitis beobachten. Dabei stehen hauptsächlich kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesursachen im Vordergrund [11].

Diese kardiovaskulären Todesursachen werden durch die genannten Risikofaktoren des metabolischen Syndroms begünstigt (siehe Abschnitt 2.1.2), an welchem in Deutschland circa jeder fünfte Erwachsene leidet [12].

Zur frühzeitigen Erkennung und Vermeidung von Leberschäden und der Entwicklung einer Steatohepatitis aus einer nichtalkoholischen Fettleber, zur Senkung des kardiovaskulären Risikos sowie zur Verbesserung der persönlichen Lebensqualität ist es ratsam, die bekannten Risikofaktoren durch Änderung der Lebensgewohnheiten positiv zu beeinflussen (vergleiche Abschnitt 2.1.7). Dies senkt das Risiko der Entwicklung einer NAFLD als Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus Typ 2 und damit der erhöhten Morbidität und Mortalität [1].

## **2.3 Zielsetzung dieser Arbeit**

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit behandelt die Prävalenz einer fortgeschrittenen Leberfibrose bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand von validierten nichtinvasiven Testverfahren und einer Ultraschall-basierten transienten Elastographie.

Ergänzend hierzu wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich des Verständnisses für den Diabetes mellitus Typ 2, dessen Folgeerkrankungen und die persönliche Einschätzung der eigenen Lebensqualität durch eine Fettlebererkrankung als sekundärer Endpunkt erfasst und untersucht.

### **2.3.1 Primärer Endpunkt dieser Arbeit**

Schon seit längerem wird die Erkrankung der nichtalkoholischen Fettleber mit einem vorbestehenden metabolischen Syndrom beziehungsweise Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor in Verbindung gebracht [13, 14]. In zahlreichen klinischen und statistischen Untersuchungen wurde bereits die Prävalenz einer nichtalkoholischen Fettleber bei Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden wie dem laborchemischen Screening, der Ultraschalluntersuchung [4, 5], der Magnetresonanztomographie [15] oder mittels invasiver Leberbiopsie [16–18] evaluiert.

Zur Bestimmung einer Steatose hepatis wurde in den vergangenen Jahren zunehmend das nichtinvasive Verfahren der transienten Elastographie verwendet. Der Schweregrad einer Steatose hepatis wird anhand der Lebersteifigkeit (controlled attenuation parameter; CAP; in dB/m) gemessen. Dabei wird die Prävalenz in der Hochrisikogruppe von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 geschätzt. Dieses Verfahren wurde in den in Tabelle 1 aufgeführten Studien untersucht.

**Tabelle 1** Studien zur Bestimmung einer Steatose hepatis mittels transienter Elastographie durch Bestimmung des Schweregrad einer Steatose hepatis anhand der Lebersteifigkeit (controlled attenuation parameter; CAP; in dB/m) und Bestimmung der Prävalenz einer Steatose hepatis  
Quelle: Eigene Darstellung

Autor, Veröffentlichung	Studienort	Studiendesign	n	CAP (dB/m)	Prävalenz
Kwok et al. 2016 [17]	Prince of Wales Hospital, Hong Kong	prospektive Kohortenstudie	1799	> 222	72,8 %
Chon et al. 2016 [19]	Severance Hospital Yonsei University Seoul, Korea	prospektive Querschnittsstudie	340	> 265	57,6 %
Lai et al. 2019 [18]	Universität von Malaya, Malaysia	prospektive Querschnittsstudie	557	> 263	72,4 %
Tuong et al. 2020 [20]	Polyclinic of Ho Chi Minh, Vietnam	prospektive Querschnittsstudie	307	> 233	73,3 %
Chen et al. 2020 [21]	Primary Care Clinic, Singapore	prospektive Querschnittsstudie	436	> 248	78,7 %

### 2.3.2 Sekundärer Endpunkt dieser Arbeit

Über die Lebensqualität bei Patienten mit nichtalkoholischer Leberverfettung wurde bereits in mehreren Arbeiten berichtet [22, 24]. Dort wurden Patienten mit histologisch nachgewiesener Fettleber mittels Short Form Health 36 – Quality of Life (SF-36-QoL) befragt. Dabei handelt es sich um einen Gesundheitsfragebogen mit acht in Skalen bewerteten Domänen zur subjektiven Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [23]. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der allgemeinen, körperlichen und psychischen Gesundheit der Patienten [22]. Darauf aufbauend ergab sich weiterhin eine negative Korrelation bezüglich der Energie/Müdigkeit, Gedächtnisleistung/Konzentrationsfähigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Fettleber [24].

Die Querschnittsstudie von Samala et al. (2020) setzte als eine der ersten Studien die Lebensqualität, gemessen mittels SF-36-QoL, mit dem Nachweis einer Fettleber per transienter Elastographie in Bezug [25]. In dieser Arbeit wurde im Speziellen auf die Lebensqualität bei Patienten mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) oder einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 eingegangen. Es zeigte sich eine negative Korrelation bezüglich einer durch transiente Elastographie diagnostizierten Fettleber und der körperlichen und psychischen Gesundheit und Energie/Müdigkeit.

Spezifisch bei Patienten mit einer nachgewiesenen Fettleber und einem erhöhten BMI oder Diabetes mellitus Typ 2 (48 % der Teilnehmer; [25]) zeigte sich eine negative Korrelation ihrer Lebensqualität mit der körperlichen Gesundheit.

**Tabelle 2** Studien zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit einer nachgewiesenen Fettleber und einem erhöhten BMI oder Diabetes mellitus Typ 2; dabei verwendete Methoden wie Biopsie, SF-36-QoL, PROMIS-HAQ: Patient-reported outcomes measurement information system - Health assessment questionnaire, ADL: Activities of daily living, transiente Elastographie (FibroScan), QoL: Quality of life, CLDQ: Chronic liver disease questionnaire, COPE-28: Coping orientation to problems experienced inventory  
Quelle: Eigene Darstellung

Autor, Veröffentlichung	Studienort	n	Methoden
David et al. 2009 [22]	University of California, CA, USA	731	Biopsie SF-36-QoL
Newton 2010 [24]	Freeman Hospital, Newcastle, UK	250	Biopsie QoL-Fragebogen PROMIS-HAQ (ADL)
Samala et al. 2020 [25]	Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA	341	FibroScan SF-36-QoL
Funuyet-Salas et al. 2021 [26]	Universidad de Sevilla, Spanien	307	Biopsie QoL (SF-12, CLDQ-NAFLD) COPE-28

## 2.4 Fragestellung dieser Arbeit

Zu folgenden Fragen wird im Rahmen dieser Arbeit Stellung genommen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der fortgeschrittenen Leberfibrose bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2?
2. Welche persönlichen Lebenshintergründe beeinflussen diese Entwicklung?

### 3 Material und Methode

Die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Bestimmung einer Leberfibrose basiert auf folgenden Säulen:

- Labordiagnostik
- Fragebögen
- Ultraschall-basierte Elastographie (FibroScan)

Die Vorteile dieser Säulen liegen in dem nichtinvasiven Vorgehen, was eine positive Auswirkung auf die Compliance der Patienten hat. Zudem entsteht nur ein geringer Kostenaufwand, da die Informationen der Labordiagnostik aus den regelmäßigen Routineuntersuchungen entnommen werden können. Ein weiterer Vorteil ist der geringe Zeitaufwand für die Fragebögen und die Ultraschall-basierte Elastographie.

Zudem werden objektive Methoden (Labordiagnostik, FibroScan) den subjektiven (Fragebögen) gegenübergestellt und eine mögliche Diskrepanz zwischen tatsächlichem und gefühltem (Patient) Ausmaß einer Lebererkrankung besser verdeutlicht.

Weitere Details der verwendeten Methoden werden in Abschnitt 3.3 beschrieben.

#### 3.1 Studiendesign

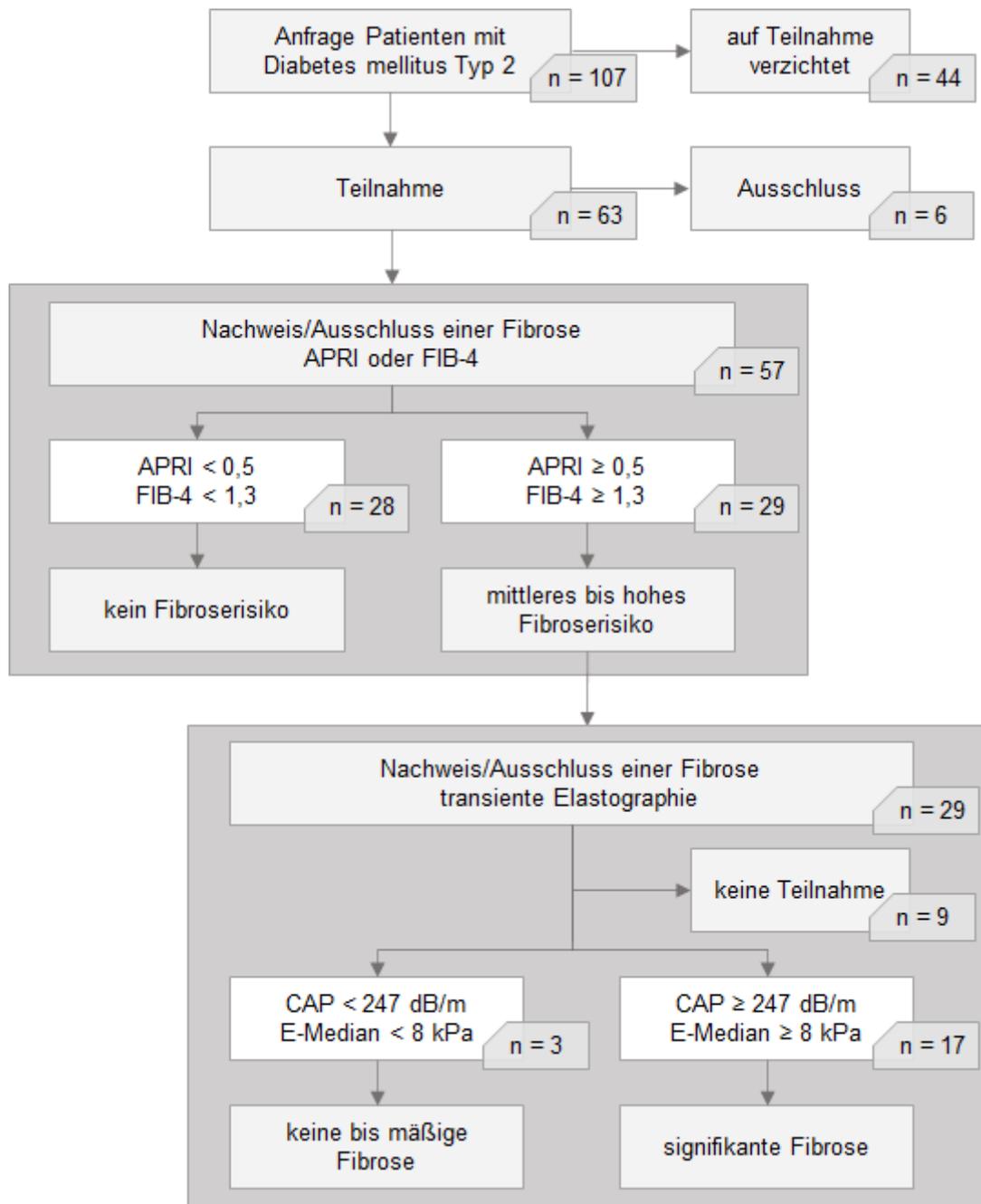
Bei der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studie handelt es sich um eine multizentrische Kohortenstudie. Als Studiendesign wurde ein prospektives Verfahren mit einer Querschnittsanalyse zur Prävalenz der fortgeschrittenen Leberfibrose gewählt.

Die in dieser Studie verwendeten Verfahren wurden gemäß der Richtlinien für die medizinische Forschung am Menschen des lokalen Ethikkomitees der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz sowie der Deklaration von Helsinki und deren späteren Änderungen durchgeführt. Die Durchführung der Studie wurde unter der Antragsnummer 2018-13202-Epidemiologie durch das Ethikkomitee bewilligt. Diese Deklaration wurde auf der Generalversammlung des Weltärztebundes (World Medical Association, WMA) von 1964 verabschiedet [20].

### **3.2 Studienablauf**

Für jeden in diese Studie eingeschlossenen Probanden erfolgte die Auswertung der in der Patientenakte vorhandenen laborchemischen Parametern anhand von nichtinvasiven Verfahren wie dem APRI und FIB-4 und die dementsprechende Aufteilung in eine Niedrig- beziehungsweise Hochrisikogruppe für eine bestehende Leberfibrose. Zusätzlich erfolgte die Beurteilung der ausgehändigten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nach der Einteilung in die beiden Risikogruppen wurde zur genaueren Bestimmung der Lebersteifigkeit bei den Probanden der Hochrisikogruppe eine Ultraschall-basierte Elastographie durchgeführt. Es erfolgte die Auswertung der Elastographie und des gleichzeitig ausgehändigten Fragebogens NASH-Check zur Einschätzung krankheitsspezifischer Symptome einer Leberfibrose.



**Abbildung 3** Studienablauf zur ‚Prävalenz von fortgeschrittener Fibrose bei Diabetes mellitus Typ 2‘  
 APRI: Aspartate-Aminotransferase-to-platelet-ratio-Index, FIB-4: Fibrosis-4 Index,  
 transiente Elastographie, CAP: Controlled Attenuation Parameter.  
 Quelle: Eigene Darstellung

### 3.2.1 Patientenauswahl

#### 3.2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien waren zu berücksichtigen:

- Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2
- Probanden im Alter von 18 Jahren oder älter

- Unterschriebene Einverständniserklärung

### **3.2.1.2 Ausschlusskriterien**

Es wurde von der Studienleitung darauf geachtet, dass Probanden mit bestimmten Kriterien von der Teilnahme der Studie ausgeschlossen werden.

Diese Ausschlusskriterien sind:

- Probandinnen mit einer bestehenden Schwangerschaft
- Probanden im Alter unter 18 Jahren
- Probanden mit bestehenden psychiatrischen Erkrankungen
- Probanden unter aktueller zytostatischer Therapie
- Probanden mit einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als 12 g bei Frauen beziehungsweise 24 g bei Männern
- Probanden, die eine Teilnahme an der Studie ablehnen

### **3.2.1.3 Studienzentren**

Bei der Auswahl der Durchführungsorte wurden Praxen in der näheren Umgebung von Mainz mit Schwerpunktbehandlung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgesucht und zudem auf die örtlichen Gegebenheiten geachtet, um eventuell eine direkte Elastographie in den jeweiligen Praxen zu ermöglichen. Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden diejenigen Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 angesprochen, die die Einschlusskriterien erfüllten und die jeweiligen Schwerpunktpraxen zur regelmäßigen Quartalsuntersuchung aufsuchten.

## **3.3 Durchführung der Studie**

Zur Rekrutierung von Probanden wurde ein Teilnehmerinformationsblatt ausgearbeitet, welches die inhaltlichen Informationen und den genauen Ablauf der Studie beinhaltet. Zur Aufklärung und bei aufkommenden Fragen wurden der Praxisinhaber der jeweiligen Praxen und dessen Fachpersonal ebenfalls über den genauen Inhalt und Ablauf aufgeklärt und eingewiesen. Dem Teilnehmerinformationsblatt beiliegend wurde eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, die unterschrieben bei dem jeweiligen Fachpersonal abgegeben werden konnte. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Teilnehmer pseudonymisiert erfasst, und innerhalb von 21 Tagen nach Einwilligung

zur Teilnahme an der Studie wurden die in den nachfolgenden Abschnitten beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

### **3.3.1 Körperliche Untersuchung**

Zum Studienbeginn wurden die körperlichen Parameter der Probanden, die im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung erhoben worden waren, wie das Alter, die Körpergröße und das Gewicht, aus der Patientenakte entnommen und dokumentiert. Ebenso wurden Vitalfunktionen wie der Puls und der Blutdruck erfasst.

### **3.3.2 Labordiagnostik**

Die laborchemische Diagnostik erfolgte im Rahmen der ambulanten medizinischen Routineversorgung durch den jeweils behandelnden Arzt. Zu den verwendeten Laborparametern zählen:

- Blutzucker-Langzeitwert (Blutzucker nüchtern, HbA1c)
- Basislabor mit den Leber- und Fettstoffwechselfparametern (AST, ALT,  $\gamma$ -GT, Thrombozytenzahl, Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin)
- Nierenfunktionsparameter (glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin, Mikroalbumin)

**Tabelle 3** Normwerttabelle für folgenden Laborwerte: HbA1c (%), ALT/GPT (U/l), AST/GOT(U/l), Gesamtcholesterin (mg/dl), Triglyceride (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), Hyperlipoproteinämie, GFR (ml/min), Kreatinin (mg/dl), Mikroalbuminurie. ALT/GPT: Alanin-Aminotransferase, früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AST/GOT: Aspartat-Aminotransferase, früher Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate. Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Normwerte</b>
HbA1c (%)	< 5,6
ALT/GPT (U/l)	0-35
AST/GOT(U/l)	0-35
Gesamtcholesterin (mg/dl)	< 200
Triglyceride (mg/dl)	< 150
LDL (mg/dl)	< 100
HDL (mg/dl)	> 40
Hyperlipoproteinämie	ja / nein
GFR (ml/min)	90-120
Kreatinin (mg/dl)	< 1,2
Mikroalbuminurie	ja / nein

Bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 liegt der Normwert des HbA1c bei < 5,6 %. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft empfiehlt bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Allgemeinen eine HbA1c-Einstellung zwischen 6,5 und 7,5 % [27].

Die Laborwerte ALT und AST sind wichtige Parameter, um die Lebergesundheit zu beurteilen. Dabei liegen die Normwerte für ALT und AST bei 35 U/l für Frauen beziehungsweise bei 50 U/l für Männer [28].

Die Normwerte der laborchemischen Fettstoffwechselfparameter sind für Gesamtcholesterin < 200 mg/dl, Triglyceride < 150 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, HDL > 40 mg/dl und eine mögliche Hyperlipoproteinämie vorgegeben [28].

Zu den Nierenfunktionsparametern zählen vor allem die glomeruläre Filtrationsrate, das Kreatinin mit einem Normwert von < 1,2 mg/dl und das Vorhandensein einer möglichen Mikroalbuminurie. Wie in der Tabelle 4 aufgezählt, teilt die US-amerikanische National Kidney Foundation [29] die Nierenfunktion anhand der glomeruläre Filtrationsrate in sechs Stadien ein.

**Tabelle 4** Beschreibung und Grenzwerte der Niereneinschränkung anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Stadieneinteilung von G1 ‚ohne Niereneinschränkung‘ bis G5 ‚Nierenversagen‘  
Quelle: [29]

Score	Niereneinschränkung	GFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
G1	normal bis gering erhöht	≥ 90
G2	leicht erhöht	60-89
G3a	leicht erhöht bis mäßig	45-59
G3b	mäßig bis stark	30-44
G4	stark gemindert	15-29
G5	Nierenversagen	< 15

Auf Basis der genannten Parameter und der in den nachfolgenden Abschnitten 3.3.2.1 und 3.3.2.2 beschriebenen validierten nichtinvasiven Testverfahren APRI und FIB-4 erfolgte daraufhin die Einteilung der Studienteilnehmer in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe für eine Leberfibrose. War einer der beiden genannten Indizes über den für ihn festgelegten Grenzwert erhöht, wurde der Teilnehmer der Hochrisikogruppe zugeordnet.

### 3.3.2.1 Aminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index

Der APRI ist ein nichtinvasives Verfahren zur Feststellung einer Leberfibrose auf Basis des AST-Wertes und der Thrombozytenzahl. Er zählt zu den kombinierten Serum-Fibrose-Scores [30].

Der APRI wird anhand folgender Formel berechnet: Verhältnis von gemessenem AST in units per liter [U/l] zu Referenzwert [U/l] geteilt durch die Thrombozytenzahl (PLT) [ $10^9/l$ ]  $\times 100$  [31].

$$APRI = \frac{AST (U/l) * 100}{PLT (* 10^9/l)}$$

Bei einem Index kleiner als 0,5 ist eine fortgeschrittene Fibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Ab einem Index von 1,5 ist die Wahrscheinlichkeit hingegen deutlich erhöht [30]. In Tabelle 5 wird die Einteilung des Indexes genauer dargestellt.

**Tabelle 5** Klassifikation des AST/Thrombozyten-Ratio-Index zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Leberfibrose. Berechnung laut GOT [U/l] zu Referenzwert [U/l] geteilt durch die Anzahl der Thrombozyten [ $10^9/l$ ]  $\times 100$   
Quelle: [30]

Fortgeschrittene Leberfibrose	Index
ausgeschlossen	< 0,5
erhöhte Wahrscheinlichkeit	0,5–1,5
hohe Wahrscheinlichkeit	> 1,5

Für die Erkennung einer Leberzirrhose auf Basis des APRI liegt die Sensitivität bei 38–57 % bei einer Spezifität von 87 bis 93 % [32].

### 3.3.2.2 Fibrosis-4-Index

Der FIB-4 ist ein nichtinvasiver Marker zur Erkennung einer möglichen Leberfibrose und der Einschätzung eines Bedarfs zur Leberbiopsie. Er wird aus vier Werten wie folgt berechnet und interpretiert: Verhältnis von Alter in Jahren zur Aspartat-Aminotransferase (U/l) geteilt durch das Verhältnis von Thrombozytenzahl zur Wurzel aus Alanin-Aminotransferase (U/l) [33].

$$\frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/l)}}{\text{PLT} (\times 10^9/l) \times \sqrt{(\text{ALT (U/l)})}}$$

Bei einem FIB-4 unter 1,3 ist von einem negativen prädiktiven Wert im Mittel von 90 % für eine fortgeschrittene Fibrose (d. h. minimale Narbenbildung) auszugehen, basierend auf dem individuellen Alters des Patienten [34].

Wie in der Tabelle 6 aufgelistet, besteht ein moderates bis hohes Risiko einer fortgeschrittenen Fibrose bei FIB-4-Werten zwischen 1,3 und 3,25 [35]. Erreicht der FIB-4 Werte über 3,25, ergibt sich daraus ein positiver prädiktiver Wert von 93 % für eine fortgeschrittene Fibrose [34].

**Tabelle 6** Klassifikation des Fibrosis-4-Index zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose  
Quelle: [33, 35]

Leberfibrose	Index
ausgeschlossen	< 1,3
erhöhte Wahrscheinlichkeit	1,3–3,25
hohe Wahrscheinlichkeit	> 3,25

### 3.3.2.3 NAFLD Fibrosis-Score

Der NAFLD Fibrosis-Score (NFS) ist ein nichtinvasiver Marker zur Erkennung einer möglichen Leberfibrose. Dabei werden das Alter, der BMI, eine Hyperglykämie, eine abnorme Nüchtern glukose (IFG), das AST/ALT-Verhältnis, die Thrombozytenzahl und das Albumin (ALB) als Prädiktoren verwendet [36].

$$\begin{aligned}
 & -1.675 + 0.037 \times \text{Alter (Jahre)} + 0.094 \times \frac{\text{kg}}{(\text{m})^2} + 1.13 \times \frac{\text{IFG}}{\text{Diabetes}} (\text{ja} = 1, \text{nein} = 0) \\
 & + 0.99 \times \frac{\text{AST}}{\text{ALT}} - 0.013 \times \text{PLT} \left( \times \frac{10^9}{\text{l}} \right) - 0.66 \times \text{ALB} \left( \frac{\text{g}}{\text{dl}} \right)
 \end{aligned}$$

Ein Score von < -1,455 schließt eine Leberfibrose mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Bei einem Score von > 0.676 liegt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Leberfibrose vor.

### 3.3.2.4 Homeostasis Model-Assessment

Je mehr Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen und je höher der Grad der Insulinresistenz ist, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung einer NAFLD und deren Fortschreiten (Fibrose, Zirrhose; [2]).

Das Homeostasis Model-Assessment (HOMA-Index) dient der Schätzung der Insulinresistenz und wird wie folgt bestimmt [37]:

$$\frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

Die Insulinresistenz wird basierend auf oben genanntem Index wie in Tabelle 7 aufgeführt, eingeteilt.

**Tabelle 7** Schätzung der Insulinresistenz bei Patienten anhand des HOMA-Index und Einteilung in 4 Schweregrade  
Quelle: [38]

Score	HOMA-Index	Beschreibung
1	< 2	Insulinresistenz eher unwahrscheinlich
2	2,0–2,5	Hinweis auf eine mögliche Insulinresistenz
3	2,5–5,0	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
4	> 5,0	Durchschnittswert bei Typ-2-Diabetikern

### 3.3.3 Fragebögen zur Lebensqualität

Zur genaueren Beurteilung der persönlichen Lebensumstände der Teilnehmer wurden den Probanden nach der erfolgten vierteljährlichen Labordiagnostik die in den nachfolgenden Abschnitten näher beschriebenen Fragebögen ausgehändigt. Die wichtigsten Aspekte sind hierbei:

- die Lebensqualität im Allgemeinen
- das individuelle Verständnis für die Grunderkrankung mit Diabetes mellitus Typ 2 und dessen Folgeerkrankungen
- der persönliche Leidensdruck durch die Fettleber

#### 3.3.3.1 EQ-5D-5L

Der EQ-5D-5L ist eine Weiterentwicklung des Fragebogens EQ-5D der EuroQol Group von 1987. Er dient der präferenzbasierten Bestimmung der Lebensqualität eines Patienten [39]. Bei der Anwendung des EQ-5D-5L kann der Patient seine aktuelle Einschätzung in Bezug auf seine Mobilität, Selbstversorgung, allgemeinen Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit beschreiben. Dabei werden auf einer Likert-Skala in allen fünf Rubriken je fünf verschiedene Schweregrade von „keine Probleme“ bis „extreme Probleme“ unterschieden [40].

Werden alle fünf Rubriken zusammengenommen, ergibt sich eine fünfstellige Zahlenkombination. Diese Zahlenkombination wird mithilfe eines Algorithmus der EuroQol Group, der nicht öffentlich zugänglich ist, in einen Index zwischen 0 und 1 umgewandelt. Dieser Algorithmus basiert auf länderspezifischen Lebensqualitätsangaben für den EQ-5D-3L, welche in Crosswalk-Studien gesammelt, interpretiert und zur Berechnung in einen mathematischen Zusammenhang gebracht wurden. Ein Lebensqualitätsindex von 0 beschreibt den schlechtestmöglichen

Gesundheitszustand, wohingegen ein Lebensqualitätsindex von 1 den bestmöglichen Gesundheitszustand einer Person angibt [41].

**Beispiel:**

Gibt ein Patient leichte Probleme der Mobilität an, entspräche das dem Schweregrad 2 auf einer Skala von 1 bis 5. Zudem beschreibt der Patient mäßiggradige Einschränkungen in der Selbstversorgung und bei Alltagstätigkeiten (Schweregrad 3). Seine starken Schmerzen würden ihn dabei sehr einschränken (Schweregrad 4), weshalb er sehr niedergeschlagen sei (Schweregrad 4).

Daraus resultiert eine individuelle Gesundheitseinschätzung mit der Zahlenreihenfolge 23344. Mithilfe des Algorithmus ergibt diese Kombination einen Lebensqualitätsindex von 0,381 und wird als ein schlechter Lebensqualitäts- und Gesundheitszustand bewertet.

### 3.3.3.2 EQ-VAS-Score

Der EQ-VAS-Score wird auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 Punkten aufgetragen und ermöglicht dem Patienten, sein aktuelles Gesundheitsempfinden zu beurteilen und mit einem Kreuz zu markieren. Dabei wird ein Wert von 0 als schlechtestmöglicher und ein Wert von 100 als bestmöglicher Gesundheitszustand gewertet [40].

### 3.3.3.3 Alcohol Use Disorders Identification Test

Mithilfe des Alcohol Use Disorders Identification Test (Audit) kann durch die Selbsteinschätzung des Patienten der persönliche Alkoholkonsum beziehungsweise -abusus erfasst werden [42, 43]. Dabei werden dem Patienten auf einem Fragebogen zehn Fragen zu seinem gewöhnlichen Trinkverhalten gestellt, die sich auf den zeitlichen Zusammenhang und die Häufigkeit beziehen. Es stehen jeweils fünf Antwortmöglichkeiten von „nie“ bis „täglich“ zur Auswahl.

Zur Auswertung werden den Antwortmöglichkeiten Werte von 0 bis 4 zugeordnet, wobei „kein Konsum“ den Wert 0 und ein „täglich Konsum“ den Wert 4 erhält. Zusammengerechnet ist die minimal zu erreichende Punktzahl 0 und die maximal zu erreichende Punktzahl 40. Die sich daraus ergebende Risikowahrscheinlichkeit für körperliche Folgeschäden durch einen erhöhten oder gefährlichen Alkoholkonsum wird eingeteilt in „kein Risiko“ (0–7 Punkte), „steigendes Risiko“ (8–15 Punkte), „erhöhtes Risiko“ (16–19 Punkte) und „mögliche Abhängigkeit“ ( $\geq 20$  Punkte).

### 3.3.3.4 NASH-Check

Da die nichtalkoholische Fettleber einen weitestgehend asymptomatischen Verlauf hat, haben es sich amerikanische Forscher zur Aufgabe gemacht, einen Fragebogen

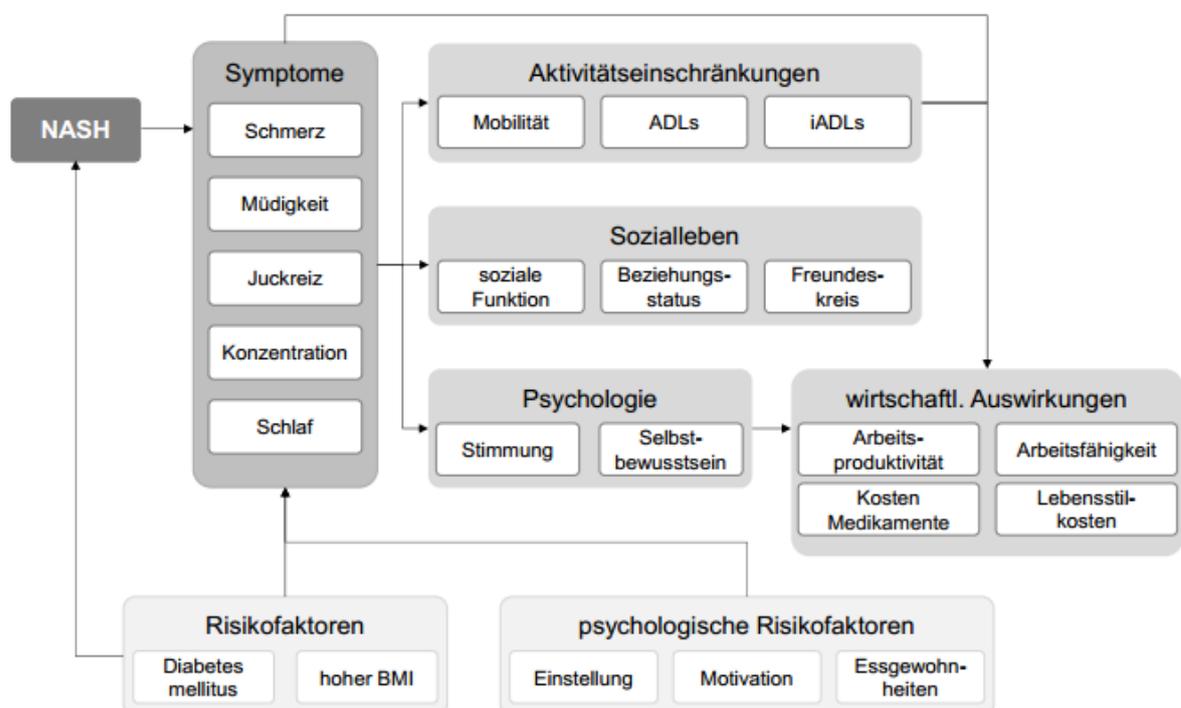
zu entwickeln, um diese „stillen Symptome“ und den zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu objektivieren [43].

Dieser Fragebogen umfasst insgesamt 31 Fragen. Es werden 10 Fragen zur Schwere krankheitsspezifischer Symptome und 21 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) wie Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten, persönliche Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände gestellt [43].

Die Schwere von Symptomen kann dabei auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben werden. Sollten keine Symptome vorhanden sein, wird dies mit einer Punktzahl von 0, und das Vorhandensein sehr starker Symptome mit einer Punktzahl von 10 bewertet.

Zur Einschätzung einer Einschränkung bei alltäglichen Tätigkeiten werden fünf Schweregrade von „keine Schwierigkeiten“ bis „nicht möglich“ unterschieden.

Bei der Einschätzung der sozialen Lebensumstände und der persönlichen Stimmung werden in den Fragen jeweils vier Schweregrade unterschieden, „gar nicht“ bis „sehr“.



**Abbildung 4** Konzeptionelles Modell für NASH. NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis, ADL: Activities of Daily Living, Aktivität des täglichen Lebens, BMI: Body-Mass-Index, iADL: Instrumental-ADL  
Quelle: [43]

### 3.3.4 Ultraschall-basierte Elastographie

Zur Messung der Lebersteifigkeit kann eine Ultraschall-basierte Elastographie mittels eines sogenannten FibroScans herangezogen werden. Dies ist eine nichtinvasive Methode zur Diagnose einer Fettleber oder Leberzirrhose [31]. In dieser Studie wurde das Modell FibroScan 430 Mini von Echosens verwendet.

Die Messung erfolgt auf der Basis von zwei Schallwellen mit unterschiedlicher Frequenz. Die erste dieser Schallwellen besitzt mit 50 Hertz eine niedrige Frequenz. Sie wird über einen Vibrationssender appliziert und breitet sich je nach Lebersteifigkeit mit unterschiedlicher Geschwindigkeit im Lebergewebe aus.

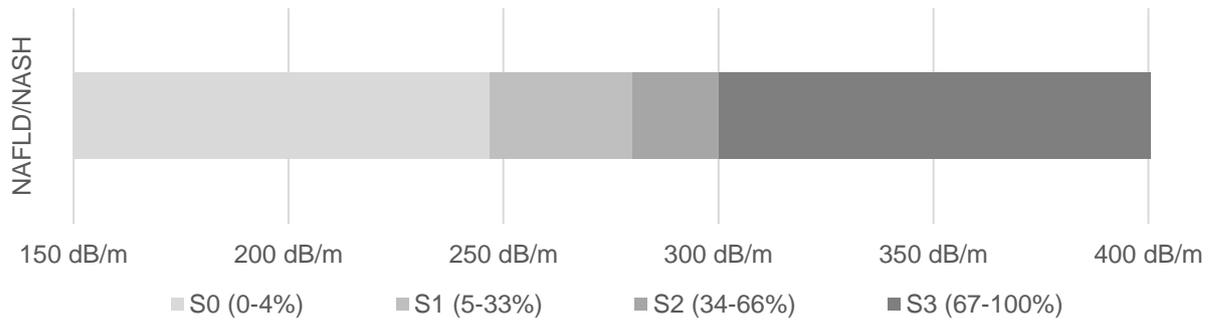
Durch eine hochfrequente Schallwelle mit 1500 m/s wird daraufhin die Ausbreitungsgeschwindigkeit der niederfrequenten Schallwelle im Lebergewebe gemessen und damit dessen Steifigkeit beziehungsweise dessen Fibrorestadium festgestellt [31].

Mit der Auswertung des Controlled Attenuation Parameter (CAP-Wert) kann die Abschwächung des Schallsignals und der Grad einer Leberverfettung in dB/m angegeben werden. Dabei werden vier Schweregrade unterschieden [44]. Diese werden in Tabelle 8 in Stadien von 0 bis 3 eingeteilt.

**Tabelle 8** Index der Leberverfettung mittels transienter Elastographie bei Steatosis hepatis; CAP-Messung (Angabe in dB/m)  
Quelle: [44]

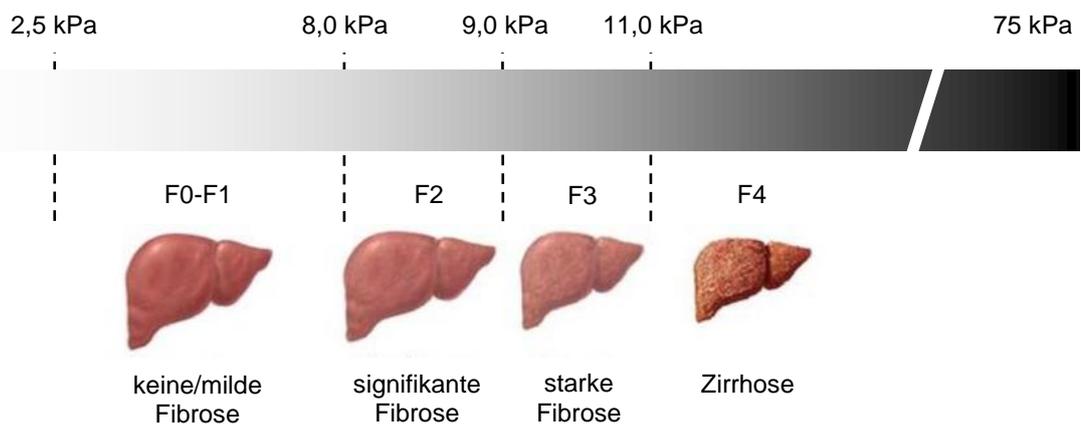
Stadium	Index	Grad der Leberverfettung	Leberfettgehalt
S0	< 247 dB/m	keine	0–10 %
S1	247–280 dB/m	mäßig	11–33 %
S2	280–300 dB/m	erhöht	34–66 %
S3	> 300 dB/m	massiv	> 66 %

Im Stadium S0 liegt der leberhistologische Anteil einer determinierten Steatose bei 0–4 %. Im Stadium S1 liegt dieser Anteil bei bis zu 33 % und im Stadium S2 bei bis zu 66 %. Das Stadium S3 ist definiert als eine nahezu vollständige (bis zu 100 %) steatotische Veränderung des Lebergewebes.



**Abbildung 5** Quantifizierung (Angabe in %) und Einteilung (S0–S3) einer leberhistologisch determinierten Steatose mittels transienter Elastographie  
Quelle: [45]

Mit der Messung der Lebersteifigkeit (Elastographie) wird der Grad des bindegewebigen Umbaus der Leber bestimmt. Je mehr Bindegewebe vorhanden ist, desto unelastischer und steifer wird das Lebergewebe, und die Schallwellen können schneller hindurchtreten. Die Lebersteifigkeit wird in Kilopascal (kPa) angegeben. Je höher der Median der gemessenen Werte in kPa ist, desto höher ist der Grad des bindegewebigen Umbaus [31]. Es werden dabei vier Stadien von F0/1 bis F4 unterschieden, wobei bei einem Stadium F4 von einem zirrhotischen Zustand und in den Stadien F0–3 von einem nicht zirrhotischen Zustand auszugehen ist.



**Abbildung 6** Cut-off-Werte der transienten Elastographie bei NAFLD in kPa. NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, kPa: Kilopascal  
Quelle: [44, 46, 47]

### 3.4 Auswertung der Daten

#### 3.4.1 Datenerfassung

Für diese Studie wurden den digitalen Krankenakten in den teilnehmenden Einrichtungen Daten von Probanden entnommen, die sich dort zwischen Oktober 2018 und November 2020 in diabetologischer Behandlung befunden und die Praxis zu einem regelmäßigen Kontrolltermin aufgesucht haben. Zudem wurden Fragebögen zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität in Papierform ausgehändigt und die ausgefüllten Angaben digitalisiert und ausgewertet. Insgesamt wurden Daten von 57 Patienten erfasst, pseudonymisiert und analysiert. Nach ihrer jeweils ermittelten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettleber wurden 28 Probanden der Niedrigrisikogruppe und 29 Probanden der Hochrisikogruppe zugeteilt.

In Tabelle 9 werden die Teilnehmer in den jeweiligen Risikogruppen anhand ihres Geschlechts eingeteilt und verglichen.

**Tabelle 9** Geschlechts- und Altersverteilung der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
männlich	35 (61,40 %)	15 (53,57 %)	20 (68,97 %)
weiblich	22 (38,60 %)	13 (46,43 %)	9 (31,03 %)
Verhältnis männlich : weiblich	1,6 : 1	1,2 : 1	2,2 : 1
Alter (Jahre)	62,9 ± 13,2	56,4 ± 10,8	69,2 ± 12,3
Median Alter (Jahre)	63,0	59,0	70,0

Die Probanden der Hochrisikogruppe wurden zu einer genaueren Diagnostik der Leber mittels transientser Elastographie eingeladen. Die so entstandenen Daten wurden erfasst und analysiert.

#### 3.4.2 Auswertungskategorien der Probanden

Alle Probanden wurden nach dem Konzept der Intention-to-treat-Analyse in der Bewertung des primären Endpunktes berücksichtigt.

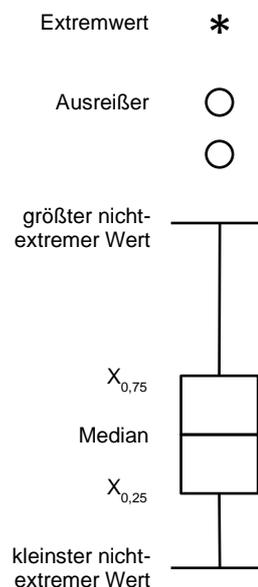
Im zweiten Schritt wurde auf diejenigen Probanden fokussiert, welche auffällige Laborparameter zur Entwicklung einer Leberschädigung aufwiesen und damit die Grenzwerte des APRI oder des FIB-4 überschritten.

### 3.4.3 Statistische Analyse

Zur Bearbeitung und Auswertung der in Microsoft Excel 365 gesammelten Daten wurde das statistische Auswertungsprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Version 23) herangezogen.

Zur Ermittlung der deskriptiven Statistiken wurden der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung des Mittelwertes basierend auf der Zielvariablen (metrische Daten, zum Beispiel Leberverfettung in dB/m) sowie Häufigkeiten und Prozente (zum Beispiel Lebensqualitätseinschränkungen) erfasst.

Um die Messergebnisse der beiden Risikogruppen zu veranschaulichen und zu vergleichen, wurden Box-Whisker-Plots der erhobenen Indizes erstellt. Diese Plots zeigen den Median durch eine horizontale Linie und das 25 %- bzw. 75 %-Quantil durch eine Box. Eventuelle Ausreißer werden mit Sternchen oder Kreisen markiert [48].



**Abbildung 7** Allgemeine Darstellung eines Box-Whisker-Plots mit Extremwert, Ausreißer, größter und kleinster nicht-extremer Wert (Whiskers), 25 %- bzw. 75 %-Perzentil und Median; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: [49]

Nach der Definition der Grenzwerte für den APRI, den FIB-4 und den CAP-Median auf Basis der transienten Elastographie wurde der positive prädiktive Wert der Messergebnisse berechnet. Insbesondere auf diesem basieren die nachfolgenden Auswertungen und Schlussfolgerungen.

Werte für Sensitivität und Spezifität sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht auswertbar, da nur Teilnehmer der Hochrisikogruppe zur transienten Elastographie eingeladen wurden.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Studienablauf**

#### **4.1.1 Akquise**

In der Zeit von Oktober 2018 bis November 2020 wurden Probanden aus Praxen der Primär- und Sekundärversorgung in die Studie aufgenommen, untersucht und zu ihren näheren Lebensumständen befragt.

Um möglichst viele Teilnehmer erreichen zu können, wurden die Probanden initial von dem jeweiligen Praxisinhaber über den Inhalt der Studie aufgeklärt. Dafür wurden die Praxisinhaber in die Studie und die Teilnehmerinformation sowie den Studienablauf und das genaue Vorgehen eingewiesen. Ab einem Teilnehmerstamm von 18 Probanden übernahm die Studiendurchführende die Aufklärung der Probanden, um eine Vorselektion der Probanden durch die Praxisinhaber zu vermeiden, da sich aufgrund des erhöhten Patientenaufkommens größtenteils auf laborchemisch auffällige Patienten konzentriert wurde. Es wurden insgesamt 57 Probanden in die Studie eingeschlossen.

#### **4.1.2 Dokumentation**

Die Werte der Laborentnahmen wurden von dem jeweiligen Fachpersonal der teilnehmenden Praxen ermittelt und in der digitalen Patientenakte dokumentiert. Die ausgefüllten Fragebögen EQ-5D-5L, EQ-VAS und Audit wurden vom dortigen Fachpersonal entgegengenommen und an die Studienleitung weitergeleitet. Die laborchemischen Daten zur Ermittlung des APRI und des FIB-4 wurden aus den Patientenakten der jeweiligen Quartale entnommen und die Fragebögen EQ-5D-5L, EQ-VAS und Audit erhoben. Anhand der genannten Indizes erfolgte die Einteilung in zwei Risikogruppen, welche sich in Probanden ohne näheren Verdacht auf eine Lebererkrankung und Probanden mit Verdacht auf eine Lebererkrankung aufteilen.

Nach der Einteilung in die beiden Risikogruppen wurden die Probanden mit dem Verdacht auf eine Lebererkrankung zur weiteren Untersuchung mit einer Ultraschall-basierte Elastographie in die Abteilung I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz gebeten. Der dabei von den Probanden bearbeitete Fragebogen NASH-Check wurde an die Studienleitung übermittelt und die Ergebnisse der transienten Elastographie wurden digital erfasst, gespeichert und dokumentiert.

Sämtliche Daten wurden in Microsoft Excel 365 und IBM SPSS erfasst und zusammengetragen.

## 4.2 Demographische Daten

### 4.2.1 Körpergewicht als Risikofaktor

Zur Einteilung und Einschätzung des Körpergewichts einer Person wird dieses anhand einer Gewichtsklassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World health organization, 50) wie in Tabelle 10 eingeteilt.

**Tabelle 10** Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body-Mass-Index (BMI) nach WHO-Einteilung 2000. Der BMI wird aus dem Quotienten von Gewicht zu Körpergröße zum Quadrat  $\text{kg}/(\text{m})^2$  gebildet.  
Quelle: [50]

Score	Bezeichnung	BMI $\text{kg}/(\text{m})^2$
0	Untergewicht	< 18,5
1	Normalgewicht	18,5–24,9
2	Präadipositas	25–29,9
3	Adipositas Grad I	30–34,9
4	Adipositas Grad II	35–39,9
5	Adipositas Grad III	> 40

Dabei gelten Patienten ab einem BMI von  $25 \text{ kg}/(\text{m})^2$  als präadipös. Bei übergewichtigen Personen steigt das Risiko zur Entwicklung weiterer Folgeschäden. So wird die Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettleber begünstigt und damit einhergehend das Risiko zur Entwicklung einer nichtalkoholischen Steatohepatitis erhöht. In Tabelle 11 ist die Verteilung des Körpergewichts in Bezug auf die Körpergröße beider Risikogruppen aufgelistet.

**Tabelle 11** Häufigkeit und Verteilung des Gewichts der untersuchten Teilnehmer anhand des Body-Mass-Index  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
Mittelwert ± SD	32,7 ± 6,3	33,2 ± 6,9	32,3 ± 5,7
Median	32,4	32,1	32,4
0	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
1	4 (7,02 %)	2 (7,14 %)	2 (6,90 %)
2	17 (29,82 %)	8 (28,57 %)	9 (31,03 %)
3	18 (31,58 %)	10 (35,71 %)	8 (27,59 %)
4	9 (15,79 %)	3 (10,71 %)	6 (20,69 %)
5	9 (15,79 %)	5 (17,86 %)	4 (13,79 %)

In beiden Risikogruppen zeigt sich ein gehäuftes Auftreten einer Adipositas (Niedrigrisikogruppe: 33,2 ± 6,9, Hochrisikogruppe: 32,3 ± 5,7). Zwei Drittel der Teilnehmer in der Niedrigrisikogruppe (64,28 %) weisen einen Adipositasgrad zwischen 1 und 3 auf. In der Hochrisikogruppe liegt der Anteil bei 62,07 %.

#### 4.2.2 Komorbiditäten

Komorbiditäten sind Erkrankungen, die bei gleichzeitigem Bestehen einer anderen, diagnostisch abzugrenzenden Grunderkrankung auftreten. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Folgeschäden und -erkrankungen. So besteht bei einem vorhandenen Diabetes mellitus Typ 2 und weiteren Komorbiditäten wie einer Adipositas, einem erhöhten Fettstoffwechsel oder einem erhöhten Blutdruck eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entstehung einer Fettleber und weiterer Folgeschäden.

**Tabelle 12** Häufigkeit und Verteilung von Komorbiditäten (Retinopathie, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nephropathie, Polyneuropathie und diabetisches Fußsyndrom) der untersuchten Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 2  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
Retinopathie	2 (3,51 %)	0 (0,00 %)	2 (6,90 %)
Schlaganfall	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Herzinfarkt	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Nephropathie	13 (22,81 %)	2 (7,14 %)	11 (37,93 %)
Polyneuropathie	13 (22,81 %)	3 (10,71 %)	10 (34,48 %)
Diab. Fußsyndrom	5 (8,77 %)	4 (14,29 %)	1 (3,45 %)

Die häufigsten Spätkomplikationen und Folgeschäden bei den Teilnehmern der Studie sind die Nephropathie, die Polyneuropathie und das diabetische Fußsyndrom. Diese treten prozentual gesehen häufiger in der Hochrisikogruppe auf.

### 4.3 Labordiagnostik

#### 4.3.1 Labordaten

Zur Erhebung des APRI und FIB-4 wurden die in Tabelle 13 aufgeführten verschiedenen Laborwerte in der Routineversorgung durch den behandelnden Arzt bestimmt.

**Tabelle 13** Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung von Laborwerten (Blutzucker-Langzeitwert, Leber-, Fettstoffwechsel- sowie Nierenfunktionsparameter) zur Bestimmung der Lebergesundheit und der Diabeteseinstellung der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
HbA1c (%)	7,4 ± 1,5	7,4 ± 1,6	7,5 ± 1,4
ALT/GPT (U/l)	34,8 ± 24,8	30,2 ± 16,7	39,2 ± 30,4
AST/GOT(U/l)	29,1 ± 15,0	24,0 ± 10,0	34,1 ± 17,4
Gesamtcholesterin (mg/dl)	179,3 ± 46,0	182,7 ± 41,4	176,0 ± 50,4
Triglyceride (mg/dl)	174,5 ± 84,0	182,0 ± 92,5	167,2 ± 75,8
LDL (mg/dl)	113,0 ± 42,7	114,8 ± 37,9	111,3 ± 47,5
HDL (mg/dl)	50,2 ± 16,2	51,6 ± 16,8	48,9 ± 15,7
Hyperlipoproteinämie	43 (75,44 %)	18 (64,29 %)	25 (86,21 %)
GFR (ml/min)	78,6 ± 25,1	87,4 ± 21,4	69,6 ± 25,8
Kreatinin (mg/dl)	0,97 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4
Mikroalbuminurie	11 (19,30 %)	5 (17,86 %)	6 (20,69 %)

Die Einstellung des Diabetes mellitus Typ 2 in beiden Risikogruppen zeigt einen durchschnittlichen HbA1c von 7,4 % in der Niedrig- und 7,5 % in der Hochrisikogruppe.

Die Leberparameter in der Hochrisikogruppe (ALT/GPT: 39,2 U/l; AST/GOT: 34,1 U/l) liegen im Gegensatz zur Niedrigrisikogruppe (ALT/GPT: 30,2 U/l; AST/GOT: 24,0 U/l) im grenzwertigen Normbereich.

Es stellen sich in beiden Risikogruppen normwertige Fettstoffwechselfparameter dar. Jedoch lässt sich bei 75,4 % der Gesamtteilnehmer eine Hyperlipoproteinämie erkennen.

Die Nierenfunktionsparameter ergaben im Vergleich der beiden Risikogruppen keinen wesentlichen Unterschied. Es zeigt sich in der Hochrisikogruppe jedoch eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion in Bezug auf die glomeruläre Filtrationsrate (Niedrigrisikogruppe: 87,4 ml/min; Hochrisikogruppe: 69,6 ml/min). Wie in Tabelle 4 dargestellt, wird dies in Stadium 2 (60–89 ml/min) eingestuft und beschreibt einen Nierenschaden mit leicht verminderter glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Bei rund 20 % der Gesamtteilnehmer zeigt sich zudem eine Mikroalbuminurie.

### 4.3.2 Aminotransferase-to-platelet-ratio-Index

In der Hochrisikogruppe zeigt sich nach Berechnung des APRI eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Fibrose bei 34,48 % der Probanden. Bei 65,52 % der Teilnehmer in der Hochrisikogruppe war der APRI jedoch nicht auffällig erhöht.

**Tabelle 14** Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Verteilung anhand des AST/Thrombozyten-Ratio-Indexes der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
Mittelwert ± SD	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2
Median	0,3	0,2	0,4
< 0,5	47 (82,46 %)	28 (100,00 %)	19 (65,52 %)
0,5–1,5	10 (17,54 %)	0 (0,00 %)	10 (34,48 %)
> 1,5	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

### 4.3.3 Fibrosis-4-Index

Wie in der Tabelle 15 aufgeführt, weisen 20,69 % der Teilnehmer in der Hochrisikogruppe einen FIB-4 <1,3 und 79,31 % der Probanden einen FIB-4 >1,3 auf.

**Tabelle 15** Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose und Verteilung anhand des Fibrosis-4-Index der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung.

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
Mittelwert ± SD	1,4 ± 0,7	0,9 ± 0,3	1,8 ± 0,5
Median	1,3	0,9	1,8
< 1,3	34 (57,90 %)	28 (100,00 %)	6 (20,69 %)
1,3–3,25	22 (40,35 %)	0 (0,00 %)	22 (75,86 %)
> 3,25	1 (1,75 %)	0 (0,00 %)	1 (3,45 %)

## 4.4 Fragebögen

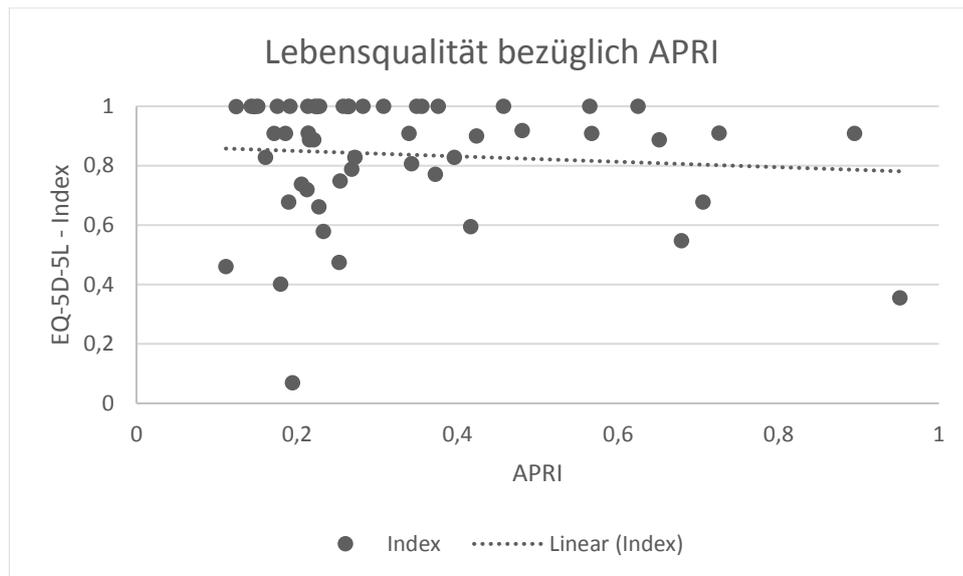
### 4.4.1 EQ-5D-5L

In der Tabelle 16 ist die Selbsteinschätzung der persönlichen Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L der EuroQol Group aufgelistet.

**Tabelle 16** Selbsteinschätzung der persönlichen Lebensqualität der untersuchten Teilnehmer und Gesamtauswertung der Items mittels EQ-5D-5L-Index  
Quelle: Eigene Darstellung

		Gesamt (n = 57)	Niedrigrisikogruppe (n = 28)	Hochrisikogruppe (n = 29)
	keine Angabe	4	1	3
Index	Mittelwert ± SD	0,84 ± 0,20	0,85 ± 0,18	0,82 ± 0,23
Lebensqualität gesamt	Median	0,9	0,9	0,9
Mobilität	gut	34 (64,15 %)	19 (70,37 %)	15 (57,69 %)
	mäßig	11 (20,76 %)	5 (18,52 %)	6 (23,08 %)
	schlecht	8 (15,09 %)	3 (11,11 %)	5 (19,23 %)
Selbständigkeit	hoch	48 (90,57 %)	23 (85,19 %)	25 (96,15 %)
	mäßig	5 (9,43 %)	4 (14,81 %)	1 (3,85 %)
	schlecht	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
ADL	keine	46 (86,79 %)	23 (85,19 %)	23 (88,46 %)
	mäßig	7 (13,21 %)	4 (14,81 %)	3 (11,54 %)
	stark	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Schmerzen	keine	36 (67,92 %)	20 (74,07 %)	16 (61,54 %)
	wenig	17 (32,08 %)	7 (25,93 %)	10 (38,46 %)
	stark	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Angst/Depression	keine	42 (79,25 %)	20 (74,07 %)	22 (84,62 %)
	mäßig	11 (20,75 %)	7 (25,93 %)	4 (15,38 %)
	stark	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

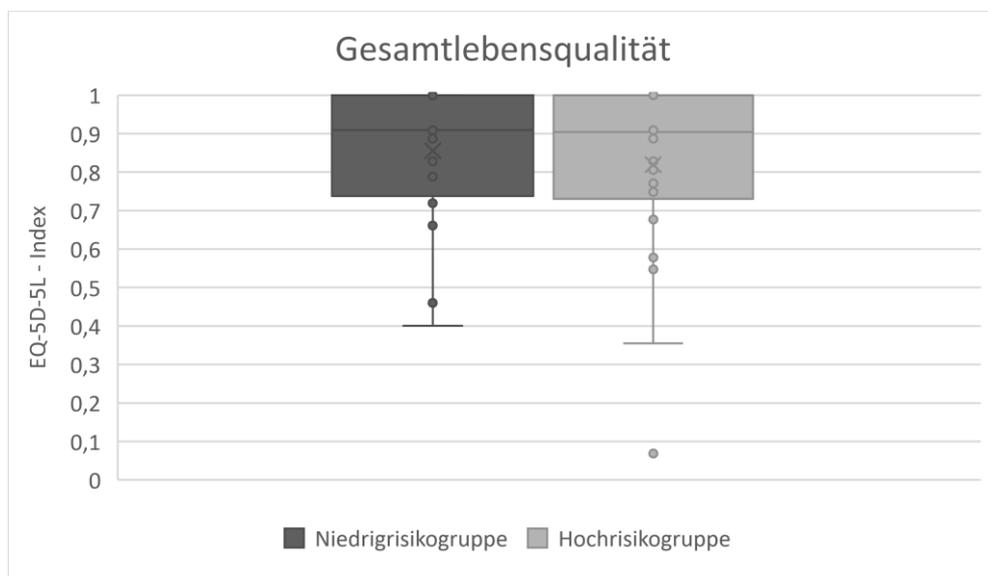
Im Streudiagramm in Abbildung 8 werden die aufgenommenen Laborwerte der Teilnehmer auf Basis des APRI dargestellt und mit der persönlichen Lebensqualität mittels EQ-5D-5L-Index in Bezug gesetzt. Die Trendlinie des Streudiagramms verdeutlicht die Tendenz, dass Teilnehmer mit einem schlechteren APRI für sich eine geringere persönliche Lebensqualität angeben.



**Abbildung 8** Streudiagramm: Gesamtlebensqualität aller Teilnehmer auf Basis des APRI  
Quelle: Eigene Darstellung

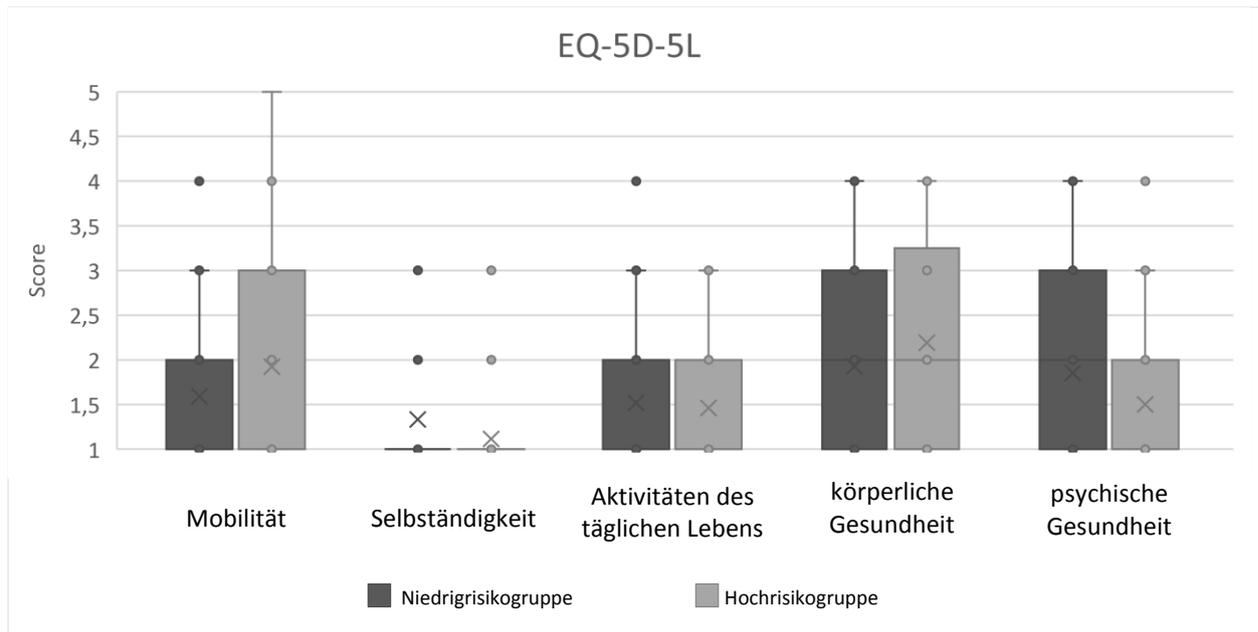
In Abbildung 9 und Abbildung 10 werden mithilfe von Boxplots der Gesamtlebensqualitätsindex des EQ-5D-5L und dessen einzelne Items visualisiert. Hierbei werden jeweils die beiden Risikogruppen einander gegenübergestellt.

Wie in Abbildung 9 dargestellt, unterscheidet sich die Gesamtlebensqualität der beiden Risikogruppen nur geringfügig.



**Abbildung 9** Boxplotdarstellung der Gesamtlebensqualität innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-5D-5L-Indexes; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

Die Items des EQ-5D-5L werden auf einer Ordinalskala von 1 bis 5 visualisiert, wobei 1 den bestmöglichen und 5 den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand beschreibt (siehe Abschnitt 3.3.3.1).



**Abbildung 10** Boxplotdarstellung der Mobilität, Selbständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, körperlichen Gesundheit und psychischer Gesundheit innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-5D-5L; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

Wie in Abbildung 10 dargestellt, zeigt die Hochrisikogruppe eine deutlichere Einschränkung der Mobilität.

Es zeigt sich kein relevanter Unterschied der Risikogruppen in Bezug auf die Selbständigkeit und die Aktivitäten des täglichen Lebens. Insgesamt ist eine hohe Selbständigkeitsrate und nur mäßige Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens erkennbar.

Es ist eine geringere Schmerzwahrnehmung in der Niedrigrisikogruppe erkennbar.

Im Vergleich der psychischen Gesundheit fällt auf, dass es in der Niedrigrisikogruppe mehr Teilnehmer gibt, die unter Ängsten und Depressionen leiden, als in Hochrisikogruppe.

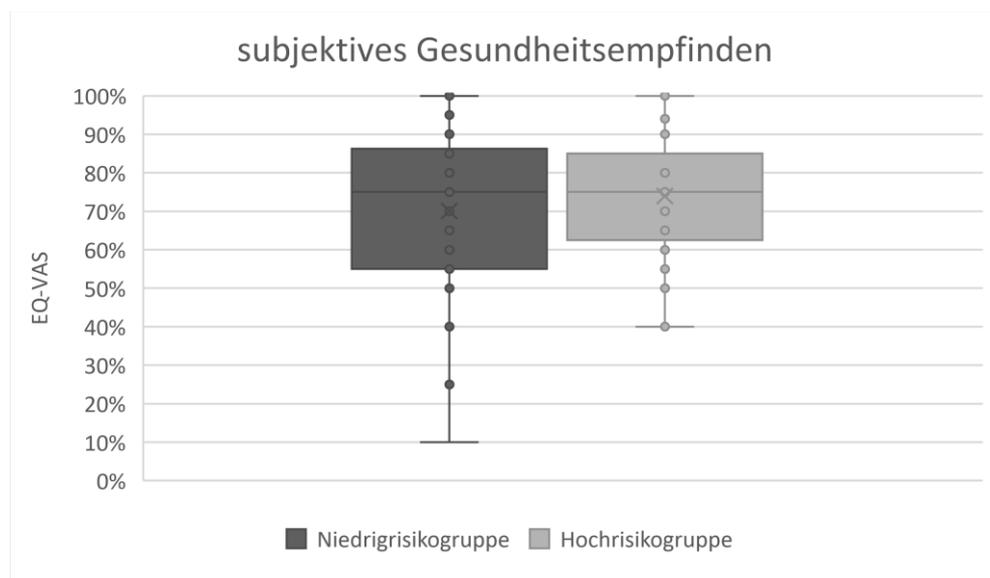
#### 4.4.2 EQ-VAS-Score

Der EQ-VAS-Score der EuroQol Group wird aus einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 % gebildet und dient der subjektiven Einschätzung des individuellen Gesundheitsniveaus wie in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 17** EQ-VAS-Score der EuroQol Group; Einschätzung des individuellen Gesundheitsniveaus der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung

Gesundheitsniveau	Gesamt (n = 57)	Niedrigrisikogruppe (n = 28)	Hochrisikogruppe (n = 29)
keine Angaben	6	2	4
Mittelwert $\pm$ SD	72,0 % $\pm$ 20,3 %	70,1 % $\pm$ 22,9 %	74,0 % $\pm$ 17,5 %
Median	75,0 %	75,0 %	75,0 %
> 75 %	30 (58,82 %)	16 (61,54 %)	14 (56,00 %)
> 50 %	15 (29,41 %)	6 (23,08 %)	9 (36,00 %)
> 25 %	5 (9,81 %)	3 (11,54 %)	2 (8,00 %)
< 25 %	1 (1,96 %)	1 (3,84 %)	0 (0,00 %)

Das subjektive Gesundheitsempfinden zeigt sich, wie in Abbildung 11 dargestellt, in der Niedrigrisikogruppe geringer als in der Hochrisikogruppe.



**Abbildung 11** Boxplotdarstellung des subjektiven Gesundheitsempfindens innerhalb der Risikogruppen anhand des EQ-VAS; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.4.3 NASH-Check

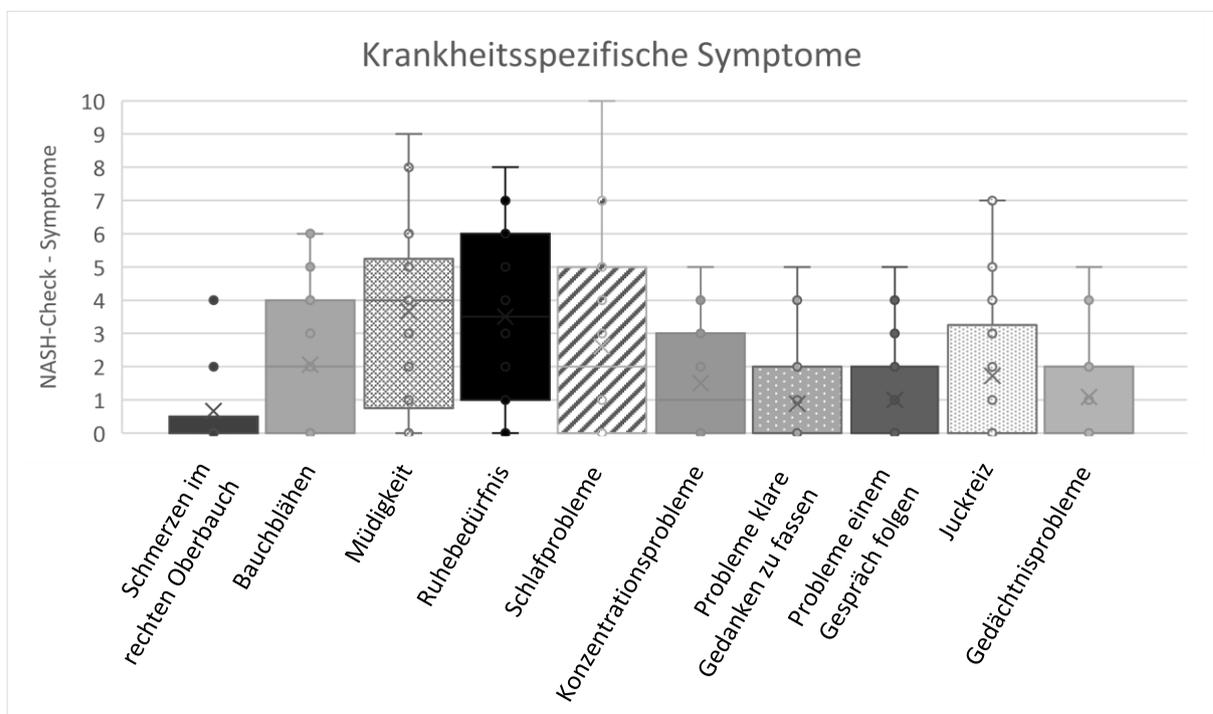
In den nachfolgenden Auswertungen in Tabelle 18 werden alle Teilnehmer der Hochrisikogruppe berücksichtigt, die den in dieser Studie festgelegten Cut-off-Wert (> 247 dB/m) für eine Leberfibrose mittels transientser Elastographie erfüllen (vgl. Abschnitt 4.5). Damit werden drei Teilnehmer der Hochrisikogruppe in der Auswertung des NASH-Checks nicht berücksichtigt.

**Tabelle 18** Häufigkeit von krankheitsspezifischen Symptomen, Beeinträchtigungen täglicher Aktivitäten, persönlicher Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände der untersuchten Teilnehmer in der Hochrisikogruppe anhand des NASH-Check-Fragebogens  
Quelle: Eigene Darstellung

		<b>CAP S1-3 (n = 17)</b>			
keine Angaben		1			
		<b>keine</b>	<b>mäßig</b>	<b>erhöht</b>	<b>sehr</b>
<b>Krankheits- spezifische Symptome</b>	Schmerzen im rechten Oberbauch	14 (87,50 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Bauchblähen	10 (62,50 %)	4 (25,00 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)
	Müdigkeit	5 (31,25 %)	7 (43,75 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)
	Ruhebedürfnis	7 (43,75 %)	4 (25,00 %)	5 (31,25 %)	0 (0,00 %)
	Schlafprobleme	7 (43,75 %)	7 (43,75 %)	1 (6,25 %)	1 (6,25 %)
	Konzentrationsprobleme	12 (75,00 %)	4 (25,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Probleme klare Gedanken zu fassen	14 (87,50 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Probleme einem Gespräch folgen	13 (81,25 %)	3 (18,75 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Juckreiz	12 (75,00 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
	Gedächtnisprobleme	10 (62,50 %)	4 (25,00 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)
<b>Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten</b>	Bücken	5 (31,25 %)	5 (31,25 %)	4 (25,00 %)	2 (12,50 %)
	leichte Hausarbeiten	8 (50,00 %)	5 (31,25 %)	3 (18,75 %)	0 (0,00 %)
	schwere Hausarbeiten	7 (43,75 %)	1 (6,25 %)	5 (31,25 %)	3 (18,75 %)
	Heben/Tragen schwerer Gegenstände	6 (37,50 %)	4 (25,00 %)	3 (18,75 %)	3 (18,75 %)
	kurzer Spaziergang	11 (68,75 %)	2 (12,50 %)	3 (18,75 %)	0 (0,00 %)
	langer Spaziergang	8 (50,00 %)	1 (6,25 %)	6 (37,50 %)	1 (6,25 %)
	flotter Spaziergang	2 (12,50 %)	7 (43,75 %)	4 (25,00 %)	3 (18,75 %)
	Treppensteigen	2 (12,50 %)	4 (25,00 %)	10 (62,50 %)	0 (0,00 %)
<b>persönliche Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände</b>	Sorgen um Fettlebererkrankung	9 (56,25 %)	3 (18,75 %)	2 (12,50 %)	2 (12,50 %)
	Niedergeschlagenheit wegen Fettlebererkrankung	11 (68,75 %)	4 (25,00 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
	Wut wegen Fettlebererkrankung	13 (81,25 %)	1 (6,25 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)
	Beurteilung durch andere	14 (87,50 %)	1 (6,25 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
	Beeinträchtigung des Soziallebens	12 (75,00 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)

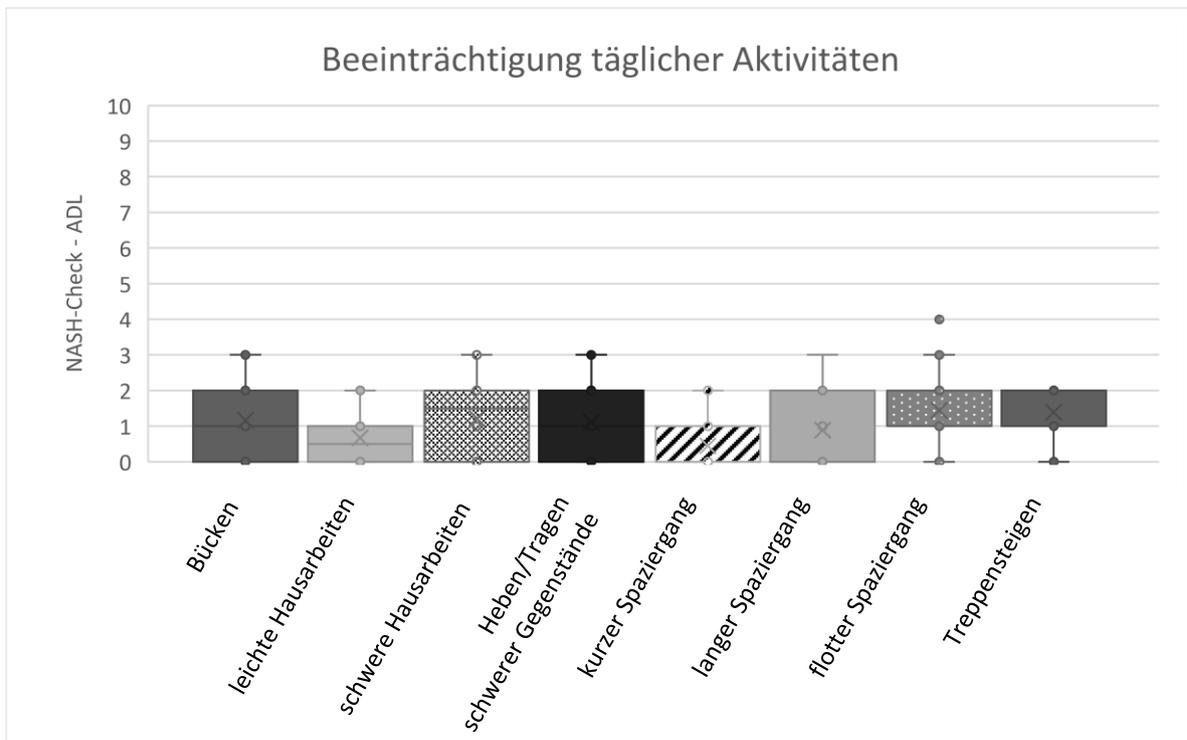
CAP S1-3 (n = 17)				
Versäumen von Aktivitäten mit Familie	11 (68,75 %)	4 (25,00 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
Versäumen des Familienlebens	12 (75,00 %)	4 (25,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Belastung für meine Familie	14 (87,50 %)	1 (6,25 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
Beeinträchtigung des Sexuallebens	12 (75,00 %)	2 (12,50 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)
Einschränkungen beim Ausgehen	14 (87,50 %)	1 (6,25 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
Ausgehen mit Freunden	13 (81,25 %)	2 (12,50 %)	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)
Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit	11 (68,75 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)	1 (6,25 %)
Ernährungseinschränkung aufgrund der Fettlebererkrankung	6 (37,5 %)	5 (31,25 %)	2 (12,50 %)	3 (18,75 %)

Unter den im NASH-Check erfragten krankheitsspezifischen Symptomen fallen vor allem die Müdigkeit, das vermehrte Ruhebedürfnis und Schlafprobleme bei den Teilnehmern mit einer durch die transiente Elastographie ermittelten Fettlebererkrankung auf. Diese sind in Abbildung 12 visualisiert.



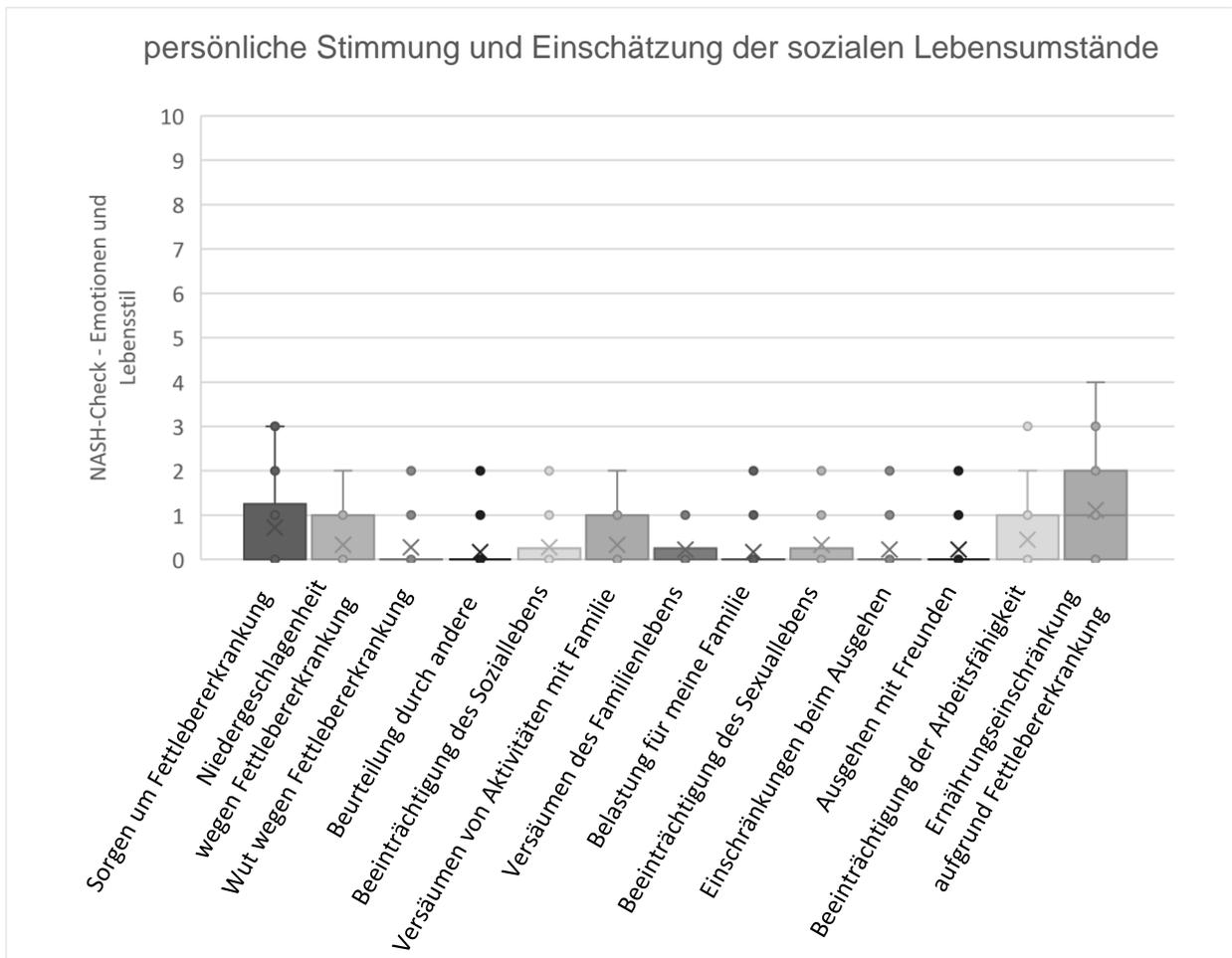
**Abbildung 12** Boxplotdarstellung krankheitsspezifischer Symptome der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, empfinden die Teilnehmer mit einer Fettlebererkrankung mäßige Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten. Insbesondere fallen diese bei anspruchsvolleren Arbeiten wie beispielsweise dem Heben/Tragen von Gegenständen, langen und flotten Spaziergängen und dem Treppensteigen auf.



**Abbildung 13** Boxplotdarstellung von Beeinträchtigungen bei täglichen Aktivitäten der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

Bezüglich der psychischen Gesundheit zeigt sich, wie in Abbildung 14 dargestellt, dass sich Teilnehmer mit einer Fettlebererkrankung vermehrt Sorgen um ihre Erkrankung machen und sich in ihrer Arbeitsfähigkeit und durch eine speziell angepasste Ernährungsweise eingeschränkt fühlen.



**Abbildung 14** Boxplotdarstellung der persönlichen Stimmung und Einschätzung der sozialen Lebensumstände der Teilnehmer mit einer durch die transiente Elastographie definierten Fettlebererkrankung anhand des NASH-Checks; Box: Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentil), Mittellinie: Median, Kreuz: Mittelwert, Whiskers: Ausreißerspanne, Punkte außerhalb der Whiskers: Potenzielle Ausreißer  
Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.5 Ultraschall-basierte Elastographie

In der Tabelle 19 ist die Verteilung der Stadien der Leberverfettung und Leberfibrose der untersuchten Teilnehmer in der Hochrisikogruppe mittels transientser Elastographie dargestellt.

**Tabelle 19** Verteilung der Stadien der Leberverfettung (S0-S3; CAP-Median in dB/m) und der Leberfibrose (Energie-Median in kPa) der untersuchten Teilnehmer in der Hochrisikogruppe mittels transientser Elastographie; CAP: Controlled Attenuation Parameter, IQR: interquartile range  
Quelle: Eigene Darstellung

Hochrisikogruppe (n = 29)					
keine Angaben	9				
	Gesamt (n = 20)	S0 (n = 3)	S1 (n = 5)	S2 (n = 1)	S3 (n = 11)
<b>CAP-Median (dB/m)</b>	<b>302,52 ± 62,54</b>	<b>193,00 ± 17,09</b>	<b>264,80 ± 12,62</b>	<b>296,00</b>	<b>341,27 ± 28,00</b>
CAP-IQR (dB/m)	30,95 ± 15,49	40,33 ± 18,82	25,40 ± 13,63	65,00	27,82 ± 11,92
Energie-Median (kPa)	9,24 ± 3,54	7,27 ± 2,16	7,92 ± 2,26	6,70	10,11 ± 3,93
Energie-IQR (kPa)	1,66 ± 0,74	1,70 ± 0,72	1,32 ± 0,44	1,20	1,85 ± 0,86
IQR/Median (%)	19,10 ± 8,98	24,00 ± 9,17	17,20 ± 5,07	18,00	18,73 ± 10,81

Trotz auffälligem APRI beziehungsweise FIB-4 zeigen 15 % der Teilnehmer in der Hochrisikogruppe keinen Leberfettgehalt (S0) in der transienten Elastographie. Es zeigt sich jedoch, dass mehr als die Hälfte der Teilnehmer in der Hochrisikogruppe (60,0 %) einen massiven Leberfettgehalt (S3; CAP-Median: 341 dB/m) aufweisen. Die Prävalenz einer bestehenden Leberverfettung bei einem Diabetes mellitus Typ 2 liegt in der Hochrisikogruppe bei 85,0 %.

## 5 Diskussion

Eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung lässt sich im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung öfter bei Patienten mit einer metabolischen Vorbelastung beobachten. Dies betrifft etwa 75 % der Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Kapitel 2.1.3). Daraus resultiert nicht nur ein erhöhtes Risiko für Folgeschäden, es zeigt sich ebenfalls eine reduzierte Lebensqualität aufgrund der körperlichen und psychischen Gesundheit der Patienten.

Zahlreiche Veröffentlichungen haben sich bereits mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei fortgeschrittener Leberfibrose und deren vorangegangener Diagnostik durch eine Biopsie [22, 24] oder transiente Elastographie [25] auseinandergesetzt. Die Studie der vorliegenden Dissertation bezieht sich im Speziellen auf die Bestimmung der Prävalenz einer Leberfibrose von Probanden mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2 in der Primär- und Sekundärversorgung mittels transientser Elastographie und ermittelt die persönliche gesundheitsbezogene Lebensqualität der Probanden.

Aufgrund der hohen Prävalenz einer Leberfibrose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist es wichtig, die Zusammenhänge und Erkenntnisse über die krankheitsspezifischen Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verstehen, um neue Behandlungsstrategien entwickeln zu können.

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Als Ergebnis dieser Studie zeigte sich eine Prävalenz der Leberverfettung in der Hochrisikogruppe von 85,0 %.

Einschränkungen der gesundheitsbezogene Lebensqualität manifestierten sich vor allem durch ein reduziertes Energieniveau in Form von Müdigkeit, einem gesteigerten Ruhebedürfnis und Schlafstörungen sowie durch Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten wie dem Heben und Tragen von Gegenständen, Treppensteigen und langen, flotten Spaziergängen. Zusätzlich empfanden die Betroffenen ihre Erkrankung und die damit verbundene empfohlene Ernährungsweise als psychische Belastung.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Prävalenz**

Die hohe Prävalenz zeigt die Notwendigkeit einer besseren Prävention und Entwicklung weiterer Behandlungsstrategien von Fettlebererkrankungen. Dies zeigen auch vorherige Studien, wie in der Tabelle 1 zu sehen ist. In den genannten Studien liegt die Prävalenz mehrheitlich zwischen 70 % und 80 % und damit unter den in dieser Studie ermittelten 85 %. Als großer Unterschied zwischen den genannten Studien und dieser Arbeit und damit als Grund für die Differenz ist die Ermittlung der Prävalenz lediglich aus der Hochrisikogruppe auszumachen.

Eine Limitation der Studie liegt in der Beurteilung der Prävalenz einer nichtalkoholischen Fettleber der Gesamteilnehmer. Lediglich die Teilnehmer, die über dem jeweiligen Grenzwert des APRI und/oder des FIB-4 lagen, wurden zur transienten Elastographie eingeladen und untersucht. Somit lässt sich in dieser Studie für die Prävalenz der laut Indizes definierten Hochrisikogruppe nur der positive prädiktive Wert bestimmen; Sensitivität, Spezifität und negativ prädiktiver Wert können nicht beurteilt werden.

In künftigen Untersuchungen ist darauf zu achten, sämtlichen Studienteilnehmern trotz erschwerter Umsetzung in der Primärversorgung die gesamten diagnostischen Möglichkeiten zukommen zu lassen, um auch jene Probanden registrieren zu können, die trotz einer tatsächlich bestehenden Leberveränderung einen unauffälligen APRI sowie FIB-4 aufweisen.

### **5.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Im Unterschied zu den in Tabelle 2 genannten Studien bietet die vorliegende Studie detailliertere Einblicke in die Art der Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In dieser Studie wurden vermehrte Einschränkungen der körperlichen Gesundheit, wie Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten und ein geringeres Energieniveau, in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt. Dies kann sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und zu Unzufriedenheit führen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zeigte sich in einer vermehrten psychischen Belastung der Probanden aufgrund der bestehenden Erkrankung und damit einhergehenden Einschränkungen der Lebensgewohnheiten. Diese Erkenntnisse sind wichtig, um eine Änderung der Lebensgewohnheiten und damit Reduktion von Risikofaktoren zu bewirken. Zudem kann neben der medizinischen Betreuung ebenfalls psychologische Unterstützung zur Verbesserung der Lebensqualität sinnvoll sein.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen somit den Bedarf von Präventionsmaßnahmen, weiteren Behandlungsstrategien, Förderung des Bewusstseins für die Erkrankung sowie Unterstützung der psychologischen Gesundheit.

In zukünftigen Studien könnte es von Interesse sein, den Einfluss der Selbstwirksamkeit, des Verantwortungsgefühls für die eigene Gesundheit und der Compliance der Probanden in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität näher zu untersuchen.

### **5.3 Diskussion des Studienablaufes**

Nach Aufklärung und Einwilligung der Teilnehmer in den Praxen der Primär- und Sekundärversorgung erfolgte in dieser Studie eine leitliniengerechte Diagnostik zur Ermittlung einer Lebererkrankung. Dieses Ergebnis wurde aus ethischen Gründen nicht mit dem aktuellen Goldstandard der Leberbiopsie verifiziert [17, 18], da dies ein invasiver Eingriff mit Risiken und potenziellen Komplikationen ist.

Die Teilnehmer dieser Studie stammten aus der Primär- und Sekundärversorgung. In mehreren der in dieser Arbeit referenzierten Studien nahmen hingegen nur Personen aus der Tertiärversorgung teil [5, 18, 20]. Die Ergebnisse daraus lassen sich nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinheit übertragen, da Teilnehmer aus der Tertiärversorgung bereits einem Selektionsbias unterliegen.

Jedoch ist die Teilnehmerzahl in dieser Studie mit 57 Studienteilnehmern aus der Primärversorgung gering, wodurch die Aussagekraft für die Allgemeinheit ebenfalls begrenzt ist. Zukünftige Studien könnten die Teilnehmerzahl durch Einbezug mehrerer Primärversorgungsstellen erhöhen, um die Aussagekraft zu steigern.

Die Akquise von Teilnehmern aus der Primär- und Sekundärversorgung gestaltete sich in dieser Studie aufgrund einer mangelnden Compliance der Probanden schwierig.

Dies lässt sich vor allem durch einen Mehraufwand an Zeit, einer zusätzlichen Terminierung und möglichen Fahrtkosten erklären. Daraus ergibt sich für diese Studie eine nur kleine Teilnehmerzahl mit begrenzter Aussagekraft für die Allgemeinheit. Studien mit Teilnehmern aus der Tertiärversorgung haben in dieser Hinsicht den Vorteil, dass der individuelle Aufwand der Probanden durch den stationären Aufenthalt gering ist [5, 18, 20].

Zukünftige Studien könnten von optimaleren Gegebenheiten, wie zum Beispiel einem separaten Raum zur effizienteren Untersuchung der Probanden, profitieren. Dadurch könnte gegebenenfalls nicht nur eine höhere Fallzahl erzielt, sondern zusätzlich eine Aussage über die Sensitivität, Spezifität und den negativen prädiktiven Wert getroffen werden.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittstudie. In anderen Studien befinden sich die Teilnehmer beispielsweise für weitere zehn Jahre unter Beobachtung [17].

Eine Längsschnittbeobachtung in zukünftigen Studien könnte dazu beitragen, Zusammenhänge zwischen einer Fibrose, dem Diabetes mellitus Typ 2 und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verstehen und potenzielle Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Bei der Diagnostik mit der transienten Elastographie konnte in dieser Studie auf die komplette Ausstattung des FibroScan 430 Mini zurückgegriffen werden. Fehlte in vorherigen Studien beispielsweise die XL-Sonde, konnten Teilnehmer mit einem BMI größer als  $28 \text{ kg}/(\text{m})^2$  nicht ausgewertet werden [17, 50]. In dieser Studie würde das circa 60 % der Teilnehmer betreffen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte.

Zukünftige Studien sollten deshalb auf eine vollständige und geeignete Geräteausstattung achten, um jedem Teilnehmer unabhängig von seinem BMI eine Diagnostik zu ermöglichen.

#### **5.4 Diskussion der Methoden**

Mit der Labordiagnostik wurde auf ein gut validiertes, reproduzierbares und kostengünstiges, jedoch leberunspezifisches Verfahren zurückgegriffen [51]. Zur besseren Einschätzung einer leberspezifischen Erkrankung wurde deshalb in dieser Studie auf nichtinvasive Indizes wie den APRI, FIB-4 und NFS zurückgegriffen, die aus

jeder routinemäßigen Labordiagnostik erschlossen werden können und keinen zusätzlichen Kostenaufwand bedeuten.

Die notwendigen Daten zur Auswertung des NAFLD Fibrosis Score (siehe Kapitel 3.3.2.3) und des HOMA-Indexes (siehe Kapitel 3.3.2.4) konnten nur partiell erfasst werden, da die Bestimmung von Albumin oder Insulin nüchtern nicht in der routinemäßigen Labordiagnostik vorkommt. Die Einbeziehung des NFS zur näheren Eingrenzung einer Leberfibrose bei hoher Sensitivität und Spezifität [52] und die Korrelation einer erhöhten Insulinresistenz für das Risiko zur Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung unter dem HOMA-Index [2] wären jedoch von Vorteil.

Andere nichtinvasive Scores wie der Fatty Liver Index (FLI; Fettleber-Index) basierend auf BMI, Taillenumfang, Triglyceriden und  $\gamma$ -Glutamyltransferase [53], der Enhanced Liver Fibrosis-Test (Bestimmung von Hyaluronsäure (HA), N-terminal propeptide of procollagen type III (PIIINP) und des Gewebsinhibitors der Metallproteinase 1 (TIMP-1; [54]) oder FibroTest ( $\gamma$ -Glutamyltransferase, Gesamtbilirubin,  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin; [55]) wurden in dieser Studie aufgrund des Mehr- und Kostenaufwandes in der Primärversorgung nicht verwandt.

In dieser Studie wurde der Fragebogen EQ-5D-5L verwendet. In vorherigen Studien wurden der SF-36-QoL (Short Form-36) oder dessen verkürzte Form SF-12 [26] genutzt, um nähere Informationen zur körperlichen und psychischen Gesundheit der Teilnehmer zu erhalten [22, 25]. Der EQ-5D-5L gewinnt immer mehr an Beliebtheit, da er im Vergleich zu SF-36-QoL und SF-12 eine bessere Verständlichkeit und kürzere Bearbeitungsdauer aufweist [56]. Zudem gibt es die Möglichkeit, die persönliche gesundheitsbezogene Lebensqualität in einem Gesamtscore abzubilden.

Vor allem die leichte Verständlichkeit und kurze Bearbeitungsdauer könnte in weiteren Studien der Primär- und Sekundärversorgung von großem Vorteil sein.

Die in dieser Arbeit verwendete transiente Elastographie ist eine in vielen Studien bereits untersuchte, nichtinvasive Alternative zur Beurteilung von Lebererkrankungen gegenüber dem aktuellen Goldstandard einer Leberbiopsie [31, 51]. Vor allem in Kombination mit den klinischen Zeichen, einer Labordiagnostik und einer Ultraschalluntersuchung [31] bietet sie eine kostengünstigere, schnellere und nichtinvasive Möglichkeit zur Diagnostik einer Leberschädigung [31, 57].

Mit der transienten Elastographie ist es jedoch nicht möglich, genauer zwischen den Stadien der Leberfibrose zu unterscheiden. Im Gegensatz zu dieser Studie wurde in vorherigen Studien das Ergebnis der Elastographie durch eine zusätzliche Leberbiopsie verifiziert [17, 18].

Zur genaueren Angabe der Prävalenz und Unterscheidung der einzelnen Fibrosestadien sowie zum Ausschluss möglicher limitierender Faktoren wie Adipositas, Aszites oder die Erfahrung des Untersuchers [51] könnte in zukünftigen Studien eine anschließende Überprüfung durch den in den Leitlinien empfohlenen Goldstandard der Leberbiopsie erfolgen. Jedoch wird diese Diagnostik bei einem unbegründeten Verdacht auf eine Leberfibrose als invasiver Eingriff mit Risiken und möglichen Komplikationen als unethisch angesehen.

## 5.5 Fazit

In dieser Dissertation wird die Prävalenz einer Leberfibrose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mögliche Auswirkungen auf deren gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert.

Zur Einteilung der Teilnehmer in Risikogruppen und genaueren Feststellung einer Leberfibrose wurde eine Labordiagnostik zur Ermittlung des APRI und FIB-4 sowie eine transiente Elastographie durchgeführt. Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu ermitteln, wurden Fragebögen wie EQ-5D-5L, EQ-VAS-Score und NASH-Check eingesetzt.

Es lässt sich in dieser Studie eine hohe Prävalenz einer Leberverfettung der Hochrisikogruppe von 85% ermitteln. Die Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität manifestierten sich vor allem durch ein reduziertes Energieniveau, körperliche Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten und einer vermehrten psychischen Belastung der Probanden aufgrund der bestehenden Erkrankung und damit einhergehenden Einschränkungen der Lebensgewohnheiten.

Basierend auf der Diskussion der Ergebnisse erscheint es sinnvoll, die hohe Prävalenz von Fettlebererkrankungen mit Präventivmaßnahmen und weiteren Behandlungsstrategien anzugehen. Hervorzuheben ist hierbei die Bedeutung einer ganzheitlichen Betreuung zur Verbesserung der Lebensqualität, welche auch

psychologische Begleitung einschließt. Für zukünftige Studien ist es empfehlenswert, den Zusammenhang zwischen Selbstwirksamkeit, Verantwortungsgefühl sowie Compliance der Patienten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genauer zu untersuchen.

Hinsichtlich des Studienablaufs wäre es hilfreich, Studien mit größeren Teilnehmerzahlen und einer Längsschnittbeobachtung durchzuführen. Dies würde einerseits die Betrachtung langfristiger Zeiträume ermöglichen und andererseits die statistische Aussagekraft erhöhen.

In der Diskussion der Methoden erscheint die Wahl des EQ-5D-5L-Fragebogens plausibel und hilfreich zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Labordiagnostik betreffend könnten zukünftige Studien davon profitieren, noch zusätzliche Methoden wie den NAFLD Fibrosis Score und den HOMA-Index einzubeziehen. Die transiente Elastographie zur Diagnose von Leberschäden führte auf nichtinvasivem Weg zu zuverlässigen und kostengünstigen Ergebnissen und kann damit, trotz einiger Limitationen, auch für weiterführende Studien empfohlen werden.

Zusammenfassend zeigt die Dissertation, dass eine hohe Prävalenz von Leberfibrose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 besteht und diese mit Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Die Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von Prävention, Behandlungsstrategien und psychologischer Unterstützung zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientengruppe. Zukünftige Studien sollten die Methodik verbessern, um genauere Diagnosen und langfristige Zusammenhänge zu untersuchen.

## 6 Literatur

- 1 *Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J.* S2k - Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen, 2015
- 2 *Dancygier H.* Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen. Arzneimitteltherapie - unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie 2009; 27(04): 115 – 122
- 3 *Ogle C, Costin O, Bevis M.* Non-convergence of the spherical harmonic expansion of gravitational potential below the Brillouin sphere; the continuous case, 2011
- 4 *Tang L, Meng L, Chen L.* Super-biderivations and linear super-commuting maps on the lie superalgebras. Communications in Algebra 2008; 48(12): 5076 – 5085
- 5 *Targher G, Bertolini L, Padovani R et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes care 2007; 30(5): 1212 – 1218
- 6 *Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64(1): 73 – 84
- 7 *Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al.* Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003; 37(6): 1286 – 1292
- 8 *Weiß J, Rau M, Geier A.* Non-alkoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Deutsches Ärzteblatt international 2014; 111(26): 447 – 452
- 9 *Schumacher F, Tacke F.* Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Hepatitis&more 2017;(01/2017): 26 – 31
- 10 *Petta S, Wong VW-S, Cammà C et al.* Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. Hepatology 2017; 65(4): 1145 – 1155
- 11 *Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM.* Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology 2013; 57(4): 1357 – 1365

- 12 *Moebus S, Hanisch J, Bramlage P et al.* Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Deutsches Ärzteblatt international* 2008; 105(12): 207 – 213
- 13 *Stone BG, van Thiel DH.* Diabetes mellitus and the liver. *Seminars in liver disease* 1985; 5(1): 8 – 28
- 14 *Wanless IR, Lentz JS.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12(5): 1106 – 1110
- 15 *Portillo Sanchez P, Bril F, Maximos M et al.* High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 100(5)
- 16 *Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ.* Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004; 2(3): 262 – 265
- 17 *Kwok R, Choi KC, Wong GL-H et al.* Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65(8): 1359 – 1368
- 18 *Lai L-L, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan W-K.* Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2019; 34(8): 1396 – 1403
- 19 *Chon YE, Kim KJ, Jung KS et al.* The relationship between type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease measured by controlled attenuation parameter. *Yonsei medical journal* 2016; 57(4): 885 – 892
- 20 *Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, Hong TND, Dinh TC, Chu DT.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: Evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using fibroscan. *Diagnostics* 2020; 10(3)
- 21 *Chen K, Sng WK, Quah JH-M et al.* Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PLoS one* 2020; 15(8): e0236977
- 22 *David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB.* Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; 49(6): 1904 – 1912

- 23 *Ware JE, Kosinski M, Dewey JE.* How to score version 2 of the SF-36 health survey. (standard & acute forms) ; [SF-36v2. 3. ed.Aufl. Lincoln, RI: QualityMetric, 2001
- 24 *Newton JL.* Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases* (Basel, Switzerland) 2010; 28(1): 214 – 219
- 25 *Samala N, Desai A, Vilar-Gomez E et al.* Decreased quality of life is significantly associated with body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2020; 18(13): 2980-2988.e4
- 26 *Funuyet-Salas J, Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Romero-Gómez M.* Quality of life and coping in nonalcoholic fatty liver disease: Influence of diabetes and obesity. *International journal of environmental research and public health* 2021; 18(7)
- 27 *Landgraf R.* Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Konsequenzen für die Praxis. *MMW Fortschritte der Medizin* 2014; 156 Spec No 1(1): 76 – 78
- 28 *Dormann A* (Hrsg). *Laborwerte.* 5., völlig überarb. und erw. Aufl.Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2009
- 29 *Stevens PE, Levin A.* Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013; 158(11): 825 – 830
- 30 *Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 518 – 526
- 31 *Erhardt A, Lörke J, Vogt C et al.* Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2006; 131(49): 2765 – 2769
- 32 *Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D.* Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(24): 1752 – 1757
- 33 *Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43(6): 1317 – 1325
- 34 *Kaplan GG.* Smoking cessation for crohn's disease: Clearing the haze. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111(3): 420 – 422

- 35 Newsome PN, Cramb R, Davison SM et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018; 67(1): 6 – 19
- 36 Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45(4): 846 – 854
- 37 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412 – 419
- 38 Tomašec G. Double diabetes. *Endokrinologie & Stoffwechsel. Universum Innere Medizin* 2018; 07|2018 Themenheft Diabetes(07|2018)
- 39 Volker Eric Amelung, Mühlbacher A, Krauth C. EQ-5D (EuroQol), 2018. <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/eq-5d-euroqol-51755/version-274910>
- 40 Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2011; 20(10): 1727 – 1736
- 41 EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018. <https://euroqol.org/publications/user-guides>
- 42 Buschmeier I. Der Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) als präoperatives Screeninginstrument für die postoperative exogene Psychose, 2012
- 43 Doward LC, Balp M-M, Twiss J et al. Development of a patient-reported outcome measure for non-alcoholic steatohepatitis (NASH-CHECK): Results of a qualitative study. *The patient* 2020;
- 44 Lee HW, Park SY, Kim SU et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PloS one* 2016; 11(6): e0157358
- 45 Li Y, Huang Y-S, Wang Z-Z, Yang Z-R, Sun F, Zhan S-Y, Liu X-E, Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, 2016
- 46 Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2): 454 – 462

- 47 *Cox-North PP*. Evaluation and ataging of liver fibrosis - Core concepts, 2021. <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all#figures>
- 48 *Imiela C*. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose mittels transienster
- 49 *Reinboth C*. Grundlagen der Statistik: Wie zeichnet und interpretiert man einen Box-Plot?, 2016. <https://wissenschaf-ts-thurm.de/grundlagen-der-statistik-wie-zeichnet-und-interpretiert-man-einen-box-plot/>
- 50 *WHO*. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000; 894: i-xii, 1-253
- 51 *Castéra L, Vergniol J, Foucher J et al*. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128(2): 343 – 350
- 52 *Nakano M, Murohisa T, Imai Y, Hiraishi H*. Validity of the NAFLD fibrosis score in a Japanese population. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology* 2012; 109(5): 751 – 759
- 53 *Lee C-H, Han K-D, Kim DH, Kwak M-S*. The repeatedly elevated fatty liver index is associated with increased mortality: A population-based cohort study. *Frontiers in endocrinology* 2021; 12
- 54 *Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W*. Derivation and performance of standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test thresholds for the detection and prognosis of liver fibrosis. *The Journal of applied laboratory medicine* 2019; 3(5): 815 – 826
- 55 *Vali Y, Lee J, Boursier J et al*. FibroTest for evaluating fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine* 2021; 10(11): 2415
- 56 *Barth S, Haas J-P, Schlichtiger J et al*. Long-term health-related quality of life in german patients with juvenile idiopathic arthritis in comparison to german general population. *PloS one* 2016; 11(4): e0153267
- 57 *Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M et al*. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology* 2003; 29(12): 1705 – 1713

## **Anhang**

## Anhang 1: Altersverteilung

**Tabelle 20** Altersverteilung der untersuchten Teilnehmer  
Quelle: Eigene Darstellung

	<b>Gesamt</b>	<b>Niedrigrisikogruppe</b>	<b>Hochrisikogruppe</b>
N	57	32	25
Mittelwert ± SD	62,9 ± 13,2	57,4 ± 10,53	70,0 ± 13,0
Median	63,0	60,0	71,0
20–29 Jahre	1 (1,75 %)	1 (3,13 %)	0 (0,00 %)
30–39 Jahre	3 (5,26 %)	2 (6,25 %)	1 (4,00 %)
40–49 Jahre	5 (8,77 %)	4 (12,5 %)	1 (4,00 %)
50–59 Jahre	11 (19,30 %)	9 (28,13 %)	2 (8,00 %)
60–69 Jahre	20 (35,09 %)	14 (43,75 %)	6 (24,00 %)
70–79 Jahre	12 (21,05 %)	2 (6,25 %)	10 (40,00 %)
80–89 Jahre	4 (7,02 %)	0 (0,00 %)	4 (16,00 %)
90–99 Jahre	1 (1,75 %)	0 (0,00 %)	1 (4,00 %)

## Anhang 2: EQ-5D-5L Gesundheitsfragebogen

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

### BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

### FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

### ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

### SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

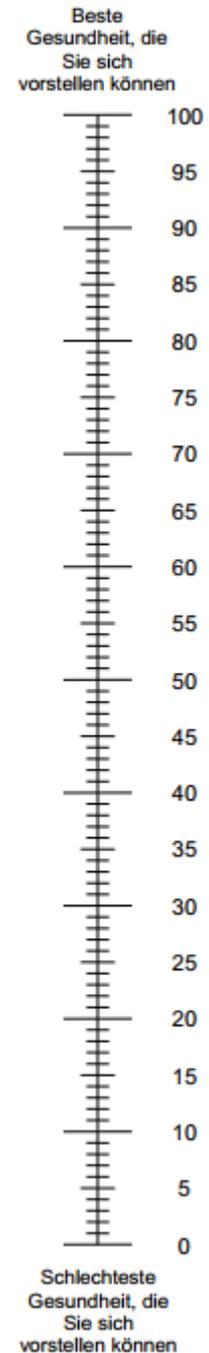
- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

### ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =



### Anhang 3: AUDIT Fragebogen

Die ist eine Einheit an Alkohol...



halbes Glas Bier, Apfelwein



halbes Glas Wein



1 Glas hochprozentigen Alkohol



1 kleines Glas Sherry



1 kleiner Aperitif

...und dies ist jeweils mehr als eine Einheit



1 Glas Bier, Apfelwein



1 Glas Starkbier



Alcopop oder eine 275ml Flasche Lagerbier



440ml Dose Bier, Apfelwein



440ml Starkbier



250ml Glas Wein (12%)



75cl Flasche Wein (12%)

		nie	quartalsweise	monatlich	wöchentlich	täglich
1.	Wie oft trinken Sie Alkohol?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2-4x	<input type="checkbox"/> 2-3x	<input type="checkbox"/>
2.	Wie viele Einheiten trinken Sie durchschnittlich an diesen Tagen?	<input type="checkbox"/> 0-2	<input type="checkbox"/> 3-4	<input type="checkbox"/> 5-6	<input type="checkbox"/> 7-9	<input type="checkbox"/> +10
3.	Wie oft hatten Sie >6 Einheiten (als Frau)/>8 Einheiten (als Mann) bei einer einzigen Gelegenheit im letzten Jahr getrunken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Wie oft haben Sie im letzten Jahr festgestellt, dass Sie nicht mehr aufhören konnten zu trinken, nachdem Sie angefangen hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Wie oft haben Sie während des letzten Jahres versagt, das zu tun, was normalerweise von Ihnen wegen Ihres Trinkens erwartet wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Wie oft haben Sie während des letzten Jahres morgens ein alkoholisches Getränk zu sich genommen, um sich nach einer anstrengenden Sause wieder in Schwung zu bringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Wie oft hatten Sie im letzten Jahr nach dem Trinken Schuldgefühle oder Gewissensbisse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Wie oft haben Sie sich im letzten Jahr nicht erinnern können, was in der Nacht zuvor passiert ist, weil Sie getrunken haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Wurden Sie oder jemand anderes infolge Ihres Trinkens verletzt?	<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> Ja, aber nicht im letzten Jahr		<input type="checkbox"/> Ja, im letzten Jahr
10.	Hat sich ein Verwandter oder ein Freund, ein Arzt oder ein anderer Gesundheitsarbeiter wegen Ihres Alkoholkonsums Sorgen gemacht oder vorgeschlagen, dass Sie ihn reduzieren?	<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> Ja, aber nicht im letzten Jahr		<input type="checkbox"/> Ja, im letzten Jahr

## Anhang 4: NASH-Check Fragebogen

### Beurteilung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH)

Dieser Fragebogen befragt Sie nach Ihrer Erfahrung im Leben mit Fettleber. Wir interessieren uns für die Symptome, die Sie vielleicht erlebt haben und wie diese Ihren Alltag und Ihre Emotionen beeinflusst haben könnten.

#### Symptome

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Symptome, die Sie möglicherweise im Zusammenhang mit Ihrer Fettlebererkrankung erlebt haben.

**Anleitung:** Wählen Sie für jede der folgenden Fragen die Antwort, die das Symptom in den letzten 7 Tagen am besten darstellt. Wenn das Symptom in den letzten 7 Tagen nicht aufgetreten ist, antworten Sie mit 0.

<p>1. Wie würden Sie die Schwere von <u>Schmerzen</u> beurteilen, die Sie in den letzten 7 Tagen im oberen Teil oder auf der rechten Seite Ihres Bauchbereichs hatten?</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10</p> <p><b>kein Schmerz</b> <span style="float: right;"><b>unerträgliche Schmerzen</b></span></p>
<p>2. Wie würden Sie den Schweregrad eines Bauchblähens bewerten, den Sie in den letzten sieben Tagen hatten?</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10</p> <p><b>keine Blähungen</b> <span style="float: right;"><b>extreme Blähungen</b></span></p>
<p>3. Wie körperlich ermüdet haben Sie sich in den letzten 7 Tagen gefühlt?</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10</p> <p><b>keine Müdigkeit</b> <span style="float: right;"><b>stetige Müdigkeit</b></span></p>

4. In welchem Ausmaß haben Sie das Bedürfnis verspürt, sich in den letzten sieben Tagen hinlegen und ausruhen zu müssen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Notwendigkeit</b>					<b>hohe Notwendigkeit</b>					

5. Hatten Sie in den letzten 7 Tagen Schlafprobleme?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Schlafproblem</b>					<b>extreme Schlafprobleme</b>					

6. Hatten Sie Probleme, sich auf eine Aufgabe in den letzten 7 Tagen zu konzentrieren?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Konzentrations- probleme</b>					<b>extreme Konzentrations- probleme</b>					

7. Hatten Sie Schwierigkeiten, in den letzten sieben Tagen klar zu denken?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Schwierigkeiten</b>					<b>extreme Schwierigkeiten</b>					

8. Hatten Sie Schwierigkeiten, einem Gespräch in den letzten 7 Tagen zu folgen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>keine Schwierigkeiten</b>					<b>extreme Schwierigkeiten</b>					

9. In welchem Ausmaß waren Sie in den letzten sieben Tagen Fall vergesslich?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>nicht vergesslich</b>					<b>extrem vergesslich</b>					

10. Wie beurteilen Sie die Schwere der juckenden Haut, die Sie in den letzten 7 Tagen hatten?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>kein Jucken</b>					<b>schlimmster Juckreiz</b>					

## Tägliche Aktivitäten

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Auswirkung Ihrer Fettlebererkrankung auf Ihre täglichen Aktivitäten.

**Anleitung:** Bitte wählen Sie die Antwort, die die Schwierigkeit beschreibt, die Sie mit jeder Aktivität in den letzten 7 Tagen hatten. Bitte wählen Sie eine Antwort für jede Aktivität aus.

Wie schwer hatten Sie es in den letzten 7 Tagen mit ...

		keine Schwierigkeiten	kaum Schwierigkeiten	moderate Schwierigkeiten	größte Schwierigkeiten	nicht möglich
11.	Bücken (z.B. um Socken und Schuhe anzuziehen oder etwas vom Boden aufzuheben)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Leichte Hausarbeiten erledigen (z.B. Staubwischen, Kochen, Gartenarbeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Schwere Hausarbeiten erledigen (z.B. Bettwäsche wechseln, staubsaugen, schwere Gartenarbeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Heben oder Tragen schwerer Gegenstände (z.B. eine große Tüte mit Lebensmitteln)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Einen kurzen Spaziergang auf ebenem Boden machen (z.B. weniger als 5 Minuten laufen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Einen langen Spaziergang auf ebenem Boden (z.B. mehr als 20 Minuten gehen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Einen flotten Spaziergang auf ebenem Boden machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Eine Treppe hochgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **Emotionen und Lebensstil**

Die folgenden Fragen ermitteln, wie Sie sich fühlen.

**Anleitung:** Bitte denken Sie darüber nach, wie sehr jede Aussage in den letzten 7 Tagen auf Sie zutrifft. Bitte wählen Sie eine Antwort für jede Aussage.

		gar nicht	etwas	ziemlich viel	sehr
19.	Ich mache mir Sorgen wegen meiner Fettlebererkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Meine Fettleber-Krankheit macht mich niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Ich werde wegen meiner Fettlebererkrankung wütend auf mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Ich habe das Gefühl, dass andere mich wegen meiner Fettlebererkrankung beurteilen können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	Meine Krankheit beeinflusst meine Beziehungen zu meinen Freunden und meiner Familie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.	Ich fühle, dass ich alltägliche Aktivitäten mit meiner Familie und Freunden verpasse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	Ich fühle, dass ich das Familienleben verpasse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.	Ich fühle mich wie eine Sorge für meine Familie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.	Meine Krankheit betrifft meine intimen Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.	Ich gehe nicht mit Freunden aus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.	Ich gehe nicht mit Freunden aus. Meine Krankheit beschränkt die Dinge, die ich in meinen freien Tagen tun kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.	Meine Krankheit beeinträchtigt meine Arbeits- oder Lernfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.	Ich fühle mich eingeschränkt in den Lebensmitteln, die ich essen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anhang 5: Selbstmessungen

Zur Vermeidung eines erhöhten HbA1c und der damit einhergehenden erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Folgeschäden durch den Diabetes mellitus Typ 2 ist bei Diabetikern eine regelmäßige Selbstkontrolle der Blutzuckerwerte notwendig und zu empfehlen [1]. Dies kann über eine direkte Zuckermessung im Blut oder eine kontinuierliche Gewebezuckermessung (Continuous Glucose Monitoring, CGM) erreicht werden. Tabelle 21 zeigt die Verteilung der jeweiligen Messmethoden unter den teilnehmenden Probanden.

**Tabelle 21** Angaben der untersuchten Teilnehmer zur Blutzuckermessung mittels blutiger Selbstmessung oder mit einem CGM-System  
Quelle: Eigene Darstellung.

	<b>Gesamt (n = 57)</b>	<b>Niedrigrisikogruppe (n = 28)</b>	<b>Hochrisikogruppe (n = 29)</b>
keine Selbstmessung	6 (10,53 %)	3 (10,71 %)	3 (10,35 %)
Blutzuckermessung	28 (49,12 %)	12 (42,86 %)	16 (55,17 %)
kontinuierliche Gewebezucker- messung (CGM)	23 (40,35 %)	13 (46,43 %)	10 (34,48 %)

Bei der regelmäßigen Blutzuckermessung in der ambulanten Versorgung der Teilnehmer wird gleichermaßen auf eine direkte Blutzuckerkontrolle durch Stechen an der Fingerbeere sowie kontinuierliche Gewebezuckermessung zurückgegriffen. Nur bei einem geringen Anteil der Teilnehmer (10,53 %) ist keine kontinuierliche Blutzuckerkontrolle notwendig.

## Anhang 6: Antidiabetische Therapie

Die Therapie des Diabetes mellitus erfolgt nach einem Stufenschema wie in Tabelle 22 aufgeführt, gemäß den nationalen Versorgungsleitlinien der 2 [2].

**Tabelle 22** Stufenschema der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 nach den nationalen Versorgungsleitlinien von 2021  
Quelle: 2

Stufen	Therapieempfehlung
I	<b>Basistherapie:</b> Gewichtsnormalisierung, körperliche Aktivität, Ernährungstherapie, „Lifestyle“-Schulung
II	<b>Monotherapie:</b> 1. Wahl Metformin
III	<b>Zweifachtherapie:</b> Antidiabetische Kombinationstherapie oder Antidiabetikum in Kombination mit Insulin
IV	<b>Dreifachtherapie:</b> Zwei Antidiabetika + Insulin oder drei Antidiabetika
V	<b>Intensivierte Insulintherapie,</b> ggf. in Kombination mit Antidiabetika (insb. Metformin)

**Tabelle 23** Verteilung der untersuchten Teilnehmer anhand des Stufenschemas zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 nach den nationalen Versorgungsleitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) et al. von 2021  
Quelle: Eigene Darstellung

	Gesamt (n = 57)	Niedrigrisikogruppe (n = 28)	Hochrisikogruppe (n = 29)
Stufe I	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Stufe II	10 (17,54 %)	6 (21,43 %)	4 (13,79 %)
Stufe III	30 (52,63 %)	17 (60,71 %)	13 (44,83 %)
Stufe IV	9 (15,79 %)	3 (10,71 %)	6 (20,69 %)
Stufe V	8 (14,04 %)	2 (7,14 %)	6 (20,69 %)

In der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist die Medikation mit zwei oralen Antidiabetika oder eine Kombinationstherapie eines Antidiabetikums mit Insulin bei den hier untersuchten Teilnehmern eine häufige Strategie (Therapiestufe III: 52,6 %). Unter allen übrigen Teilnehmern verteilen sich alle weiteren medikamentösen Therapiestufen gleichmäßig (Therapiestufe II: 17,5 %, Therapiestufe IV: 15,8 %, Therapiestufe V: 14,0 %). Diese Tendenz ist ebenfalls bei der Aufteilung in die Risikogruppen erkennbar (Therapiestufe III: Niedrigrisikogruppe: 60,7 %, Hochrisikogruppe: 44,8 %).

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Nastasia Albert, versichere an Eides statt, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Prävalenz von fortgeschrittener Fibrose bei Diabetes mellitus Typ 2“, abgesehen von Ratschlägen meines Betreuers und meiner sonstigen akademischen Lehrer, selbst verfasst habe. Andere als die in der Arbeit aufgeführten Quellen und Hilfsmittel habe ich nicht benutzt.

Meine Arbeit wurde bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen, weder ganz noch in Teilen.

---

Ort/Datum

Unterschrift