

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II mit Schwerpunkt Hepatologie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Leberfunktionsparameter und Vitamin-D-Stoffwechsel bei Patienten mit  
nichtalkoholischer Fettlebererkrankung und bariatrischer Operation**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sara Dokhantchi

aus Wien

Würzburg, November 2019

**Referent:** Prof. Dr. med. Andreas Geier  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2020**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhalt

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung.....   | 1  |
| 1.1 Fettlebererkrankungen .....  | 2  |
| 1.1.1 Steatose und Steatohepatitis - einleitende Definition.....         | 2  |
| 1.2 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung.....                           | 3  |
| 1.2.1 Allgemeines .....  | 3  |
| 1.2.2 Ursachen und Pathophysiologie/ Pathogenese .....                   | 4  |
| 1.2.3 Das metabolische Syndrom und die nichtalkoholische Fettleber ..... | 6  |
| 1.2.4 Histologie.....  | 7  |
| 1.2.5 Klinische Präsentation und Diagnostik.....                         | 8  |
| 1.2.6 Therapie .....   | 10 |
| 1.2.7 Zusammenhang Vitamin D und NAFLD .....                             | 12 |
| 1.3 Bariatrische Operationen .....                                       | 13 |
| 1.3.1 Indikation .....   | 13 |
| 1.3.2 Arten der bariatrischen OP .....                                   | 15 |
| 1.3.2.1 Magenballon .....  | 15 |
| 1.3.2.2 Magenband .....  | 16 |
| 1.3.2.3 Schlauchmagenoperation .....                                     | 16 |
| 1.3.2.4 Magenbypassoperation.....  | 16 |
| 1.3.3 Nebenwirkungen, Mangelerscheinungen, Nachsorge .....               | 17 |
| 1.4 Fragestellung .....  | 17 |
| 2. Methodenteil.....   | 18 |
| 2.1 Patienten und Methodik .....   | 18 |
| 2.2 Retrospektive Patientenkohorte.....                                  | 18 |
| 2.3 Prospektive Patientenkohorte .....                                   | 19 |
| 2.4 Statistische Analyse .....   | 19 |
| 2.5 Studienhypothesen .....  | 21 |
| 3. Ergebnisteil.....   | 24 |
| 3.1 Patientencharakteristika .....                                       | 24 |
| 3.2 OP-Arten.....  | 25 |
| 3.3 BMI .....  | 25 |
| 3.4 Laborwerte .....   | 28 |
| 3.4.1 Alanin-Aminotransferase .....                                      | 28 |

|  |    |
|--|----|
| 3.4.2 Aspartat-Aminotransferase.....                               | 30 |
| 3.4.3 Gamma-Glutamyltransferase.....                               | 32 |
| 3.4.4 Bilirubin .....  | 34 |
| 3.4.5 Albumin .....  | 35 |
| 3.4.6 Alkalische Phosphatase .....                                 | 37 |
| 3.4.7 Ferritin.....  | 39 |
| 3.5 NAFLD-Score.....   | 42 |
| 3.6 Vitamin D.....   | 45 |
| 3.6.1 Gruppe 2: PRÄ nein, POST ja .....                            | 45 |
| 3.6.2 Gruppe 4: PRÄ ja, POST ja .....                              | 46 |
| 3.6.3 Vergleich Gruppe 2 und 4.....                                | 47 |
| 3.6.4 Betrachtung Parameter und Höhe des Vitamin-D-Anstieges ..... | 49 |
| 4. Diskussion.....   | 53 |
| 4.1 Allgemeines .....  | 53 |
| 4.2 Gewichtsverlauf.....   | 54 |
| 4.3 Transaminasen- ALT und AST .....                               | 55 |
| 4.4 Cholestaseparameter - gGT und AP .....                         | 57 |
| 4.5 Lebersyntheseparameter- Albumin .....                          | 58 |
| 4.6 Bilirubin .....  | 59 |
| 4.7 Ferritin.....  | 60 |
| 4.8 NAFLD-Score.....   | 61 |
| 4.9 Vitamin D.....   | 63 |
| 4.10 Zusammenfassung.....  | 66 |
| Anhang .....   | 68 |
| a. Definition des metabolischen Syndroms.....                      | 68 |
| b. Gewichtsklassifikation BMI .....                                | 69 |
| 5. Literatur.....  | 70 |

## Abkürzungsverzeichnis

|             |  |
|-------------|--|
| ALT         | Alanin-Aminotransferase  |
| AP          | Alkalische Phosphatase   |
| AST         | Aspartat-Aminotransferase  |
| BMI         | Body Mass Index  |
| bzw.        | beziehungsweise  |
| CT          | Computertomographie  |
| CVC         | Cenicriviroc   |
| ER          | endoplasmatisches Retikulum  |
| EWL         | excess weight loss   |
| FFA         | free fatty acids   |
| FLI         | Fatty Liver Index  |
| gGT         | Gamma-Glutamyltransferase  |
| HDL         | High Density Lipoprotein   |
| HOMA-IR     | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance                |
| IDF         | International Diabetes Federation                                  |
| IFG         | Impaired Fasting Glucose   |
| IQR         | Interquartile Range  |
| M1/M2       | Makrophagen  |
| MRT         | Magnetresonanztomographie  |
| n           | Anzahl   |
| NAFL        | nonalcoholic fatty liver   |
| NAFLD       | nonalcoholic fatty liver disease                                   |
| NAS         | NAFLD activity score   |
| NASH        | nonalcoholic steatohepatitis                                       |
| NCEP-ATPIII | National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III |
| NFS         | NAFLD-Fibrosis-Score   |
| o.g.        | oben genannt   |
| OGTT        | Oraler Glukosetoleranztest   |
| p           | Signifikanz  |

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| SAF  | Steatosis, Activity, Fibrosis |
| SD   | Standardabweichung            |
| VDR  | Vitamin-D-Rezeptor            |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein  |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Die Entstehung einer NASH [21] .....   | 6  |
| Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik der NAFLD [5] .....   | 10 |
| Abbildung 3: Darstellung BMI in der NAFLDSc_G .....   | 26 |
| Abbildung 4: Darstellung BMI in den einzelnen Gruppen.....  | 27 |
| Abbildung 5: Darstellung ALT in der NAFLDSc_G.....  | 28 |
| Abbildung 6: Darstellung ALT in den einzelnen Gruppen .....   | 29 |
| Abbildung 7: Darstellung AST in der NAFLDSc_G.....  | 30 |
| Abbildung 8: Darstellung AST in den einzelnen Gruppen .....   | 31 |
| Abbildung 9: Darstellung gGT in der NAFLDSc_G.....  | 32 |
| Abbildung 10: Darstellung gGT in den einzelnen Gruppen.....   | 33 |
| Abbildung 11: Darstellung Bilirubin in der NAFLDSc_G .....  | 34 |
| Abbildung 12: Darstellung Bilirubin in den einzelnen Gruppen.....   | 35 |
| Abbildung 13: Darstellung Albumin in der NAFLDSc_G .....  | 36 |
| Abbildung 14: Darstellung Albumin in den einzelnen Gruppen.....   | 37 |
| Abbildung 15: Darstellung AP in der NAFLDSc_G .....   | 38 |
| Abbildung 16: Darstellung AP in den einzelnen Gruppen.....  | 39 |
| Abbildung 17: Darstellung Ferritin in der NAFLDSc_G .....   | 40 |
| Abbildung 18: Darstellung Ferritin in den einzelnen Gruppen .....   | 41 |
| Abbildung 19: Darstellung NAFLD-Score in der NAFLDSc_G.....   | 43 |
| Abbildung 20: Darstellung NAFLD-Score in den einzelnen Gruppen .....  | 44 |
| Abbildung 21: Darstellung Vitamin-D-Spiegel in Gruppe 2.....  | 46 |
| Abbildung 22: Darstellung Vitamin-D-Spiegel in Gruppe 4.....  | 47 |
| Abbildung 23: Darstellung Vitamin-D-Spiegel jeweils prä- und postoperativ in Gruppe 2 und Gruppe 4.....     | 48 |
| Abbildung 24: Darstellung des NAFLD-Scores in Gruppe mit wenig und viel Anstieg des Vitamin-D-Spiegels..... | 51 |
| Abbildung 25: Darstellung des NAFLD-Scores in Gruppe mit wenig und viel Anstieg des Vitamin-D-Spiegels..... | 52 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Auszug einiger sekundärer Lebersteatosen nach [6] .....           | 2  |
| Tabelle 2: Übersicht NAS- und SAF-Score [29] .....                           | 8  |
| Tabelle 3: Arten der bariatrischen Operation modifiziert nach [2] .....      | 15 |
| Tabelle 4: Patientencharakteristika .....                                    | 24 |
| Tabelle 5: OP-Arten .....  | 25 |
| Tabelle 6: Gewichtsklassifikation anhand BMI bei Erwachsenen nach [25] ..... | 69 |



## 1. Einleitung

Durch die Zunahme der Adipositas in der Bevölkerung steigt auch die Zahl der mit Adipositas verbundenen Krankheiten stetig an. Dies stellt das Gesundheitssystem vor eine neue große Herausforderung. Zum einen muss man für die Prävention der Adipositas in der Bevölkerung sorgen, zum anderen muss man die Adipositas und ihre Begleiterkrankungen bekämpfen. Eine dieser Begleiterkrankungen ist die sogenannte nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) [1, 2]. Bereits 1980 prägten Ludwig et al. [3] den Namen einer bis dahin noch unerkannten Erkrankung - der NASH (nonalcoholic steatohepatitis, nichtalkoholische Steatohepatitis). In ihrer Studie wurde erstmals der Zusammenhang der Fettleibigkeit und Diabetes mit der NASH beschrieben.

Die Beziehung zwischen Fettleibigkeit und Diabetes war seit der Erstbeschreibung von Ludwig et al. 1980 bekannt [3]. 1999 veröffentlichten Marchesini et al. [4] den Zusammenhang der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung mit der Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie. Aufgrund des gemeinsamen Vorkommens der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung mit dem metabolischen Syndrom prägte die Krankheit die Bezeichnung „hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms“ [5]. Heute weiß man, dass diese auch ohne metabolisches Syndrom eigenständig auftreten kann [5].

Wie bereits oben beschrieben, ist die NAFLD stark mit den Faktoren des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Diabetes mellitus und Dyslipidämie verknüpft. Ziel ist es also, als Primärprävention der NAFLD eine Beseitigung der Risikofaktoren zu erreichen. Dies gelingt durch verschiedene Therapieansätze [6], welche im Unterkapitel 1.2.6 beschrieben werden.

Als eine der letzten Therapieinstanzen der Adipositas bleibt hingegen die bariatrische Chirurgie [2].

## 1.1 Fettlebererkrankungen

### 1.1.1 Steatose und Steatohepatitis - einleitende Definition

Die Steatose oder Steatosis hepatis wird verursacht durch die Fetteinlagerung in den Hepatozyten [7]. Die Diagnose Steatosis hepatis wird gestellt, wenn die Fetteinlagerung in den Hepatozyten mehr als 5% beträgt. Bei mehr als 50% Betroffenheit spricht man von einer Fettleber. Eine zusätzlich inflammatorische Reaktion führt zu einer Steatohepatitis. Diese können in eine Fibrose oder in eine Zirrhose übergehen [8].

Es können unterschiedliche Faktoren zu einer Steatosis hepatis führen. Diese kann beispielsweise durch vermehrten Alkoholkonsum, durch das metabolische Syndrom oder als Begleithepatitis anderer Erkrankungen (sekundäre Steatosis) entstanden sein (siehe Tabelle 1). Einige kryptogene Formen kommen vor, die den oben erwähnten Ursachen nicht entsprechen [5]. Als ein bedeutendes Kriterium sowie eine Definition der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung gilt, dass der Alkoholkonsum bei Frauen 20 g und bei Männern 30 g pro Tag nicht überschreiten darf [9].

Histologisch unterscheidet man zwischen einer mikrovesikulären (kleintropfigen) sowie einer makrovesikulären (großtropfigen) Steatose, wobei es auch Mischformen gibt. Histologisch zeigen sich Entzündungsinfiltrate, Mallory-Körperchen sowie eine Eisenspeicherung [7].

*Tabelle 1: Auszug einiger sekundärer Lebersteatosen nach [6]*

| <b>Makrovesikuläre Steatose</b> | <b>Mikrovesikuläre Steatose</b>  |
|---------------------------------|--|
| Übermäßiger Alkoholkonsum       | Reye-Syndrom   |
| Hepatitis C                     | Akute Fettleber der Schwangerschaft  |
| Morbus Wilson                   | HELLP-Syndrom  |
| Lipodystrophie                  | Kongenitale Stoffwechselstörungen (z.B. LCAT-Mangel, M. Wolman, Cholesterinesterspeicherkrankheit) |

|   |   |
|---|---|
| Hunger  | Medikamente (z.B. Valproat, antiretrovirale Medikation) |
| Parenterale Ernährung   |   |
| Abetalipoproteinämie  |   |
| Medikamente (z.B. Amiodaron, Methotrexat, Tamoxifen, Kortikosteroide) |   |

## 1.2 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

### 1.2.1 Allgemeines

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung ist weltweit gesehen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit Abstand der häufigste Grund einer chronischen Lebererkrankung [10]. Bei der NAFLD sind Adipositas und Insulinresistenz zentrale Bausteine für die Entstehung der Krankheit [11]. In Europa beträgt die Prävalenz der NAFLD ca. 14-27% [12]. In den USA liegt sie bei den weißstämmigen US-Amerikanern bei ca. 33%. Am höchsten liegt die Prävalenz mit ca. 50% bei den US-Amerikanern spanischer Herkunft [11].

Die NAFLD ist definitionsgemäß eine erhöhte Fetteinlagerung in der Leber, die nicht durch sekundäre Steatosen, beispielsweise erhöhten Alkoholkonsum oder bestimmte Medikamente, entstanden sein darf. Die NAFLD umfasst die Begrifflichkeiten NAFL und NASH. Unter NAFL (nonalcoholic fatty liver, nichtalkoholische Fettleber) wird die einfache Leberverfettung verstanden. Unter NASH wird die nichtalkoholische Fettleberhepatitis verstanden [6]. Genaue Details zur Histologie der NASH werden in Kapitel 1.2.4 behandelt. Die NAFLD entsteht vorwiegend lifestyle- und umweltbedingt und führt durch genetische und epigenetische Schäden zu einer Insulinresistenz. Diese birgt das Risiko der Entstehung zahlreicher Erkrankungen, welche unter anderem Diabetes mellitus, Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberzirrhose und Karzinome beinhalten. Somit stellt die NAFLD ein weit reichendes epidemiologisches Gesundheitsproblem dar [13]. Im gestiegenen Vorkommen der Fettleibigkeit und

des metabolischen Syndroms in der westlichen Welt liegt somit eine der Hauptursachen von erhöhter Mortalität und Morbidität [14].

Der Übergang von der initial gutartig verlaufenden einfachen Steatose in die Steatohepatitis, welche einen progressiven Verlauf annehmen und in einer Leberzirrhose und einem hepatozellulärem Karzinom enden kann, ist fließend. Für die Pathogenese einer NASH ist das Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen sowie pro- und antioxidativen Mechanismen von zentraler Bedeutung [13]. Ausschlaggebend für die Gesamtprognose der Erkrankung ist insbesondere der Grad der Fibrose [15].

NAFL und NASH sind potentiell reversible Krankheitsbilder. Als kritisch wird der Übergang in die Fibrose und später in die Zirrhose gesehen. Sobald eine Zirrhose aufgrund von NAFLD besteht, wird die Inzidenz des primären Leberkarzinoms pro Jahr mit 1% angegeben [11]. Für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms bei NAFLD-Patienten ist jedoch nicht zwingend das Vorhandensein einer Zirrhose notwendig. In der Studie von Mittal et al. wird beschrieben, dass dem Übergang in ein hepatozelluläres Karzinom bei NAFLD-Patienten nicht notwendigerweise eine Zirrhose vorangegangen sein muss [16].

#### 1.2.2 Ursachen und Pathophysiologie/ Pathogenese

Die Leberverfettung entsteht durch Ansammlung von überschüssigen Triglyzeriden sowie von freien Fettsäuren in den Hepatozyten [7]. Normalerweise wirkt Insulin antilipolytisch. Besteht jedoch eine Insulinresistenz so kommt es trotz hoher Insulinspiegel zur Lipolyse in den Fettzellen. Dies führt zum Anstieg der freien Fettsäuren und zur vermehrten Aufnahme der freien Fettsäuren durch die Leber. Gleichzeitig kommt es zur Abnahme der Sekretion von Very Low Density Lipoproteinen (VLDL). Es kommt also zum Anstieg der Triglyzeridsynthese und zu einem Abfall der Triglyzeridsekretion als VLDL, welche im Gesamten zur Steatose führen [17].

Wie sich aus einer einfachen Steatose eine NASH entwickelt, ist noch nicht ganz geklärt. Day et al. [18] beschrieben erstmals 1998 die two-hit Hypothese. In

dieser Hypothese ging man davon aus, dass für das Voranschreiten einer NAFLD in eine NASH zwei „hits“ notwendig sind. Durch den ersten „hit“ wird das Leberparenchym angegriffen, wodurch die Leber sensibler auf den zweiten „hit“ reagiert. Dieser löst eine Kaskade mit nachfolgender Entzündung, Nekrose und Fibrose aus [18]. Heute geht man laut Tilg et al. [19] davon aus, dass mehrere „hits“ zur Progression der Erkrankung parallel laufen müssen. Sie bezeichnen dies als „multiple parallel hits“ [19]. Demzufolge ist der Übergang in der Entwicklung von einer Steatosis zu einer Inflammation nicht als klare Linie zu sehen [19].

Hier spielen mehrere Faktoren eine entscheidende Rolle. Diese sind unter anderem die Insulinresistenz, die Leberzellverfettung, die Endotoxine, die proinflammatorischen Zytokine und der oxidative Stress [14]. Triglyzeride selbst sind nicht direkt hepatotoxisch [11]. Ein Überschuss an freien Fettsäuren - besonders an gesättigten Fettsäuren - und ihrer Metabolite sind der Hauptbestandteil des oxidativen Stresses. Der oxidative Stress wiederum ist für den Untergang der Hepatozyten verantwortlich. Dieses Phänomen wird auch Lipotoxizität genannt. Diese Faktoren im Gesamten sorgen für die Schädigung der Hepatozyten [20].

Wenn die Hepatozyten geschädigt und untergegangen sind, versucht nun die Leber eine Reparatur mittels verschiedener Prozesse einzuleiten. Erst kommt es zu einer Fibrose, und im Endstadium entsteht morphologisch eine Zirrhose, welche einer vernarbten Leber entspricht [11]. Diese Schritte sind in der Abbildung 1 dargestellt.

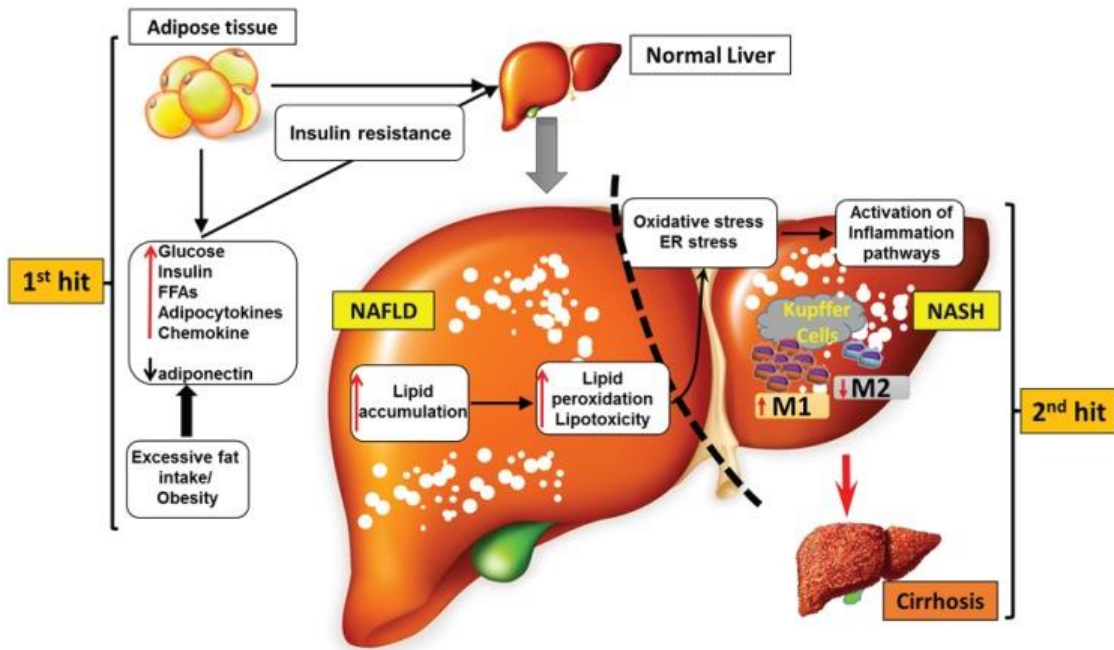


Abbildung 1: Die Entstehung einer NASH [21]

Darstellung des Pathomechanismus von einer normalen Leber über die NAFLD und NASH in die zirrhotische Leber [18].

### 1.2.3 Das metabolische Syndrom und die nichtalkoholische Fettleber

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms steht die Insulinresistenz. Die Insulinresistenz selbst entsteht durch eine Überernährung kombiniert mit einem Mangel an Bewegung. Es kommt zu dauerhaft erhöhten Insulin- und Proinsulinspiegeln [22]. Hier zeigt sich der Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und der NAFLD [23], da eine Insulinresistenz wie unter 1.2.2 beschrieben eine wichtige Rolle in der Pathogenese der NAFLD spielt.

Das metabolische Syndrom ist keine eigene Erkrankung, sondern eine Sammelbezeichnung mehrerer Risikofaktoren bzw. Symptome. Zusammen sind sie von wichtiger Bedeutung bei der Pathogenese des Diabetes mellitus und kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese vier Risikofaktoren sind die Hyperinsulinämie (mit oder ohne gestörte Glucose-Toleranz), die

Dyslipoproteinämie, die arterielle Hypertonie und die stammbetonte (abdominelle) Adipositas [22].

Die Adipositas wird mit dem BMI-Wert gemessen und vereinheitlicht. BMI bedeutet Body Mass Index und ist der Quotient aus Körpergewicht in kg und der Körpergröße zum Quadrat;  $BMI = \frac{kg}{m^2}$  [24].

Die WHO [25] teilt die Fettleibigkeit wie folgt auf:

1. Ein BMI zwischen 18,5-24,9 wird als Normalgewicht definiert.
2. Ab einem BMI von 25 spricht man von Übergewicht.
3. Ab einem BMI von 30 spricht man von Adipositas. Hier gibt es unterschiedliche Gradstufen, welche von Adipositas Grad I bis Adipositas Grad III reichen. Im Anhang sind diese in der Tabelle 6 zusammengefasst.

#### 1.2.4 Histologie

Steatose, Inflammation sowie Ballonierung der Hepatozyten bilden die Diagnose NASH. Es wird angenommen, dass in ca. 10-20% der Fälle aus einer einfachen Steatose eine NASH entsteht. Diese wiederum kann in weniger als 5% in eine Zirrhose übergehen. Somit zeigt sich, dass nur in wenigen Fällen eine aggressive Form entstehen kann. Nichtsdestotrotz ist der Verlauf der NAFLD nicht vorauszusehen. NAFLD und NASH gelten als ursächlich für die kryptogene Leberzirrhose [5].

Der Goldstandard für die histologische Begutachtung und somit der Unterscheidung zwischen NAFL und NASH ist eine Leberbiopsie [26].

Um festzustellen, ob histologisch eine Steatohepatitis vorliegt, wurde von Brunt et al. der „Brunt Score“ entwickelt. Der „Brunt Score“ stellt eine semiquantitative Betrachtung der Kriterien Steatose, Ballonierung sowie Inflammation dar [27]. Als Erweiterung dessen wird der NAS (NAFLD activity score) verwendet [8]. Der NAS entspricht einer Gesamtsumme, in der die jeweiligen Kategorien addiert werden [5].

Im Kontrast zum NAS-Score gibt es den SAF-Score, welcher von Bedossa et al. beschrieben wurde [28]. Der SAF-Score steht für: Steatosis, Activity, Fibrosis.

*Tabelle 2: Übersicht NAS- und SAF-Score [29]*

**NAFLD Activity Score (NAS)**

| Steatose         | Ballooning     | Entzündung        | Gesamt-Score         |
|------------------|----------------|-------------------|----------------------|
| Score 0: < 5 %   | Score 0: kein  | Score 0: keine    | 1–3: blande Steatose |
| Score 1: 5–33 %  | Score 1: wenig | Score 1: < 2 Foci | 4: mögliche NASH     |
| Score 2: 33–66 % | Score 2: viel  | Score 2: 2–4 Foci | > 5: definitive NASH |
| Score 3: > 66 %  |                | Score 3: > 4 Foci |                      |

**SAF-Score (steatosis, activity, fibrosis)**

| Steatose   | Ballooning | Entzündung | Gesamt-Score    |
|------------|------------|------------|-----------------|
| 0, 1, 2, 3 | 0, 1, 2    | 0, 1, 2    |                 |
| 0          | 0, 1, 2    | 0, 1, 2    | Blande Steatose |
| 1, 2, 3    | 0          | 0, 1, 2    | Blande Steatose |
| 1, 2, 3    | 1, 2       | 0          | Blande Steatose |
| 1, 2, 3    | 1, 2       | 1, 2       | NASH            |

1.2.5 Klinische Präsentation und Diagnostik

Die Symptome der NAFLD sind unspezifisch. Oft präsentieren sich Patienten mit Abgeschlagenheit und Müdigkeit [17]. Manche Patienten klagen über unspezifische rechtsseitige Oberbauchschmerzen [30]. Die Diagnose wird oft als Zufallsbefund bei erhöhten Laborwerten oder bei sonographischen Untersuchungen gestellt [17]. Es fällt manchmal eine abnorm erhöhte Transaminasenaktivität im Routinelabor auf. Die Erhöhung kann sowohl die



Aspartat- Aminotransferase (AST) als auch die Alanin- Aminotransferase (ALT) oder beide gleichzeitig betreffen. In den meisten Fällen ist diese Erhöhung nur moderat, die Parameter können jedoch auch auf das 5-fache oder mehr des Normalwertes ansteigen. Die alkalische Phosphatase kann bis auf das 1,5-fache des Normalwertes ansteigen [30]. Eine hohe Gamma- Glutamyltransferase (gGT) ist ebenfalls signifikant mit der NAFLD assoziiert [31].

Besteht der Verdacht einer Steatose, so wird zunächst eine bildgebende Diagnostik mittels Ultraschall durchgeführt. Anschließend wird mit dem NFS-Score (NAFLD-Fibrosis-Score) der Grad des Fortschrittes einer Fibrose errechnet. Je nach Höhe der Wahrscheinlichkeit einer Fibrose sind weitere Untersuchungen mittels dem in Abbildung 2 dargestellten Algorithmus notwendig [5]. Den Goldstandard zur Diagnostik einer vorliegenden Steatohepatitis liefert die Leberbiopsie [30].

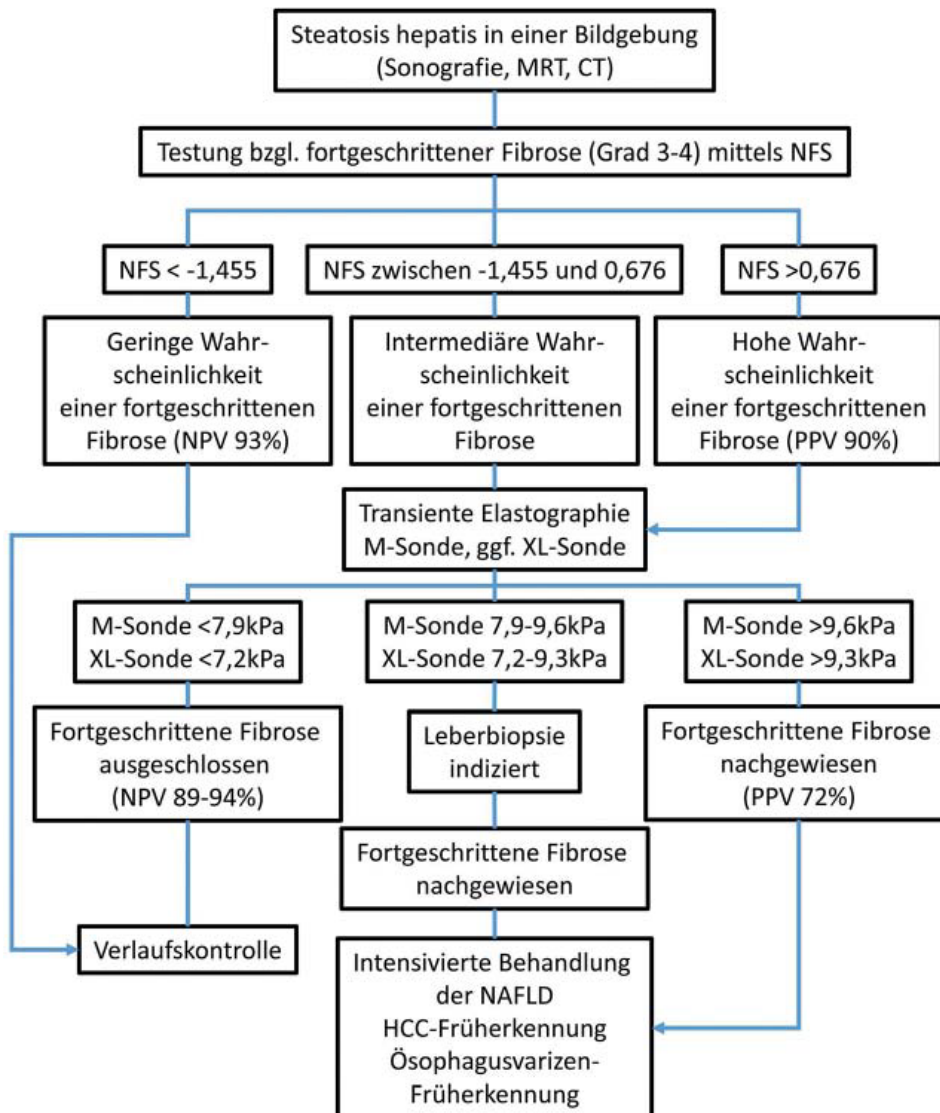


Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik der NAFLD [5]

### 1.2.6 Therapie

Eine etablierte Therapie der Fettleber mit nachgewiesenem Therapieeffekt gibt es bis dato nicht. Die heutige Therapie entspricht noch einer symptomatischen Therapie [17]. Da die Adipositas streng mit der NAFLD assoziiert ist, ist die erste Maßnahme des Therapieansatzes eine Gewichtsreduktion zu erreichen. Dies wird durch Lifestyleänderungen sowie medikamentös erreicht [32]. Falls die Gewichtsreduktion durch o.g. Maßnahmen nicht erreicht werden und kein

zufriedenstellendes Langzeitergebnis erreicht werden konnte, bietet sich die bariatrische Operation als die beste Maßnahme an, siehe Kapitel 1.3 [32].

Eine Gewichtsreduktion führt in der Regel zu einer Verbesserung der Leberhistologie und der laborchemischen Parameter. Zudem sollten die zahlreichen Begleiterkrankungen der Adipositas, wie z.B. Diabetes mellitus, ausreichend behandelt werden. Neben einer Gewichtsreduktion gibt es zur Behandlung einer NAFLD auch medikamentöse Maßnahmen [5].

Es wurden verschiedene Therapieansätze mit Vitamin E und C wegen ihrer antioxidativen Wirkung erprobt. Ebenfalls wurden Metformin und Glitazone eingesetzt. Metformin führte dazu, dass sich die Leberwerte und die Histologie vorläufig verbesserten. Glitazone zeigten eine positive Wirkung auf die Leberhistologie. Der Nachteil der Glitazone ist die Nebenwirkung der Gewichtszunahme [17]. Als Gallensäurerezeptor-Agonist wurde Obeticholsäure in der Studie von Neuschwander-Tetri et al. [33] untersucht. Obeticholsäure zeigte einen positiven Effekt auf die Leberhistologie sowie eine Besserung der Fibrose. Ist die Zirrhose weit fortgeschritten, bleibt als letzte Instanz nur noch die Möglichkeit einer Lebertransplantation [17]. Weitere innovative Therapieformen sind Elafibranor und Cenicriviroc (CVC) [34]. Alle drei Substanzen werden aktuell in Phase-III-Studien überprüft. In der RESOLVE-IT Studie wird die Wirksamkeit von Elafibranor in NASH- Patienten getestet (NCT02704403). Die AURORA-Studie (NCT03028740) ist eine Phase-III-Studie für die Wirksamkeit und Sicherheit von CVC für die Behandlung von Leberfibrose bei NASH-Patienten. In der REGENERATE-Studie wird die Auswirkung von Obeticholsäure bei NASH-Patienten mit Fibrose getestet (NCT02548351).

#### Metformin

Metformin kann bei NASH-Patienten zur Behandlung eines Diabetes mellitus verwendet werden. Es besteht jedoch kein evidenzbasierter Hinweis für eine alleinige Wirksamkeit in Bezug auf die Therapie einer NASH. Hierzu gibt es mehrere durchgeführte Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen [35].

## Thiazolidinedione (Pioglitazon) und Vitamin E

Es wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt, welche 247 NASH-Patienten ohne Diabetes erfasste (PIVENS-Studie). Diese erhielten jeweils Pioglitazon, Vitamin E oder ein Placebomittel für 96 Wochen. Nach Vitamin E kam es zu einer signifikanten Besserung der NASH im Vergleich zur Placebogruppe; nicht jedoch bei der Pioglitazongruppe. Zudem zeigte sich bei sowohl Pioglitazon als auch bei Vitamin-E-Einnahme ein Abfall der Serum-AST und ALT-Werte, der Leberverfettung und der lobulären Entzündung im Vergleich zur Placebogruppe. Es zeigte sich jedoch bei beiden Produkten keine Verbesserung in dem Fibrosescore. Zusätzlich war bei Pioglitazoneinnahme eine Gewichtszunahme im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen beschrieben [36].

## Vitamin D

Aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung von Vitamin D und der zentralen Rolle der Inflammation in der Pathogenese einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung könnte eine Vitamin-D-Substitution eine kostengünstige und leichte Therapieoption darstellen [37]. Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und der NAFLD wird im Kapitel 1.2.7 beschrieben.

### 1.2.7 Zusammenhang Vitamin D und NAFLD

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, welches in verschiedenen Ausprägungen existiert. Vitamin D<sub>2</sub> wird als Ergocalciferol und Vitamin D<sub>3</sub> als Cholecalciferol bezeichnet. Durch Einwirken von ultravioletter Strahlung auf der Haut von Menschen wird eine Kaskade der Vitamin-D-Synthese in den Gang gesetzt. Aus 7-Dehydrocholesterol entsteht Vitamin D<sub>3</sub> [38].

Vitamin D<sub>2</sub> hingegen wird über die Nahrung aufgenommen. Beide Arten, Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub>, werden zur Leber transportiert. In der Leber entsteht durch die 25-Hydroxylase (CYP2R1) nun 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D bzw.

Calcidiol). Calcidiol wird zur Niere transportiert. Dort erfolgt durch die 1- $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) eine Hydroxylierung; es entsteht die biologisch aktive Form, genannt 1,25(OH)<sub>2</sub>D bzw. Calcitriol. Durch Anbinden an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) entfaltet Calcitriol seine Wirkungen [38].

Da die Aufnahme von Vitamin D abhängig von Gallensäuren ist und Vitamin D in der Leber metabolisiert wird, liegt ein enger Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und einer fortgeschrittenen Leberschädigung oder Zirrhose nahe [39, 40]. In vielen Arbeiten wurde der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der NAFLD beobachtet. Eliades et al. [41] fassten dies in einer großen Metaanalyse mit 5000 NAFLD-Patienten und 8000 Personen in der Kontrollgruppe zusammen. Es wurde ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel bei NAFLD-Patienten als in der Kontrollgruppe beschrieben. NAFLD-Patienten hatten im Vergleich zu Probanden aus der Kontrollgruppe ein 26% höheres Risiko einen Vitamin-D-Mangel zu haben [41].

Aktuell ist von Geier et al. [42] eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der Effektivität von oraler Vitamin-D-Substitution in histologisch gesicherten NASH-Patienten publiziert worden. Es wurde einer Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe über 48 Wochen 2100IE/d Vitamin D<sub>3</sub> oral substituiert. Die Auswertung ergab höhere Vitamin-D-Spiegel in der Interventionsgruppe als in der Placebogruppe. Zudem zeigte sich ein Abfall der ALT-Werte sowie ein moderater Abfall der AST-Werte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe [42].

### 1.3 Bariatrische Operationen

#### 1.3.1 Indikation

Eine Therapie der Adipositas sollte bei einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder bei Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30kg/m<sup>2</sup> mit adipositastypischen Begleiterkrankungen erwogen werden [1].

Laut der aktuellen Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas besteht die Therapie aus einem multimodalen Konzept, dem Basisprogramm, welches sich aus Ernährungs-, Bewegungs- sowie Verhaltenstherapie zusammensetzt. Ist durch das Basisprogramm über mindestens sechs Monate keine ausreichende Gewichtsreduktion erreicht worden, kann eine Pharmakotherapie ergänzend in Betracht gezogen werden. Um das Ziel einer Gewichtsreduktion zu erreichen muss generell eine Negativbilanz der täglichen Kalorienaufnahme entstehen [1].

Sind die konservativen Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich, wird nach interdisziplinärer Entscheidung eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen [1] (siehe Kapitel 3).

Das Therapieziel der intensiven konservativen Therapie ist dann nicht erreicht, wenn das Therapieziel entweder nicht erreicht oder aber nicht gehalten werden konnte. Dann kann die Indikation zur bariatrischen Operation gestellt werden. Hierzu müssen die konservativen Maßnahmen für mindestens sechs bis 12 Monate stattgefunden haben. Nach 12 Monaten findet eine abschließende Beurteilung statt. In Zahlen ausgedrückt sind die Ziele einer konservativen Therapie:

- Reduktion von >10% des Ausgangsgewichtes bei einem BMI ab 35kg/m<sup>2</sup> sowie
- >5% bei einem BMI von 25-35kg/m<sup>2</sup> [1].

Die Indikation zur bariatrischen Operation wird also gestellt, wenn die konservativen Maßnahmen erschöpft sind bei:

- Adipositas Grad III (BMI  $\geq$  40kg/m<sup>2</sup>)

oder

- Adipositas Grad II (BMI  $\geq$  35 und < 40) mit drastischen Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus Typ 2)

oder

- Adipositas Grad I (BMI >30 und <35) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (Sonderfälle) [1].

oder

- die Indikation wird bei besonderen Härtefällen primär gestellt; dies ist beispielsweise aufgrund psychosozialer Umstände oder wenn angenommen werden kann, dass eine konservative Therapie aussichtslos bleibt [2].

### 1.3.2 Arten der bariatrischen OP

Die bariatrischen Operationen werden in die restriktiven und die malabsorptiven Verfahren eingeteilt. Durch die restriktive Operationsart wird eine eingeschränkte Nahrungszufuhr herbeigeführt. Unter der malabsorptiven Operationsart wird eine mangelhafte Nahrungsaufnahme angestrebt. Daneben gibt es einige Verfahren, die diese beiden Formen kombinieren [2] (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Arten der bariatrischen Operation modifiziert nach [2]*

| <b>Chirurgisches Prinzip</b>                                      | <b>OP-Art</b>   |
|---|---|
| restriktiv  | Magenballon<br>Magenband<br>Schlauchmagen                                   |
| kombiniert  | Roux-Y-Magenbypass<br>Biliopankreatische Diversion mit<br>duodenalem Switch |
| Malabsorptiv, Verfahren mit überwiegend malabsorptiver Komponente | Biliopankreatische Diversion nach Scopinaro                                 |

#### 1.3.2.1 Magenballon

Beim Magenballon (Intragastric Balloon) wird durch ein endoskopisches Verfahren ein leerer Ballon in den Magen vorgeschoben und mit ca. 400-700ml Kochsalzlösung gefüllt. Diese Methode ist die am wenigsten invasive Methode und benötigt in der Regel auch keine Narkose.

Durch den gefüllten Ballon kommt es zu einer Dehnung der Magenwand und somit zu einem Sättigungsgefühl. Damit es zu keiner Druckschädigung der Magenwand kommt, wird der Ballon nach circa sechs Monaten entfernt, zumal

das Sättigungsgefühl nach einigen Wochen nachlässt. In der Regel kann der Gewichtsverlust bis zu 50% des Übergewichtes in sechs Monaten betragen.

Diese Methode wird entweder bei einem BMI bis 35kg/m<sup>2</sup> angewendet, oder bei Personen mit einem hohen perioperativen Risiko und/oder einem BMI über 60kg/m<sup>2</sup> zur Reduktion von Gewicht vor einem endgültig definitiven malabsorptiven Verfahren.

Bei den sogenannten Sweet-Eatern, welche sich vor allem von hoch kalorischen Nahrungsmitteln ernähren, führt diese Methode zu keinem Erfolg. Außerdem gibt es auch Patienten, bei welchen kein Sättigungsgefühl einsetzt [43].

#### 1.3.2.2 Magenband

Bei diesem Verfahren, auch als Laparoscopic Gastric Banding bezeichnet, wird ein Silikonband um den Fundus des Magens gelegt. Es entsteht somit ein „Pouch“, welcher ca. 20-30ml Inhalt umfasst. Das Band ist durch einen Katheterschlauch mit einem Portsystem verbunden. Hierdurch kann der Innendurchmesser des Magenbandes reguliert werden. Dieser sollte zwischen 0,75 und 1,25cm sein [43].

#### 1.3.2.3 Schlauchmagenoperation

Bei der Schlauchmagenoperation (Laparoscopic Sleeve Gastrectomy) wird eine subtotale Magenlängsresektion durchgeführt, sodass schlauchförmig ein Restmagen entsteht und ein Füllungsvolumen von ca. 100-150ml übrigbleibt [44]. Bei dieser OP-Methode wurde initial ein Gewichtsverlust von ca. 33 und 83% beobachtet [44, 45].

#### 1.3.2.4 Magenbypassoperation

Die Magenbypassoperation (Laparoscopic Roux-en-Y-Gastic-Bypass, LRYGB) wurde erstmals 1967 und 1969 von Mason und Ito beschrieben [46]. Seit 1994 wird sie auch laparoskopisch durchgeführt. Dabei wird der Magenfundus durchtrennt. Eine Anastomose wird mit dem vorher abgesetzten proximalen Jejunum ausgeführt. Hier entsteht ein kleiner Magen, genannt „Pouch“, welcher ca. 35ml erfasst. Als Fußpunktanastomose wird dann der Restmagen mit der



übrigen Dünndarmschlinge, in welcher das Pankreassekret und die Galle abfließen, wieder angeschlossen. Bei dieser Methode kann jedoch der Malabsorptionseffekt zu Langzeitkomplikationen führen, weshalb sich die Patienten regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen unterziehen sollten [43, 47]. Der EWL (excess weight loss) dieser OP-Art liegt bei 60-70% [48].

#### 1.3.3 Nebenwirkungen, Mangelerscheinungen, Nachsorge

Nach einer bariatrischen Operation treten je nach Operationsart verschiedene Mangelerscheinungen oder Komplikationen auf. Deswegen ist es von besonderer Wichtigkeit, dass Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen, eine engmaschige Nachsorge vor allem im ersten postoperativen Jahr erhalten. Es gibt kein standardisiertes Nachsorgeprogramm. Jedes Zentrum für sich entwickelt ein Nachsorgeschema. Um Vitamin- und Mineralmangelerscheinungen vorzubeugen, werden regelmäßig in der Nachsorge Laborkontrollen durchgeführt [2]. Häufig treten Vitamin-B12-, Eisen- und Vitamin-D-Mangel auf [49, 50].

#### 1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, welchen Einfluss eine bariatrische Operation auf den Outcome der Leberparameter, des NAFLD-Scores, des Ferritinwertes, des Vitamin-D-Spiegels sowie den Gewichtsverlauf bei Patienten mit NAFLD hat.

## 2. Methodenteil

### 2.1 Patienten und Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden die klinischen Daten von insgesamt 457 Patienten erhoben, bei denen in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Würzburg eine bariatrische Operation aufgrund einer morbidem Adipositas durchgeführt wurde. Es wurden retrospektiv 334 Patienten und prospektiv 123 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Zeitspanne der retrospektiven Arbeit erfasste die Jahre 2005 bis 2012, die der prospektiven Arbeit 2013 bis 2015.

Die retrospektiven Patientendaten wurden aus einer Datenbank der Klinik für Endokrinologie im Rahmen einer Qualitätssicherungsmaßnahme erhoben. Die prospektiv in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen einer präoperativen hepatologischen Vorstellung über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis (Aktenzeichen der Ethikkommission: AZ96/12).

### 2.2 Retrospektive Patientenkohorte

Für die retrospektive Patientenkohorte (n=334) wurden die Daten der präoperativen sowie der postoperativen Vorstellungen erhoben. Die postoperativen Vorstellungen erfolgten jeweils 3, 6, 9 sowie 12 Monate nach der Operation in der endokrinologischen Sprechstunde der Medizinischen Klinik I.

Aufgrund des 7-jährigen zurückliegenden Beobachtungszeitraum konnten bei einigen Patienten die Laborwerte nicht vom Tage der postoperativen Vorstellung verwendet werden, da diese zum Teil nicht erhoben wurden. In diesem Fall wurde eine Zeitabweichung der Laborwerte jeweils bis zu vier Wochen akzeptiert.

Die präoperative Vorstellung der Patienten erfolgte drei Monate vor der Operation in der internistischen Sprechstunde. Dabei wurde die Toleranz bei den Werten BMI, Vitamin D und Ferritin auf maximal 12 Monate ausgeweitet. Bei allen anderen Werten wurden die unmittelbar präoperativ gemessenen Werte, in der Regel ein bis zwei Tage präoperativ, erfasst.

Bei dem adipösen Patientenkollektiv liegt ein hohes a priori Risiko für eine NAFLD vor. Die Diagnose einer Fettleber wurde bei 17,96% anhand erhöhter ALT-Werte, bei 12,87% intraoperativ anhand der Dokumentation im OP-Bericht sowie bei 8,08% anhand einer Bildgebung (Sonographie, CT- oder MRT-Abdomen) gestellt. Lediglich bei 2 Patienten (0,6%) war eine Biopsie durchgeführt worden. Bei den restlichen 60,77% wurde anhand von praktischen Erfahrungswerten von der Diagnose NAFLD ausgegangen.

### 2.3 Prospektive Patientenkohorte

Nach Ausarbeitung und Erfassung der Parameter der retrospektiven Gruppe erfolgte das gleiche Vorgehen mit der prospektiven Patientenkohorte. In dieser Kohorte wurde ausschließlich die Vorstellung sechs Monate postoperativ erfasst. Die Einteilung in NAFL oder NASH erfolgte anhand der Histologie. Wenn alle drei Parameter Steatose, Inflammation sowie Ballonierung (Definition und Erklärung siehe Kapitel 1.2) mindestens einen Punkt oder mehr aufwiesen, wurde die Diagnose NASH festgelegt.

### 2.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurden die präoperative Vorstellung sowie die halbjährliche postoperative Vorstellung beider Gruppen verwendet. Sowohl in der retro- als auch in der prospektiven Arbeit waren keine weiteren Hepatopathien beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Alter, Größe und Gewicht. Von den adipositastypischen Komorbiditäten der Patienten wurden arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie sowie Diabetes mellitus erfasst. Folgende Laborwerte wurden erfasst: ALT, AST, gGT, Bilirubin, Albumin, Alkalische Phosphatase, Ferritin und Vitamin D. Zudem wurde der NAFLD-Score errechnet.

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistik-Programm IBM SPSS Statistics 24 durchgeführt. Die deskriptive Statistik erfolgte bei normalverteilten Daten durch die Darstellung des Mittelwertes sowie der Standardabweichung (SD). Bei nicht-normalverteilten beziehungsweise ordinalskalierten Daten wurde der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) dargestellt.

Bei den durchgeführten Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  als signifikant gewertet. Dabei war ein  $p < 0,01$  statistisch hochsignifikant und ein  $p < 0,001$  statistisch höchstsignifikant.

Im ersten Teil der statistischen Auswertung wurden zur Durchführung der statistischen Analyse vier Kohorten gebildet:

1. NAFLDSc\_G: Kohorte mit allen Patienten (n=457). Sc steht für Score, G für Gesamt.
2. NAFL: Patienten, die nach ihrer Histologie in NAFL eingeteilt werden (n=46).
3. NASH: Patienten, die nach ihrer Histologie in NASH eingeteilt werden (n=77).
4. NAFLDSc\_OH: Gruppe ohne histologische Einteilung (n=334).

Der zweite Teil der statistischen Auswertung befasst sich mit dem Vitamin-D-Spiegel. Hierfür wurden separate Gruppen gebildet. In der Auswertung bezüglich des Vitamin-D-Spiegels erfolgte die Unterteilung der Gruppen anhand der durchgeführten prä- und/ oder postoperativen Vitamin-D-Substitution. PRÄ steht für präoperativ, POST steht für postoperativ:

Gruppe 1: PRÄ und POST nein

Diese Gruppe umfasst all jene Patienten, die weder prä- noch postoperativ eine Vitamin-D-Substitution erhielten. In diese Gruppe fielen nicht viele Patienten (n=11 bzw. n=9), da aufgrund eines Vitamin-D-Mangels eine Substitution begonnen wurde.

Gruppe 2: PRÄ nein, POST ja

Diese Gruppe an Patienten umfasste all jene Patienten, bei denen präoperativ keine, aber postoperativ eine Vitamin-D-Substitution erfolgte (n=105 bzw. n=157).

Gruppe 3: PRÄ ja, POST nein

Die Patienten, bei denen präoperativ, nicht jedoch postoperativ eine Vitamin-D-Substitution erfolgte, fielen in diese Gruppe (n=7 bzw. n=0). Auch hier waren nicht genug Datensätze vorhanden.

Gruppe 4: PRÄ und POST ja

In diese Gruppe fielen Patienten, bei denen sowohl prä- als auch postoperativ eine Vitamin-D-Substitution erfolgte (n=46 bzw. n=41).

Von den beschriebenen vier Gruppen konnten nur bei Gruppe 2 sowie bei Gruppe 4 statistische Analysen durchgeführt werden. Bei den Gruppen 1 und 3 konnte aufgrund der zu geringen Quantität der Datensätze keine statistische Untersuchung durchgeführt werden.

## 2.5 Studienhypothesen

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit betrachtet die einzelnen prä- und postoperativen Laborparameter in den vier verschiedenen Kohorten.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem Vitamin-D-Spiegel. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt.

### 1. Teil: Parameter und vier Kohorten

Nach obiger Einteilung der vier Kohorten wurden folgende Nullhypothesen  $H_0$  und Alternativhypothesen  $H_1$  jeweils für die einzelnen Parameter in der jeweiligen Gruppe aufgestellt.

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Parametern vor und nach der bariatrischen Operation.

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Parametern vor und nach der bariatrischen Operation.

Folgendes als Beispiel:

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem präoperativen BMI-Wert und dem postoperativen BMI-Wert in der Gruppe NAFL.

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem präoperativen BMI-Wert und dem postoperativen BMI-Wert in der Gruppe NAFL.

Diese Hypothesen wurden jeweils für die vier Kohorten und die verschiedenen Parameter durchgeführt.

Hier wurden jeweils die einzelnen Parameter prä- und postoperativ betrachtet. In den jeweiligen Gruppen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test erst auf Normalverteilung der Daten geprüft. Lag eine Normalverteilung vor, wurde ein T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor erfolgte die statistische Auswertung mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test.

## 2. Teil: Vitamin D

### 2.1. Gruppe 2

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vitamin-D-Spiegel vor und nach der bariatrischen Operation in der Gruppe 2.

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vitamin-D-Spiegel vor und nach der bariatrischen Operation in der Gruppe 2.

## 2.2. Gruppe 4

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vitamin-D-Spiegel vor und nach der bariatrischen Operation in der Gruppe 4.

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vitamin-D-Spiegel vor und nach der bariatrischen Operation in der Gruppe 4.

## 2.3. Vergleich Gruppe 2 und 4

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Differenz oder in dem POST-Wert des Vitamin D zwischen den Gruppen 2 und 4.

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied in der Differenz oder in dem POST-Wert des Vitamin D zwischen den Gruppen 2 und 4.

4. Vergleich Gruppe mit wenig Anstieg und mit viel Anstieg des Vitamin-D-Spiegels. Als deutlicher Anstieg wird ein Unterschied zwischen prä- und postoperativem Wert von über 10ng/ml und als mäßiger Anstieg ein Wert unter 10ng/ml definiert.

**H0:** Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen (wenig/viel Anstieg).

**H1:** Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied der Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen (wenig/viel Anstieg).

### 3. Ergebnisteil

#### 3.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 457 Patienten dieser Studie waren 320 Frauen (70,0%) und 137 Männer (30,0%). Das präoperative Alter lag im Median bei 44 Jahren mit einem IQR von 16 Jahren. Der Median des Gewichtes war präoperativ bei 144 kg mit einem IQR von 39 kg, entsprechend war der Median des BMI-Wertes 50,3 kg/m<sup>2</sup> mit einem IQR von 11,6 kg/m<sup>2</sup>. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika.

Bei insgesamt 123 Patienten wurde eine Leberhistologie durchgeführt. Davon hatten 46 Patienten eine NAFL und 77 Patienten eine NASH.

*Tabelle 4: Patientencharakteristika*

|                 | <b>Anzahl</b> | <b>Alter</b>    | <b>Größe [m]</b> | <b>Gewicht [kg]</b> | <b>D.m.</b> | <b>aHT</b> | <b>Hyperlipidämie</b> |
|-----------------|---------------|-----------------|------------------|---------------------|-------------|------------|-----------------------|
| <b>Gesamt</b>   | 457           | 44<br>(IQR=16)  | 1,7<br>(IQR=0,1) | 144<br>(IQR=39)     |             |            |                       |
| <b>NAFL</b>     | 46            | 44<br>(IQR=20)  | 1,7<br>(IQR=0,1) | 145<br>(IQR=34)     | 15          | 25         | 18                    |
| <b>NASH</b>     | 77            | 45<br>(IQR=18)  | 1,7<br>(IQR=0,1) | 144,5<br>(IQR=42)   | 34          | 54         | 24                    |
| <b>NAFLD_OH</b> | 334           | 43<br>(=IQR=15) | 1,7<br>(IQR=0,1) | 143,3<br>(IQR=39)   | 135         | 227        | 150                   |

Insgesamt hatten 185 (40,4%) Patienten einen Diabetes mellitus (2 davon jedoch Typ 1). Bei 307 Patienten war eine arterielle Hypertonie (67,0%) beschrieben, bei 193 (42,1%) Patienten war eine Hyperlipidämie beschrieben.



### 3.2 OP-Arten

Es wurde zwischen vier OP-Arten unterschieden. Die häufigste OP-Art, die durchgeführt wurde, war die Roux-Y-Magenbypassoperation mit 285 Patienten (62,4%). Dahinter folgten die Schlauchmagenoperation, genannt Sleeve-OP, mit 131 Patienten (28,7%) sowie eine Gastric-Banding-OP mit 40 Patienten (8,8%). Nur bei einem Patienten war eine Magenballonimplantation verzeichnet (0,2%); siehe Tabelle 5.

*Tabelle 5: OP-Arten*

| <b>OP-Art</b>          | <b>Häufigkeit</b>  |
|------------------------|--------------------|
| <b>Roux Y</b>          | <b>285 (62,4%)</b> |
| <b>Sleeve</b>          | <b>131 (28,7%)</b> |
| <b>Magenballon</b>     | <b>1 (0,2%)</b>    |
| <b>Gastric Banding</b> | <b>40 (8,8%)</b>   |
| <b>Gesamt</b>          | <b>457 (100%)</b>  |

### 3.3 BMI

Der BMI wurde prä- und postoperativ erfasst. Dieser wurde mittels der Formel Masse/ Körpergröße<sup>2</sup> berechnet.

Die Daten zum BMI waren nicht normalverteilt. Der Median des BMI-Wertes bei der Gesamtkohorte (=NAFLDSc\_G) lag präoperativ bei 51,1 kg/m<sup>2</sup>, postoperativ bei 40,8 kg/m<sup>2</sup>. Präoperativ liegt das 25%-Quartil bei 47,0 kg/m<sup>2</sup>, das 75%-Quartil bei 56,7 kg/m<sup>2</sup>. Das 25%-Quartil liegt postoperativ bei 35,9 kg/m<sup>2</sup>, das 75%-Quartil bei 45,6 kg/m<sup>2</sup>.

Es zeigt sich ein deutlicher Abfall des BMI-Wertes nach einer bariatrischen Operation. Die Abnahme zwischen dem präoperativen und postoperativen BMI-Wert ist mit einem  $p < 0,001$  als statistisch höchstsignifikant zu betrachten.

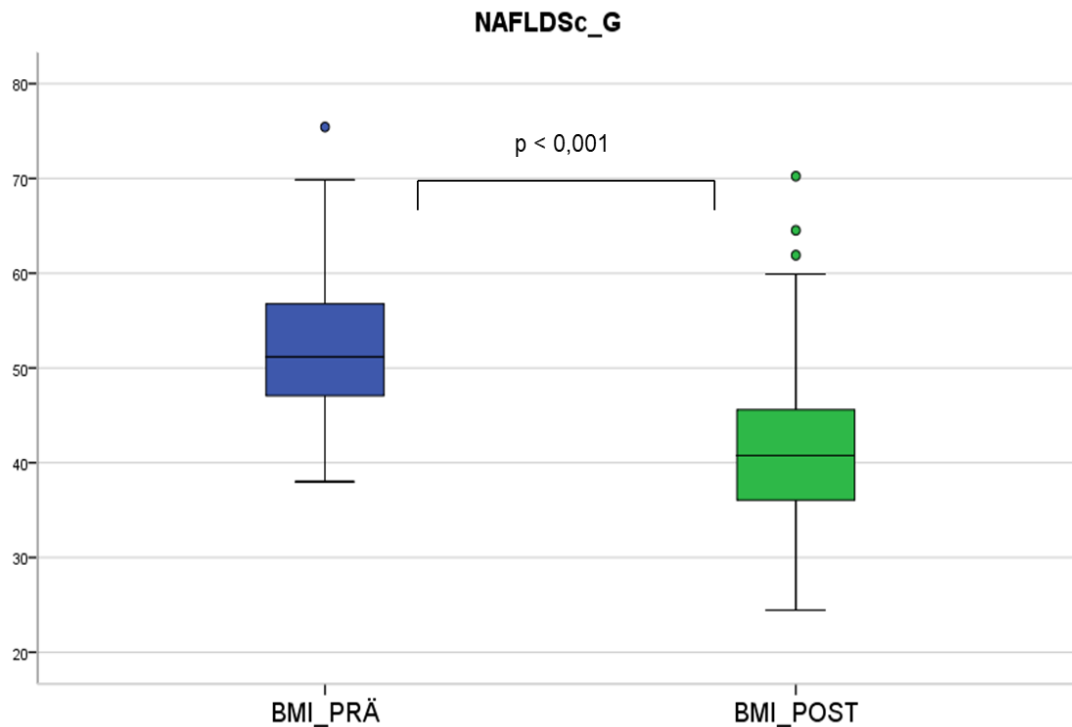


Abbildung 3: Darstellung BMI in der NAFLDSc\_G

Hier wird der Verlauf des BMIs in der Gesamtkohorte als Boxplot dargestellt. Bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Betrachtet man nun den BMI-Wert prä- und postoperativ in den einzelnen Gruppen, zeigt sich ebenfalls, dass es in jeder Gruppe zu einem statistisch höchstsignifikanten Abfall des BMI-Wertes gekommen ist. Der p-Wert beträgt in der NAFL-Gruppe:  $< 0,001$ , in der NASH-Gruppe:  $< 0,001$ , in der NAFLDSc\_OH-Gruppe:  $< 0,001$ .

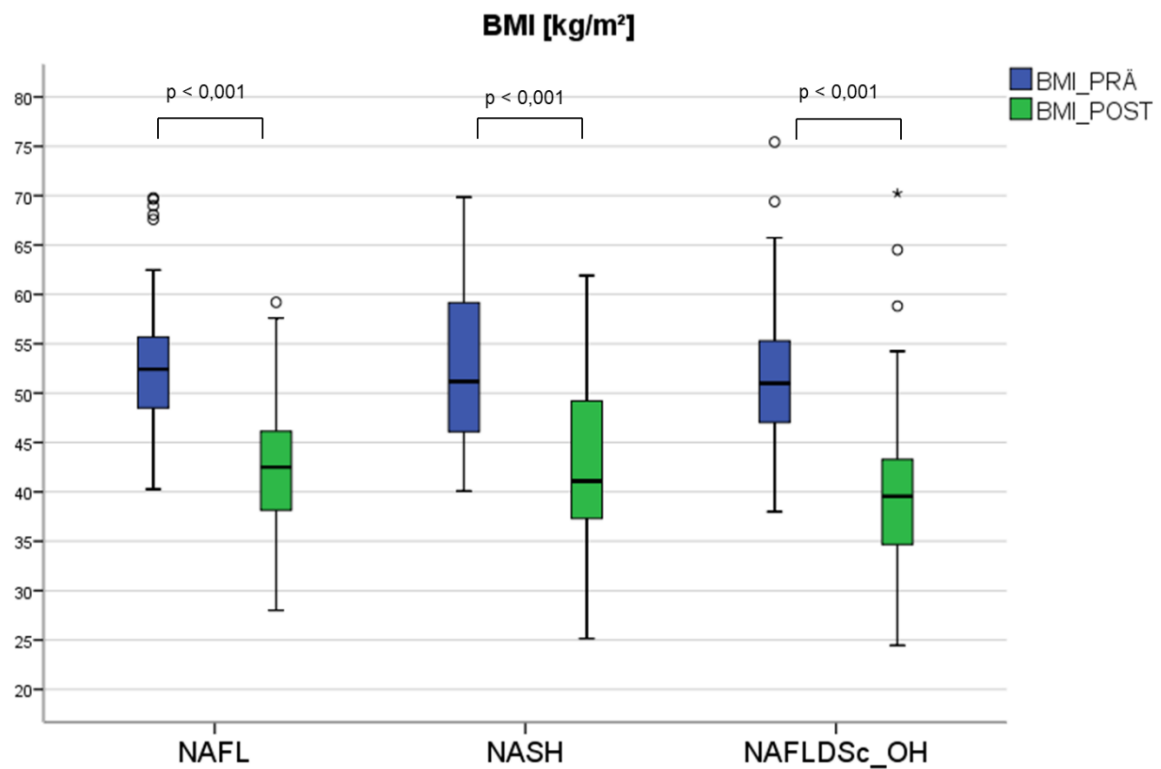


Abbildung 4: Darstellung BMI in den einzelnen Gruppen

Dargestellt wurde der Verlauf des BMI-Wertes in den einzelnen Gruppen. In der NAFL-Gruppe wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. In der NASH und der NAFLDSc\_OH wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

### 3.4 Laborwerte

#### 3.4.1 Alanin-Aminotransferase

Die ALT wurde in der Einheit U/l prä- und postoperativ erfasst und ausgewertet. Es wurden jeweils die absoluten Werte zur Analyse und zur grafischen Darstellung verwendet. Der Median des präoperativen ALT-Wertes lag bei 28,1 U/l (25%-Quartil: 21,2 U/l, 75%-Quartil =47,6 U/l). Der Median des postoperativen ALT-Wertes lag bei 24,9 U/l (25%-Quartil=19,0 U/l, 75%-Quartil=31,0 U/l). Hier zeigt sich ein statistisch höchstsignifikanter Abfall des ALT-Wertes in der NAFLDSc\_G-Kohorte mit einem p-Wert von <0,001.

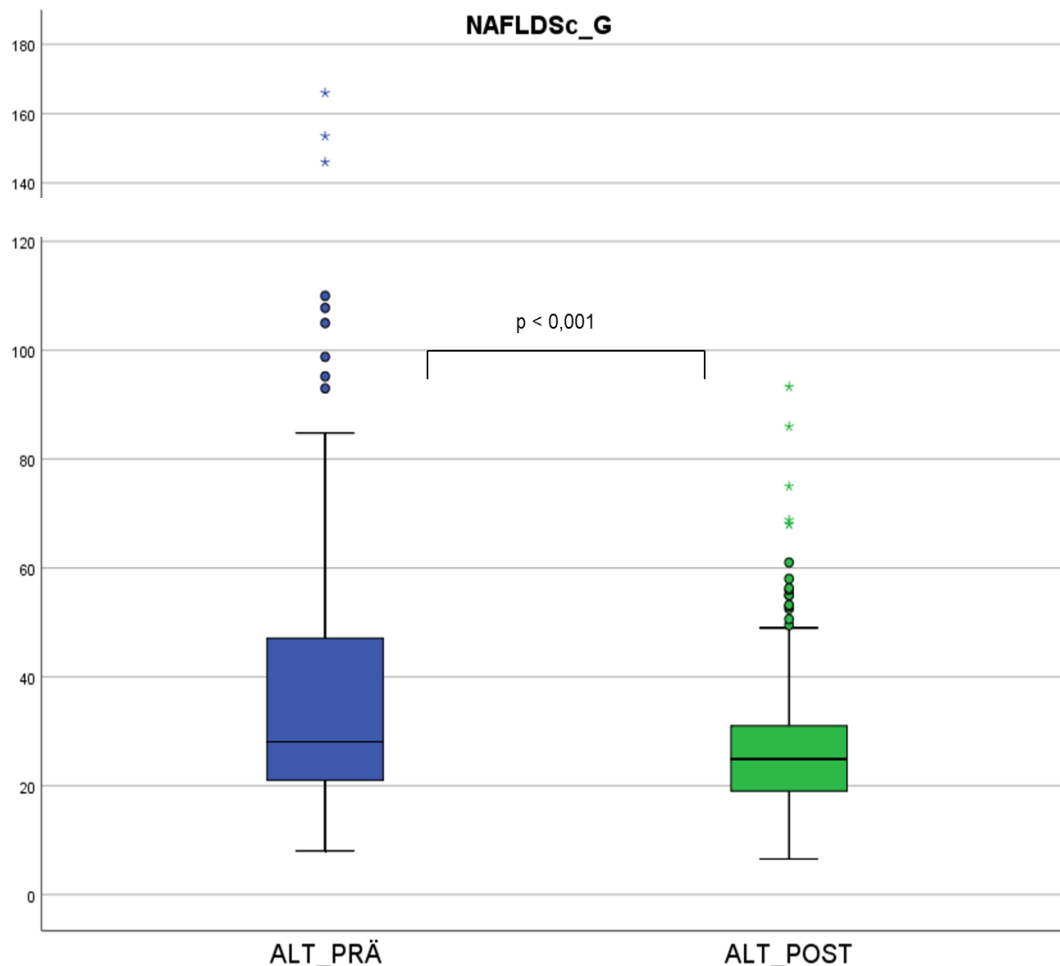


Abbildung 5: Darstellung ALT in der NAFLDSc\_G

Der absolute ALT-Wert ist in der Gesamtkohorte prä- und postoperativ als Boxplot dargestellt. Es wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Ebenfalls statistisch höchstsignifikant war der Abfall zwischen dem prä- und postoperativen ALT-Wert bei den Gruppen NASH ( $p < 0,001$ ) und NAFLDSc\_OH ( $p < 0,001$ ). In der NAFL-Gruppe konnte keine Signifikanz zwischen dem prä- und dem postoperativen Wert festgestellt werden ( $p = 0,289$ ).

In der NAFL-Kohorte beträgt der Median des präoperativen ALT-Wertes 27,0 U/l (25%-Quartil: 21,7 U/l, 75%-Quartil: 38,7 U/l). Der Median des postoperativen ALT-Wertes liegt bei 26,0 U/l (25%-Quartil: 19,0 U/l, 75%-Quartil: 36,1 U/l).

In der NASH-Kohorte beträgt der Median des präoperativen ALT-Wertes 32,1 U/l (25%-Quartil: 21,8 U/l, 75%-Quartil: 52,7 U/l). Der Median des postoperativen ALT-Wertes liegt bei 26,9 U/l (25%-Quartil: 20,1 U/l, 75%-Quartil: 35,3 U/l).

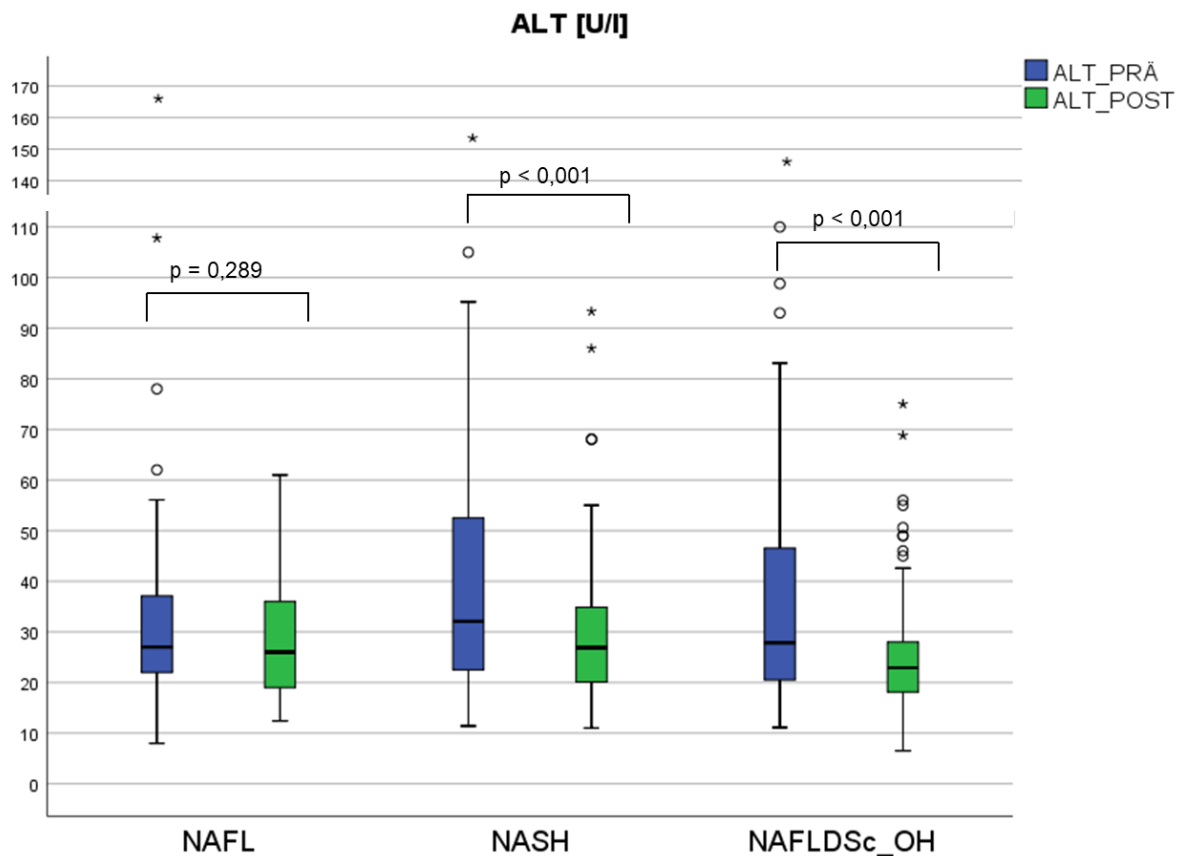


Abbildung 6: Darstellung ALT in den einzelnen Gruppen

Als Boxplot dargestellt sind jeweils die prä- und postoperativen ALT-Werte. In allen drei Gruppen wurde jeweils ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

### 3.4.2 Aspartat-Aminotransferase

Die AST wurde ebenfalls in der Einheit U/l prä- und postoperativ erfasst und ausgewertet. Es wurden jeweils die absoluten Werte zur Analyse und zur grafischen Darstellung verwendet. Der Median des präoperativen AST-Wertes lag bei 26,0 U/l (25%-Quartil=20,4 U/l, 75%-Quartil= 35,0 U/l). Der Median des postoperativen AST-Wertes lag bei 25,0 U/l (25%-Quartil= 21,0 U/l, 75%-Quartil= 29,7 U/l).

Postoperativ kommt es in der Studie zu einer Abnahme des AST-Wertes. Diese ist in der NAFLDSc\_G-Kohorte mit einem p-Wert von 0,002 statistisch hochsignifikant.

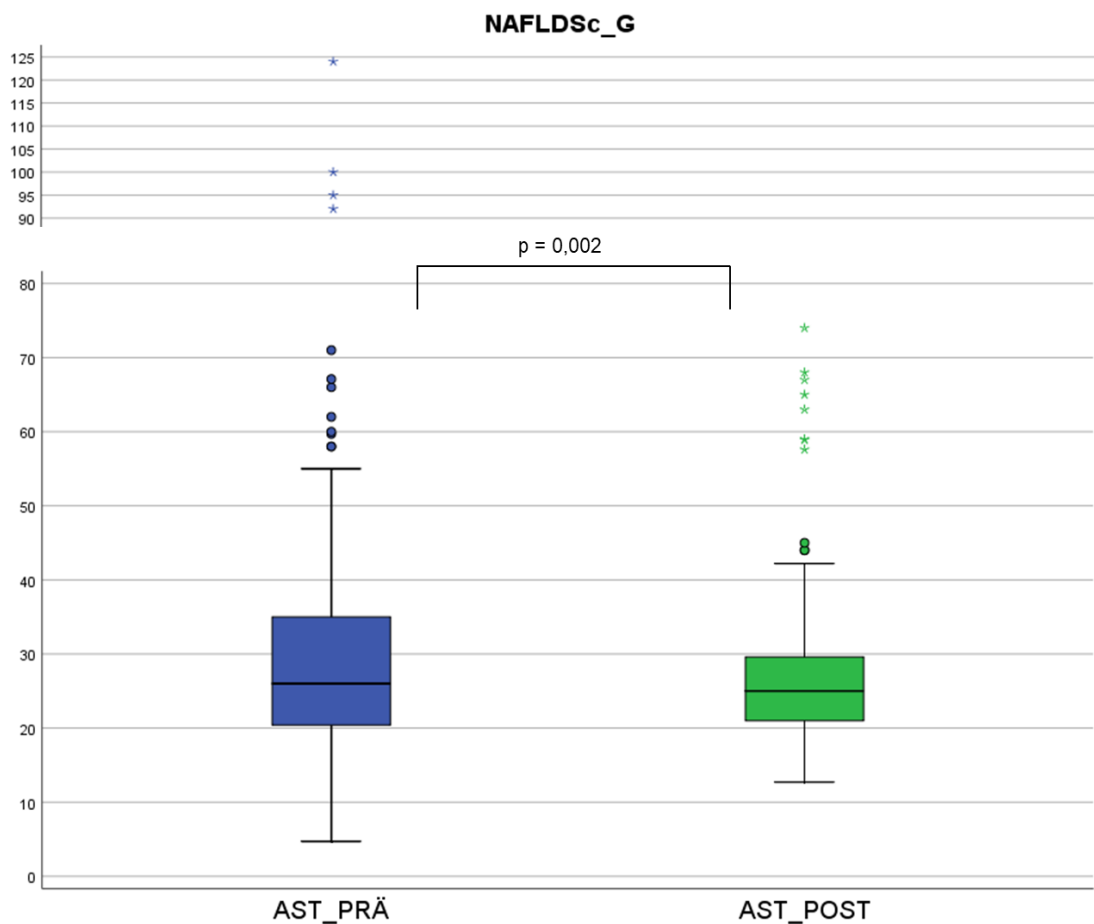


Abbildung 7: Darstellung AST in der NAFLDSc\_G

Dargestellt ist hier der Verlauf des AST-Wertes prä- und postoperativ als Boxplot. Hier wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

In der NAFL-Gruppe zeigte sich mit einem p-Wert von 0,289 keine statistisch signifikante Veränderung zwischen dem prä- und postoperativen AST-Wert. In der NASH- sowie NAFLDSc\_OH-Gruppe zeigte sich postoperativ ein statistisch höchstsignifikanter Unterschied zwischen dem prä- und dem postoperativen AST-Wert mit einem  $p < 0,001$  (NASH-Gruppe) und  $p < 0,001$  (NAFLDSc\_OH).

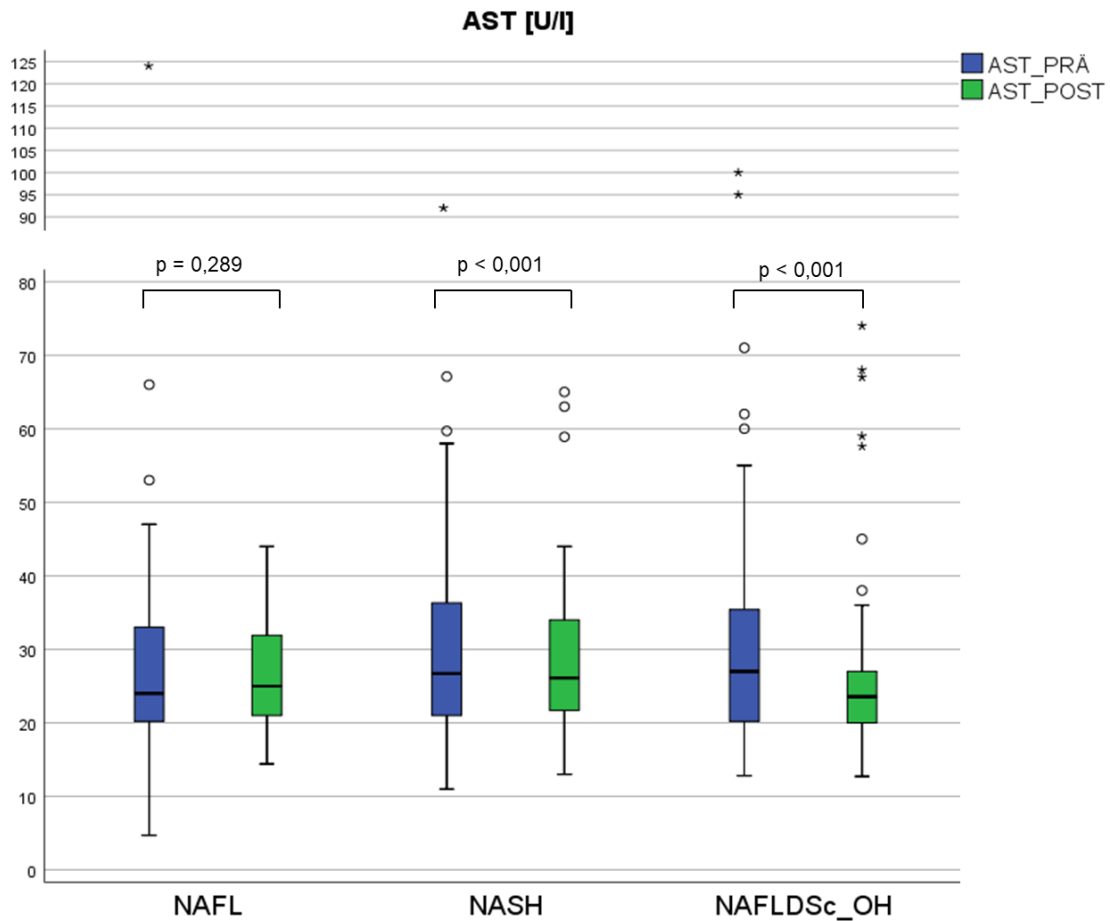


Abbildung 8: Darstellung AST in den einzelnen Gruppen

Hier wird der AST-Wert prä- und postoperativ in den einzelnen Gruppen als Boxplot beobachtet. Bei allen drei Gruppen wurde jeweils ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

### 3.4.3 Gamma-Glutamyltransferase

Die gGT wurde in der Einheit U/l prä- und postoperativ erfasst und ausgewertet. Es wurden jeweils die absoluten Werte zur Analyse und zur grafischen Darstellung verwendet. Der Median lag präoperativ bei 33,3 U/l (25%-Quartil=23,0 U/l, 75%-Quartil=54,0 U/l). Der Median lag postoperativ bei 18,5 U/l (25%-Quartil=13,0 U/l, 75%-Quartil=30,6 U/l).

Bei der gGT zeigt sich mit einem  $p < 0,001$  ein statistisch höchstsignifikanter Rückgang des postoperativen Wertes in der NAFLDSc\_G.

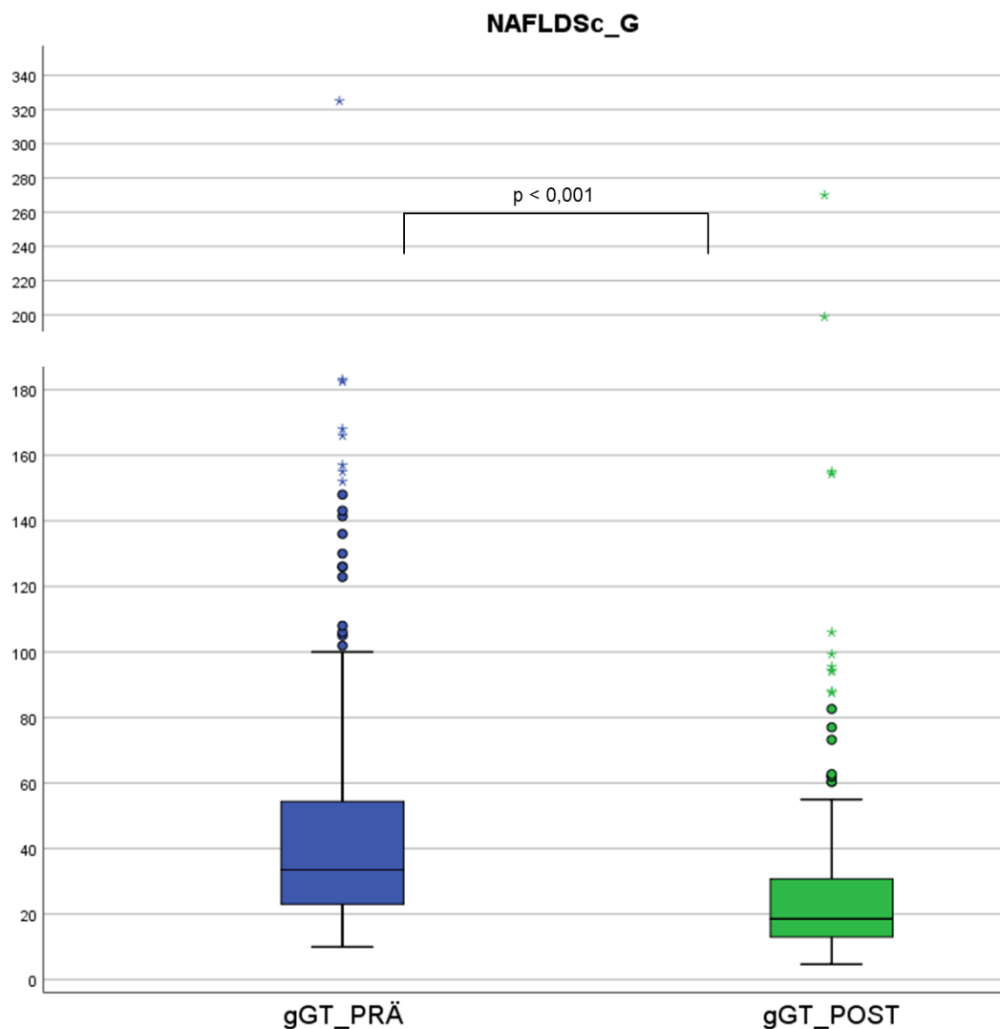


Abbildung 9: Darstellung gGT in der NAFLDSc\_G

Hier ist der Verlauf des gGT-Wertes prä- und postoperativ als Boxplot dargestellt. In der Gesamtkohorte wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben erstellt.



Auch in den einzelnen Gruppen zeigt sich zwischen dem prä- und postoperativen Wert von gGT ein statistisch höchstsignifikanter Unterschied im Sinne eines Abfalles des postoperativen gGT-Wertes mit jeweils  $p < 0,001$  in allen drei Gruppen.

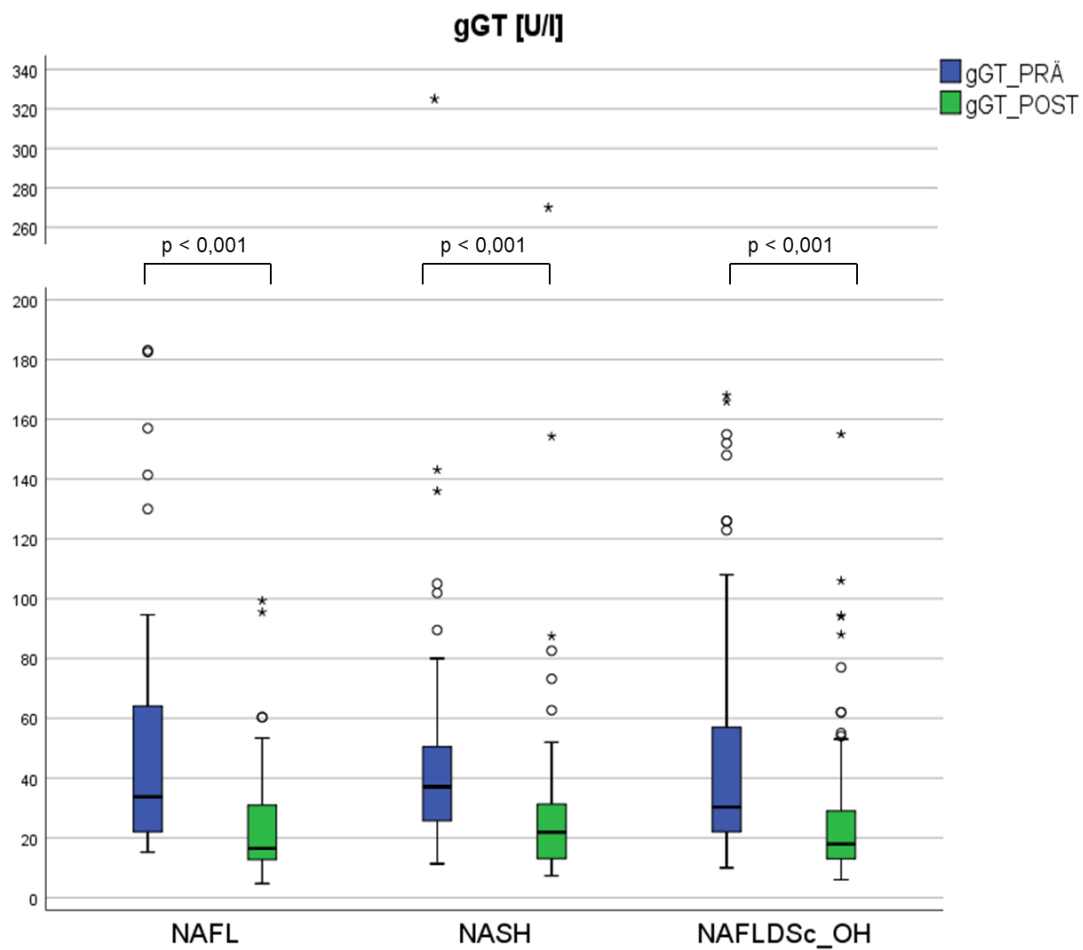


Abbildung 10: Darstellung gGT in den einzelnen Gruppen

Der Verlauf des gGTs prä- und postoperativ wird in den einzelnen Gruppen als Boxplot dargestellt. In allen drei Gruppen wurde jeweils ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

### 3.4.4 Bilirubin

Der Bilirubinwert wurde in der Einheit mg/dl angegeben. Die absoluten Werte wurden prä- und postoperativ erfasst und statistisch ausgewertet. Der Median des präoperativen Bilirubinwertes lag bei 0,4 mg/dl (25%-Quartil= 0,3 mg/dl, 75%-Quartil=0,5 mg/dl). Der Median des postoperativen Bilirubinwertes lag bei 0,5 mg/dl (25%-Quartil= 0,4 mg/dl, 75%-Quartil= 0,7 mg/dl).

Postoperativ zeigte sich in der NAFLDS\_G eine Erhöhung des Bilirubinwertes. Dieser war mit einem  $p < 0,001$  statistisch höchstsignifikant.

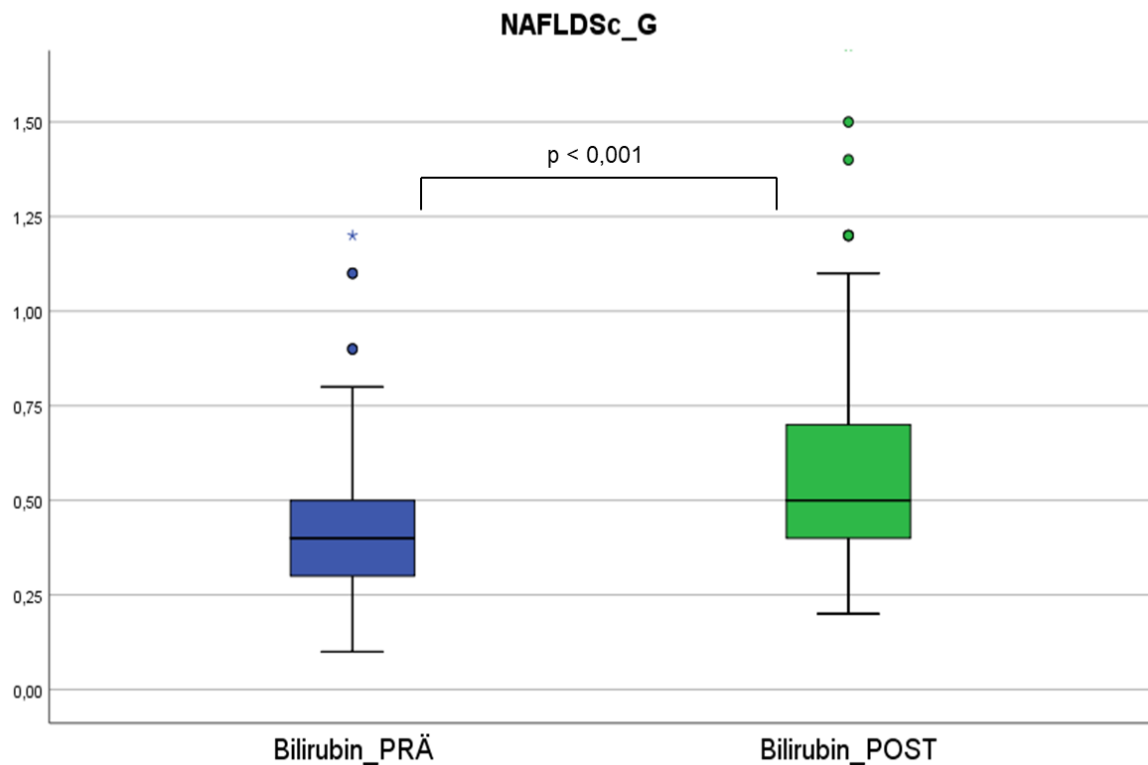


Abbildung 11: Darstellung Bilirubin in der NAFLDS\_G

Obige Abbildung zeigt den prä- und postoperativen Verlauf des Bilirubinwertes in der Gesamtkohorte, ausgewertet mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

Auch zwischen den einzelnen Gruppen betrachtet zeigte sich jeweils eine Erhöhung des absoluten Bilirubinwertes, der in der Graphik als Median dargestellt ist. Hier waren jeweils folgende Signifikanzen festzustellen:  $p < 0,001$

in der NAFL-Gruppe,  $p < 0,001$  in der NASH-Gruppe,  $p < 0,001$  in der NAFLDSc\_OH-Gruppe.

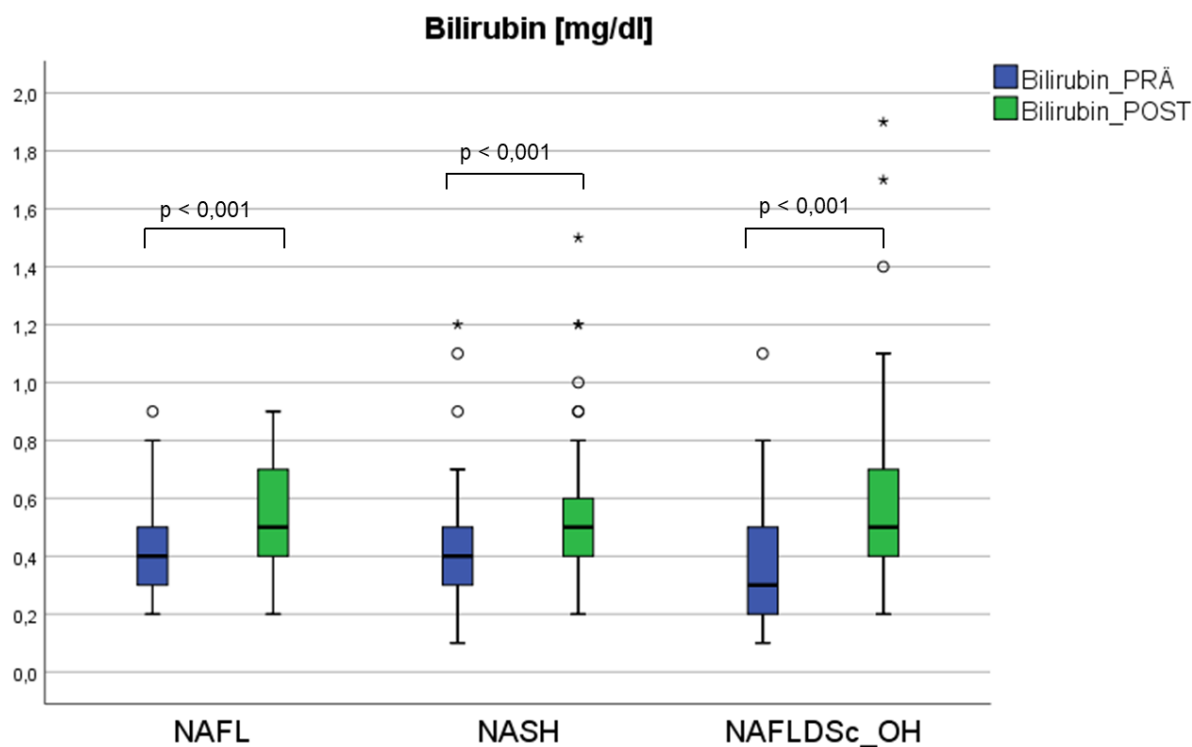


Abbildung 12: Darstellung Bilirubin in den einzelnen Gruppen

Der Verlauf des Bilirubinwertes, wird nach statistischer Auswertung jeweils mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, in den einzelnen Gruppen als Boxplot dargestellt.

### 3.4.5 Albumin

Der Albuminwert wurde in der Einheit g/l erfasst. Zur statistischen Analyse wurden absolute Werte verwendet. Sowohl präoperativ als auch postoperativ lag der Median bei 4,4 g/l, mit einem 25%-Quartil von 4,2 g/l und 75%-Quartil von 4,5 g/l prä- und postoperativ.

Es konnte mit einem  $p=0,896$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen Albuminwert und dem postoperativen Albuminwert festgestellt werden.

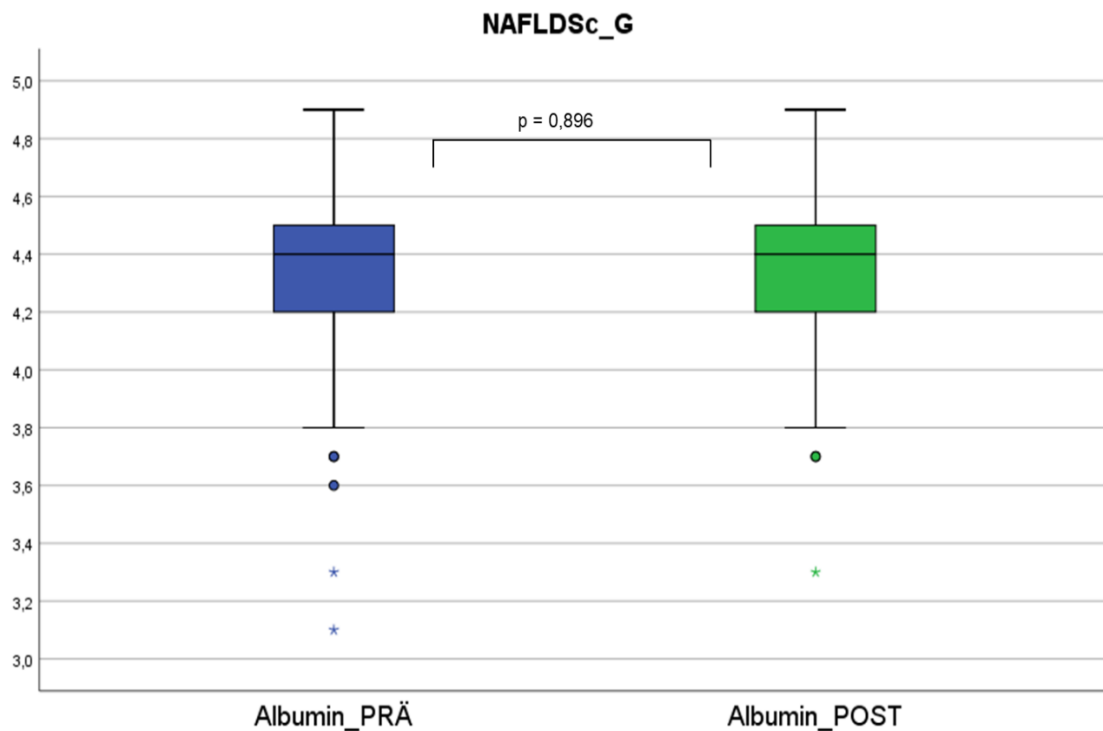


Abbildung 13: Darstellung Albumin in der NAFLDSc\_G

Als Boxplot veranschaulicht wird hier der Albuminwert prä- und postoperativ mithilfe eines Wilcoxon-Testes für verbundene Stichproben.

In den einzelnen Gruppen betrachtet, ließ sich in der NAFL- und der NASH-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prä- und postoperativen Albuminwert feststellen. Der p-Wert lag in der NAFL-Gruppe bei  $p=0,255$ , in der NASH-Gruppe bei  $p=0,60$ . In der NAFLDSc\_OH-Gruppe war postoperativ ein Anstieg des Albuminwertes zu verzeichnen. Dieser war mit einem  $p=0,006$  statistisch signifikant.

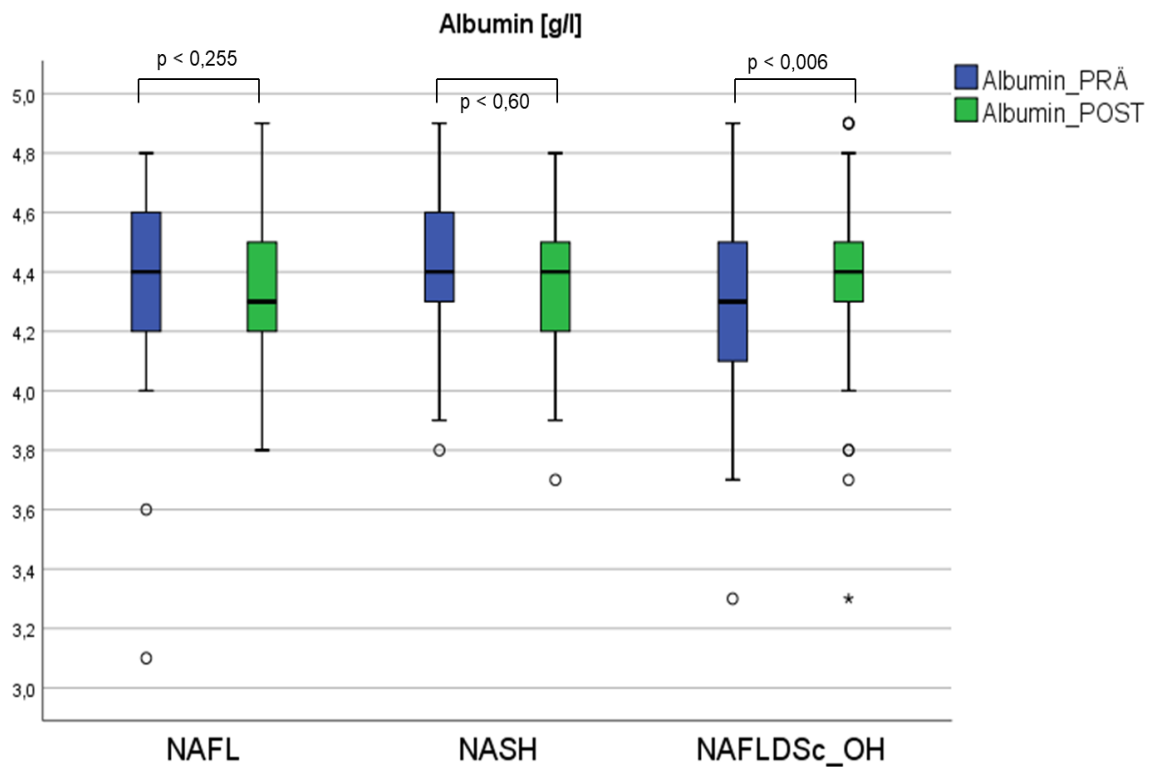


Abbildung 14: Darstellung Albumin in den einzelnen Gruppen

Obige Abbildung zeigt den Albuminwert in den einzelnen Gruppen als Boxplot. Als Test wurde jeweils ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

#### 3.4.6 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) wurde in der Einheit U/l erfasst. Da die Werte bei allen Gruppen normalverteilt waren, wird hier der Mittelwert beschrieben. Der Mittelwert präoperativ lag bei 80,5 U/l mit einer SD von 21,7 U/l, und postoperativ bei 80,0 U/l mit einer SD von 21,8 U/l.

In der Gesamtkohorte NAFLDSc\_G betrachtet war mit einem  $p=0,703$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prä- und postoperativen AP-Wert festzustellen.

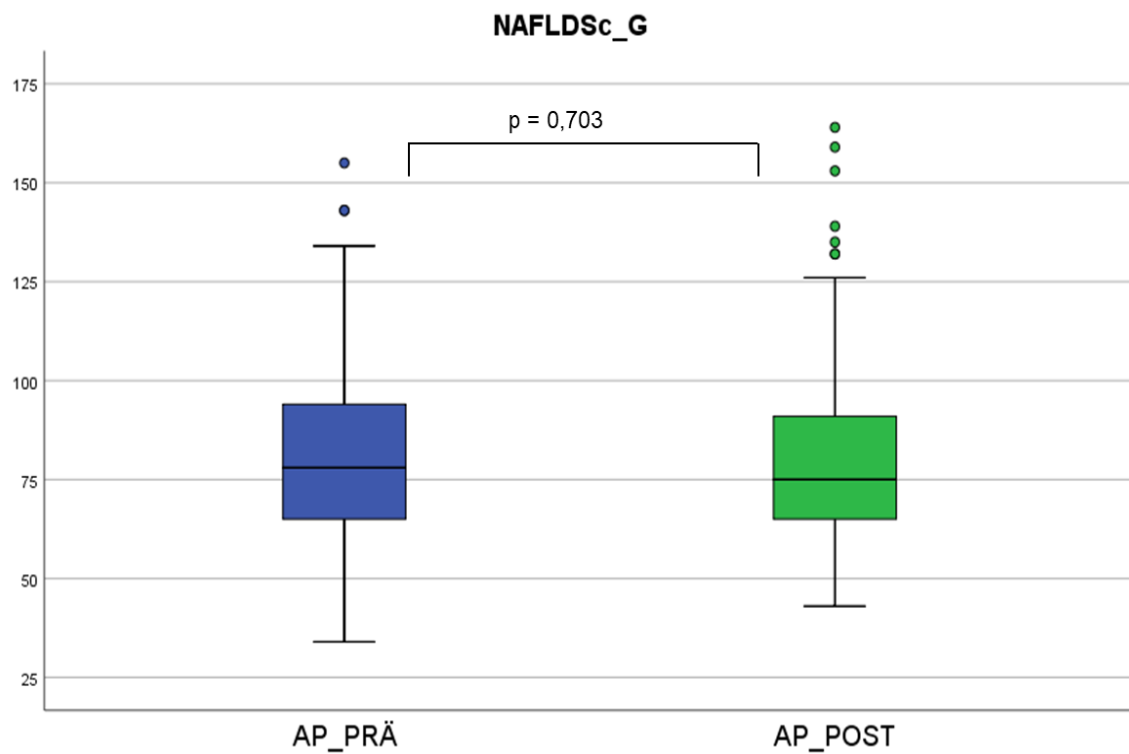


Abbildung 15: Darstellung AP in der NAFLDSc\_G

Die AP-Werte sind prä- und postoperativ als Boxplot dargestellt. Bei vorliegender Normalverteilung wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben erstellt.

In keine der drei Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prä- und postoperativen AP-Wert festgestellt werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten waren jeweils mit einem  $p=0,159$  in der NAFL-Gruppe, einem  $p=0,053$  in der NASH-Gruppe sowie einem  $p=0,086$  in der NAFLDSc\_OH-Gruppe statistisch nicht signifikant.

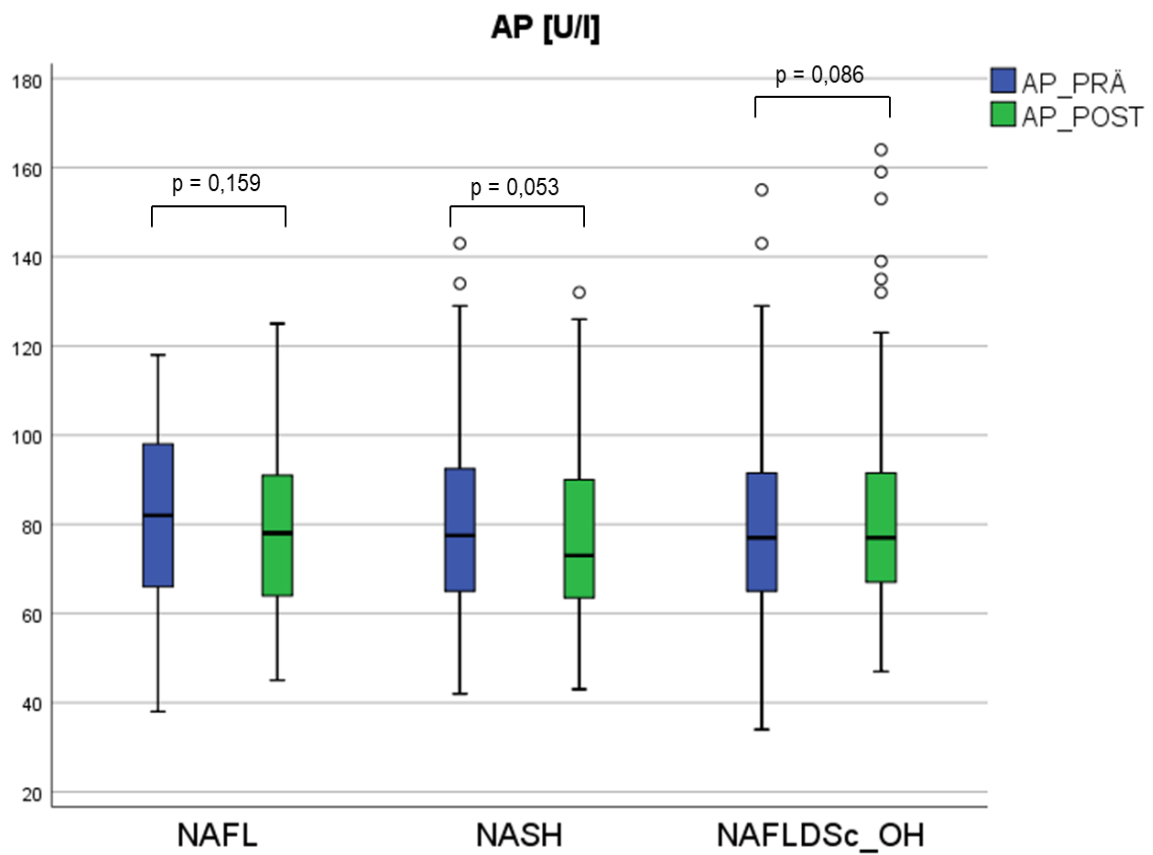


Abbildung 16: Darstellung AP in den einzelnen Gruppen

Als Boxplots dargestellt sind die prä- und postoperativen AP-Werte in den einzelnen Gruppen. In jeweils allen drei Gruppen erfolgte die statistische Auswertung mit einem T-Test für gepaarte Stichproben.

### 3.4.7 Ferritin

Ferritin wurde in der Einheit  $\mu\text{l}$  im Labor bestimmt. Der Median lag präoperativ bei  $86,0 \mu\text{l}$  (25%-Quartil=  $53,0 \mu\text{l}$ , 75%-Quartil=  $169,0 \mu\text{l}$ ). Postoperativ lag der Median bei  $77,0 \mu\text{l}$  (25%-Quartil=  $47,5 \mu\text{l}$ , 75%-Quartil=  $141,5 \mu\text{l}$ ).

Postoperativ war in der Gesamtkohorte ein Abfall des Ferritinwertes auffällig. Dieser Abfall war mit einem  $p=0,020$  statistisch signifikant.

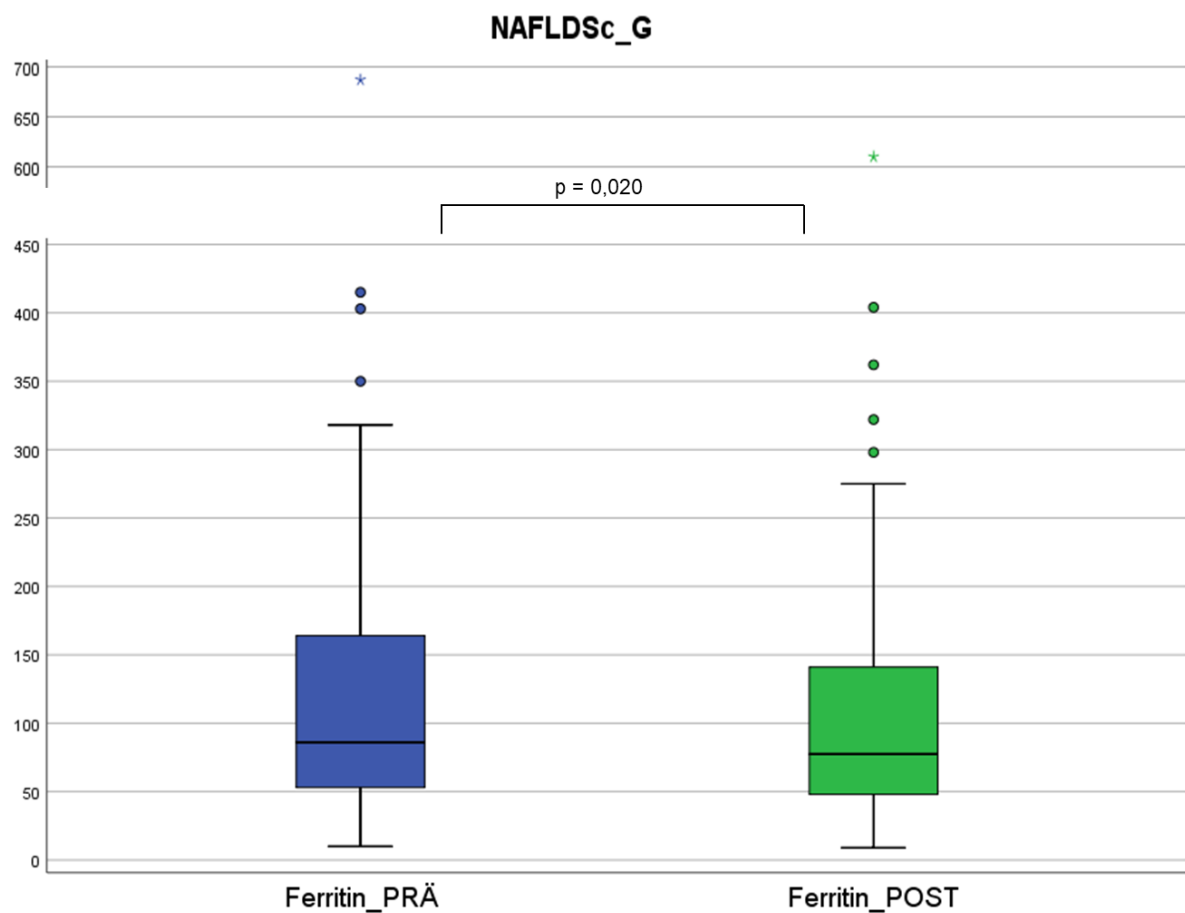


Abbildung 17: Darstellung Ferritin in der NAFLDSc\_G

Boxplots über prä- und postoperative Ferritinwerte in der Gesamtkohorte. Ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde hier benötigt.

In den Kohorten einzeln betrachtet wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem prä- und postoperativen Ferritinwert festgestellt. Der p-Wert in der NAFL-Gruppe betrug  $p= 0,496$ , in der NASH-Gruppe  $p= 0,083$  sowie  $p= 0,144$  in der NAFLDSc\_OH-Gruppe.



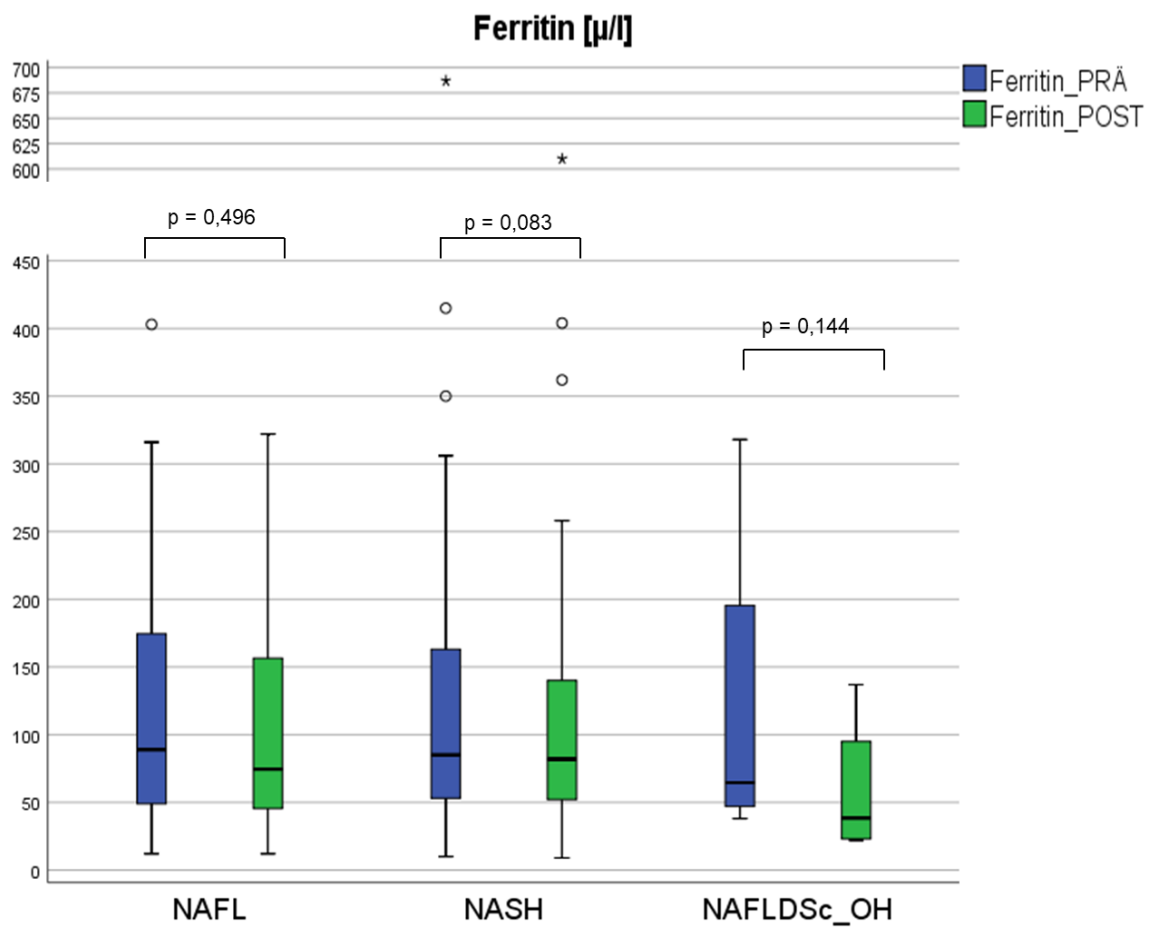


Abbildung 18: Darstellung Ferritin in den einzelnen Gruppen

Boxplots mit prä- und postoperativen Ferritinwert in den drei Gruppen. In der NAFL- und NASH-Gruppe wurde jeweils für die statistische Analyse ein T-Test für gepaarte Stichproben benötigt. In der NAFLDSc\_OH wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

### 3.5 NAFLD-Score

Der NAFLD-Score wurde wie in der Erstbeschreibung von Angulo et al. [51] mit der Formel:

$$-1.675 + 0.037 \times \text{Alter (Jahren)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/Diabetes (ja = 1, nein = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT Ratio} - 0.013 \times \text{Thrombozyten (}\times 10^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{Albumin (g/dl)}$$

berechnet.

Dabei wurden die Werte prä- und postoperativ erfasst und in die Formel eingetragen. Hinsichtlich des Diabetes mellitus postoperativ wurde davon ausgegangen, dass Patienten die präoperativ einen Diabetes mellitus haben, auch postoperativ einen Diabetes mellitus haben, da die Diagnose sechs Monate postoperativ nicht zu eruieren war. Die Schwierigkeit bestand darin, dass Patienten Metformin als Off-label-Use zur Gewichtsabnahme einnahmen. Postoperativ konnte also nicht verifiziert werden, ob die Patienten kein Metformin mehr einnahmen, weil sie keinen Diabetes mellitus mehr hatten oder weil sie bereits Gewicht verloren hatten, wobei Letzteres angenommen wird. Auch erwies sich ein einzeln betrachteter Wert (HbA1c oder der Nüchternblutglukosewert) nicht als adäquater Parameter um die Diagnose Diabetes mellitus postoperativ zu entkräften.

In der Gesamtkohorte betrachtet, zeigt sich wie unten dargestellt eine Besserung des NAFLD-Scores. Der Median des präoperativ berechneten NAFLD-Scores lag bei -0,19, postoperativ lag dieser bei -0,93. Präoperativ war das 25%-Quartil bei -1,25, das 75%-Quartil bei 0,72. Postoperativ lag das 25%-Quartil bei -1,97, das 75%-Quartil bei -0,04.

Bei der statistischen Auswertung zeigt sich in der NAFLDSc\_G-Kohorte mit einem  $p < 0,001$  ein statistisch höchstsignifikanter Unterschied zwischen dem prä- und dem postoperativen NAFLD-Score, im Sinne einer Verbesserung des NAFLD-Scores.

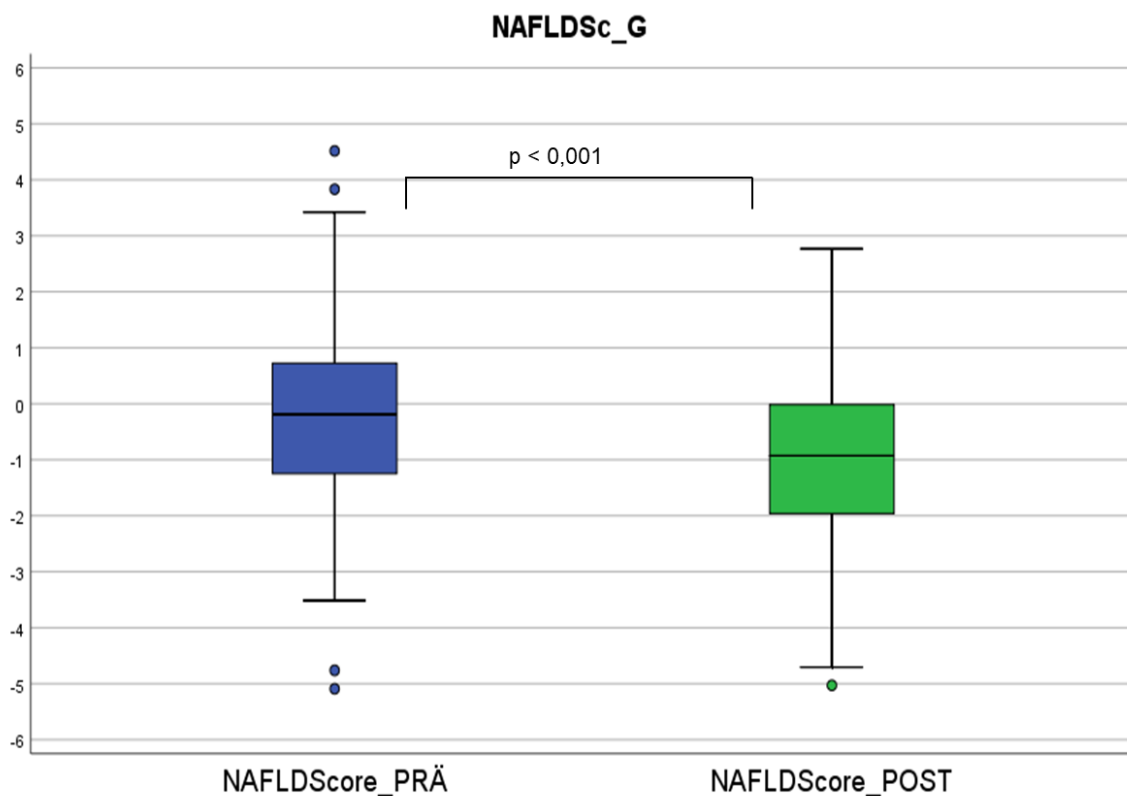


Abbildung 19: Darstellung NAFLD-Score in der NAFLDSc\_G

In dieser Abbildung sieht man den Unterschied des prä- und postoperativen NAFLD-Scores in der Gesamtkohorte als Boxplot. Ausgeführt wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

In den einzelnen Gruppen sieht man ebenfalls bei allen Kohorten eine statistisch höchstsignifikante Besserung des NAFLD-Scores:  $p < 0,001$  in der NAFL-,  $p < 0,001$  in der NASH- und  $p < 0,001$  in der NAFLDSc\_OH-Gruppe.

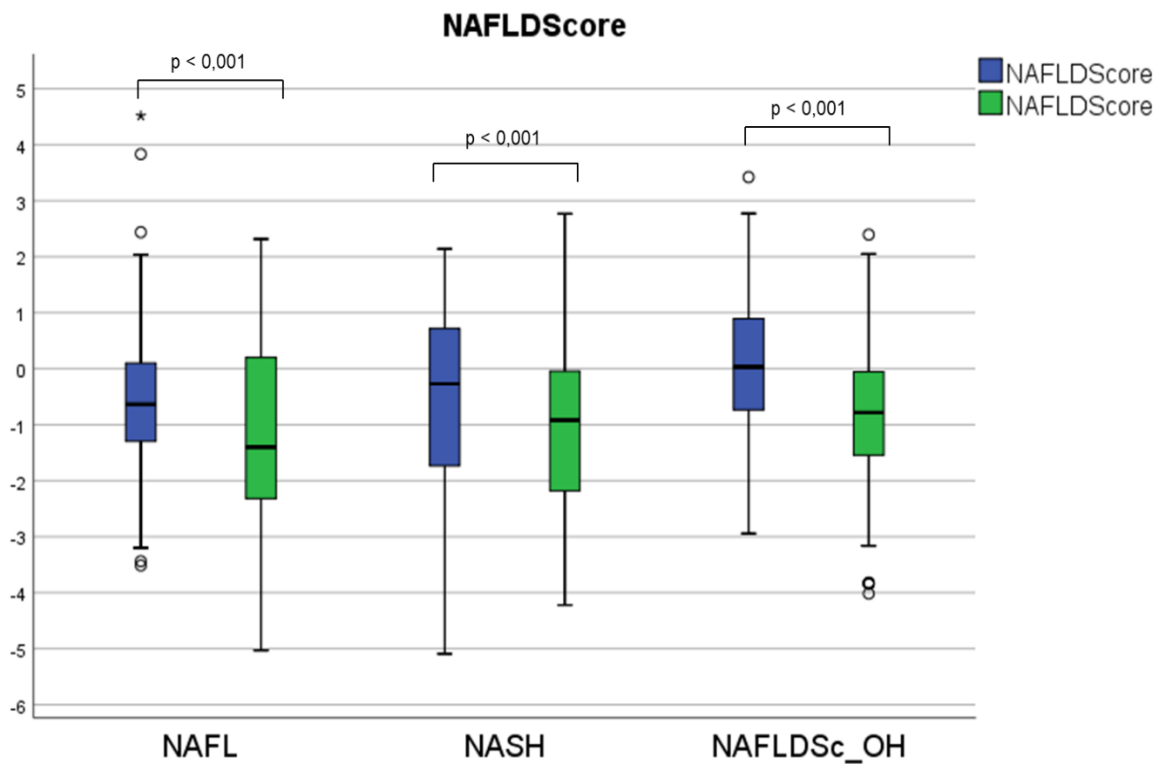


Abbildung 20: Darstellung NAFLD-Score in den einzelnen Gruppen

In den Gruppen NAFL und NAFLDSc\_OH wurde jeweils ein T-Test für gepaarte Stichproben gemacht. In der NASH-Gruppe erfolgte ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Diese wird oben mit Boxplots veranschaulicht.

### 3.6 Vitamin D

Da bei der Auswertung des Vitamin-D-Spiegels eine Einteilung bezüglich prä- und postoperativer Substitution relevant war, erfolgte die Auswertung dieses Parameters unter Berücksichtigung der in Kapitel 2.4 dargestellten Aufteilung in vier verschiedene Gruppen.

Die Erfassung bezüglich Substitution wurde wie folgt eingeteilt: Wenn zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Bestimmung keine bis dahin erfolgte Substitution eingenommen wurde, fielen diese Patienten in die Kategorie: keine Substitution. Diejenigen mit bereits erfolgter Substitution fielen in die Kategorie: substituiert. Zudem wurde in der retrospektiven Gruppe bei der postoperativen Vorstellung davon ausgegangen, dass keine Substitution erfolgte, falls im Arztbrief keine Dokumentation diesbezüglich vorhanden war. Umgekehrt wurde in der prospektiven Gruppe jedoch davon ausgegangen, dass eine Substitution erfolgt war, wenn im Arztbrief keine Dokumentation diesbezüglich vorhanden war, da in dem Standard nach einer bariatrischen Operation postoperativ generell eine Substitution begonnen wurde.

#### 3.6.1 Gruppe 2: PRÄ nein, POST ja

Der präoperative Median des Vitamin-D-Spiegels lag hier bei 21,0 ng/ml, der postoperative bei 33,9 ng/ml. Präoperativ lag das 25%-Quartil bei 15,0 ng/ml, das 75%-Quartil bei 29,6 ng/ml. Postoperativ lag das 25%-Quartil bei 26,3 ng/ml, das 75%-Quartil bei 38,4 ng/ml.

Hier zeigte sich erwartungsgemäß, dass die postoperativen Vitamin-D-Spiegel gestiegen waren. Der Unterschied zwischen dem prä- und dem postoperativen Vitamin-D-Spiegel ist mit einem  $p < 0,001$  statistisch höchstsignifikant.

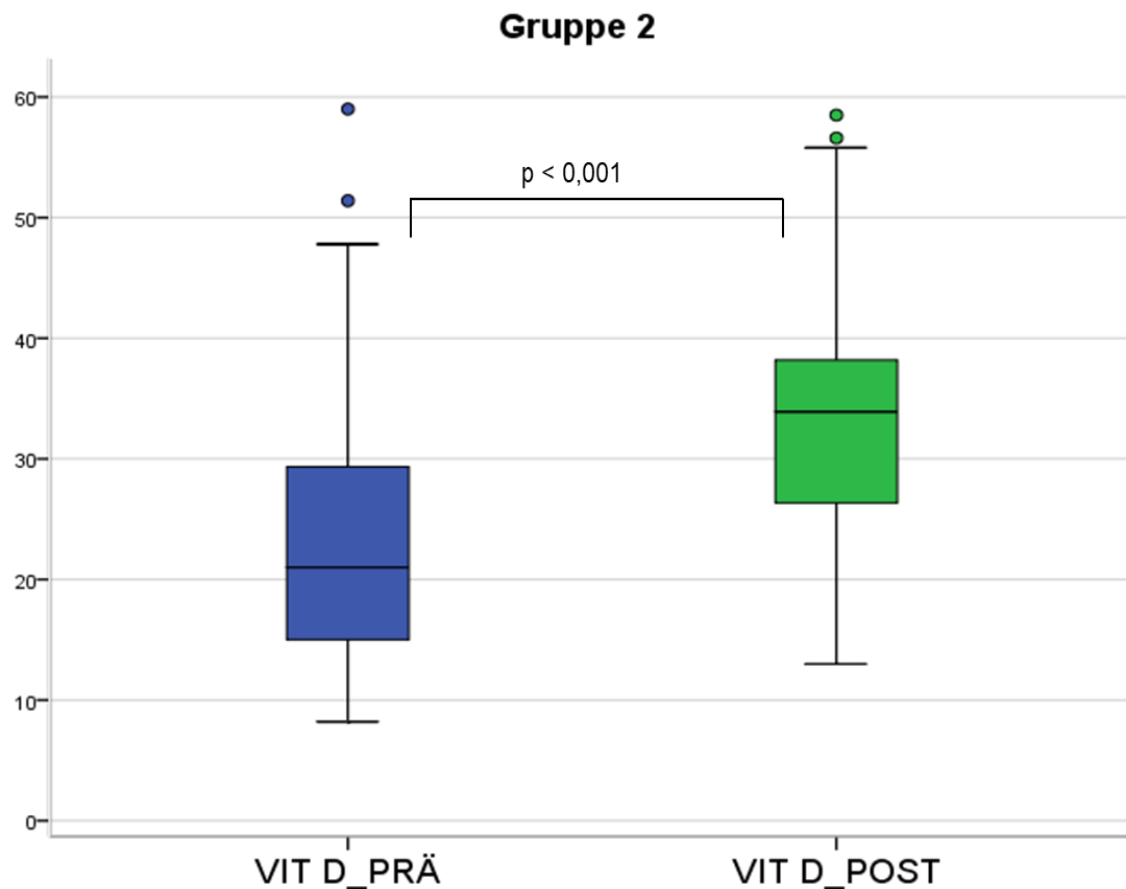


Abbildung 21: Darstellung Vitamin-D-Spiegel in Gruppe 2

Hier wird der prä- und postoperative Vitamin-D-Spiegel in der Kohorte PRÄ nein, POST ja beobachtet. Es wurde ein Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben benötigt.

### 3.6.2 Gruppe 4: PRÄ ja, POST ja

In dieser Gruppe lag der präoperative Median bei 30,6 ng/ml, der postoperative bei 37,9 ng/ml. Präoperativ lag das 25%-Quartil bei 17,8 ng/ml, das 75%-Quartil bei 35,3 ng/ml. Postoperativ lag das 25%-Quartil bei 29,5 ng/ml sowie das 75%-Quartil bei 44,8 ng/ml.

Ebenfalls in dieser Gruppe war postoperativ ein statistisch höchstsignifikanter Anstieg des Vitamin-D-Spiegels mit einem  $p < 0,001$  zu verzeichnen. Das heißt unter prä- und postoperativer Substitution ist eine Besserung des Vitamin-D-Spiegels eingetreten, was vermutlich auf einen Effekt der bariatrischen Operation zurückzuführen ist.

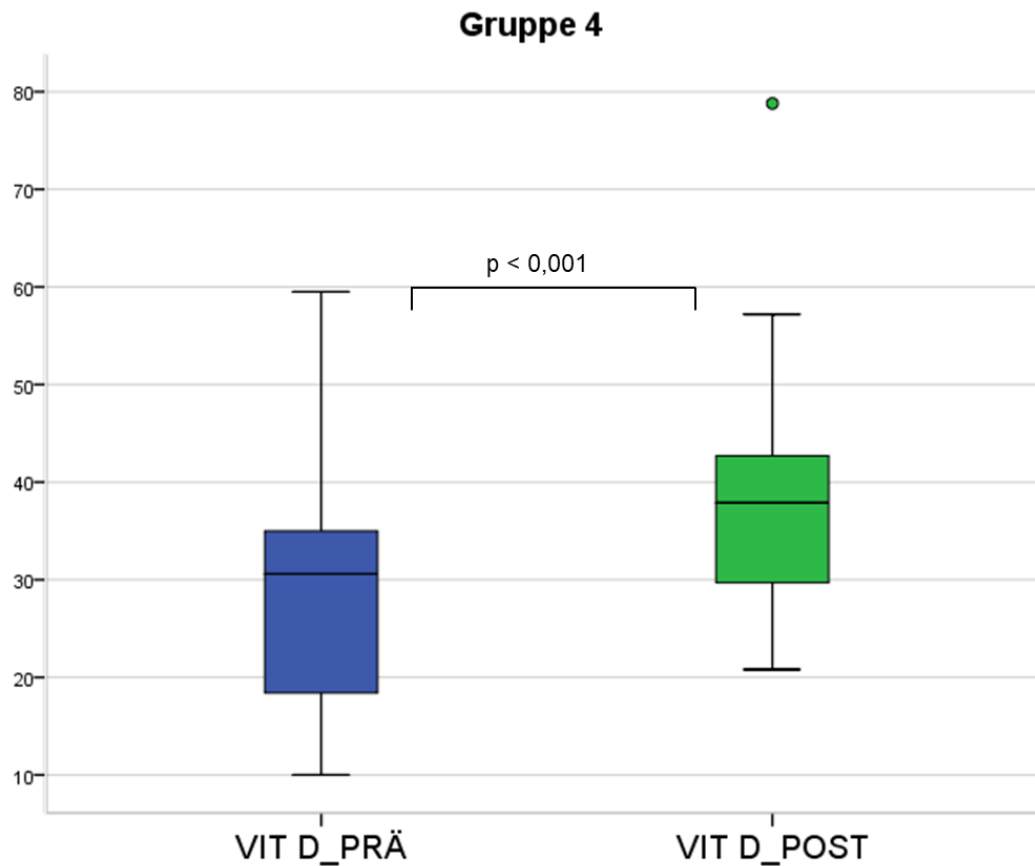


Abbildung 22: Darstellung Vitamin-D-Spiegel in Gruppe 4

Hier wird der prä- und postoperative Vitamin-D-Spiegel in der Kohorte PRÄ ja, POST ja beobachtet. Es wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben benötigt.

### 3.6.3 Vergleich Gruppe 2 und 4

Der präoperative Median für den Vitamin-D-Spiegel lag in der Gruppe 2 (PRÄ nein, POST ja) bei 21,0 ng/ml, der postoperative bei 33,9 ng/ml. Präoperativ lag das 25%-Quartil bei 15,0 ng/ml, das 75%-Quartil bei 29,6 ng/ml. Postoperativ lag das 25%-Quartil bei 26,3 ng/ml, das 75%-Quartil bei 38,4 ng/ml.

In der Gruppe 4 (PRÄ ja, POST ja) lag der präoperative Median bei 30,6 ng/ml, der postoperative bei 37,9 ng/ml.

Das 25%-Quartil lag präoperativ bei 17,8 ng/ml, das 75%-Quartil bei 35,3 ng/ml. Das 25%-Quartil postoperativ lag bei 29,5 ng/ml, das 75%-Quartil bei 44,8 ng/ml.

Vergleicht man diese zwei Gruppen nun miteinander, sieht man, dass erwartungsgemäß die Patienten mit prä- und postoperativer Substitution im Median sowohl prä- als auch postoperativ höhere Vitamin-D-Spiegel aufwiesen.

Das bedeutet, dass durch eine zusätzliche präoperative Substitution postoperativ im Hinblick auf den Median, bessere Vitamin-D-Spiegel erreicht werden.

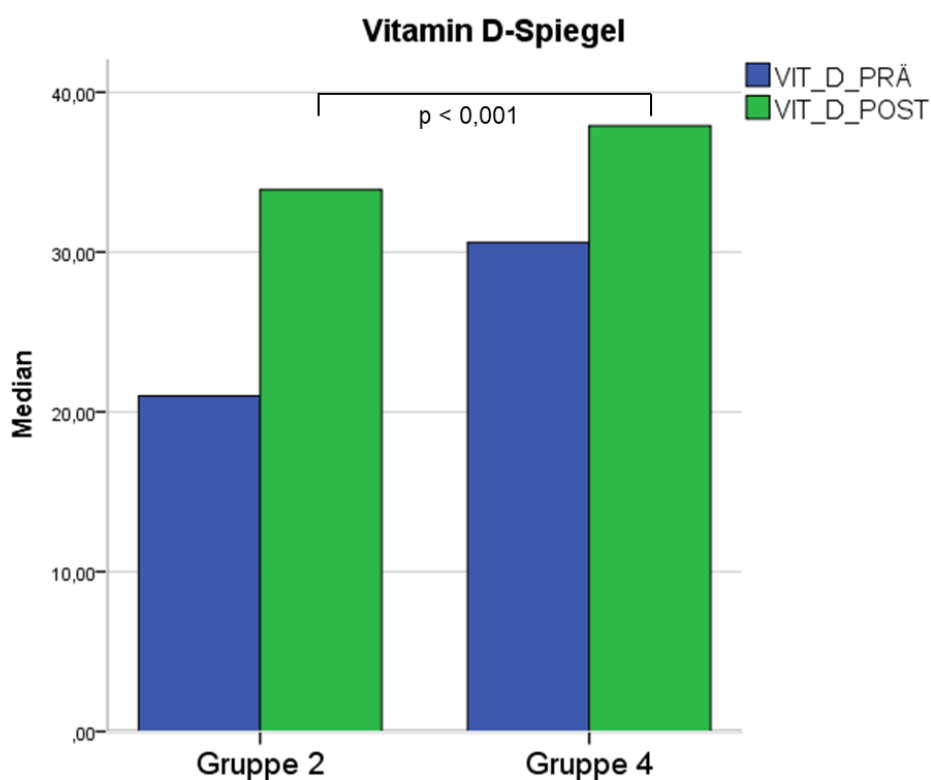


Abbildung 23: Darstellung Vitamin-D-Spiegel jeweils prä- und postoperativ in Gruppe 2 und Gruppe 4

Hier werden die Vitamin-D-Spiegel prä- und postoperativ in den zwei Gruppen beschrieben und als Balkendiagramme dargestellt.



Betrachtet man nun anhand eines Mann-Whitney-U-Testes bei unabhängigen Stichproben die Differenzen der Vitamin-D-Spiegel beider Gruppen, zeigt sich wie in der obigen Abbildung dargestellt, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,392$ ) in den Differenzen beider Gruppen, da die jeweiligen Ausgangswerte unterschiedlich sind und sich die Differenzen nicht wesentlich unterscheiden. Präoperativ lag in der Gruppe 2 der Median des Vitamin-D-Spiegels bei 21,0 ng/ml mit einem IQR von 14,6 ng/ml. Der postoperative Median des Vitamin-D-Spiegels in der Gruppe 2 betrug 33,9 ng/ml mit einem IQR von 12,1 ng/ml. In der Gruppe 4 lag der präoperative Median des Vitamin-D-Spiegels mit 30,6 ng/ml und einem IQR von 17,5 bereits deutlich höher. Der postoperative Median des Vitamin-D-Spiegels in der Gruppe 4 betrug 37,9 ng/ml mit einem IQR von 15,3 ng/ml.

Analysiert man anhand eines statistischen Tests mittels eines T-Testes für unabhängige Stichproben nur die postoperativen Vitamin-D-Spiegel, zeigt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$  ein statistisch höchstsignifikanter Unterschied zwischen dem POST-Wert der Gruppe 2 und der Gruppe 4.

#### 3.6.4 Betrachtung Parameter und Höhe des Vitamin-D-Anstieges

Nun wird der Vitamin-D-Anstieg in 2 Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit deutlichem Anstieg des Vitamin-D-Spiegels (=Gruppe\_V) und
2. Patienten mit mäßigem Anstieg des Vitamin-D-Spiegels (=Gruppe\_W).

Als deutlicher Anstieg wird ein Unterschied zwischen prä- und postoperativem Wert von über 10ng/ml und als mäßiger Anstieg ein Wert unter 10ng/ml definiert.

Nach der Spearman-Korrelation lässt sich in dieser Arbeit keine Korrelation des ALT-Spiegels mit der Höhe des Vitamin-D-Anstieges feststellen. Auch beim statistischen Test mit einem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Leberparametern ALT,

AST, gGT, Bilirubin sowie AP in diesen zwei Gruppen feststellen. Auch beim BMI sowie dem Ferritinwert gibt es keinen signifikanten Unterschied in diesen zwei Gruppen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied lässt sich in der Differenz des NAFLD-Scores prä- und postoperativ sowie bei der Differenz des Albuminwertes prä- und postoperativ identifizieren; der p-Wert für den NAFLD-Score beträgt 0,036, der p-Wert für den Albuminwert ist 0,044.

Bei beiden Gruppen kam es postoperativ zu einer Verbesserung des NAFLD-Scores. Statistisch verglichen wurde, ob sich in einer der beiden Gruppen eine deutlichere Verbesserung zeigte als in der anderen Gruppe. Dafür wurde jeweils die Differenz zwischen prä- und postoperativem Wert berechnet, und diese Differenzen wurden dann miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass es in Gruppe\_W zu einer statistisch signifikant größeren Verbesserung des NAFLD-Scores kam als in Gruppe\_V.

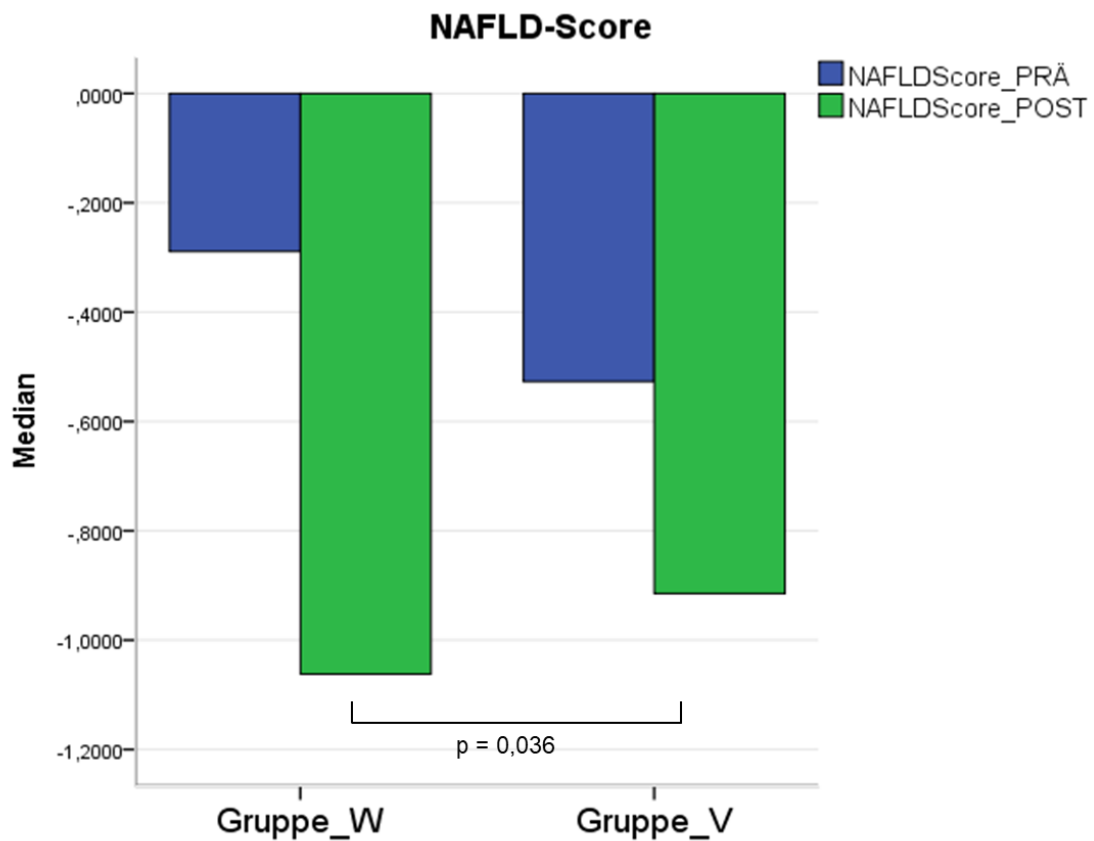


Abbildung 24: Darstellung des NAFLD-Scores in Gruppe mit wenig und viel Anstieg des Vitamin-D-Spiegels

Der NAFLD-Score wird prä- und postoperativ in den zwei oben beschriebenen Gruppen als Balkendiagramme veranschaulicht. Statistisch ausgewertet wurde die Differenz des NAFLD-Scores. Zur besseren Veranschaulichung wurden hier die Werte prä- und postoperativ dargestellt.

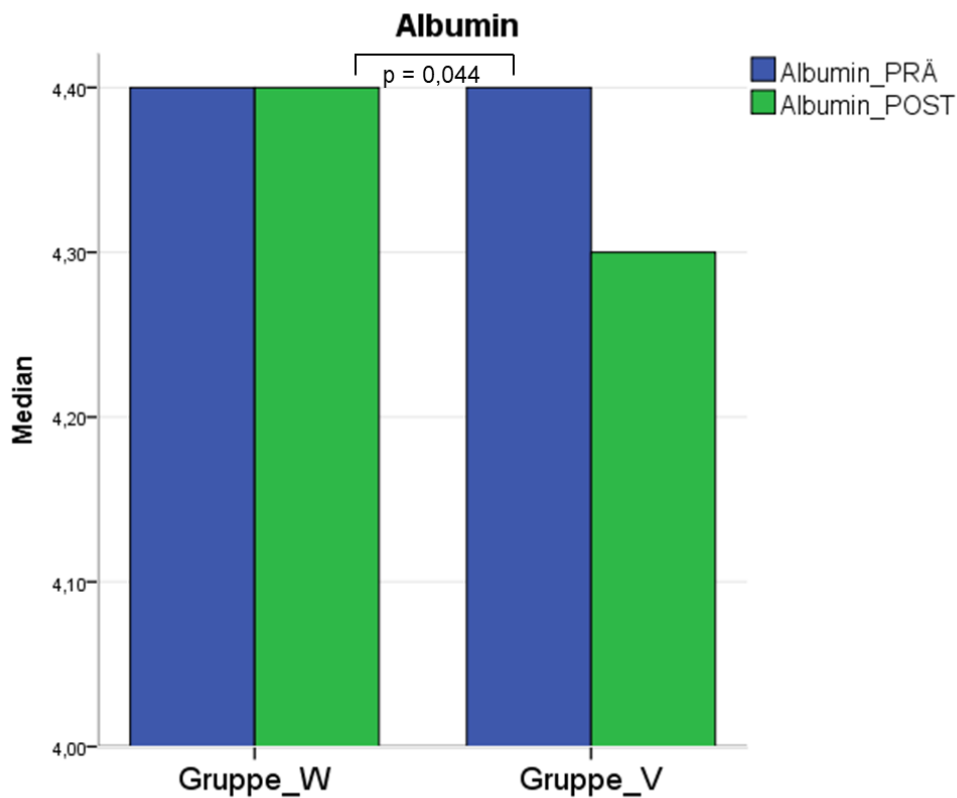


Abbildung 25: Darstellung des NAFLD-Scores in Gruppe mit wenig und viel Anstieg des Vitamin-D-Spiegels

Der NAFLD-Score wird prä- und postoperativ in den zwei oben beschriebenen Gruppen als Balkendiagramme veranschaulicht. Statistisch ausgewertet wurde die Differenz des Albuminwertes. Zur besseren Veranschaulichung wurden hier die Werte prä- und postoperativ dargestellt.

Auch beim Albuminwert wurde jeweils die Differenz zwischen prä- und postoperativem Wert berechnet, und diese Differenzen wurden dann miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass es in Gruppe\_V zu einer statistisch signifikant größeren Verringerung des Albuminwerts kam als in Gruppe\_W.

## 4. Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung wird unter anderem als die hepatische Manifestation eines metabolischen Syndroms verstanden. Deswegen ist, wie in Kapitel 1.2 bereits beschrieben, der erste Therapieansatz die Lifestyleänderung sowie die Gewichtsreduktion. Leider sind diese Maßnahmen nicht immer erfolgreich und es kommt in 33-66% der Fälle sogar zu einer höheren Gewichtszunahme [32]. Hier zeigen bariatrische Operationen bessere Ergebnisse. Die Patienten verlieren ca. 40-71% an Gewicht und können dieses auch halten [32]. Es zeigte sich zudem bei Patienten mit einem Typ 2 Diabetes ein vollständiger Rückgang des Diabetes nach Roux-Y-Magenbypassoperationen [32]. Die bariatrische Operation könnte als potentielle Therapiemethode der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung in Frage kommen [32]. In einem kürzlich veröffentlichten Review zeigte sich eine Besserung aller histologischer Merkmale einer NASH nach Roux-Y-Magenbypassoperation nach einem Jahr [52].

Als entscheidende Neuerung hinsichtlich der Therapie der Fettlebererkrankung ist Vitamin D besonders hervorzuheben. In der kürzlich veröffentlichten randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie von Geier et al. [42] wurde täglich histologisch gesicherten NASH-Patienten über 48 Wochen Vitamin D oral substituiert. Diese Studie war die erste ihrer Art, in der histologisch gesicherte NASH-Patienten mit Vitamin D<sub>3</sub> behandelt wurden. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es zu einem Anstieg des Vitamin-D-Spiegels und zu einem signifikanten Abfall der ALT-Werte in der Interventionsgruppe. Der Abfall von ALT, ein Parameter der Leberschädigung, lässt sich auf die Wirksamkeit von Vitamin D in der Therapie der NASH zurückführen.

Einen ähnlichen Zusammenhang konnte man in der vorliegenden Arbeit feststellen. Nach einer bariatrischen Operation kam es zu einer Besserung der ALT-Werte. Zudem zeigte sich ein Anstieg des Vitamin-D-Spiegels in der Gruppe, in der prä- und postoperativ Vitamin D substituiert wurde. Es ist also davon

auszugehen, dass die bariatrische Operation einen positiven Einfluss auf die Fettlebererkrankung hat, der sich in einem Abfall der ALT und einem Ansteigen des Vitamin-D-Spiegels zeigt.

Zudem konnte eine Besserung des NAFLD-Scores verzeichnet werden, was als Besserung der Fettlebererkrankung gedeutet werden kann.

Wie bereits im Kapitel Diagnostik beschrieben, ist eine Blutentnahme mit der Bestimmung einiger verschiedener Parameter zur Erstdiagnostik einer Lebererkrankung einer der ersten Schritte.

Die in dieser Arbeit statistisch ausgewerteten Parameter sind Vitamin D, die Transaminasen (ALT und AST), die Cholestaseparameter (gGT und AP), Albumin als Lebersyntheseparameter sowie Bilirubin als Entgiftungsparameter der Leber. Ferritin wurde als Entzündungsparameter beobachtet.

#### 4.2 Gewichtsverlauf

In der vorliegenden Studie bestätigte sich ein signifikanter Gewichtsverlust in allen Gruppen sechs Monate nach dem adipositaschirurgischen Eingriff. Die Patienten verloren im Median 30,45 kg an Gewicht und im Median 10,40 kg/m<sup>2</sup> an BMI. Dieses Ergebnis spiegelt die gängige Literatur zu einer bariatrischen Operation wider.

In einer großen Studie von Douglas et al. [53] wurde das Outcome von bariatrischen Eingriffen in einem Zeitraum von vier Jahren beobachtet. In deren Studie kam es innerhalb von vier Jahren zu einem Gewichtsverlust von 38 kg bei Patienten, welche eine Roux-Y-Bypass-Operation erhielten. Patienten, die eine Sleeve-Gastrektomie erhielten, verloren 31kg an Körpergewicht. Jene, die eine Gastric-Banding-Operation erhielten, verloren 20kg an Körpergewicht [53]. Die drei häufigsten bariatrischen Operationen sind die Roux-Y-Magenbypassoperation, die Sleeve-Gastrektomie sowie die Magenbandoperation. Nach der Roux-Y-Magenbypassoperation und der Sleeve-

Gastrektomie wurde ein höherer Gewichtsverlust beschrieben, als nach der Magenbandoperation [54].

Major et al. [55] beobachteten ein Jahr nach einer bariatrischen Operation einen durchschnittlichen BMI-Wert von 36,42kg/m<sup>2</sup> ausgehend von einem BMI-Wert von 49,16kg/m<sup>2</sup> präoperativ [55].

In einer Metaanalyse von Gloy et al. [56] werden die Effekte einer bariatrischen Operation mit den Effekten der nicht-chirurgischen Therapie der Adipositas verglichen. Laut dieser Studie kam es nach bariatrischen Operationen zu einem schnelleren Gewichtsverlust. Außerdem wurde beobachtet, dass es nach bariatrischen Operationen höhere Remissionsraten von Diabetes mellitus Typ 2 sowie vom metabolischen Syndrom gab. Der Unterschied der Gewichtsabnahme zwischen der operierten und der nicht operierten Gruppe lag im Durchschnitt bei 26kg [56].

#### 4.3 Transaminasen- ALT und AST

Die Bestimmung der Aminotransferasen oder Transaminasen ALT und AST hat eine sensitive Aussagekraft über das Vorhandensein einer Lebererkrankung. Dabei bietet die ALT eine hohe Spezifität und eine gute Sensitivität für das Detektieren einer Leberzellschädigung. Die ALT kann aber auch unabhängig von Lebererkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 2 oder beim metabolischen Syndrom erhöht sein [57]. Bei NASH-Patienten wird eine leichte bis moderate Erhöhung von ALT und AST oder von beiden Aminotransferasen gleichzeitig beobachtet [58].

Die Erhöhung der Aminotransferasen ALT und AST können laut Hossain et al. [59] bei NAFLD-Patienten als unabhängige Parameter zur Erfassung mittelschwerer bis schwerer Fibrose verwendet werden. So können NAFLD-Patienten mit einem hohen Fibrosierisiko identifiziert werden [59]. Auch in der Studie von Petrick et al. [60] zeigten sich bei Patienten mit hohen ALT-Werten dreifach höhere Steatohepatitisraten sowie doppelt so viel Fibrosieraten als bei

Patienten mit normwertigen ALT-Werten. Bei dem AST-Wert verhielt sich das Verhältnis nach Petrick et al. [60] gleichermaßen wie beim ALT-Wert.

Sobhonslidsuk et al. [61] beobachteten den Verlauf der Transaminasen bei diabetischen Patienten. In ihrer Studie stellten sie fest, dass hohe ALT-Werte bei diabetischen Patienten mit der Diagnose NAFLD korrelierten. Der ALT-Wert kann demnach als ein guter prädiktiver Marker für eine NAFLD bei diabetischen Patienten verwendet werden [61]. Ebenfalls stehen bei diabetischen Patienten erhöhte AST-Werte in einem signifikanten Zusammenhang mit einer Fibrose [61].

Nichtsdestotrotz kann eine Fettlebererkrankung auch ohne Erhöhung der Aminotransferasen bestehen [62]. Auffällig ist, dass eine hohe ALT stark mit der Adipositas und dem metabolischen Syndrom sowie deren Begleiterkrankungen, wie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung, korreliert [63].

In dieser Arbeit ist es postoperativ zu einer signifikanten Abnahme der ALT-Werte in der Gesamtkohorte und den Kohorten NASH und NAFLDSc\_OH gekommen. In der NAFL-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied der ALT prä- und postoperativ festgestellt werden. Dieses Ergebnis lässt sich darauf zurückführen, dass NAFL-Patienten im Vergleich zu NASH-Patienten bereits präoperativ niedrigere ALT-Werte haben. Der Median des ALT-Wertes lag präoperativ in der NAFL-Gruppe bei 27,0 U/l, in der NASH-Gruppe bei 32,1 U/l sowie in der NAFLDSc\_OH-Gruppe bei 27,9 U/l. Wie auch in der Studie von Slentz et al. [47] wurde eine Besserung des ALT-Wertes nach einer Gewichtsabnahme festgestellt. In der Arbeit von Slentz et al. zeigte sich der Abfall des ALT-Spiegels jedoch aufgrund einer Gewichtsabnahme durch körperliche Aktivität.

Das gleiche Ergebnis wie beim ALT-Wert zeigt sich auch beim AST-Wert. Auch hier ist es in den Gruppen NAFLDSc\_G, NASH und NAFLDSc\_OH zu einer statistisch signifikanten Besserung im Sinne eines Abfalles der Werte gekommen. In der NAFL-Gruppe zeigte sich keine signifikante Besserung.

Zum selbigen Ergebnis kommen auch Major et al. [55]. Auch in deren Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Transaminasen ALT und AST nach einem bariatrischen Eingriff entsprechend einer Sleeve-Gastrektomie oder



Roux-Y-Bypass-Operation. Der durchschnittliche AST-Wert lag in deren Arbeit bei  $60,8 \pm 36,5$  U/l und der durchschnittliche ALT-Wert bei  $49,05 \pm 47,6$  U/l. Postoperativ kam es in ihrer Studie zu einem signifikanten Abfall beider Transaminasen; auf 27,7 U/l beim ALT-Wert ( $p=0,00$ ) sowie auf 54,4 U/l beim AST-Wert ( $p = 0,02$ ) [55].

Es lässt sich also schlussfolgern, dass postoperativ insgesamt niedrigere Transaminasewerte verzeichnet werden. Eine bariatrische Operation hat also einen positiven Effekt auf die Transaminasen. Nicht zuletzt wird der ALT-Wert als Fettlebermarker in der gängigen Literatur beschrieben. Somit kann eine bariatrische Operation eine Fettleber günstig beeinflussen.

#### 4.4 Cholestaseparameter - gGT und AP

Die Gamma-Glutamyltransferase und die alkalische Phosphatase bilden die sogenannten Cholestaseparameter. Sie sind Enzyme, die eine Cholestase detektieren können. Dabei ist die Erhöhung der AP spezifischer für eine Cholestase als die Erhöhung von gGT [11]. gGT rückte als Parameter zum Ermitteln eines metabolischen Syndroms bzw. als Vorbote eines Diabetes mellitus in den Vordergrund und wurde in verschiedenen Studien untersucht [64–67]. Die Erhöhung von gGT fungiert nicht nur als Marker für eine Fettlebererkrankung, sondern dient auch als Marker für das metabolische Syndrom und signalisiert oxidativen Stress [66].

In dieser Arbeit zeigte sich in allen Gruppen eine signifikante Abnahme des gGT-Wertes postoperativ. Durch eine Gewichtsabnahme kommt es zu einem Rückgang des metabolischen Syndroms [68], was wiederum den Abfall des gGT-Wertes in dieser Arbeit erklären könnte. Durch Rückgang des viszeralen Fettes sowie des oxidativen Stresses, kommt es zu einer Abnahme der gGT-Werte postoperativ. Dieses Ergebnis steht im Einklang zu obig genannten Studien.

Laut Hossain et al. [69] kann die gGT als ein Marker für die Assoziation zwischen der Insulinresistenz und der NAFLD gesehen werden. NAFLD-Probanden hatten

einen signifikant höheren gGT-Wert und einen höheren Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Wert (HOMA-IR) als die nicht-NAFLD-Probanden [69]. Es konnte gezeigt werden, dass gGT im Vergleich zu ALT ein besserer Marker zur Diagnostik einer NAFLD ist [70].

Mit einem präoperativen AP-Wert von 80,50 U/l (SD 21,67 U/l) war die alkalische Phosphatase in dieser Arbeit nicht erhöht. Bei der alkalischen Phosphatase war in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt worden. Nach Kocabay et al. [71] wurden bei Patienten mit einer Fibrose signifikant höhere Werte der alkalischen Phosphatase beschrieben. Demnach könnte laut Kocabay et al. [71] bei Patienten mit einer NASH und Diabetes mellitus Typ 2 die Erhöhung der alkalischen Phosphatase mit der hepatischen Fibrose assoziiert sein.

#### 4.5 Lebersyntheseparameter- Albumin

Albumin ist ein Lebersyntheseparameter, da Albumin nur in den Hepatozyten hergestellt wird [11]. Dieser Wert ist jedoch nicht spezifisch für Lebererkrankungen, da ein Absinken des Albuminwertes auch andere Ursachen wie beispielsweise eine Eiweißmangelernährung haben kann [11]. Eine fortgeschrittene Zirrhose ist charakterisiert durch einen niedrigen Gesamtalbuminwert [72]. Albumin ist wegen seiner kolloidosmotischen Eigenschaften als Volumenplatzhalter in den Zellen wichtig. Nicht zuletzt wird Albumin auch in der Therapie bei Aszites und Zirrhose verwendet [73].

Beim Albuminwert kam es in der NAFLDSc\_OH-Gruppe postoperativ zu einem signifikanten Anstieg. Dieser Anstieg könnte darauf hindeuten, dass die bariatrische Operation einen positiven Einfluss auf die Lebersynthese hat. In der Arbeit von Nascimento et al. [74] wurde ebenfalls ein Anstieg des Albuminwertes ein Jahr postoperativ nach einem bariatrisch chirurgischen Eingriff erfasst; dieser Anstieg war in deren Studie nicht signifikant.

## 4.6 Bilirubin

Zur Beurteilung der Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion der Leber wird Bilirubin bestimmt. Man unterscheidet zwischen dem unkonjugierten (indirekten) sowie dem konjugierten (direkten) Bilirubinwert. Als Gesamtbilirubin wird eine Messung beider Parameter verstanden [11]. Bilirubin hat unter anderem antioxidative sowie zytoprotektive Eigenschaften [75, 76]. Diese Eigenschaften spiegeln sich positiv auf Stoffwechselkrankheiten und Herz-Kreislaufkrankheiten aus [75]. Es kann davon ausgegangen werden, dass hohe Serumbilirubinwerte den oxidativen Stress und die entzündlichen Komponenten reduzieren und sich somit günstig auf die NAFLD auswirken können [75].

Der oben beschriebene umgekehrte Zusammenhang zwischen Bilirubin und der NAFLD [75] lässt sich somit auch in dieser Arbeit bestätigen. In der vorliegenden Arbeit ist der Gesamtbilirubinwert ausgewertet worden. Der Bilirubinwert zeigte sich postoperativ, wie oben dargestellt, in allen Gruppen signifikant höher als vor der Operation. Durch die bariatrische Operation kommt es offensichtlich zum Anstieg des Bilirubinwertes und gleichzeitiger Abnahme des oxidativen Stresses. Beide Faktoren wirken sich positiv auf die NAFLD aus.

Nur einige wenige Studien stellen bis dato den Zusammenhang zwischen Bilirubin und der Fettlebererkrankung dar. Hjelkrem et al. [77] konnten zeigen, dass es einen negativen Zusammenhang zwischen der unkonjugierten Hyperbilirubinämie und der NASH gibt. In der Studie von Kumar et al. [78] wurden NAFLD-Patienten mit Hyperbilirubinämie untersucht. Jene, die eine Hyperbilirubinämie hatten, hatten signifikant mildere Leberschädigungen, welche histopathologisch und/oder mittels FibroScan bestätigt wurden [78].

In einer koreanischen prospektiven Studie von Chang et al. [79] wird der hochnormale direkte Bilirubinwert mit einem niedrigerem Risiko zur Entwicklung einer NAFLD beschrieben.

Studien zum Verlauf des Bilirubinwertes nach einer bariatrischen Operation gibt es bis dato nur kaum. Sierzantowicz et al. [80] untersuchten ebenfalls wie in

dieser Arbeit unter anderem Leberparameter, drei und sechs Monate nach einer bariatrischen Operation und stellten sechs Monate postoperativ einen Anstieg des Bilirubinwertes fest, welcher jedoch in deren Studie nicht signifikant war.

#### 4.7 Ferritin

Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein und bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung erhöht [81]. In einer erst kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Du et al. [82] wird die Erhöhung des Serumferritinwertes bei NAFLD-Patienten (sowohl NAFL als auch NASH-Patienten) beschrieben, wobei bei NASH-Patienten ein stärkerer Anstieg des Ferritinwertes beobachtet wird.

In der vorliegenden Arbeit kam es in der Gesamtkohorte postoperativ zu einem signifikanten Abfall des Ferritinwertes. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der obigen Metaanalyse [82]. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit könnte zeigen, dass die bariatrische Operation einen positiven Einfluss auf die Inflammation und dementsprechend auf die Leberhistologie hat. Dies macht sich im Abfall des Ferritinwertes als Akute-Phase-Protein bemerkbar. Man könnte also davon ausgehen, dass es durch einen Gewichtsverlust zu einer Verbesserung der Leberhistologie und im Zuge dessen zu einem Abfall des Ferritinwertes kommt. Diese Schlussfolgerung könnte man mit einer Leberhistologie bestätigen. In den einzelnen Gruppen betrachtet kam es jedoch zu keinem statistisch signifikanten Abfall des Ferritinwertes postoperativ.

Warum nur der Abfall in der Gesamtkohorte signifikant war, und nicht in allen drei Kohorten einzeln betrachtet, kann an der jeweils kleineren Stichprobenanzahl liegen. Möglicherweise wäre es zu einem aussagekräftigeren Ergebnis gekommen, wenn mehr Datensätze erhoben worden wären. Auch in der Studie von Angulo et al. [83] wurde der Parameter Serumferritin untersucht. In dieser Studie wurde jedoch eine Korrelation zwischen der Höhe des Serumferritins und das Ausmaß der Fibrose untersucht und festgestellt. Ziel dieser Studie war es, Serumferritin als möglichen Parameter für die Erkennung einer Lebererkrankung zu verwenden. Trotz des Ergebnisses in der obigen Studie waren sich die

Autoren einig, dass die Bestimmung der Höhe des Serumferritins allein nicht zur genauen Aussage über eine Fibrose oder über den Schweregrad einer Fibrose ausreicht. Für eine solche Aussage ist dieser Parameter zu ungenau und hat eine niedrige Diagnosekraft [83]. Zudem zeigte die Studie, dass die Aussagekraft der nicht-invasiven Scoringsysteme durch die Ergänzung des Serumferritins, zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Fibrose nicht wesentlich genauer wurde. Das Bestimmen des Serumferritins alleine ersetzt also nicht das Durchführen einer Leberbiopsie [83]. Interessanterweise zeigte die Studie von Angulo et al. jedoch, dass die Spezifität des Serumferritins zum Ausschluss einer Leberfibrose bei ca. 76-95% liegt [83].

#### 4.8 NAFLD-Score

Aktuell gibt es zahlreiche publizierte nicht-invasive Methoden zur Erfassung einer Fettlebererkrankung [5]. Ziel all dieser Methoden soll es sein, eine frühzeitige Durchführung einer Leberbiopsie zu verhindern oder im Idealfall gar die Leberbiopsie zu ersetzen [5]. Dennoch stellt die Leberbiopsie nach wie vor den Goldstandard der Diagnosesicherung dar [5]. Einige dieser nicht-invasiven Scoringsysteme sind der NAFLD-Score [51], der BARD-Score [84], der Fatty Liver Index (FLI) [85] sowie unter anderem die Bestimmung des CK-18 [86]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Scoringsysteme [5].

In dieser Arbeit wurde der NAFLD-Score (NAFLD-Fibrosis Score) untersucht und statistisch ausgewertet. Der NAFLD-Score wurde erstmals von Angulo et al. [51] publiziert.

Dieser stellt ein Scoringsystem dar, welches durch eine nicht-invasive Methode eine Differenzierung zwischen Patienten mit einer ausgeprägten Fibrose und Patienten ohne ausgeprägter Fibrose erlauben soll. Die zu erhebenden Parameter dieses Scores sind einfach und kostengünstig. Es wurde eine Patientenkohorte von 733 Patienten bestimmt. Nur 184 Patienten von dieser Kohorte, dies entspricht 25%, wurden mit diesem Scoringsystem nicht erfasst. Die Studie zeigte, dass in 75% der Fälle eine Leberbiopsie vermieden werden

konnte [51]. Arab et al. [86] beschreiben, dass der NAFLD-Score zwar eine Aussage über das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Fibrose ermöglicht, nicht jedoch die Aussage, ob eine NASH vorhanden ist. Bei NAFLD-Patienten kann jedoch mit der Benutzung von sowohl des CK-18-Wertes als auch des NAFLD-Scores eine Vorhersage getroffen werden, ob eine NASH oder Fibrose besteht [86].

In dieser Arbeit besserte sich der NAFLD-Score signifikant in allen Gruppen zwischen prä- und postoperativ. Würde man hiervon ausgehend nach dem NAFLD-Score gehen, könnte man vermuten, dass sich durch eine bariatrische Operation ebenfalls die Leberhistologie bessert. Könnte also die bariatrische Operation als potentielle Therapiemethode der NAFLD, wie auch Hafeez et al. [32] beschreiben, tatsächlich in Frage kommen? Interessant wäre in der vorliegenden Arbeit eine zusätzliche Durchführung einer Leberhistologie sechs Monate nach einer bariatrischen Operation gewesen.

In der Studie von Moretto et al. [87] zeigte sich bei Patienten nach einer bariatrischen Operation eine Besserung der Leberverfettung im Sinne einer histologischen Verbesserung; es zeigte sich bei keinem einzigen Patienten eine Verschlechterung. Hier wurde initial bei 186 morbid adipösen Patienten eine Roux-Y-Bypassoperation durchgeführt. Nach einem Jahr stellten sich diese zur Verlaufskontrolle vor. Bei 90 dieser Patienten konnte eine perkutane Leberbiopsie durchgeführt werden. Laut dieser Untersuchung hatten 49 Patienten keine Steatose mehr (54,4%), waren also geheilt. Bei 25 Patienten zeigte sich eine Besserung der Histologie (27,8%). Bei 16 Patienten war es unverändert (17,8%). Zusammenfassend zeigte sich bei keinem Patienten eine Verschlechterung der vorausgehenden Lebersituation [87]. Zudem zeigte die Studie, dass bei 87,6% der Patienten mit einer morbiden Adipositas eine Leberverfettung vorliegt. Bei den Patienten, die prozentual gesehen am meisten Gewicht verloren, zeigte sich eine stärkere Verbesserung der Leberverfettung [87].

#### 4.9 Vitamin D

Vitamin D wurde in der Pathogenese der NAFLD insofern beurteilt, als dass Vitamin D eine Rolle in der Immunmodulation, in der Zelldifferenzierung und Zellproliferation sowie der Entzündungsregulation spielt [88]. In der vorliegenden Arbeit war in den Gruppen 2 und 4 ein signifikanter Anstieg des Vitamin-D-Spiegels postoperativ festgestellt worden.

Bei Gruppe 2 erwartet man bereits, dass es zu einem Vitamin-D-Anstieg kommen muss, da die Patienten präoperativ keine und postoperativ eine Substitution erhielten. In der Gruppe 4 jedoch hätte man eher erwartet, dass die Vitamin-D-Spiegel vor und nach der Operation konstant bleiben, da sowohl eine Substitution prä- als auch postoperativ erfolgte. Auch hier ist es zu einem Anstieg des Vitamin-D-Spiegels sechs Monate nach der bariatrischen Chirurgie gekommen. Könnte also eine bariatrische Operation einen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben und diesen positiv beeinflussen? Diese Frage hätte man in der vorliegenden Arbeit besser beantworten können, indem man die Gruppe PRÄ nein, POST nein statistisch ausgewertet hätte. Hierdurch hätte man die Daten jener Patienten auswerten können, die weder prä- noch postoperativ eine Vitamin-D-Substitution erhielten. Der Datensatz dieser Gruppe war jedoch für eine statistische Auswertung zu klein. Denn bei den Patienten, bei denen ein Vitamin-D-Mangel erfasst wurde, ist konsequenterweise eine Vitamin-D-Substitution begonnen worden. Diese Patienten nicht zu substituieren wäre aus medizinischer Sicht nicht vertretbar gewesen.

Vergleicht man Gruppe 2 und Gruppe 4 nun miteinander, sieht man, dass der postoperative Median des Vitamin-D-Spiegels in der Gruppe 4 erwartungsgemäß höher ist. Der Vitamin-D-Spiegel liegt in der Gruppe 4 im Median bei 37,90 ng/ml, in der Gruppe 2 bei 33,90 ng/ml. Die Differenzen zwischen den Medianen weichen jedoch in den zwei Gruppen nicht wesentlich voneinander ab. In der Gruppe 2 beträgt die Differenz des prä- und postoperativen Medianes 12,9 ng/ml; in der Gruppe 4 beträgt die Differenz 7,3 ng/ml. Das bedeutet, dass es in der Gruppe 2 sogar zu einem etwas höheren Anstieg des Vitamin-D-Spiegels gekommen ist. Die Limitation hinsichtlich der Vitamin-D-Substitution besteht

darin, dass nicht das Ausmaß der Substitution (hochdosiert vs. niedrig dosiert) erfasst werden konnte. Trotzdem ist es zu keinem Abfall des Vitamin-D-Spiegels postoperativ gekommen, was für den Effekt der bariatrischen Operation spricht.

Hat also eine bariatrische Operation einen positiven Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel und somit auch einen Einfluss auf die nichtalkoholische Fettlebererkrankung? Im Hinblick auf diese Arbeit und die erbrachten Ergebnisse kann vermutet werden, dass eine bariatrische Operation einen positiven Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hat. Zum einen kann der Grund hierfür in der Pathogenese der NAFLD stecken. Zum anderen kann der postoperative Anstieg des Vitamin-D-Spiegels womöglich mit einer vermehrten Mobilität der Patienten nach postoperativer Gewichtsreduktion begründet werden. Eine Interpretation wäre demnach, dass sich die Patienten nach einer bariatrischen Operation mehr im Freien aufhielten, wodurch die körpereigene Vitamin-D-Synthese angekurbelt wurde. Um diese Frage jedoch adäquat beantworten zu können, ist die genaue Erfassung des Ausmaßes an Vitamin-D-Substitution notwendig. Sicherlich ist auch die Durchführung einer Leberbiopsie interessant, um den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Leberhistologie darzustellen. Hierzu wird, wie oben bereits erwähnt, auf die Studie von Geier et al. [42] verwiesen.

Patel et al. [88] beobachteten ebenfalls den Vitamin-D-Spiegel in NAFLD-Patienten. Sie konnten keine Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem Schweregrad der NAFLD herstellen, obwohl Vitamin D eine präklinische Evidenz in der Pathogenese der NAFLD darstellt. Vitamin D korrelierte in deren Studie nicht mit der Schwere der Fettleber, der lobulären oder portalen Inflammation, oder der Ballonierung [88].

Bei NAFLD-Patienten zeigte sich in der Studie von Targher et al. [89] eine Assoziation zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und der histologischen Schwere der Leberverfettung, der Nekroinflammation und der Fibrose ( $p < 0,001$  für alle). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei NAFLD-Patienten niedrigere Serum Vitamin-D-Spiegel [89]. Targher et al. [89] begründen ihr Ergebnis durch die histopathologischen Eigenschaften der NAFLD. Demnach



spielt Vitamin D eine Rolle in der Entwicklung und Progression der NAFLD. Trotzdem sind weitere Untersuchungen notwendig [89].

In der Studie von Anty et al. [90] konnte gezeigt werden, dass ein geringer Vitamin-D-Spiegel nicht eigenständig mit der Leberschädigung bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung assoziiert ist [91]. Die Ergebnisse von Brill et al. [90] zeigten, dass der Vitamin-D-Spiegel nicht assoziiert war mit der Insulinresistenz, mit der Menge an Leberfettakkumulation oder der Schweregrad der NASH [90].

Interessant ist auch das Ergebnis der letzten statistischen Auswertung dieser Arbeit. Hier wurden je nach Höhe des angestiegenen Vitamin-D-Spiegels zwei Gruppen gebildet; eine Gruppe mit mäßigem Anstieg, eine Gruppe mit hohem Anstieg. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Differenz des NAFLD-Scores sowie in der Differenz des Albuminwertes zwischen den zwei Gruppen. In der Gruppe mit einem mäßigen Anstieg kam es zu einer statistisch signifikant größeren Verbesserung des NAFLD-Scores als in der Gruppe mit einem starken Anstieg. Bei beiden Gruppen jedoch kam es postoperativ zu einer Verbesserung des NAFLD-Scores.

#### 4.10 Zusammenfassung

Der genaue Zusammenhang zwischen einer bariatrischen Operation mit der NAFLD ist komplex und noch nicht komplett verstanden. Man vermutet, dass infolge einer bariatrischen Operation, der Gewichtsverlust die Insulinresistenz positiv beeinflusst und dadurch die Dyslipidämie und die entzündliche Komponente beseitigt werden [32]. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die meisten statistisch ausgewerteten Parameter hinsichtlich einer Fettlebererkrankung postoperativ besser ausfielen. Es kann somit von einem positiven Einfluss der bariatrischen Operation auf die Fettlebererkrankung ausgegangen werden. Optimiert wäre diese Arbeit durch eine zusätzliche histologische Begutachtung postoperativ.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich durch eine bariatrische Operation wesentliche Laborparameter besserten und die Patienten deutlich an Gewicht verloren. Betrachtet man die Laborwerte und den errechneten NAFLD-Score, kann man vermuten, dass nach einer bariatrischen Operation eine Besserung der Leberfunktion auftritt, oder zumindest keine Verschlechterung eintritt. Bestätigen beziehungsweise beweisen könnte man das letztendlich nur mit einer Leberhistologie.

Im Wesentlichen ist auch der statistisch signifikante postoperative Anstieg des Bilirubinwertes hervorzuheben, welcher in der Literatur nach einer bariatrischen Operation kaum beobachtet und beschrieben wurde [80].

So gesehen stellt die Adipositaschirurgie eine durchaus sinnvolle Therapiemaßnahme bei nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen dar, wenn die konservativen Therapiemethoden ohne Erfolg bleiben. Dem stimmen auch Lassailly et al. [92] zu. In der Studie zeigte sich ebenfalls ein Abfall des ALT-, des gGT- sowie des BMI-Wertes und der Insulinresistenz. Zudem beschrieben sie den Rückgang der Diagnose NASH in 85% der NASH-Patienten. Eine postoperativ durchgeführte Leberbiopsie zeigte dort eine Reduktion der Steatose von 60% auf 10%. Auch der NAFLD-Score war in dieser Studie rückläufig [92].

All diese Punkte sprechen für einen adipositaschirurgischen Eingriff. Bedenken muss man aber natürlich auch die Komplikationen, die jede Operation unweigerlich mit sich bringen kann, zumal das perioperative Risiko bei deutlich adipösen Patienten um das Vielfache erhöht ist. Wahrscheinlich müsste man in naher Zukunft auch mit unbekanntem Langzeitkomplikationen rechnen. Insofern wäre dieser Aspekt sicherlich auch interessant und sollte getrennt beobachtet und erfasst werden.

Zum Schluss bleibt noch zu sagen, dass man sich unabhängig davon, wie gut die Ergebnisse nach einer bariatrischen Operation sind, mit der Prävention der Adipositas und deren typischen Krankheiten beschäftigen sollte, um die Pandemie zu unterbinden.

## Anhang

### a. Definition des metabolischen Syndroms

Nach der IDF- International Diabetes Federation von 2005 [93] wird das metabolische Syndrom wie folgt definiert:

Zentrale Adipositas mit einem BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  oder falls dies nicht zutrifft

wird die abdominelle Adipositas nach ethnischer Herkunft definiert. Bei Europäern mit einem Taillenumfang  $\geq 94\text{cm}$  bei Männern bzw.  $\geq 80\text{cm}$  bei Frauen

plus

zwei weitere Faktoren:

- erhöhtes Triglyzerid:  $\geq 150\text{ mg/dL}$  ( $1,7\text{ mmol/L}$ ) oder eine bereits eingeleitete Therapie aufgrund erhöhter Triglyzeridwerte
- erniedrigtes HDL-Cholesterin:  $< 40\text{ mg/dL}$  ( $1,03\text{ mmol/L}$ ) bei Männern,  $< 50\text{ mg/dL}$  ( $1,29\text{ mmol/L}$ ) bei Frauen oder eine bereits eingeleitete Therapie aufgrund von diesem
- erhöhter Blutdruck: systolischer Blutdruck  $\geq 130$  oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85\text{ mmHg}$  oder eine bereits begonnene arterielle Hypertonie
- erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose:  $\geq 100\text{ mg/dL}$  ( $5,6\text{ mmol/L}$ ), oder ein bereits diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 (wenn der Wert über  $5,6\text{mmol/L}$  oder über  $100\text{mg/dl}$  beträgt, wird das Durchführen eines OGTT empfohlen, ist jedoch nicht unbedingt für die Diagnose notwendig).

Die Definition des metabolischen Syndroms kann aber auch z.B. nach der WHO oder der NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) abweichen und durchgeführt werden [94].

b. Gewichtsklassifikation BMI

*Tabelle 6: Gewichtsklassifikation anhand BMI bei Erwachsenen nach [25]*

| <b>Klassifikation</b> | <b>BMI</b>  | <b>Risiko für Komorbiditäten des Übergewichtes</b> |
|-----------------------|-------------|--|
| Untergewicht          | <18,5       | Niedrig (jedoch andere Erkrankungen erhöht)        |
| Normalgewicht         | 18,5 – 24,9 | durchschnittlich                                   |
| Übergewicht           | ≥ 25.0      |  |
| - Präadipositas       | 25 – 29,9   | gering erhöht                                      |
| - Adipositas Grad I   | 30 – 34,9   | erhöht   |
| - Adipositas Grad II  | 35 – 39,9   | hoch   |
| - Adipositas Grad III | ≥ 40        | sehr hoch  |

## 5. Literatur

- 1 Deutsche Adipositas-Gesellschaft. S3-Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas (April 2014)
- 2 Deutsche Adipositas-Gesellschaft. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas (Juni 2010)
- 3 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434–438
- 4 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107 (5): 450–455
- 5 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. *Z Gastroenterol*; DOI: 10.1055/s-0035-1553193
- 6 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*; DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001
- 7 Siegenthaler W (Hrsg.). *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*. 9 Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2006
- 8 Tannapfel A, Denk H, Dienes H-P, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, Flott-Rahmel B. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch*; DOI: 10.1007/s00428-011-1066-1
- 9 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*; DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
- 10 Voiculescu M, Nanau RM, Neuman MG. Non-invasive biomarkers in non-alcoholic steatohepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*; DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.bna
- 11 Kasper DL, Fauci AS, Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin*. 19 Aufl. New York, NY, Berlin, Stuttgart: McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 2016
- 12 Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447
- 13 Sanal MG. The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease. *WJG*; DOI: 10.3748/wjg.14.831
- 14 Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*; DOI: 10.1093/qjmed/hcp158
- 15 NASH: Fortgeschrittene Leberfibrose bessert sich unter Pioglitazon. *Dtsch Med Wochenschr*; DOI: 10.1055/s-0043-111695
- 16 Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, May SB, Kramer JR, Richardson PA, Davila JA. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.019
- 17 Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegel W. *Innere Medizin: Herausgegeben von M. Böhm, M. Hallek, W. Schmiegel*. 6 Aufl. s.l.: Urban Fischer Verlag - Lehrbücher; 2009
- 18 Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology*; DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2
- 19 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*; DOI: 10.1002/hep.24001
- 20 Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*; DOI: 10.1002/hep.23719

- 21 Xu L, Kitade H, Ni Y, Ota T. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules*; DOI: 10.3390/biom5031563  
Aufgerufen unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598764/>  
Lizenzurkunde unter <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
- 22 Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Stoll M (Hrsg.). *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - greifbar - verständlich* ; [Plus im Web, mediscript]. 5 Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013
- 23 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4
- 24 Wirth A, Hauner H (Hrsg.). *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie : mit 66 Tabellen*. 4 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- 25 Organization WH. *Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization; 2000
- 26 Hashimoto E, Tokushige K, LUDWIG J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatol Res*; DOI: 10.1111/hepr.12333
- 27 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*; DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x
- 28 Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*; DOI: 10.1002/hep.25889
- 29 Rau M, Weiss J, Geier A. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). *Dtsch Med Wochenschr*; DOI: 10.1055/s-0041-102787
- 30 LUDWIG J, MCGILL DB, LINDOR KD. REVIEW: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00450.x
- 31 Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, Ghosh S, Mukherjee S, Chowdhury S. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*; DOI: 10.4103/2230-8210.163172
- 32 Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes*; DOI: 10.1155/2013/839275
- 33 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
- 34 Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*; DOI: 10.1007/s00535-017-1415-1
- 35 Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther*; DOI: 10.1111/apt.12543
- 36 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
- 37 Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol*; DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.026
- 38 Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *WJG*; DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1718
- 39 Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.015

- 40 Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996; 31 (5): 669–678
- 41 Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*; DOI: 10.1111/apt.12377
- 42 Geier A, Eichinger M, Stirnimann G, Semela D, Tay F, Seifert B, Tschopp O, Bantel H, Jahn D, Marques Maggio E, Saleh L, Bischoff-Ferrari HA, Müllhaupt B, Dufour J-F. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: A double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study. *Scand J Gastroenterol*; DOI: 10.1080/00365521.2018.1501091
- 43 Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C (Hrsg.). *Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 4 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010
- 44 Huttli TP, Obeidat FWF, Parhofer KG, Zugel N, Huttli PE, Jauch K-W, Lang RA. Operative Techniken und deren Outcome in der metabolischen Chirurgie: Sleeve-Gastrektomie. *Zentralbl Chir*; DOI: 10.1055/s-0028-1098811
- 45 Nocca D, Aggarwal R, Blanc P, Gallix B, Di Mauro GL, Millat B, Des Seguin De Hons C, Deneve E, Rodier JG, Tincani G, Pierredon MA, Fabre JM. Laparoscopic vertical banded gastroplasty. A multicenter prospective study of 200 procedures. *Surg Endosc*; DOI: 10.1007/s00464-006-9048-0
- 46 MASON EE, ITO C. Gastric Bypass in Obesity. *Obesity Research*; DOI: 10.1002/j.1550-8528.1996.tb00553.x
- 47 Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J, Guven S. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* (Silver Spring); DOI: 10.1038/oby.2009.28
- 48 Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia Caballero M, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EAM. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*; DOI: 10.1007/s00464-004-9194-1
- 49 Gasteyer C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (5): 1128–1133
- 50 Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*; DOI: 10.1381/096089202762252334
- 51 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*; DOI: 10.1002/hep.21496
- 52 Jirapinyo P, Thompson CC. Treatment of NASH with Gastric Bypass. *Curr Gastroenterol Rep*; DOI: 10.1007/s11894-018-0653-6
- 53 Douglas IJ, Bhaskaran K, Batterham RL, Smeeth L. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med*; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001925
- 54 Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore); DOI: 10.1097/MD.0000000000008632
- 55 Major P, Pędziwiatr M, Rubinkiewicz M, Stanek M, Głuszewska A, Pisarska M, Małczak P, Budzyński A, Budzyński P. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease. *Pol Przegl Chir*; DOI: 10.5604/01.3001.0009.6003



- 56 Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*; DOI: 10.1136/bmj.f5934
- 57 Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. ALT als Screeningparameter für Lebererkrankungen: Eine kritische Evaluation der Evidenz. *Z Gastroenterol*; DOI: 10.1055/s-0028-1109980
- 58 Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; DOI: 10.1002/hep.510300604
- 59 Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, Goodman Z, Younossi Z. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.007
- 60 Petrick A, Benotti P, Wood GC, Still CD, Strodel WE, Gabrielsen J, Rolston D, Chu X, Argyropoulos G, Ibele A, Gerhard GS. Utility of Ultrasound, Transaminases, and Visual Inspection to Assess Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Bariatric Surgery Patients. *Obes Surg*; DOI: 10.1007/s11695-015-1707-6
- 61 Sobhonslidsuk A, Pulsombat A, Kaewdoug P, Petraksa S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and significant hepatic fibrosis defined by non-invasive assessment in patients with type 2 diabetes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (5): 1789–1794
- 62 Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*; DOI: 10.1111/liv.12226
- 63 Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*; DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x
- 64 Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 732–737
- 65 Lee D-H, Ha M-H, Kim J-H, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR. Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study. *Diabetologia*; DOI: 10.1007/s00125-003-1036-5
- 66 Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: The Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1757–1762
- 67 Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, Koca C. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: A clinic-based cross-sectional survey. *Indian J Med Res* 2010; 132: 56–61
- 68 Rochlitz H, Akpulat S, Bobbert T, Mai K, Möhlig M, Osterhoff M, Weickert MO, Pfeiffer AF, Spranger J. Bedeutung von Biomarkern des metabolischen Syndroms bei Gewichtsreduktion. *Dtsch Med Wochenschr*; DOI: 10.1055/s-2005-866789
- 69 Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr*; DOI: 10.1016/j.dsx.2015.09.005
- 70 Bi WR, Yang CQ, Shi Q, Xu Y, Cao CP, Ling J, Wang XY. Large-scale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes. *Genet Mol Res*; DOI: 10.4238/2014.August.7.3
- 71 Kocabay G, Telci A, Tutuncu Y, Tiryaki B, Ozel S, Cevikbas U, Okten A, Satman I. Alkaline phosphatase: Can it be considered as an indicator of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes? *Bratisl Lek Listy* 2011; 112 (11): 626–629
- 72 Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: Structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int*; DOI: 10.1007/s12072-015-9665-6
- 73 Ginès P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut* 2000; 46 (5): 588–590

- 74 Nascimento TM, Alves-Júnior A, Nunes MAP, Freitas TRP de, da Silva MAFS, Alves MRM. COMPARISON OF HEPATIC PROFILE IN PRE AND POSTOPERATIVE OF BARIATRIC SURGERY: PRIVATE VS PUBLIC NETWORK. *Arq Bras Cir Dig*; DOI: 10.1590/S0102-6720201500040014
- 75 Kwak M-S, Kim D, Chung GE, Kang SJ, Park MJ, Kim YJ, Yoon J-H, Lee H-S. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*; DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.383
- 76 Jansen T, Daiber A. Direct Antioxidant Properties of Bilirubin and Biliverdin. Is there a Role for Biliverdin Reductase? *Front Pharmacol*; DOI: 10.3389/fphar.2012.00030
- 77 Hjelkrem M, Morales A, Williams CD, Harrison SA. Unconjugated hyperbilirubinemia is inversely associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Aliment Pharmacol Ther*; DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05114.x
- 78 Kumar R, Rastogi A, Maras JS, Sarin SK. Unconjugated hyperbilirubinemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A favorable endogenous response. *Clin Biochem*; DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.11.017
- 79 Chang Y, Ryu S, Zhang Y, Son HJ, Kim J-Y, Cho J, Guallar E. A cohort study of serum bilirubin levels and incident non-alcoholic fatty liver disease in middle aged Korean workers. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0037241
- 80 Sierzantowicz R, Lewko J, Trochimowicz L, Kirpsza B, Dadan J, Hady HR. The effect of bariatric procedures on selected laboratory parameters of patients from rural areas in Poland. *Adv Clin Exp Med*; DOI: 10.17219/acem/67150
- 81 Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med* 1994; 236 (3): 315–322
- 82 Du S-X, Lu L-L, Geng N, Victor DW, Chen L-Z, Wang C, Yue H-Y, Xin Y-N, Xuan S-Y, Jin W-W. Association of serum ferritin with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Lipids Health Dis*; DOI: 10.1186/s12944-017-0613-4
- 83 Angulo P, George J, Day CP, Vanni E, Russell L, La Cruz AC de, Liaquat H, Mezzabotta L, Lee E, Bugianesi E. Serum ferritin levels lack diagnostic accuracy for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.035
- 84 Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*; DOI: 10.1136/gut.2007.146019
- 85 Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*; DOI: 10.1186/1471-230X-6-33
- 86 Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas JI, Solís N, Pizarro M, Robles C, Sandoval D, Ponthus S, Benítez C, Barrera F, Soza A, Riquelme A, Arrese M. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis in the Chilean population. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*; DOI: 10.1016/j.gastre.2017.02.003
- 87 Moretto M, Kupski C, da Silva VD, Padoin AV, Mottin CC. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg*; DOI: 10.1007/s11695-011-0559-y
- 88 Patel YA, Henao R, Moylan CA, Guy CD, Piercy DL, Diehl AM, Abdelmalek MF. Vitamin D is Not Associated With Severity in NAFLD: Results of a Paired Clinical and Gene Expression Profile Analysis. *Am J Gastroenterol*; DOI: 10.1038/ajg.2016.406
- 89 Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
- 90 Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, Correa M, Lo M, Suman A, Cusi K. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*; DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.040

- 91** Anty R, Hastier A, Canivet CM, Patouraux S, Schneck A-S, Ferrari-Panaia P, Ben-Amor I, Saint-Paul MC, Gugenheim J, Gual P, Iannelli A, Tran A. Severe Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Liver Damage in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*; DOI: 10.1007/s11695-016-2070-y
- 92** Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*; DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014
- 93** IDF- International diabetes federation 2005
- 94** Herold G (Hrsg.). *Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerold Herold; 2017

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Zeit der Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Vor allem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Geier, der mir dieses spannende Thema überlassen, mich stets mit neuen Anregungen und Ideen inspiriert hat sowie hilfreich zur Seite stand, bedanken.

Frau Dr. med. M. Rau danke ich für die Betreuung der Arbeit und die konstruktive Kritik. Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. N. Schlegel bedanken.

Bei meiner Freundin Anna möchte ich mich dafür bedanken, dass sie über eine ganze Ära hinweg immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Freundin Marie für die Mühe des Korrekturlesens bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Ehemann und meiner Familie aussprechen, die mit viel Geduld und Zuversicht an meiner Seite standen.

Diese Dissertation ist meinen Eltern gewidmet.