

David Guderjan
Dr. med.

Diagnose-Scores und Labormarker der Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) bei Adipositas vor und nach Gewichtsreduktion

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Rudofsky

Übergewicht und Adipositas, definiert als Zustand nicht normaler bis exzessiver Ansammlung von Körperfett, stellen sowohl weltweit als auch in Deutschland ein zunehmendes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem dar. Die zu Übergewicht und Adipositas führenden Ursachen sind dabei vielfältig. Assoziiert sind Übergewicht und Adipositas mit einer Reihe von Erkrankungen, wie z. B. eine Fettleber oder auch Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), welche im weiteren Verlauf in eine nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) übergehen kann. Der Verdacht auf das Vorhandensein einer NAFLD bzw. NASH stellt sich dabei meist zufällig aufgrund auffälliger Laborparameter oder unspezifischer klinischer Symptome. Als Goldstandard der Diagnostik gilt weiterhin die Leberbiopsie, welche aufgrund der Invasivität und möglicher Komplikationen jedoch umstritten ist. Bildgebende Verfahren bieten dagegen nur eine niedrigere Sensitivität sowie eine mögliche Gesundheitsschädigung aufgrund von Strahlenbelastung. Daher kommt der Entwicklung einfach anwendbarer laborchemischer Scores, wie etwa der Fatty-Liver-Index (FLI) oder der NASH-Score, sowie von molekularen Markern wie dem $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glykoprotein (AHSG), eine große Bedeutung zu. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit dieser Scores sowie des AHSG bei extrem adipösen Patientin sowie deren Änderung bei drastischer Gewichtsreduktion näher zu untersuchen. Hierfür konnten im Rahmen der Studie von insgesamt 62 Teilnehmern des OPTIFAST[®] 52-Programms im Therapiezentrum Heidelberg im Zeitraum 3. Quartal 2008 bis 1. Quartal 2010 schlussendlich die Daten von 38 Patienten ausgewertet werden. Datenerhebung und Blutentnahme mit Bestimmung der analysierten Parameter (Körpergewicht, BMI, AHSG, Adiponectin, ALT, Triglyzeride, FLI, NASH-Score und HOMA-Index) erfolgten zu Studienbeginn (T0) sowie nach 12 Wochen (T1) und nach 52 Wochen am Ende des Programms (T2). Zudem erfolgte für die Patienten die Berechnung des FLI sowie des NASH-Scores. In der folgenden Analyse zeigte sich eine hochsignifikante Abnahme des Gewichts von T0 zu T1 ($p < 0,001$) und des BMI von T0 zu T1 ($p < 0,001$) sowie von T0 zu T2 ($p < 0,001$), ein hochsignifikanter Abfall des HOMA-Index von T0 zur T1 ($p < 0,001$) sowie von T0 zu T2 ($p < 0,001$), eine hochsignifikante Abnahme der Serumkonzentration der Triglyzeride von T0 zu T1 ($p < 0,001$) sowie von T0 zu T2 ($p < 0,001$) und eine signifikante Abnahme der Serumaktivität der ALT ($p = 0,02$). Der FLI zeigte einen hochsignifikanten Abfall von T0 zu T1 ($p < 0,001$) sowie von T0 zu T2 ($p < 0,001$), der NASH-Score zeigte einen signifikanten Abfall von T0 zu T1 ($p = 0,05$) sowie von T0 zu T2 ($p = 0,03$). Die Serumkonzentration des AHSG zeigte einen signifikanten Abfall von T0 zu T1 ($p = 0,01$) und die Serumkonzentration des Adiponectins einen signifikanten Anstieg von T0 zu T1 ($p = 0,01$) sowie eine hochsignifikante Zunahme von T0 zu T2 ($p < 0,001$) und von T1 zu T2 ($p < 0,001$). Signifikante positive Korrelationen ergaben sich in der weiteren Analyse zwischen FLI und BMI ($r = 0,57$; $p < 0,001$) zum Zeitpunkt T0 sowie zwischen Δ FLI und Δ BMI ($r = 0,44$; $p = 0,02$) zum Zeitpunkt T0. Zwischen Δ FLI und Δ Adiponectin zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,46$; $p = 0,01$). Zudem ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen AHSG und HOMA-Index ($r = -0,36$; $p = 0,03$) zum Zeitpunkt T0 sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen Δ FLI und Δ NASH-

Score ($r = 0,53$; $p = 0,04$). Es zeigen sich in unserer Studie die ALT und die Triglyzeride als mögliche geeignete Verlaufsparemeter der Fettleber. Das innerhalb unseres Kollektiv bei einer sehr hohen Zahl der Patienten eine NAFLD bzw. bei einer nicht unerheblichen Zahl eine NASH vorlag, legen der berechnete FLI sowie NASH-Score nahe. Beide Scores zeigen bei abgeschlossenem Programm nach 52 Wochen zudem eine signifikante Abnahme. Das untersuchte AHSG zeigt nur einen signifikanten Abfall der Serumkonzentration nach 12-wöchiger Therapie im Rahmen des OPTIFAST® 52-Programms, jedoch ist im Gegensatz zum Gewicht sowie zum FLI und zum NASH-Score der Abfall nach 52 Wochen nicht signifikant. Dies ist womöglich durch den in den ersten Wochen sehr starken Gewichtsverlust zu erklären, bei im weiteren Verlauf sich stabilisierendem Gewicht bzw. wieder leichter Gewichtszunahme. Ebenso lässt sich in unseren Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration des AHSG und einer NAFLD, NASH und den von uns untersuchten Scores ableiten. Schlussfolgernd erscheint uns AHSG somit nicht als geeigneter Marker zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung einer Fettlebererkrankung bei stark adipösen Patienten. Zu beachten ist dabei natürlich, dass die von uns eingesetzten Scores natürlich ohne Abgleich mit histologischen Untersuchungen einer Einschränkung unterliegen, jedoch wäre diese in unserem Patientenkollektiv mit Adipositas Grad III aufgrund der hohen Risiken einer Leberpunktion nicht zu rechtfertigen gewesen. Des Weiteren sei abschließend darauf hingewiesen, dass ein Studienkollektiv von 38 Patienten gering erscheinen mag, diese Zahl für derartig stark adipöse Patienten aber durchaus beträchtlich ist.