

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. Dieter Häussinger

**Häufigkeit eines Diabetes mellitus und
eines Risikobereichs für Diabetes mellitus
bei chronischen Lebererkrankungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**vorgelegt von
Dimitrios Eleftheriadis**

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Claus Niederau

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Roden

Widmung

Ich widme diese Promotionsarbeit meinen Eltern in Griechenland, Georgios und Fotini Eleftheriadi, die mich in meiner Anfangszeit hier in Deutschland nie vergessen haben, sowie den Personen, die neu in meinem Leben gekommen sind und die hoffentlich immer bei mir bleiben werden. Ohne ihre Hilfe und ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu einem guten Ende gekommen.

Zusammenfassung

Der hepatogene Diabetes mellitus kann bei verschiedenen Lebererkrankungen auftreten. Eine Häufung des Diabetes mellitus Typ 2 ist insbesondere bei Fettlebererkrankungen und bei chronischer Hepatitis C beschrieben. Bisher ist in der Literatur umstritten, ob und wie deutlich die Diabeteshäufigkeit bei chronischer Hepatitis B erhöht ist. Unsere primäre Frage untersucht deshalb, ob der Anteil der Diabetiker bei Patienten mit chronischer Hepatitis B geringer ist als bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und bei Patienten mit Fettlebererkrankung.

Die Studie umfasst insgesamt 300 Patienten der Hepatitis-Ambulanz eines Krankenhauses der Regelversorgung in Oberhausen. Jeweils 100 Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, 100 eine chronische Hepatitis B und 100 eine nicht alkoholische Fettlebererkrankung. 56,7 % der Lebererkrankten waren Männer und 43,3 % Frauen. 192 Patienten (64 %) stammten aus Deutschland, 28 (9,3 %) aus der Türkei und 80 (26,7 %) aus anderen Ländern. Der Mittelwert des Alters lag bei 49,5 Jahren. Besonders häufig wurden die Hepatitis C-Patienten leberbiopsiert (71 %), seltener die mit Fettlebererkrankung (45 %) und mit Hepatitis B (34 %). Eine deutliche Leberfibrose (Metavirscore ≥ 2) wurde in der Hepatitis C-Gruppe (34 %) registriert, während der entsprechende Prozentsatz für die anderen beiden Gruppen jeweils nur bei 13 % lag.

Bei Verwendung der HbA1c-Werte lagen 87 Patienten (29 %) im Risikobereich für einen Diabetes und 62 Patienten (20,7 %) hatten einen manifesten Diabetes mellitus. Bei Verwendung der Plasmaglukosewerte blieb der Prozentteil des Diabetes ungefähr unverändert, während die Häufigkeit der abnormen Nüchternplasmaglukose geringer war als die des Risikobereichs für Diabetes bei Verwendung der HbA1c-Werte. Besonders häufig war der Diabetes in der Fettleber-Gruppe (29 %) und bei der chronischen Hepatitis C (21 %), während die Diabeteshäufigkeit bei der chronischen Hepatitis B nur bei 12 % lag. Die Diabeteshäufigkeit war in der Hepatitis C-Gruppe also 1,75-fach höher als in der Hepatitis B-Gruppe und dies entspricht genau dem Ergebnis einer jüngsten Metaanalyse. Die Viruslast war bei beiden Virushepatitisformen nicht signifikant mit den HbA1c-Werten assoziiert.

Da der Diabetes mellitus bei Hepatitis B deutlich seltener auftrat als bei Hepatitis C, scheint die Häufung des Diabetes bei der Hepatitis C durch diesen Virus verursacht zu sein. In der jetzigen Studie war die Diabeteshäufigkeit aber auch mit der Schwere der Leberfibrose assoziiert und Patienten mit Hepatitis C hatten häufiger eine schwere Fibrose als die mit Hepatitis B und Fettlebererkrankung. Die multivariate Analyse zeigte, dass das Diabetesrisiko nicht mit der Art der Lebererkrankung sehr wohl aber mit der Schwere der Leberfibrose assoziiert ist. Diese Beobachtung stellt auch die Schlussfolgerungen anderer aktueller Studien infrage, die wegen der höheren Häufigkeit des Diabetes bei Hepatitis C im Vergleich zur Hepatitis B eine Hepatitis C spezifische Pathogenese des Diabetes angenommen haben. Unsere Studie zeigt, dass die Schwere der Leberfibrose auch eine wichtige Rolle für das Diabetesrisiko bei Hepatitis C und anderen Lebererkrankungen spielt.

Tabelle 1. **Abkürzungen**

ADA	American Diabetes Association	EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
AFP	Alpha Fetoprotein	GLUT4	Glukose Transporter 4
ALT	Alanine Aminotransferase	Hb	Hämoglobin
ANOVA	Varianz-Analyse	HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
Anti-HBe	Antikörper gegen Hepatitis E-Antigen	HBeAg	Hepatitis B E Antigen
AP	Alkalische Phosphatase	HBsAg	Hepatitis B S Antigen
APRI	AST /Platelet Ratio Index	HBV	Hepatitis B Virus
AST	Aspartate Aminotransferase	HCC	Hepato-Celluläres Carcinom
ATP-III	Adult Treatment Panel III	HCG	Human chorionic gonadotropin
BCP-Mutation	Basal Core Promotor-Mutation	HCV	Hepatitis C Virus
INR	International normalized Ratio	HDL	High density Lipoprotein
BMI	Body Mass Index	HMRS	Proton magnetic resonance spectroscopy
CHB	Chronische Hepatitis B	HOMA	Homeostasis model Assessment
CHC	Chronische Hepatitis C	HSCs	Hepatic stellate cells
CT	Computer-Tomographie	Huh-7	A human haemochromatotic cell line
CTGF	Connective Tissue Growth Factor	IDF	International-Diabetes-Federation
DAA	Direct acting antivirals	IFN	Interferon
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft	IR	Insulinresistenz
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland	IRS-1 und-2	Insulinrezeptoren 1 und 2
DM	Diabetes mellitus	IU	International Units
DPP-4 Inhibitor	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor	JNK	c-Jun N-terminal-Kinase

KHK	Koronare Herzkrankheit	PC-Mutation	Precore-Mutation
LDL	Low Density Lipoprotein	PG	Plasmaglukose
MELD	Model for End-Stage-Liver-Disease	PNP	Polyneuropathie
MetS	Metabolisches Syndrom	PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
MRT	Magnetic Resonance Tomography	RBV	Ribavirin
NAFLD	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung	REVEAL-HBV	Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus
NAFL	Nicht alkoholische Fettleber	SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
NANHES-III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey	SGPT	Serum glutamic pyruvate transaminase
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis	SOC-3	Zytokinunterdrücker
NCEP	National Cholesterol Education Programm	SVR	Sustained Virologic Response
NGT	Normale Glukosetoleranz	TIA	Transitorische ischämische Attacke
NPG	Nüchternplasmaglukose	TNF-a	Tumor Nekrosis Faktor-a
NPI	Nüchternplasmainsulin	TRIC-1 Studie	Study for treatment of naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance
OGTT	Oraler Glukosetoleranz Test	WHO	World Health Organization
PAVK	Periphere Arterienverschlusskrankheit	γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Hepatogener Diabetes	1
1.2	Chronische Hepatitis C	5
1.3	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung.....	9
1.4	Chronische Hepatitis B	13
2	Hintergrund und Ziele	15
3	Materialien und Methoden	16
4	Ergebnisse.....	20
4.1	Epidemiologische Charakteristika	20
4.2	χ^2 -Tests (mittels HbA1c)	24
4.2.1	Art der Krankheit	25
4.2.2	Alkohol und Diabetes	31
4.2.3	Geschlecht und Diabetes	32
4.2.4	Herkunft und Diabetes.....	33
4.2.5	Leberfibrose (Histologie und APRI) und Diabetes.....	34
4.2.6	BMI und Diabetes.....	37
4.2.7	Alter und Diabetes.....	37
4.2.8	Alter und Leberfibrose (APRI, Histologie).....	38
4.2.9	Alkohol	39
4.2.10	Geschlecht und Leberfibrose (APRI, Histologie)	41
4.2.11	Herkunft.....	42
4.2.12	BMI	43
4.2.13	HCV-Genotyp	44
4.3	χ^2 -Tests (mittels Plasmaglukosewerten).....	50
4.3.1	Art der Lebererkrankung	50
4.3.2	Entwicklung eines Diabetes	51
4.3.3	Abnorme Nüchternglukose (PG \geq 100 mg/dl).....	55

4.3.4 Diabetes (PG \geq 126 mg/dl).....	56
4.4 Vergleich der Ergebnisse zwischen HbA1c und PG.....	56
4.5 ANOVA und T-Tests.....	58
4.5.1 Art der Lebererkrankung	58
4.5.2 Geschlecht	65
4.5.3 Herkunft.....	68
4.5.4 Alkohol	76
4.5.5 Leberfibrose (histologisch)	79
4.5.6 BMI.....	81
4.5.7 Glukosestoffwechselstörungen (mittels HbA1c und Plasmaglukose)....	82
4.5.8 APRI.....	89
4.5.9 Alter.....	91
4.6 Viruslast vs. HbA1c (für beide Hepatitisformen).....	92
4.7 APRI-Score (nominale Regressionsanalyse).....	93
4.8 Entwicklung eines Diabetes (multinominale Regressionsanalyse).....	94
5 Diskussion	96
6 Schlussfolgerung.....	109
Tabellenverzeichnis	111
Abbildungsverzeichnis	114
Literaturhinweis.....	115

1 Einleitung

1.1 Hepatogener Diabetes

Unter dem Sammelbegriff Diabetes mellitus zusammengefasst werden Stoffwechselstörungen, die zu einem erhöhten Serum- oder Plasmaspiegel der Glukose führen. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion aus dem Pankreas oder eine insuffiziente Insulinwirkung auf die Zielorgane (wie Leber, Muskel- und Fettgewebe, Niere) oder beides. Die Praxisempfehlungen der deutschen Diabetes-Gesellschaft (aktualisierte Version 2011) teilen den Diabetes mellitus in drei große Gruppen ein: den Diabetes mellitus Typ 1, den Diabetes mellitus Typ 2 und andere spezifische Diabetesformen¹. In der dritten Kategorie werden Erkrankungen des exokrinen Pankreas wie zystische Fibrose, Hämochromatose, nekrotisierende Pankreatitis oder Endokrinopathien (M. Cushing, Phäochromozytom), seltene genetische Syndrome wie genetische Defekte der β -Zellfunktion oder der Insulinwirkung, der glukokortikoid-induzierter Diabetes, Infektionen und andere autoimmun-vermittelten Ursachen eingeschlossen. Eine besondere Form des Diabetes ist der Gestationsdiabetes, eine in der Schwangerschaft neu aufgetretene Glukosetoleranzstörung.

In der Literatur wird eine weitere Form des Diabetes mellitus bei Patienten mit Lebererkrankungen beschrieben. Diese Diabetesform wird als hepatogener Diabetes bezeichnet und umfasst ein breites Spektrum von Glukosestoffwechselstörungen (Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie), die besonders häufig bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder einer Zirrhose auftreten. Der hepatogene Diabetes wird gemäß den Empfehlungen der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)¹, der American Diabetes Assoziation² und der *World Health Organization* (WHO)³ nicht als eigene Krankheitsidentität deklariert sondern als eine sekundäre Diabetesform, die zu der erweiterten Gruppe der anderen spezifischen Diabetesformen gehört.

Epidemiologische Studien zum hepatogenen Diabetes zeigen, dass eine Glukosetoleranzstörung bei 96 % der Patienten mit Leberzirrhose⁴ besteht, während 30 % der zirrhotischen Patienten an einem manifesten Diabetes mellitus leidet^{5,6}.

Die beim hepatogenen Diabetes auftretende Insulinresistenz kann mit der Hilfe eines mechanistischen und eines biochemischen Modells erklärt werden^{1,6}. Aufgrund des zirrhotischen Leberumbaus sind die Gefäße rarefiziert und es entwickeln sich Umgehungskreisläufe, so dass insulinhaltiges Pfortaderblut nicht mehr alle Hepatozyten erreicht. Um adäquate Insulinkonzentrationen in der Leber zu erreichen, müssen sehr hohe Insulinspiegel im peripheren Blut vorliegen. Folgen sind eine verminderte hepatische Insulin-clearance und eine systemische Hyperinsulinämie. Im Rahmen der Hyperinsulinämie werden reaktiv kontrainsulinäre Hormone produziert (Glukagon, Wachstumshormon, Noradrenalin, Adrenalin und *Human Chorionic Gonadotropin* [HCG]), die alle zur verminderten Glukosetoleranz beitragen¹.

Andererseits spielt die periphere Insulinresistenz (Leber-, Muskel- und Fettgewebe) auf molekularem Niveau eine zentrale Rolle insbesondere für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 und des hepatogenen Diabetes. Es gibt in der Literatur verschiedene Meinungen angesichts der Relevanz einer Insulinresistenz in der Leber und in anderen peripheren Organen. Garcia-Compean et al. betrachten eine Insulinresistenz im Muskel- und Fettgewebe mit nachfolgender Hyperinsulinämie als die wichtigste pathophysiologische Erklärung für den Diabetes bei chronischen Hepatopathien⁴, während Lobnig eine Insulinresistenz in der Leber als wichtiger beschreibt¹. Trotz einer vorhandenen Insulinresistenz kann es nur dann zu einem Diabetes mellitus kommen, wenn es keine Insulinsekretionskapazität gibt, um die Insulinresistenz zu kompensieren. Eine pankreatische β -Zellinsuffizienz ist mit verschiedenen genetischen, Umwelt- und hepatischen Faktoren assoziiert.

Der hepatogene Diabetes kann den Verlauf der Lebererkrankung über verschiedene Mechanismen verschlechtern: Zum einen sind Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz Phänomene, die man bei der Entstehung des hepatogenen Diabetes findet. Die Insulinresistenz - mit oder ohne Vorliegen eines metabolischen Syndroms - verursacht eine Aktivierung von molekularen Mechanismen, die mit einer Freisetzung von Cytokinen aus dem Fettgewebe assoziiert sind; diese Cytokine nennt man auch Adipokine. Zu den Adipokinen zählen Leptin und TNF- α , die beide zu einer vermehrten Entzündung und Fibrose in der Leber führen können⁷. Ein anderes Adipokin ist Adiponektin. Es wurde festgestellt, dass ein niedriger Plasmaspiegel von Adiponektin mit einer erhöhten peripheren und hepatischen Insulinresistenz verbunden ist⁸. Einige Autoren halten eine Hypoadiponektinämie für den entscheidenden Faktor bei der Verschlechterung der Leberfunktion^{8,9}.

Andererseits ist bekannt, dass der Diabetes mellitus das Immunsystem kompromittieren kann. Im Rahmen dieser Immunschwäche kann es zu einer vermehrten Häufigkeit von Infektionen kommen, die eine signifikante Erhöhung der Morbidität und Mortalität bei Lebererkrankten zur Folge haben. Zirrhosepatienten haben per se bereits ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko. Dies gilt umso mehr für Patienten mit Aszites, die über eine spontan bakterielle Peritonitis ein stark erhöhtes Risiko einer Sepsis, eines Leberversagens und eines hepatorenen Syndroms und somit eine hohe Sterblichkeit haben. So ist auch gezeigt worden, dass der Diabetes auch die Häufung von Infektionen und die stationäre Mortalität bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung erhöhen kann¹⁰.

Der hepatogene Diabetes mellitus wird häufig mit bestimmten Lebererkrankungen verbunden. Es wurde berichtet, dass Krankheiten wie die chronische Hepatitis C, die äthyltoxische Leberzirrhose, die Hämochromatose und die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) auf dem Boden des metabolischen Syndroms zu einer Häufung des Diabetes-Risikos führen. Diese Betrachtung führt auch zu der Vermutung, dass es bei einzelnen Lebererkrankungen eine spezifische Diabetesentstehung gibt. Unsere retrospektive Studie untersucht u. a. auch den Zusammenhang zwischen der Art der Leberkrankheit und der Störung des Glukosestoffwechsels.

Nach der deutschen Diabetes-Gesellschaft und der WHO (World Health Organisation) ist der hepatogene Diabetes keine eigene Krankheitsidentität sondern eine sekundäre Diabetesform¹. Die Unterschiede zwischen dem hepatogenen Diabetes und dem Diabetes mellitus Typ 2 sind auch klinisch von großer Relevanz. Ein wesentlicher Unterschied liegt in der Häufigkeit und Art der Komplikationen, die im klinischen Verlauf auftreten können. Beim Diabetes mellitus Typ 2 treten gehäuft Mikroangiopathien wie Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie auf oder auch Makroangiopathien wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder ischämische Apoplexe. Andererseits überwiegen beim hepatogenen Diabetes Komplikationen der Lebererkrankung, während die Gefäßkomplikationen eine weniger entscheidende Rolle für Morbidität und Mortalität darstellen^{11,12,13}.

In einer jüngeren Studie aus Korea¹⁴ wurden Patienten mit hepatogenem Diabetes und Diabetes mellitus Typ 2 verglichen. Im Vergleich zu den Typ 2-Diabetikern waren die Werte von Nüchternplasmaglukose, Nüchterninsulin und Insulinresistenz-Index (HOMA) bei den Zirrhose-Patienten mit Diabetes höher. Es wurde geschlussfolgert, dass der verminderte hepatogene Abbau des Insulins in der Zirrhose-Leber hierfür wahrscheinlich die Ursache ist.

Aufgrund der unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen und des unterschiedlichen klinischen Verlaufes zwischen dem hepatogenen Diabetes und dem Diabetes mellitus Typ 2 bestehen auch therapeutischen Unterschiede zwischen den beiden Diabetesformen¹. Bei den sekundären Diabetesformen und insbesondere beim hepatogenen Diabetes liegen weder randomisierte kontrollierte Therapiestudien noch evidenz-basierte Behandlungsleitlinien vor¹. Einige klinische Besonderheiten des hepatogenen Diabetes erschweren seine Behandlung. So liegt bei fast der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose eine Malnutrition vor, also eine ganz andere Situation als die beim meist adipösen Typ 2-Diabetiker. Je nach Schwere der Lebererkrankung ist zudem die Glukoneogenese beeinträchtigt, so dass auch die Gefahr von Hypoglykämien steigt. Bei den Alkoholkranken ist das Hypoglykämierisiko nochmals erhöht. Zudem sind einige orale Antidiabetika wie das Metformin bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Initial könnte eine Änderung des Lebensstils auch für die Behandlung einer milden Hyperglykämie bei kompensierter Lebererkrankung hilfreich sein. In den Frühstadien der Lebererkrankung ist die Insulinresistenz der wichtigste Faktor für die Entwicklung einer Glukosestoffwechselstörung. Diese Insulinresistenz kann mittels einer fettreduzierten Ernährung und einer vermehrten sportlichen Aktivität verbessert werden. Eine niedrig-kalorische oder eine „Null-Diät“ hingegen kann zu unerwünschten, paradoxen Effekten wie zur Malnutrition mit Verschlechterung der Leberfunktion führen. Auch bei Lebererkrankungen kann hingegen eine vermehrte körperliche Aktivität zur Verbesserung der Insulinresistenz führen und somit den Glukosestoffwechsel verbessern⁶. Dies gilt nicht nur für die frühen Stadien von Lebererkrankungen, sondern auch für Zirrhosepatienten, die häufig eine verminderte Muskelmasse aufweisen. Der Erhalt der Muskelmasse ist bei Zirrhosepatienten von großer prognostischer Bedeutung.

Die frühen Formen des hepatogenen Diabetes können mit oralen Antidiabetika behandelt werden, von denen viele bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung aber kontraindiziert sind. In jedem Fall sollte ihre Verabreichung unter engmaschigen Kontrollen erfolgen, da die Gefahr einer Hypoglykämie aufgrund eines verzögerten Abbaus in der Leber besteht.

Die Biguanide gehören zu den oralen Antidiabetika, die gegen die vorliegende Insulinresistenz wirken können. Ein wichtiges Medikament dieser Gruppe ist das Metformin. Seine Anwendung ist bei fortgeschrittener Lebererkrankung kontraindiziert, insbesondere wenn es gleichzeitig ein vermehrter Alkoholkonsum vorliegt¹⁵.

Das Risikoprofil der Inkretinmimetika ist bei Lebererkrankungen eher günstiger als das anderer oraler Antidiabetika. Ihr Einsatz ist auch bei fortgeschrittener Lebererkrankung nicht kontraindiziert. Obwohl einzelne Fälle einer Lebertoxizität durch den DPP-4 Inhibitor Linagliptin dokumentiert wurden¹⁶, zeigt er insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil sowohl bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion^{17,18} als auch bei Patienten mit oder ohne fortgeschrittene Lebererkrankung^{18,19,20,21,22}. Ein Monitoring der Leberfunktion wird allerdings bei Einsatz des Linagliptin empfohlen¹⁶. Es wird jedoch bezweifelt, ob die Inkretinmimetika einen Effekt auf die Insulinresistenz haben, da sie eher auf die β -Zellen des Pankreas einwirken, die wohl nicht wesentlich zur Pathogenese des hepatogenen Diabetes beitragen²³.

Beim hepatogenen Diabetes eingesetzt werden können auch die Hemmer der alpha-Glukosidase, die postprandial die Darmabsorption der Carbohydrate verhindern. Dies führt zu einer signifikanten Besserung des postprandialen Plasmaglukoseanstiegs und teilweise auch der Nüchtern glukose. Ein Präparat dieser Kategorie ist die Acarbose²⁴. Eine randomisierte kontrollierte Studie²⁵ ergab eine Besserung des postprandialen Glukose-Spiegels sowie eine deutliche Reduktion des Ammoniak-Spiegels nach Gabe von Acarbose bei Patienten mit Leberzirrhose. Die wahrscheinliche Erklärung der Ammoniakreduktion ist die Hemmung proteolytischer Bakterien durch den alpha-Glukosidaseinhibitor²⁵.

Zu den oralen Antidiabetika zählen zudem die PPAR- γ Agonisten oder Thiazolidine, die zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führen. Ein Medikament dieser Gruppe, das Troglitazone, wurde wegen Hepatotoxizität aus dem Markt zurückgezogen. Rosiglitazone und Pioglitazone sind wahrscheinlich weniger hepatotoxisch, dennoch ist ihr Einsatz auf Patienten ohne aktive Lebererkrankung oder auf die mit einem GPT-Wert von weniger als dem 2,5-Fachen der oberen Normgrenze beschränkt.

Therapie der Wahl beim fortgeschrittenen hepatogenen Diabetes ist das Insulin¹. Der Insulinbedarf kann niedrig sein, wenn noch eine eigene Insulinproduktion besteht. Mit dem Fortschreiten der Lebererkrankung wird die mechanische Perfusion der Leber beeinträchtigt und die Insulinresistenz verstärkt. Aus diesem Grunde sind hohe Insulinspiegel im peripheren Blut notwendig, um die erwünschte Wirkung im Leberparenchym zu erreichen. Selbst normgewichtige Patienten mit Leberzirrhose können 200-400 IE Insulin am Tag benötigen¹.

Insulin sollte tagsüber appliziert werden, weil die Glukosehomöostase in der nächtlichen Nüchternperiode nicht bei allen Patienten ungestört bleibt und die Gefahr einer schweren Hypoglykämie in dieser Zeit groß sein kann. Deshalb muss die zweite Nachthälfte insulinarm oder insulinfrei bleiben. Die Wirkung aller Insulinpräparate setzt verzögert ein. Basalinsuline zeigen oft keine gute Wirkung, schnelle Insulinanaloga und Normalinsulin haben bei Leberzirrhose oft eine verzögerte Wirkung¹.

Drei häufigen Ursachen einer progredienten Lebererkrankung bis zum Stadium einer Zirrhose sind die chronische Hepatitis C (CHC), die chronische Hepatitis B (CHB) und die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Die NAFLD tritt häufig in Kombination mit einem metabolischen Syndrom auf. Es gibt mehrere Studien, die die Häufigkeit eines Risikobereichs für Diabetes und eines Diabetes mellitus bei den oben genannten Erkrankungen untersuchten^{26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46}. Zunächst wurde beschrieben, dass Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten mit CHC und NAFLD gehäuft auftreten. Weniger gut untersucht ist der Zusammenhang von Glukosestoffwechselstörungen und der CHB. Bei der CHC ist zumindest beim HCV-Genotypen 3 gezeigt, dass HCV auch direkt zu den Glukosestoffwechselstörungen beiträgt, während beim Genotypen 1 wahrscheinlich das metabolische Syndrom eine entscheidende Rolle spielt.

1.2 Chronische Hepatitis C

Die HCV-Infektion ist eine häufige Ursache der chronischen Hepatitis. Sie kann eine fortgeschrittene Lebererkrankung bis zum Stadium einer Zirrhose und ein HCC verursachen.

Etwa 3 % der gesamten Weltbevölkerung (ca. 170 Millionen Menschen) sind mit dem HCV (Hepatitis C-Virus) kontaminiert und 55-80 % der kontaminierten Patienten entwickeln im Verlauf eine chronische Infektion^{26,27}. Die CHC ist in besonderer Weise mit Störungen des Glukosestoffwechsels assoziiert. Mehr als 40 % der Infizierten ohne Leberzirrhose haben eine Glukosetoleranzstörung und mehr als 17 % leiden an einem Diabetes mellitus^{1,5}. Die chronische HCV-Infektion verursacht ein breites Spektrum von Leberschädigungen, die von einer chronischen, minimalen entzündlichen Aktivität bis zur Zirrhose mit Leberversagen und zum HCC reichen. Die Schwere der Lebererkrankung ist assoziiert mit verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum, Adipositas, Immunstatus und Co-Infektionen. Ein weiterer Einflussfaktor ist der Diabetes mellitus, der nach neuen klinischen und experimentellen Daten den Verlauf der Hepatitis C beeinträchtigen kann.

Die molekularen Mechanismen in der Pathogenese einer Glukosestoffwechselstörung bis zum Stadium des manifesten Diabetes durch das HCV sind nicht komplett bekannt. Nach dem heutigen Wissensstand verursacht das HCV unabhängig von BMI und Schwere der Fibrose eine Insulinresistenz. Dies verstärkt den Verdacht auf eine direkte Wirkung des Virus auf die Glukoseutilisation. Experimente bei Tieren zeigten, dass eine Insulinresistenz bis zum Stadium des manifesten Diabetes sowie eine Steatose durch das Kernprotein des HCV

verursacht werden können²⁸.

Die Produktion von TNF- α erscheint der erste Schritt in einer langen molekularen Kaskade. TNF- α phosphoryliert die Serin-Rückstände der Insulinrezeptoren IRS-1 und -2 und führt zu einer vermehrten Produktion des Cytokininhibitors SOC-3. Im Weiteren hemmt SOC-3 die Phosphorylierung von Akt und Phosphatidylinositol 3-Kinase mit nachfolgender Blockierung der Aktivierung von Glut-4 und somit der zellulären Glukoseaufnahme^{29,47}.

Die oben genannte molekulare Kaskade zeigt, dass der TNF- α mitverantwortlich für den Beginn und die Entwicklung der Insulinresistenz ist. TNF- α war in anderen Studien auch mit der Entwicklung einer Fibrose assoziiert. So führte die Gabe von TNF- α Antagonisten wie z. B. Infliximab zum Rückgang der Fibrose und zu besseren Heilungsraten der CHC^{4,29}.

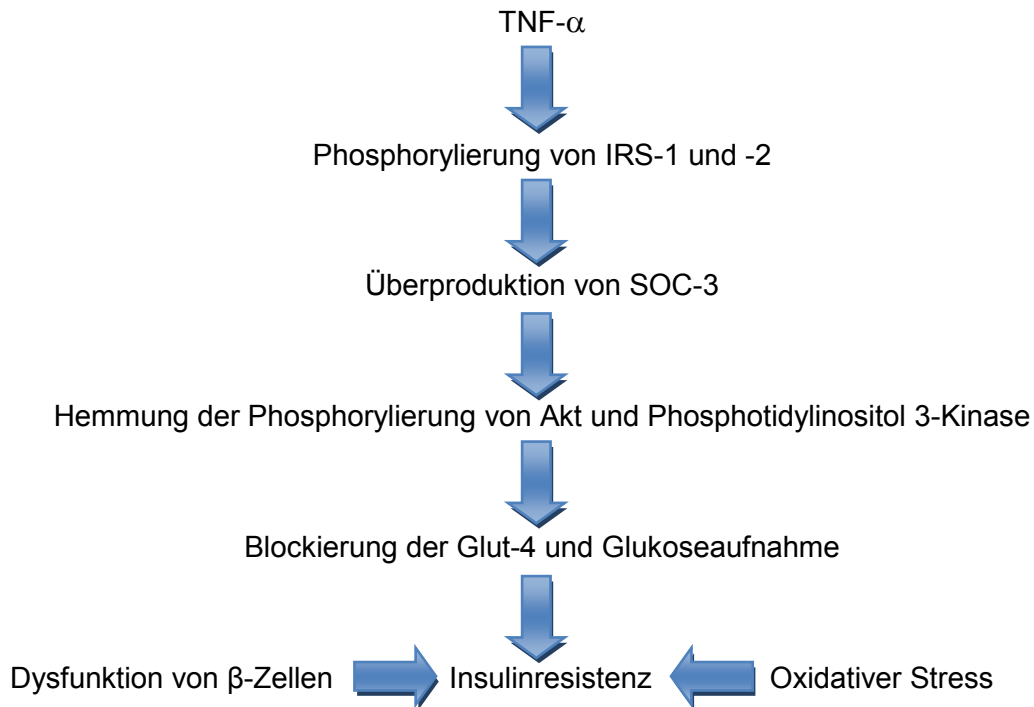
Außer der obengenannten molekularen Kaskade, die von der Produktion des TNF- α gezündet wird, gibt es andere wichtige Mechanismen in der Pathogenese der Insulinresistenz bei der HCV-Infektion. Eine Studie von Masini et al. zeigte den direkten Nachweis von HCV in 39-54 % der Pankreas-Inselzellen HCV-Infizierter⁴⁸. Die Inselzellen mit HCV-Nachweis zeigten morphologische Veränderungen sowie eine organische Dysfunktion mit den Folgen einer gestörten Insulinproduktion.

Außerdem wird in der letzten Zeit über die Rolle einer c-Jun N-terminalen Kinase (JNK) und des oxidativen Stresses bei der HCV-vermittelten Insulinresistenz diskutiert^{49,50}.

In einer jüngeren Studie wurde gezeigt, dass die Phosphorylierung des IRS-1 durch das HCV-Kernprotein von einem JNK-Hemmer gestoppt werden kann⁴⁹. Mitsuyoshi et al. konnten eine signifikante Assoziation der HOMA- und Thioredoxin-Marker bei 203 Patienten mit CHC nachweisen. Thioredoxin wird als Parameter für oxidativen Stress benutzt. Die Ergebnisse blieben unverändert, wenn die Personen der Studie entsprechend dem BMI eingeteilt wurden, so dass hier das HCV wohl eine direkte Rolle spielt⁵⁰.

Die Grafik 1 stellt die Mechanismen der Pathogenese der Insulinresistenz bei der CHC dar.

Grafik 1. **Molekulare Mechanismen der Insulinresistenz in der HCV-Infektion**



1.2.1 Effekt des Diabetes auf den klinischen Verlauf von Lebererkrankungen

Der hepatogene Diabetes mellitus kann den klinischen Verlauf der zugrunde liegenden Lebererkrankung verschlechtern. Der Einfluss des Diabetes auf den klinischen Verlauf der Lebererkrankung z. B. der CHC oder CHB ist nicht vollständig geklärt. Das HCV führt zu einer vermehrten Häufigkeit eines Diabetes mellitus und der Diabetes führt zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufes der Hepatitis, so dass ein „Teufelskreis“ in Gang gesetzt wird, der ohne Intervention kein Ende nimmt. Der Diabetes beschleunigt zunächst die Fibroseentwicklung in der Leber und im Weiteren verursacht die Leberfibrose eine Verschlechterung der Heilungsaussichten einer antiviralen Therapie.

Eine wichtige Folge von Insulinresistenz und Diabetes in der Leber ist die Steatose, also eine Speicherung von Fett in den Leberzellen. Die Steatose ist mit einer vermehrten Apoptose der Leberzellen assoziiert⁵¹. Die Apoptose aktiviert die hepatischen Sternzellen (*hepatic stellate cells*, HSCs), so dass vermehrt Bindegewebe produziert wird mit der Folge einer Fibrogenese. Die Kaspase im Serum ist ein biochemischer Marker der Apoptose der Hepatozyten⁵². Trotz der wichtigen Rolle der Steatose in der Entwicklung der Leberfibrose ist lediglich die Insulinresistenz und nicht die Steatose ein signifikanter Prognosefaktor für den Verlauf der Fibrose.

Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie führen bei der CHC über verschiedene

Mechanismen zu einer Beschleunigung der Leberfibrose. Die Hyperinsulinämie und die Hyperglykämie führen bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis zur hepatischen Produktion von CTGF (*connective tissue growth factor*) und somit ebenfalls zur Fibrogenese⁵³. Erhöhte CTGF-Spiegel wurden auch in der Leber bei Patienten mit CHC festgestellt, so dass die pathogenetischen Fibrosemechanismen bei NAFLD und CHC teilweise ähnlich sein könnten⁵⁴.

Die Insulinresistenz bei CHC ist aber wohl nicht nur direkte Folge des HCV, sondern teilweise auch Folge eines metabolischen Syndroms. Möglicherweise verschlechtern Faktoren des metabolischen Syndroms wie der oxidative Stress, die Adipokine und andere Zytokine die hepatische Fibrogenese auch bei der CHC.

Eine große Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte die Rolle von TNF- α , Interleukin 6, Leptin und Adiponectin in der Pathogenese von HCV-assoziierten Leberschädigungen⁵⁵. Lediglich zeigte der Spiegel von TNF- α eine Assoziation mit der Schwere der portalen und periportalen Entzündung, während die anderen Faktoren keinen Einfluss hatten. Neue Daten ergaben eine potentielle Beteiligung des Resistins in der Pathogenese der Leberfibrose⁵⁶.

Der Diabetes mellitus bei der CHC verschlechtert zudem die Ergebnisse der antiviralen Therapie. In der Studie von Moucari et al. waren die Genotypen 1 und 4 im Vergleich zu den Genotypen 2 und 3 häufiger mit einer Insulinresistenz assoziiert (37 % vs. 17 %)³⁰. Aus vielen Studien ist bekannt, dass die HCV-Genotypen 1 und 4 mit einer geringeren SVR als die Genotypen 2 und 3 verbunden sind. Dies impliziert eine negative Wirkung der Insulinresistenz auf die Effektivität der antiviralen Behandlung. Außerdem wurden in dieser Studie Patienten mit Genotyp 1 (hohe Insulinresistenz) dem HOMA entsprechend in zwei Subgruppen eingeteilt. Die Patienten mit einem HOMA-Wert > 2 zeigten eine 2-fach geringere SVR als die Personen mit einem HOMA-Wert < 2 (32,8 % vs. 60,5 %)⁵⁷.

Die Relevanz der Insulinresistenz bei der Therapie der CHC wurde auch auf experimenteller Ebene nachgewiesen. In HCV-infizierten Huh-7-Zellen hemmt Interferon die HCV-Replikation. Wenn zusätzlich Insulin verabreicht wurde, hemmte Interferon die HCV-Replikation nicht mehr signifikant. Das Phänomen wurde bei einer Insulindosis bei 128 $\mu\text{U}/\text{mL}$ beobachtet, die dem Insulinspiegel bei hyperinsulinämischen Patienten ähnlich ist⁵⁸. Die Patienten mit HCV-Infektion und Insulinresistenz haben eine geringere SVR unter Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als die Patienten ohne Insulinresistenz.

Es gibt Daten, die die Insulinresistenz als direkte Folge des HCV, insbesondere bei Genotyp 3 betrachten, und andere Daten, die die Insulinresistenz insbesondere bei Genotyp 1 im Rahmen eines metabolischen Syndroms sehen. Dieser pathogenetische Unterschied kann für die Wahl der entsprechenden therapeutischen Strategie wichtig sein. Die bisherigen Therapiestrategien sind allerdings rein empirisch.

1.2.2 Effekt der antiviralen Therapie auf den Diabetes

Der Zusammenhang der CHC mit einer Insulinresistenz und mit einem Diabetes mellitus in den Spätstadien der Lebererkrankungen wurde schon diskutiert. Eine erfolgreiche Behandlung der CHC könnte einen signifikanten Effekt auf die Glukosetoleranzstörung und den Diabetes haben. Die Ergebnisse der entsprechenden Studien in der Literatur sind aber kontrovers.

Kawaguchi et al. haben im Jahr 2007 89 Patienten mit CHC untersucht. Eine erfolgreiche antivirale Behandlung verbesserte die Insulinresistenz durch eine vermehrte intrahepatische Expression der Insulinrezeptoren IRS-1 und-2 mit folgender Verringerung des HOMA-Indexes⁵⁹. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Kohorten-Analyse aus Ägypten, die 181 Patienten mit HCV-Infektion und Genotyp 4 einschloss³¹. Die Studie von Gomez et al. umfasste eine größere Zahl von 1059 Patienten mit CHC, die mit einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon (IFN α -2a) und Ribavirin behandelt wurden. Der *Sustained Virologic Response* (SVR = Ausheilung der CHC) reduzierte die Häufigkeit von Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus in einer Beobachtungszeit von 27 ± 17 Monaten um 50 %⁶⁰.

Andererseits blieb das Diabetesrisiko in einer anderen Kohorten-Analyse (mit weniger Patienten aber längerer Beobachtungszeit; 202 HCV-Patienten über im Mittel 8 Jahre beobachtet) nach einer SVR nahezu unverändert im Vergleich zu denen ohne SVR (14,8 % vs. 18,5 %, retrospektiv)³².

1.3 Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

Die nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) sind häufig mit Glukosestoffwechselstörungen und Diabetes mellitus verbunden. Mit dem Begriff nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) wird eine vermehrte Fettspeicherung von über 5 % der Leberparenchymfläche oder alternativ eine Speicherung von überwiegend großtropfigem Fett in über 5,5 % der Hepatozyten bezeichnet^{61,62,63}. Dieses Phänomen kann zu weiteren histologischen Veränderungen in der Leber führen, die mit erhöhten Leberenzymen und einer pathologischen Leberfunktion assoziiert sein können. Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist ein erweiterter Sammelbegriff, der alle Entwicklungsstadien der Leberschädigung im Rahmen der Verfettung umfasst. Die einfache Steatose (NAFL = *Non Alcoholic Fatty Liver*) hat eine gute Prognose. In etwa 10 bis 30 % aller Fälle⁶⁴ kommen zur Steatose aber Entzündung und Fibrose hinzu, die dann langfristig auch zu Zirrhose, Leberversagen, HCC, Transplantation und Tod führen können; diese Stadien der Fettlebererkrankung werden unter dem Begriff der NASH (nicht alkoholische Steato-Hepatitis) zusammengefasst.

Die Fettlebererkrankung wird in zwei Haupttypen eingeteilt, die nicht-alkoholische und die alkoholische Fettlebererkrankung. Der Unterschied zwischen den zwei Typen liegt in der

Menge des täglichen Alkoholkonsums. Die meisten Autoren akzeptieren einen täglichen Alkoholkonsum von 20-40 g/d als die obere Grenze für die Einteilung zwischen alkoholischer und nicht alkoholischer Fettleber⁶⁵. Hier wird explizit über die nicht alkoholische Fettlebererkrankung berichtet.

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung ist eine der häufigsten Lebererkrankungen in der modernen Welt und ihre Erklärung liegt wahrscheinlich in der Fehlernährung und fehlenden Bewegung der heutigen Menschen. Die NAFLD hat in den westlichen Ländern eine Häufigkeit von 20-30 %⁶⁶. Es wird geschätzt, dass ein Drittel der erwachsenen Amerikaner an einer Fettleber leiden⁶⁷. Dieser Prozentsatz steigt bis auf 90 % bei Adipositas Grad III⁶⁸.

Die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine schwere Manifestation der Fettlebererkrankung, da sie nicht lediglich mit einer Steatose, sondern auch mit einer entzündlichen Schädigung der Leber assoziiert ist. Diese Schädigung kann potentiell bei weiterer Entwicklung der Erkrankung bis zur Zirrhose führen. Die Häufigkeit der NASH wird in der Allgemeinbevölkerung mit 2-3 % eingeschätzt und dem letzten Wissenstand entsprechend gilt sie als die häufigste Ursache der kryptogenen Leberzirrhose³³. Andererseits gibt es Studien, die eine Häufigkeit der NASH von bis zu 12 % in der amerikanischen Allgemeinbevölkerung annehmen⁶⁴. Die NASH ist assoziiert mit Adipositas und Hypertriglyzeridämie, und fast alle NASH-Patienten zeigen eine Insulinresistenz. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei der NASH beträgt 30-45 %⁶⁹.

Die Adipositas ist selbst ein unabhängiger Risikofaktor für fortgeschrittene Lebererkrankungen⁷⁰. Ein wichtiger pathogenetischer Mechanismus der Adipositas ist der Fettexzess in verschiedenen Organen und die begleitende chronische Entzündung des Fettgewebes. Folge dieser entzündlichen Reaktion des Fettgewebes ist eine vermehrte Produktion von zellulären Entzündungsmediatoren wie den Zytokinen des Fettgewebes (Adipokine). Zu den wichtigsten Adipokinen zählen Leptin und TNF- α . Die Wirkung der Adipokine auf die Leber kann zu einer Reihe von Änderungen des Metabolismus führen, zu denen eine Insulinresistenz mit begleitender Hyperinsulinämie und Hyperglykämie gehören.

Diese Glukosemetabolismusstörungen beschädigen im Anschluss den hepatischen Metabolismus der Lipide²⁹. Die Triglyzeride, ein Produkt der Veresterung zwischen aktivierten Fettsäuren und Glycerin, werden vermehrt in den hepatischen Zellen gespeichert. Ein kleiner Teil wird durch die Nahrung aufgenommen, während der Rest in den hepatischen Zellen entweder durch eine vermehrte *de novo* Lipogenese oder durch Fettsäuren aus dem Plasmapool produziert wird⁷¹. Eine direkte Lipotoxizität, ein vermehrter oxidativer Stress und die Wirkung der Zytokine des Fettgewebes bzw. Adipokine spielen eine wichtige Rolle in der konsekutiven mitochondrialen Dysfunktion^{72,73}. Die Wirkung der Adipokine wird durch eine herabgesetzte Produktion des Adiponektins verstärkt. TNF- α ist zudem ein Zytokin, das direkt auf die hepatischen Sternzellen wirkt und den Aufbau von Bindegewebe und somit die Entwicklung einer Leberfibrose fördert⁷⁴.

Das metabolische Syndrom umfasst mehrere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Hierzu zählen die Insulinresistenz mit begleitender Glukosetoleranzstörung, die zentrale Adipositas, die Dyslipidämie und die arterielle Hypertonie. Das metabolische Syndrom ist häufig assoziiert mit histologischen und funktionellen Leberveränderungen wie der NAFL und der NASH. Die Fettlebererkrankungen werden heute auch als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms betrachtet⁷⁵.

Eine wichtige prospektive Studie zum Zusammenhang von metabolischem Syndrom und NAFLD untersuchte 4401 erwachsene Japaner; hier war das metabolische Syndrom ein starker prognostischer Faktor für die Fettlebererkrankung⁷⁶. Am Anfang der Studie wurde bei 812 von 4401 Personen (18 %) eine Fettlebererkrankung festgestellt. Während einer mittleren Beobachtungszeit von 414 Tagen wurden 308 neue Fälle (10 %) von Fettlebererkrankungen dokumentiert. Ein Rückgang der Fettleber wurde hingegen vorwiegend bei Patienten ohne metabolisches Syndrom gesehen.

Andere jüngere Studien zeigten eine vermehrte Prävalenz von kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit NAFLD. In diesen Studien wurde gezeigt, dass die NAFLD einen signifikanten Effekt auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen hat⁷⁷.

In der letzten Zeit wird viel über die Rolle der γ -GT (Gamma-Glutamyltransferase) als ein biochemischer Prognosefaktor für das metabolische Syndrom und die kardiovaskulären Komplikationen diskutiert. In einer koreanischen Studie war die Höhe der γ -GT schon im Normbereich assoziiert mit dem Risiko für ein metabolisches Syndrom⁷⁸.

Die zentrale Adipositas ist ein diagnostisches Kriterium des metabolischen Syndroms laut dem *National Cholesterol Education Programm (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)*⁷⁹, der *American Heart Association*⁸⁰ und der International-Diabetes-Federation (IDF)⁸¹. Die zentrale Adipositas und andere Charakteristika des metabolischen Syndroms wie die Dyslipidämie, die arterielle Hypertonie und die Insulinresistenz treten mit vermehrter Häufigkeit bei den NAFLD-Patienten auf. Wenn diese metabolischen Störungen eine NAFLD begleiten, sind sie mit einem eher schweren Verlauf der Lebererkrankung verbunden⁸².

Für die Diagnostik der Fettlebererkrankung sind neben der Ultraschalluntersuchung die Leberenzyme hilfreich. GPT-Spiegel über 30 IU/L wurden als obere Grenze beim Screening für eine Fettlebererkrankung benutzt^{83,84}. Wahrscheinlich ist die Bestimmung der Leberenzyme aber für die Diagnostik der NAFLD wenig sinnvoll, da die GPT in einer anderen Studie bei 69 % der NAFLD-Patienten im Normbereich lag⁸⁵. In der „Dallas Heart“ Studie zeigten sogar 79 % der NAFLD-Patienten eine normwertige GPT⁸⁶.

Für die NAFLD-Diagnostik wird heute meistens die Ultraschalluntersuchung benutzt. Sie ist die am häufigsten angewendete Methode zum Screening asymptomatischer Patienten mit erhöhten Leberwerten und klinisch vermuteter Fettlebererkrankung⁸⁷. Häufige sonografische Befunde einer Fettleber sind die Lebervergrößerung, die vermehrte Echogenität des

hepatischen Parenchyms und eine Reduktion der Gefäßstruktur. Geringe Untersuchungskosten, Einfachheit des Verfahrens und fehlende Invasivität sind einige Vorteile der Ultraschalluntersuchung. Das Ergebnis der Untersuchung hängt andererseits stark von der Erfahrung und der Kompetenz des Untersuchers ab. Sie gewährt keine quantitativen Informationen bezüglich des Fettgehalts der Leber. Mit der HMRS (*Proton magnetic resonance spectroscopy*) ist es hingegen möglich, auch quantitative Informationen zum intrahepatischen Lipidgehalt zu erhalten^{71,85}. Außerdem fällt die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung ab, wenn der Fettgehalt der Leber unter 30 % beträgt⁸⁸. Bei stark übergewichtigen Patienten sinkt zudem die Sensitivität auf bis zu 40 %⁸⁹. Die Ultraschalluntersuchung erlaubt zudem keine Aussage zur entzündlichen Aktivität in der Leber und kann nicht zwischen einer NAFL und einer NASH unterscheiden. Es gibt jedoch aktuelle Studien, wie die von Iijima et al.⁹⁰, die eine Sonografie mit dem Kontrastmittel Levovist zur Unterscheidung zwischen einer blauen Fettleber und einer Steatohepatitis durchführten. Iijima et al. zeigten eine Reduktion der hepatischen Aufnahme von Levovist bei NASH-Patienten im Vergleich zu denen mit einer Leberverfettung ohne entzündliche Aktivität. Diese Ergebnisse müssen aber noch überprüft werden.

Fettlebererkrankung und Hyperlipidämie liegen häufig kombiniert vor. Beide können durch eine Gewichtsabnahme und eine vermehrte sportliche Aktivität gebessert werden⁹¹. Hypokalorische und fettarme Diäten können bei einer Gewichtsreduktion von 8 % des Körpergewichts den intrahepatischen Lipidgehalt um 40 bis 80 % reduzieren⁶¹. Bei diät-resistenten Fällen kann auch eine medikamentöse Therapie zum Einsatz kommen. Es sind allerdings weder von der EMA (*European Medicines Agency*) noch von der FDA (*Federal Drug Administration*) Medikamente speziell zur Behandlung von Fettlebererkrankungen zugelassen. DPP-4 Inhibitoren verbessern die hepatische Steatose und den Entzündungsgrad des Fettgewebes. Das Sitagliptin wirkt insbesondere effektiv bei der NAFL und reduziert die hepatische Ballonierung der NASH-Diabetikern⁹². Die Rolle der Thiazolidine bei der NASH ist umstritten, da häufig eine Gewichtszunahme auftritt und unter dem Pioglitazone eine Häufung von Harnblasenkarzinom beobachtet wurde⁹³. Trotzdem wird die Anwendung dieser Medikamentengruppe bei NASH-Patienten gelegentlich empfohlen^{94,95}. Die Thiazolidine können den intrahepatischen Lipidgehalt um 30 bis 50 % durch eine Verbesserung der Insulinresistenz und eine bessere Einstellung der endokrinen Funktion des Fettgewebes reduzieren⁶¹. Obwohl das Metformin die Insulinresistenz verbessert, hat es keine Wirkung auf den intrahepatischen Fettgehalt. Bei insulinpflichtigen Diabetikern wurde eine positive Korrelation zwischen Insulindosis und hepatischem Fettgehalt dokumentiert⁶¹. In den amerikanischen Leitlinien⁹⁵ oben wird primär die Gabe von Vitamin E bei erwachsenen Patienten mit NASH ohne Vorliegen eines Diabetes empfohlen, während Vitamin E in den aktuellen deutschen Leitlinien ausdrücklich nicht empfohlen wird⁶¹.

1.4 Chronische Hepatitis B

In der vorgelegten Untersuchung zum Zusammenhang von Lebererkrankungen und Glukosestoffwechselstörungen wird neben der Gruppe von Personen mit CHC und NAFLD eine Gruppe von Patienten mit CHB untersucht. Zwischen 350 und 400 Millionen Menschen weltweit leiden an einer CHB^{96,97}. Wichtige Komplikationen einer CHB sind die Leberzirrhose und das HCC. Die Progression der CHB zur Zirrhose kann zeitlich stark variieren. Im natürlichen Verlauf der CHB werden drei wesentliche Phasen unterschieden: die immuntolerante Phase, die immunaktive Phase und die inaktive Phase^{98,99}. In der ersten Zeit nach Infektion mit dem HBV ist das HBeAg positiv und die Viruslast (HBV-DNA) hoch. Dieser Status kann in den nächsten Jahren und Jahrzehnten unverändert bleiben. Die meisten Patienten verlieren aber später das HBeAg und entwickeln Antikörper gegen HBeAg (anti-HBe). Die Rate der HBeAg-Serokonversionen beträgt 8 bis 12 % jährlich^{100,101}, ist aber in der ersten, immuntoleranten Phase eher gering. Der HBeAg wirkt wahrscheinlich als ein Schutzmechanismus, der das HBV vor der Reaktion des Immunhosts schützt. In diesem Sinne sind die HBV-Patienten während der immuntoleranten Phase HBeAg positiv, obwohl sie eine hohe Viruslast (HBV-DNA häufig $> 10^6$ IU/ml) haben; oft sind die Leberenzyme im Serum wie die GPT aufgrund der schwachen Reaktion des Immunsystems normal oder nur minimal über der Normgrenze. Aus demselben Grund ist keine oder nur eine minimale entzündliche Aktivität und Fibrose in der Leber festzustellen. Die immuntolerante Phase wird gehäuft im Rahmen einer perinatalen Transmission betrachtet⁹⁶. Trotz der fast normalen Transaminasen und der fehlenden entzündlichen oder fibrotischen Aktivität besteht später aber doch die Gefahr der Entwicklung eines HCC, das hier auch ohne Zirrhose auftreten kann. Eine regelmäßige laborchemische und sonografische Beobachtung der Patienten in der immuntoleranten Phase ist deshalb erforderlich.

Die immunaktive Phase der CHB folgt der immuntoleranten Phase und ist charakterisiert von einer HBV-DNA > 2000 IU/ml und erhöhten Leberenzymen als Zeichen einer Aktivierung des Immunsystems gegen HBV. Diese Aktivierung ist häufig assoziiert mit einer entzündlichen Aktivität der Leber mit oder ohne fibrotische Komponente. Die Patienten können in dieser Phase entweder HBeAg positiv oder negativ sein¹⁰². Die HBeAg-positiven Patienten zeigen im Verlauf einen Abfall des HBV-DNA-Spiegels und eine Negativierung des HBeAg ist möglich. Die HBeAg-Serokonversion ist verbunden mit einem reduzierten Risiko einer hepatischen Dekompensation und mit besserer Überlebensrate^{103,104,105}. Es gibt zunächst zwei mögliche Wege für den Verlauf der serokonvertierten Patienten (anti-HBe-positiv). Etwa 10 bis 20 % dieser Patienten bleiben nach der Serokonversion in der immunaktiven Phase. Die anderen Patienten wechseln zur inaktiven Hepatitis B-Phase. Manche Patienten erleben allerdings später eine Reaktivierung und Rückkehr in die immunaktive Phase. Patienten in der inaktiven Hepatitis B-Phase haben eine relativ niedrige Viruslast (HBV-DNA < 2000 IU/ml), (fast) normale Leberenzyme und wenig Entzündung und Fibrose in der Leberbiopsie. Mehrere prospektive Studien zeigen über eine Beobachtungszeit von mehr als 10 Jahren, dass die

meisten Patienten lange in der inaktiven Phase bleiben^{106,107}. Eine mehrmalige Reaktivierung der Hepatitis kann zu einer Verschlechterung der Leberhistologie führen. Auch Patienten in der inaktiven Phase sollten überwacht werden.

Die Patienten in der inaktiven Phase können auch eine Serokonversion des HBsAg erleben. Die HBsAg-Serokonversionsrate liegt bei diesen Patienten zwischen 0,5 und 0,8 % jährlich^{100,108,109}. Ein fortgeschrittenes Alter und langjähriges Befinden in der inaktiven Phase sind zwei wichtige prognostische Faktoren für die Konversion des HBsAg^{100,108}. Die Patienten, die eine HBsAg-Serokonversion erleben, können der sogenannten Erholungsphase der chronischen HBV-Infektion zugeordnet werden⁹⁸. Der klinische Verlauf der CHB ist nach der Elimination des HBsAg deutlich besser als bei den Patienten, bei denen HBsAg persistiert. Nach HBsAg-Elimination kommt es oft zu einer Verbesserung der Leberhistologie und Rückgang der entzündlichen und fibrotischen Aktivität^{110,111}. Es verbleibt allerdings auch bei diesen Patienten ein HCC-Risiko^{100,110,111}, insbesondere wenn schon eine Fibrose oder Zirrhose besteht. In einigen Studien wird deshalb ein HCC-Screening auch nach Serokonversion des HBsAg als notwendig betrachtet¹¹².

Wichtige Komplikationen der CHB sind das HCC und die Dekompensation einer Leberzirrhose. Bis jetzt wurden insgesamt acht Genotypen des HBV identifiziert (A bis H). Jeder HBV-Genotyp ist gehäuft mit bestimmten Komplikationen verbunden. Mit dem HCC assoziiert ist der Genotyp A1 bei jüngeren Personen, obwohl sie keine Leberzirrhose haben. Der Genotyp A2 ist mit dem HCC häufiger bei älteren Patienten verbunden. Im Vergleich zum Genotyp D ist der Genotyp A2 mit einer geringeren Häufigkeit eines HCC und höheren Eliminationsraten der HBV-DNA und des HBsAg verbunden¹¹³. Der Genotyp B wird in Genotyp Ba und Genotyp Bj eingeteilt. Der Genotyp Bj ist vor allem sich in Japan und Ba in übrigen asiatischen Ländern zu finden. Ba ist assoziiert mit einem höheren Alter bei der HBsAg-Serokonversion und einem erhöhten HCC-Risiko als der Genotyp Bj. Der Genotyp C ist mit höherem HCC-Risiko als die Genotypen A2, Ba, Bj und D assoziiert und er wird als der „gefährlichste“ aller Genotypen betrachtet^{114,115,116}. Der F1 Genotyp zeigt eine vermehrte Häufigkeit eines HCC in Alaska insbesondere bei Patienten im Alter unter 30 Jahren im Vergleich zu den Genotypen A2, B1 und D¹¹⁶. Außer den Genotypen spielen Mutationen des HBV eine wichtige Rolle für das HCC-Risiko. Die Mutation im BCP-Bereich gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für das HCC bei den Genotypen A2, B, C und D, nicht hingegen beim Genotyp F1¹¹⁶. Andererseits ist die PC-Mutation unabhängig vom Genotyp und anderen Mutationen mit einem geringen HCC-Risiko verbunden¹¹⁵.

Die Viruslast ist bei der CHB generell mit der Schwere der Leberschädigung und der Häufigkeit von HBV-Komplikationen wie Leberzirrhose und HCC assoziiert. Etwa 90 % der anti-HBe-positiven Patienten mit aktiver Hepatitis und erhöhter GPT zeigten in einigen Studien eine HBV-DNA über 20.000 IU/ml. Nur 10 % dieser Patienten hatte eine HBV-DNA zwischen 2.000 und 20.000 IU/ml und nur 1 % eine HBV-DNA < 2000 IU/ml^{117,118}. Trotzdem gibt es Patienten ohne aktive Lebererkrankung, die eine HBV-DNA über 2000

IU/ml aufweisen. Patienten mit einer HBV-DNA unter 2000 IU/ml haben häufig keine aktive Lebererkrankung und eine Leberbiopsie ist meist nicht erforderlich.

Bei einer HBV-DNA über 2000 IU/ml steigt das Risiko für das Auftreten eines HCC und einer Leberzirrhose signifikant an. Die wichtigste Studie zu dieser Frage stammt aus Taiwan (REVEAL-Studie); sie schloss 4.155 HBsAg-positive Patienten ein, wobei bei 3.653 am Anfang der Studie die HBV-DNA kontrolliert worden war. Der Altersmedian lag zu Beginn der Studie bei 46 Jahren und die Beobachtungszeit betrug im Median 11,4 Jahren. Das HCC- und Zirrhose-Risiko stieg in dieser Studie ab einer initialen HBV-DNA über 2.000 IU/ml zunehmend an^{119,120}.

Bisher umstritten ist die Frage, ob es auch bei der CHB eine Häufung von HbA1c-Werten im Risikobereich für einen Diabetes oder eines manifesten Diabetes gibt. Es gibt insgesamt 9 retrospektive Studien in der Literatur, die die Häufigkeit eines Diabetes zwischen Patienten mit chronischer Hepatitis B und C verglichen haben. Vor kurzem wurden ein systematisches Review und eine Metaanalyse zu dieser Frage veröffentlicht²⁷. Von den neun inkludierten Studien der Metaanalyse ergaben acht Studien ein höheres Diabetesrisiko bei der CHC im Vergleich zur CHB. Eine einzige Studie³⁴ zeigte keinen Unterschied zwischen CHC und CHB. Entsprechend zeigte die Metaanalyse ein 1,75-fach höheres Diabetes-Risiko bei CHC im Vergleich zur CHB²⁷.

2 Hintergrund und Ziele

Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen (schwere Leberfibrose oder Leberzirrhose) haben gehäuft eine Glukosetoleranzstörung oder einen Diabetes mellitus. Dieser Diabetes wird auch als hepatogener Diabetes bezeichnet. Aktuelle Daten zeigen zudem, dass Patienten mit CHC auch ohne fortgeschrittene Lebererkrankung häufiger als Kontrollpersonen einen Diabetes mellitus haben. Patienten mit einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) haben ebenfalls gehäuft einen Diabetes mellitus Typ 2, abnorme Nüchtern glukosewerte und eine Glukosetoleranzstörung. Bisher war in der Literatur umstritten, ob und wie deutlich die Diabeteshäufigkeit bei chronischer Hepatitis B erhöht ist. Unsere primäre Frage untersucht deshalb, ob der Anteil der Diabetiker bei Patienten mit chronischer Hepatitis B geringer ist als bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und bei Patienten mit Fettlebererkrankung.

Es wird zudem untersucht, mit welcher Häufigkeit ein Diabetes mellitus und ein Risikobereich für Diabetes bei den drei Patientengruppen der CHC, CHB und NAFLD vorliegt. Weitere Analysen untersuchen, ob es bei diesen drei Gruppen Assoziationen zwischen dem Auftreten eines manifesten Diabetes und eines Risikobereichs für Diabetes mit verschiedenen epidemiologischen, klinischen, metabolischen und laborchemischen Charakteristika gibt.

3 Materialien und Methoden

Die drei oben genannten Patientengruppen wurden retrospektiv aus der Hepatitis-Ambulanz des St. Josef-Hospitals Oberhausen rekrutiert. Für die drei Patientengruppen (NAFLD, HBV, HCV) wurden ab Januar 2010 bis Dezember 2011 je 100 konsekutive Patienten mit der entsprechenden Diagnose eingeschlossen. Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 in anonymisierter Form erfasst und mit dem Softwareprogramm SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, IBM Version 12-15 für Windows 2008) weiter analysiert.

Die Diagnose einer CHC wurde durch den Nachweis von HCV-Antikörper und HCV-RNA über mehr als 6 Monaten gestellt. Die CHB wurde als Nachweis des HBsAg über mehr als 6 Monaten definiert. Die Diagnose der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) wurde durch Klinik und Sonografie gestellt, wobei bei einigen Patienten die Diagnose mittels Leberbiopsie bestätigt wurde. Die meisten Autoren akzeptieren einen Wert von 20-40 g/d an täglichem Alkoholkonsum als die obere Grenze für die Einteilung zwischen nicht alkoholischer und alkoholischer Fettlebererkrankung⁶⁵. Hier haben wir 40 g/d für die Männer und 20 g/d für die Frauen benutzt¹²¹.

Von den insgesamt 300 Patienten waren 170 Männer (56,7 %) und 130 Frauen (43,3 %). Der Mittelwert des Alters der gesamten Stichprobe lag bei 49,5 Jahren und der Altersmedian bei 49 Jahren. Die Studiennummer, die von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde, lautet 4252 (3. Mai 2013).

Die Fallzahlkalkulation erfolgte mit dem Rechner *G*Power 3.1* des Instituts für Psychologie und Arbeitspsychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf^{122,123}. Den jüngsten Studien entsprechend nahmen wir eine Diabeteshäufigkeit von 30 % für die NAFLD und von 25 % für die CHC an^{1,5,37,38,40,69} (für die Diabeteshäufigkeit bei CHC siehe auch Tabelle 66). Die primäre Hypothese war, dass die Diabeteshäufigkeit bei der CHB geringer ist als bei der CHC und bei der Fettleber. Der jüngsten Metaanalyse von White et al.²⁷ entsprechend nahmen wir an, dass die Diabeteshäufigkeit bei CHB 1,75-fach geringer als bei CHC ist und damit bei 14 % liegt. Bei einer festgelegten *Power* von 0,8 und einem Signifikanzniveau von 0,05 ergab sich ein Gesamtstichprobenumfang von 287 Personen. Wir haben deshalb für jede Patientengruppe einen Stichprobenumfang von je 100 Personen ausgewählt. Die Daten der statistischen Berechnung sind in der Tabelle 2 im Detail dargestellt.

Tabelle 2. Daten der statistischen Errechnung des Gesamtstichprobenumfangs

χ^2 - Tests - Goodness-of-fit Tests: Kontingenz-Tabelle		
A priori Analyse: Compute required sample size		
Input	Effect size w	0.2115175
	α Fehler	0.05
	Power (1- β Fehler)	0.80
	Df	5
Output	Noncentrality parameter λ	12.8402804
	Critical χ^2	11.0704977
	Gesamtfallzahl	287
	Actual Power	0.8004534

Die Blutprobengewinnung erfolgte in der Hepatitis-Ambulanz des St. Josef Krankenhauses Oberhausen. Alle Patienten wurden darauf hingewiesen, in einem nüchternen Zustand zu kommen und über mindestens acht Stunden vor der Blutabnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen. Da diese Bedingung in der klinischen Praxis schwer überprüfbar ist, wurde in der aktuellen Studie das HbA1c als primärer Parameter zur Bestimmung des Ausmaßes der Glukosestoffwechselstörung ausgewählt. Die Blutabnahme erfolgte bei sitzenden Patienten bevorzugt aus einer peripheren Vene in der Ellenbeuge, am Unterarm oder am Handrücken. Eine längere Blutstauung und ein zu kräftiges Abziehen des Blutes wurden vermieden, um eine Hämolyse zu vermeiden. Zur Bestimmung der HbA1c-Werte und des kleinen Blutbildes wurde EDTA-Blut untersucht. Die Glukosebestimmung erfolgte im Natriumfluorid- Plasma (NaF), während alle anderen laborchemischen Parameter im Serum untersucht wurden. Innerhalb von spätestens 30 Minuten erfolgte die Zentrifugation des Blutes im hauseigenen Labor. Die quantitative Bestimmung der Glukosekonzentration wurde mit der enzymatischen Hexokinase-Methode entsprechend den Hersteller-Angaben durchgeführt und als Plasmaglukosekonzentration angegeben. Alle Laborwerte wurden im Rahmen der Routinediagnostik mit dem Cobas-Analyzersystem (Roche Deutschland Holding GmbH) durchgeführt.

Nominal skalierte Daten (diskrete Variablen) wie Herkunft, Geschlecht und HCV-Genotyp wurden in eine vorher festgelegte Anzahl von Gruppen eingeteilt, so dass die Anzahl der möglichen Werte dieser nominal skalierten Variablen auf die Anzahl dieser Gruppen beschränkt ist. Das Geschlecht wurde z. B. in zwei Gruppen männlicher und weiblicher Patienten eingeteilt. Ebenfalls teilten wir den HCV-Genotyp in fünf Gruppen entsprechend den fünf häufigsten Genotypen, 1a, 1b, 2, 3, und 4 ein. Bezüglich der Herkunft registrierten wir insgesamt 30 verschiedene Herkunftsländer. Diese Variable wurde in drei Gruppen deutscher, türkischer und anderer Herkunft unterteilt, weil die Gruppe der Patienten mit türkischer Herkunft (28 Patienten insgesamt) die größte Gruppe der nicht in Deutschland geborenen Patienten darstellte und insbesondere bei der Hepatitis B fast die Häufigkeit der in Deutschland geborenen Patienten ausmachte. Die starke Häufung der türkischen Herkunft bei Patienten mit Hepatitis B in Deutschland und insbesondere im Ruhrgebiet war

vorbeschrieben^{124,125,126}. Die Aufgliederung der Patienten anderer Herkunft wird in Tabelle 3 im Ergebnisteil im Detail angegeben.

Der primäre Zielparameter für die Diagnose und den Ausschluss eines Diabetes ist in dieser Arbeit das HbA1c. Dieser Wert wurde zudem benutzt, um das Vorliegen eines Risikobereichs für Diabetes festzulegen; nach den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien werden die HbA1c-Werte in drei Subgruppen eingeteilt¹²⁷:

- HbA1c < 5,7 % (Normalbereich)
- HbA1c 5,7 bis 6,4 % (Risikobereich für Diabetes mellitus, früher „Prä-Diabetes“)
- HbA1c ≥ 6,5 % (Diabetes mellitus)

Die entsprechende Einteilung der Nüchtern-Plasmaglukosewerte (NPG) für die drei Subgruppen der Glukosestoffwechselstörungen nach den neuen Leitlinien¹²⁷ ist die folgende:

- NPG < 100 mg/dl (Normalbereich)
- NPG 100 bis 125 mg/dl (Abnorme Nüchternglukose)
- NPG ≥ 126 mg/dl (Diabetes mellitus)

Neu in dieser Leitlinie ist die Verwendung des HbA1c auch zur Diabetes-Diagnose. Dies wurde einerseits möglich durch die internationale Standardisierung der Messmethode. Andererseits zeigten epidemiologischen Untersuchungen in den letzten Jahren, dass die Spezifität eines HbA1c ≥ 6,5 % groß genug ist, um damit die Diagnose Diabetes zu stellen, und, dass die Sensitivität eines HbA1c < 5,7 % groß genug ist, um damit die Diagnose Diabetes auszuschließen. Aus diesen Gründen ist das HbA1c als primäres Diagnostikum geeignet, um einen Diabetes mit großer Sicherheit auszuschließen oder zu stellen¹²⁷. In unserer Untersuchung werden HbA1c-Werte und nicht die Plasmaglukosewerte als primäres Diagnosekriterium gewählt, da es nicht hinreichend sicher war, ob alle ambulanten Patienten im Nüchternzustand untersucht worden waren. Zudem sind die Plasmaglukosewerte beim Versenden des Blutes anfälliger für Schwankungen als das HbA1c. Theoretisch könnten auch Lebererkrankungen das HbA1c beeinflussen, am ehesten über eine Hämolyse¹²⁷. Wir haben deshalb alle Patienten mit klinischen und laborchemischen Zeichen einer Hämolyse ausgeschlossen. Zudem wurden keine Zeichen einer hepatischen Dekompensation bei unseren ambulant untersuchten Patienten festgestellt, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Hämolyse assoziiert sein könnten. Die Analysen wurden sowohl mit Hilfe der HbA1c-Werte wie mit Hilfe der Nüchtern-Plasmaglukosewerte gemacht.

Die oben beschriebene Unterteilung des HbA1c in drei Subgruppen wurde in den statistischen Analysen auch als „Entwicklung eines Diabetes“ gekennzeichnet, um eine Dynamik der HbA1c-Werte (und in ähnlicher Weise auch der Plasmaglukosewerte) von Normalbefund über den Risikobereich für Diabetes (bzw. eine abnorme Nüchtern-Plasmaglukose) bis zum manifesten Diabetes zu beschreiben. Dieser Begriff „Entwicklung eines Diabetes“ sollte nicht

mit in dieser Arbeit ebenfalls benutzten Begriffen des Risikobereichs für Diabetes und des manifesten Diabetes verwechselt werden. Der Risikobereich für Diabetes kennzeichnet nach den nationalen und internationalen Leitlinien eine Patientengruppe mit einem HbA1c von 5,7 - 6,4 %. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus und sollten den Leitlinien entsprechend mindestens einmal jährlich kontrolliert werden. Die Gruppe von Personen mit einem manifesten Diabetes umfasst Personen mit einem HbA1c $\geq 6,5\%$.

Bei Patienten mit Leberpunktion wurden die histologischen Ergebnisse berücksichtigt. Bei allen Patienten wurde zudem der APRI-Index zur Bestimmung des Fibrosegrades berechnet. Der APRI-Index kann bei verschiedenen Lebererkrankungen als ein nicht-invasiver Fibrosemarker benutzt werden und wird gemäß folgender Formel errechnet: GOT / oberer Normwert für die GOT (jeweils in U/l) dividiert durch die Thrombozyten ($\times 10^9/l$) multipliziert mit 100^{128,129}.

Der APRI-Wert kann bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie z. B. der CHC zur Feststellung oder zum Ausschluss einer signifikanten Fibrose benutzt werden. Es wurde gezeigt, dass die Werte des APRI-Scores parallel zu einer progredienten Fibrose ansteigen¹²¹. Bei der CHC schließen Werte unter 0,3 eine signifikante Fibrose aus und Werte unter 0,5 eine Leberzirrhose. Andererseits sind APRI-Werte über 1,5 bei der CHC hinweisend für eine signifikante Fibrose¹²¹. Bei der NAFLD wurde eine ähnliche Assoziation des APRI-Scores zur Leberfibrose gesehen¹²¹.

Alle relevanten Vor- und Nebenerkrankungen wurden erfasst, insbesondere wurde nach anderen Mosaiksteinen des metabolischen Syndroms gesucht: Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, arteriosklerotische Komplikationen wie Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hirndurchblutungsstörungen, Apoplex und transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Folgekomplikationen des Diabetes wurden gesondert registriert: periphere Polyneuropathie (PNP), Retinopathie, o.g. arteriosklerotische Komplikationen und Nephropathie.

Im Einzelnen dokumentiert wurde die medikamentöse Therapie: Therapie eines Diabetes mellitus (Substanzgruppen wie Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glukosidasehemmer, Gliptine bzw. Insuline) sowie antivirale Medikamente (Interferon, Nukleos(t)ide, Ribavirin, Proteasehemmer).

Explizit gesucht wurde nach extrahepatischen Komplikationen der Hepatitis: PNP, Nephropathie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hautveränderungen und Vaskulitis.

Dokumentiert wurden folgende Komplikationen einer Lebererkrankung: Aszites, Ikterus, Enzephalopathie, Ösophagusvarizen, Ösophagusvarizenblutungen und HCC.

Dokumentiert wurde zudem die Viruslast bei den Patienten mit CHB und CHC (HBV-DNA bzw. HCV-RNA). Bei den Virushepatitis-Patienten stammen die Laborwerte dabei aus der Phase vor Einleitung der antiviralen Therapie, wobei 35 Patienten mit chronischer Hepatitis C

und 16 Patienten mit chronischer Hepatitis B in der Vergangenheit mindestens eine antivirale Therapie erhalten hatten. Generell wurde zudem der Wert der Viruslast benutzt, der zeitlich nahe am dokumentierten HbA1c-Wert lag.

Die Signifikanz von Mittelwertunterschieden zwischen zwei Gruppen wurden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Mittelwertsunterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mithilfe der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Um im Falle einer signifikanten Varianzanalyse zu ermitteln, welche Gruppen sich voneinander unterschieden, wurden posthoc-Signifikanztests verwendet. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem χ^2 -Test analysiert. Die Daten der χ^2 -Tests wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt. In den Tabellen zu den χ^2 -Tests sind wegen der besseren Übersichtlichkeit die Daten der drei Gruppen mit den verschiedenen Lebererkrankungen (CHC, CHB, NAFLD) nicht gleichzeitig als Fall- und Prozentzahlen dargestellt, da Fall- und Prozentzahlen in den drei Gruppen (bei $n = 100$) identisch sind. Bei allen verwendeten parametrischen Tests wurden die Voraussetzungen (z. B. Normalverteilung und Varianzhomogenität der Daten) mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Levene's Test geprüft. Sowohl bei den χ^2 -Tests als auch bei den t-Tests und den ANOVA-Berechnungen wurden die Signifikanztests zweiseitig durchgeführt und Ergebnisse mit $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Charakteristika

Die Studie umfasste insgesamt 300 Patienten, 100 Patienten aus jeder untersuchten Gruppe und zwar 100 Patienten mit CHC, 100 Patienten mit CHB und 100 NAFLD-Patienten. Von den insgesamt 300 Patienten waren 170 Männer (56,7 %) und 130 Frauen (43,3 %).

192 Patienten stammten aus Deutschland, 28 Patienten aus der Türkei und die übrigen 80 Patienten aus anderen Ländern (64 % vs. 9,3 % vs. 26,7 %). Von den 192 deutschen Patienten waren 117 Männer (60,9 %) und 75 Frauen (39,1 %), unter den türkischen Patienten waren 13 Männer und 15 Frauen (46,4 % vs. 53,6 %) und von den Patienten anderer Herkunft waren 40 männliches Geschlechtes und 40 weibliches Geschlechtes (je 50 %). Die detaillierte Aufgliederung der Patienten anderer Herkunft ist in der Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3. Aufgliederung der Patienten anderer Herkunft

Herkunft	N	Herkunft	N
Unbekannt	14	Pakistan	2
Polen	8	Bosnien-Herzegowina	1
Kasachstan	8	Italien	1
Russland	6	Tadschikistan	1
Ghana	5	Afrika	1
Irak	3	Gambia	1
Rumänien	3	Moldawien	1
Serbien	3	Indien	1
Vietnam	3	Tschetschenien	1
Tunesien	2	Pagandaran	1
Kamerun	2	Litauen	1
Japan	2	Usbekistan	1
Libanon	2	Afghanistan	1
China	2	Brasilien	1
Ukraine	2		

Von den 300 Patienten unserer Studie hatten 190 Patienten gar nicht oder wenig Alkohol getrunken (< 10 g/d), 94 mäßig (10-40 g/d) und 16 Patienten regelmäßig 40 g/d.

Von den insgesamt 300 Patienten mit Lebererkrankungen hatten 151 Patienten (50,3 %) ein HbA1c < 5,7 % und lagen demnach weder im Risikobereich für einen Diabetes noch hatten sie einen Diabetes mellitus. Entsprechend hatten 149 Patienten (49,7 %) ein HbA1c ≥ 5,7 %.

Von allen 300 Patienten hatten 87 Patienten (29 %) ein HbA1c von 5,7-6,4 %, also ein Risiko für Diabetes. Insgesamt 62 Personen (20,7 %) hatten einen Diabetes mellitus mit einem HbA1c ≥ 6,5 %.

Von den 62 Patienten mit Diabetes mellitus nahmen 50 Patienten eine Diabetes-Therapie ein (80,6 % der Diabetiker mit Behandlung).

Von den insgesamt 300 Patienten zeigten 200 Patienten Nüchtern-Plasmaglukosewerte unter 100 mg/dl (66,7 %), 39 Patienten hatten Werte zwischen 100 und 125 mg/dl (13 % mit abnormer Nüchternglukose) und bei 61 Patienten lagen die Plasmaglukosewerte über 126 mg/dl (Diabetes mellitus 20,3 %) (Nicht-Diabetiker vs. abnorme Nüchternglukose vs. Diabetiker). Bei Benutzung der Plasmaglukosewerte zur Einteilung der Patienten in die drei Gruppen von Nicht-Diabetikern, Patienten mit abnormer Nüchternglukose und von Diabetikern hatten wie bei der Einteilung mit dem HbA1c also etwa 20 % der Patienten einen Diabetes. Die Gruppe der Patienten mit Risikobereich für Diabetes war bei der Einteilung mit Hilfe des HbA1c höher als mit Hilfe der Plasmaglukosewerte (29 % vs. 13 %).

Von den insgesamt 50 behandelten Diabetikern nahmen 19 Patienten (38 %) Insulin als Mono- oder Kombinationstherapie ein. Von den 300 untersuchten Patienten litten 35 Patienten an Diabeteskomplikationen (56,5 % der Diabetiker): 8 Patienten hatten eine Polyneuropathie, 9 Patienten eine diabetes-bedingte Nephropathie und 18 Personen verschiedene arteriosklerotische Komplikationen.

Von allen Patienten mit CHB hatten nur 8 % ein positives HBeAg. Der Mittelwert der Viruslast für die HBV-Patienten lag bei 4244 kIU/ml \pm 24756 kIU/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung) (Median 0,2 kIU/ml, Minimalwert < 10 IU/ml, Maximalwert > 170000 kIU/ml). Die HCV-RNA betrug im Mittel bei den HCV-Patienten 2031 \pm 3164 kIU/ml (Median 700 kIU/ml, Minimalwert 1 kIU/ml, Maximalwert 20000 kIU/ml). Von den 100 HCV-Patienten zeigten 21 Patienten den Genotyp 1a, 54 den Genotyp 1b, 3 den Genotyp 2, 20 den Genotyp 3 und 2 Patienten den Genotyp 4.

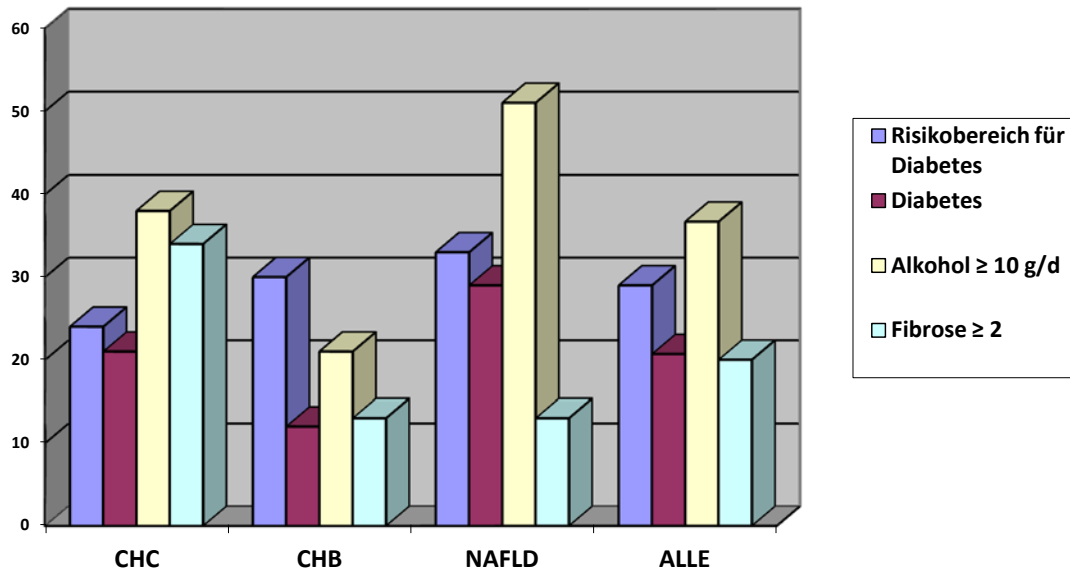
Von den 300 Patienten unserer Studie wurde bei 150 Patienten (50 %) mindestens einmal im Verlauf ihrer Erkrankung eine Leberbiopsie durchgeführt. Von diesen 150 Patienten gehörten 45 Patienten zur NAFLD-Gruppe, 35 Patienten zur CHB-Gruppe und 71 Patienten zur CHC-Gruppe; Patienten mit CHC waren also häufiger biopsiert worden als die mit CHB oder NAFLD (Häufigkeit der Leberbiopsie für die drei verschiedenen Lebererkrankungen statistisch signifikant unterschiedlich; $\chi^2=28,9$, $p<0,001$). Von den biopsierten Patienten zeigten 78 Patienten eine signifikante Entzündung (52 % mit Entzündung \geq Grad 2) und 60 Patienten eine signifikante Fibrose (40 % mit Fibrose \geq Grad 2).

Einige der epidemiologischen und metabolischen Charakteristika unserer Patienten im Zusammenhang mit der Art der Krankheit sind in der Tabelle 4 dargestellt. In der Grafik 2 wird die Häufigkeit von Glukosestoffwechselstörungen, Alkoholkonsum und Fibrose je nach Lebererkrankung gezeigt.

Tabelle 4. Häufigkeit epidemiologischer und metabolischer Charakteristika

Krankheit	CHC	CHB	NAFLD	GESAMT
Patientenzahl (N)	100	100	100	300
Mann	62	46	62	170
Frau	38	54	38	130
In Deutschland geboren	72	30	90	192
In der Türkei geboren	5	19	4	28
Andere Herkunft	23	51	6	80
Alter (Mittelwert)	50,9	45,1	52,4	49,5
BMI (kg/m ²)	26,6	26,8	31,2	28,2
Alkohol (≥10 g/d)	38	21	51	110
Diabetes mellitus (HbA1c)	21	12	29	62
Diabetes mellitus (PG)	21	14	26	61
Risikobereich für Diabetes (HbA1c)	24	30	33	87
Abnorme Nüchternplasmaglukose	15	7	17	39
Diab. m. unter Behandlung	16	10	24	50
Diabetes-Komplikationen	12	6	17	35
PNP	6	1	1	8
Nephropathie	4	3	2	9
Arteriosk. Komplikationen	2	2	14	18
Leberbiopsie	71	34	45	150
Metavirscore ≥ F2	34	13	13	60
APRI ≥ Median	70	30	50	150
APRI (Mittelwert)	0,99	0,48	0,55	0,67

Grafik 2. Häufigkeit (%) des Diabetes (HbA1c), Alkoholkonsum und Fibrose für jede Krankheitsgruppe (je n = 100) und alle 300 Patienten



Grafik 2. CHC: chronische Hepatitis C, CHB: chronische Hepatitis B, NAFLD: nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

4.2 χ^2 -Tests (mittels HbA1c)

Im Weiteren haben wir nominal skalierte Daten mittels χ^2 -Test korreliert und zwar die verschiedenen epidemiologischen und metabolischen Charakteristika der Patienten unserer Gruppen. Die Darstellung der statistischen Analysen erfolgt mit der Hilfe von Kreuztabellen. Alle Ergebnisse der χ^2 -Tests wurden zweiseitig getestet.

4.2.1 Art der Krankheit

Zwischen der Art der Lebererkrankung und dem Risikobereich für Diabetes wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt ($\chi^2=9,3$, $p=0,01$). In der Tabelle 5 ist der Zusammenhang zwischen der Art der Lebererkrankung und dem HbA1c dargestellt (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c \geq 5,7 %); es zeigte sich eine vermehrte Häufigkeit des Risikobereichs für Diabetes bei den NAFLD-Patienten, wobei 41,6 % der Patienten mit Risikobereich für Diabetes aus der NAFLD-Gruppe kamen, während lediglich 28,2 % aus der Hepatitis B-Gruppe und 30,2 % aus der Hepatitis C-Gruppe stammten.

Tabelle 5. Art der Krankheit versus Risikobereich für Diabetes

		HbA1c		Gesamt
		< 5,7 %	\geq 5,7 %	
Krankheit	NAFLD N	38	62	100
	% zwischen HbA1c	25,2 %	41,6 %	33,3 %
	CHB N	58	42	100
	% zwischen HbA1c	38,4 %	28,2 %	33,3 %
	CHC N	55	45	100
	% zwischen HbA1c	36,4 %	30,2 %	33,3 %
Gesamt	N	151	149	300
	% zwischen Krankheit	50,3 %	49,7 %	100 %

Die Art der Lebererkrankung war mit der Entwicklung eines Diabetes signifikant assoziiert (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c 5,7 - 6,4 % vs. HbA1c \geq 6,5 %) ($\chi^2=13$, $p=0,011$). Die Art der Krankheit spielte auch eine signifikante Rolle für das Auftreten eines Risikobereichs für Diabetes und eines manifesten Diabetes mellitus. Die Tabelle 6 zeigt, dass 46,8 % der Patienten mit Diabetes mellitus (HbA1c \geq 6,5 %) NAFLD-Patienten waren, während 33,9 % der Diabetiker aus der CHC-Gruppe stammten. Im Gegensatz zu den NAFLD- und HCV-Patienten repräsentierten die HBV-Patienten lediglich 19,4 % aller Diabetiker. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei CHB betrug 12 %, während der entsprechende Prozentsatz bei CHC 21 % betrug. Der Diabetes war bei CHC also 1,75-fach häufiger als bei CHB.

Tabelle 6. Art der Krankheit vs. Entwicklung eines Diabetes

Krankheit		HbA1c			Gesamt
		< 5,7 %	5,7-6,4 %	≥ 6,5 %	
NAFLD	N	38	33	29	100
	% zwischen HbA1c	25,2 %	37,9 %	46,8 %	33,3 %
CHB	N	58	30	12	100
	% zwischen HbA1c	38,4 %	34,5 %	19,4 %	33,3 %
CHC	N	55	24	21	100
	% zwischen HbA1c	36,4 %	27,6 %	33,9 %	33,3 %
Gesamt	N	151	87	62	300
	% zwischen Krankheit	50,3 %	29 %	20,7 %	100 %

Die Art der Lebererkrankung war signifikant assoziiert mit dem Auftreten eines Diabetes (HbA1c ≥ 6,5 %) ($\chi^2=8,8$, $p=0,012$).

Der größte Prozentsatz der Diabetiker unter Behandlung kam in unserer Studie aus der NAFLD-Gruppe (48 %), während 20 % zu der CHB-Gruppe und 32 % zu der CHC-Gruppe gehörten. Die Art der Krankheit zeigte eine signifikante Assoziation mit dem behandelten Diabetes mellitus ($\chi^2=7,1$, $p=0,029$). In der Tabelle 7 wird die Häufigkeit des behandelten Diabetes mellitus in den drei Patientengruppen dargestellt.

Die Art der Krankheit war signifikant assoziiert mit dem Alkoholkonsum (< 10 g/d vs. 10 – 40 g/d vs. ≥ 40 g/d) ($\chi^2=23$, $p<0,001$). Die Tabelle 8 zeigt, dass der Alkoholkonsum bei den Patienten mit NAFLD und CHC höher war als bei CHB: 51 % der NAFLD-Patienten gaben einen signifikanten Alkoholkonsum (≥ 10 g/d) an, während lediglich 38 % der HCV-Patienten und 21% der HBV-Patienten eine solche Alkoholmenge konsumierten.

Tabelle 7. Art der Krankheit vs. Diabetes mellitus unter Behandlung

			Behandlung für Diabetes		Gesamt
			nein	ja	
Krankheit	NAFLD	N	76	24	100
		% zwischen Diabetes unter Behandlung	30,4 %	48 %	33,3 %
	CHB	N	90	10	100
		% zwischen Diabetes unter Behandlung	36 %	20 %	33,3 %
	CHC	N	84	16	100
		% zwischen Diabetes unter Behandlung	33,6 %	32 %	33,3 %
Gesamt		N	250	50	300
		% zwischen Krankheit	83,3 %	16,7 %	100 %

Tabelle 8. Art der Krankheit vs. ansteigenden Alkoholkonsum

			Alkoholkonsum			Gesamt
			< 10 g/d	10-40 g/d	≥ 40 g/d	
Krankheit	NAFLD	N	49	43	8	100
		% zwischen Alkoholkonsum	25,8 %	45,7 %	50 %	33,3 %
	CHB	N	79	21	0	100
		% zwischen Alkoholkonsum	41,6 %	22,3 %		33,3 %
	CHC	N	62	30	8	100
		% zwischen Alkoholkonsum	32,6 %	31,9 %	50 %	33,3 %
Gesamt		N	190	94	16	300
		% zwischen Krankheit	63,3 %	31,3 %	5,3 %	100 %

Wenn die Variable Alkoholkonsum in lediglich zwei Gruppen eingeteilt wurde (< 10 g/d vs. ≥ 10 g/d), zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen der Art der Lebererkrankung und dem Alkoholkonsum ($\chi^2=19,5$, $p<0,001$).

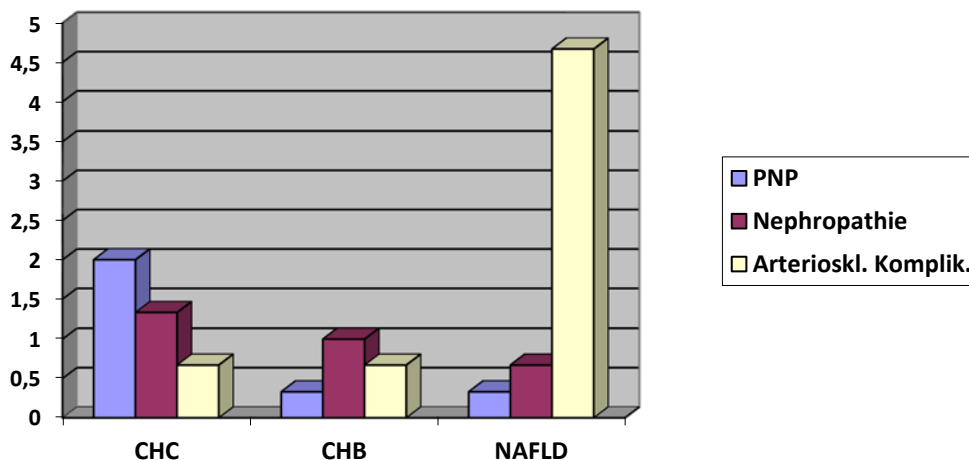
Eine signifikante Assoziation wurde auch zwischen der Art der Leberkrankheit und dem Geschlecht festgestellt, da die Männer unserer Studie besonders häufig an NAFLD und CHC litten. Von allen Männern hatten je 36,5 % eine NAFLD bzw. eine CHC, während nur 27,1 % eine CHB hatten. Bei den Frauen war die CHB-Gruppe mit 41,5 % größer als bei den Männern. Der Unterschied der Häufigkeit der drei Krankheitsgruppen bei den beiden Geschlechtern war signifikant ($\chi^2=7$, $p=0,031$).

Die Herkunft wurde in drei Gruppen eingeteilt, von deren die erste die deutschen Patienten, die zweite die türkischen Patienten und die dritte Patienten anderer Herkunft umfassten. Der Vergleich der Herkunft mit der Art der Krankheit ergab, dass die Deutschen häufiger (46,9 %) eine NAFLD hatten, während die Türken (67,9 %) und die Patienten anderer Herkunft (63,8 %) häufiger eine CHB hatten. Diese Unterschiede waren signifikant ($\chi^2=83,4$, $p<0,001$).

Eine weitere Analyse untersuchte den Zusammenhang zwischen der Art der Krankheit und einer signifikanten Fibrose (Metavirscore $\geq F2$). 21,7 % der Patienten mit signifikanter Fibrose stammte aus der NAFLD-Gruppe, 21,7 % aus der CHB-Gruppe und 56,7 % aus der CHC-Gruppe. Diese Assoziation war allerdings nicht signifikant ($\chi^2=4,2$, $p=0,122$), wobei allerdings nur ein Teil der Patienten leberbiopsiert worden war.

Eine signifikante Assoziation bestand zwischen der Art der Lebererkrankung und den untersuchten Diabeteskomplikationen. 75 % der Patienten mit diabetischer Polyneuropathie waren Hepatitis C- Patienten, während 77,8 % der Patienten mit arteriosklerotischen Komplikationen eine NAFLD aufwiesen ($\chi^2=23,6$, $p=0,001$). Die Daten zum Zusammenhang der Krankheitsart und Diabeteskomplikationen sind in der Tabelle 9 dargestellt, während die Grafik 3 die Häufigkeit der Diabeteskomplikationen je nach Krankheitsgruppe zeigt.

Grafik 3. Häufigkeit (%) von Diabeteskomplikationen für jede Krankheitsgruppe



Grafik 3. CHC: chronische Hepatitis C, CHB: chronische Hepatitis B, NAFLD: nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, PNP: Polyneuropathie

Tabelle 9. Art der Krankheit vs. Diabeteskomplikationen

			Diabeteskomplikationen				Gesamt
			Keine	PNP	Nephropathie	Arteriosk. Komplik.	
Krankheit	NAFLD	N	83	1	2	14	100
		% zwischen DM-Komplikationen	31,3 %	12,5 %	22,2 %	77,8 %	33,3 %
	CHB	N	94	1	3	2	100
		% zwischen DM-Komplikationen	35,5 %	12,5 %	33,3 %	11,1 %	33,3 %
	CHC	N	88	6	4	2	100
		% zwischen DM-Komplikationen	33,2 %	75 %	44,4 %	11,1 %	33,3 %
Gesamt		N	265	8	9	18	300
		% zwischen Krankheit	88,3 %	2,7 %	3 %	6 %	100 %

Die Art der Krankheit zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Körpergewicht der untersuchten Patienten. Die Patienten mit NAFLD waren im Vergleich zu den Hepatitis B- und C-Patienten häufiger übergewichtig. Von den NAFLD-Patienten hatten 74 % einen BMI über dem Median, während lediglich 40 % der CHB-Patienten und 37 % der CHC-Patienten einen BMI über dem Median aufwiesen ($\chi^2=33,8$, $p<0,001$).

Für die Analyse der Assoziationen zwischen Krankheitsart, BMI und Geschlecht wurden die BMI-Werte in zwei Subgruppen eingeteilt (BMI < 25 vs. BMI \geq 25). Die Tabelle 10 zeigt, dass bei den Fettleberpatienten 91,9 % der Männer und 86,8 % der Frauen einen BMI \geq 25 hatten. Bei der CHB hatten nur 63 % der Männer und 50 % der Frauen einen BMI \geq 25. Bei der CHC hatten sogar nur 50 % der Männer und 55,3 % der Frauen einen BMI \geq 25. Bei den 18- bis 79-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung sind in Deutschland aktuell 67,1 % der Männer und 53 % der Frauen übergewichtig (BMI \geq 25)¹³⁰. Daraus folgt, dass NAFLD-Patienten deutlich häufiger übergewichtig sind als die Allgemeinbevölkerung, während die Patienten mit CHB und CHC eher schlanker sind. Trotzdem ergab sich zwischen Krankheit, BMI und Geschlecht keine signifikante Assoziation ($\chi^2=0,4$, $p=0,498$).

Tabelle 10. **BMI vs. Geschlecht vs. Art der Krankheit**

Krankheit			Geschlecht		Gesamt
			Mann	Frau	
NAFLD	BMI < 25	N	5	5	10
		% zwischen BMI	50 %	50 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	8,1 %	13,2 %	10 %
	BMI ≥ 25	N	57	33	90
		% zwischen BMI	63,3 %	36,7 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	91,9 %	86,8 %	90 %
Gesamt	N	62	38	100	
CHB	BMI < 25	N	17	27	44
		% zwischen BMI	38,6 %	61,4 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	37 %	50 %	44 %
	BMI ≥ 25	N	29	27	56
		% zwischen BMI	51,8 %	48,2 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	63 %	50 %	56 %
Gesamt	N	46	54	100	
CHC	BMI < 25	N	31	17	48
		% zwischen BMI	64,6 %	35,4 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	50 %	44,7 %	48 %
	BMI ≥ 25	N	31	21	52
		% zwischen BMI	59,6 %	40,4 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	50 %	55,3 %	52 %
Gesamt	N	62	38	100	

Zwischen Geschlecht und BMI wurde keine signifikante Assoziation festgestellt. 48,8 % der Männer unserer Studie hatten einen BMI unterhalb des Median und 50,8 % der Frauen ($\chi^2=0,1$, $p=0,738$).

Signifikant war die Beziehung zwischen Krankheit und Alter. Die Hepatitis B-Patienten waren deutlich jünger als die Hepatitis C-Patienten ($\chi^2=11$, $p=0,004$). Von den Hepatitis B-

Patienten hatten 63 % ein Alter unterhalb des Median, während bei der chronischen Hepatitis C 55 % der Patienten oberhalb des Median lagen.

4.2.2 Alkohol und Diabetes

Die verschiedenen Analysen zwischen HbA1c und Alkoholkonsum ergaben keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 11).

Mit dem Begriff „ansteigender Alkoholkonsum“ wird eine skalierte Alkoholmenge von < 10 g/d vs. 10-40 g/d vs. \geq 40 g/d gemeint. Es wurde keine Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Art der Diabeteskomplikationen festgestellt ($\chi^2=4,1$, $p=0,654$) (Tabelle 12).

Tabelle 11. χ^2 -Analysen zwischen HbA1c und Alkoholkonsum

Analyse	Ergebnis
Alkohol \geq 10 g/d vs. HbA1c-Median	$\chi^2=0,008$, $p=0,93$
Alkohol \geq 10 g/d vs. Risikobereich für Diabetes	$\chi^2=0,008$, $p=0,93$
Alkohol \geq 10 g/d vs. Entwicklung eines Diabetes	$\chi^2=0,5$, $p=0,764$
Alkohol \geq 10 g/d vs. Diabetes	$\chi^2=0,5$, $p=0,502$
Ansteigender Alkoholkonsum vs. HbA1c-Median	$\chi^2=2,6$, $p=0,267$
Ansteigender Alkoholkonsum vs. Risikobereich für Diabetes	$\chi^2=2,6$, $p=0,267$
Ansteigender Alkoholkonsum vs. Entwicklung eines Diabetes	$\chi^2=3,3$, $p=0,493$
Ansteigender Alkoholkonsum vs. Diabetes	$\chi^2=0,6$, $p=0,73$

Tabelle 12. **Alkoholkonsum vs. Diabeteskomplikationen**

			Diabetes-Komplikationen				Gesamt
			keine	PNP	Nephropathie	Arterioskleros. Kompl.	
Alkohol	<10 g/d	N	163	7	7	13	190
		% zwischen Alkohol	85,8 %	3,7 %	3,7 %	6,8 %	100 %
		% zwischen DM- Komplikationen	61,5 %	87,5 %	77,8 %	72,2 %	63,3 %
	≥10 g/d	N	102	1	2	5	110
		% zwischen Alkohol	92,7 %	0,9 %	1,8 %	4,5 %	100 %
		% zwischen DM- Komplikationen	38,5 %	12,5 %	22,2 %	27,8 %	36,7 %
Gesamt	N	265	8	9	18	300	
	% zwischen Alkohol	88,3 %	2,7 %	3 %	6 %	100 %	

4.2.3 Geschlecht und Diabetes

Männer waren in der Gruppe der Diabetiker überrepräsentiert (66,1 %), während dies bei den Nicht-Diabetikern und denen im Risikobereich für Diabetes nicht der Fall war. Das Geschlecht hatte insgesamt aber statistisch keinen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes ($\chi^2=3,6$, $p=0,167$) (Tabelle 13).

Tabelle 13. **Geschlecht vs. Entwicklung eines Diabetes**

			Geschlecht		Gesamt
			Mann	Frau	
HbA1c	< 5,7 %	N	85	66	151
		% zwischen HbA1c	56,3 %	43,7 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	50 %	50,8 %	50,3 %
	5,7-6,4 %	N	44	43	87
		% zwischen HbA1c	50,6 %	49,4 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	25,9 %	33,1 %	29 %
	≥ 6,5 %	N	41	21	62
		% zwischen HbA1c	66,1 %	33,9 %	100 %
		% zwischen Geschlecht	24,1 %	16,2 %	20,7 %
Gesamt		N	170	130	300
		% zwischen HbA1c	56,7 %	43,3 %	100 %

Kein Zusammenhang bestand zwischen Geschlecht und HbA1c ($\chi^2=0,02$, $p=0,9$) und zwischen Geschlecht und Diabeteskomplikationen ($\chi^2=3,9$, $p=0,3$). Von den 170 Männern unserer Stichprobe hatten 145 (85,3 %) keine Diabeteskomplikation, 6 (3,5 %) zeigten eine Polyneuropathie, 7 (4,1 %) eine Nephropathie und 12 (7,1 %) mindestens eine arteriosklerotische Komplikation. Von den 130 Frauen hatten 120 (92,3 %) keine Komplikation, 2 (1,5 %) eine Polyneuropathie, 2 (1,5 %) eine Nephropathie und 6 (4,6 %) mindestens eine arteriosklerotische Komplikation.

4.2.4 Herkunft und Diabetes

Keine signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der Herkunft der Patienten und der Entwicklung eines Diabetes (Tabelle 14; p je $> 0,1$).

Tabelle 14. **Herkunft vs. Entwicklung eines Diabetes**

			Herkunft			Gesamt
			Deutschland	Türkei	Andere	
HbA1c < 5,7 %	N		92	16	43	151
	% zwischen HbA1c		60,9 %	10,6 %	28,5 %	100 %
	% zwischen Herkunft		47,9 %	57,1 %	53,8 %	50,3 %
5,7-6,4 %	N		55	10	22	87
	% zwischen HbA1c		63,2 %	11,5 %	25,3 %	100 %
	% zwischen Herkunft		28,6 %	35,7 %	27,5 %	29 %
≥ 6,5 %	N		45	2	15	62
	% zwischen HbA1c		72,6 %	3,2 %	24,2 %	100 %
	% zwischen Herkunft		23,4 %	7,1 %	18,8 %	20,7 %
Gesamt	N		192	28	80	300
	% zwischen HbA1c		64 %	9,3 %	26,7 %	100 %

4.2.5 Leberfibrose (Histologie und APRI) und Diabetes

Zahlreiche Studien zeigen eine Beziehung zwischen der Leberfibrose und der Diabeteshäufigkeit. Nach diesem Zusammenhang wurde deshalb auch in unserer Studie gesucht.

Von den Patienten ohne signifikante Fibrose (Metavir-Score < F2) waren 82,2 % Nicht-Diabetiker und 17,8 % Diabetiker, während in der Gruppe mit signifikanter Fibrose (\geq F2) die Nicht-Diabetiker 66,7 % und die Diabetiker 33,3 % der Patienten repräsentierten. Diabetiker waren also in der Gruppe der Patienten mit signifikanter Fibrose gehäuft zu finden ($\chi^2=4,8$, $p=0,029$). Andererseits wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fibrose und dem Auftreten eines Risikobereichs für Diabetes festgestellt ($\chi^2=0,2$, $p=0,7$). Der Zusammenhang zwischen einer signifikanten Leberfibrose (Fibrose \geq F2) und einer Entwicklung eines Diabetes (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c 5,7-6,4 % vs. HbA1c \geq 6,5 %) lag an der Grenze der statistischen Signifikanz ($\chi^2=5,5$, $p=0,065$) (Tabelle 15). Die Ergebnisse aller χ^2 -Analysen zwischen Diabetes und Fibrose sind zusammenfassend in der Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15. χ^2 -Analysen zwischen Glukosestoffwechselstörungen und Fibrose

Analyse	Ergebnis
Risikobereich für Diabetes vs. Fibrose	$\chi^2=0,2$, $p=0,7$
HbA1c-Median vs. Fibrose	$\chi^2=0,2$, $p=0,7$
Entwicklung eines Diabetes vs. Fibrose	$\chi^2=5,5$, $p=0,065$
Diabetes vs. Fibrose	$\chi^2=4,8$, $p=0,029$ (signifikant)

Analog zu dem signifikanten Zusammenhang zwischen signifikanter Fibrose und Auftreten eines Diabetes zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen signifikanter Leberfibrose und einem behandelten Diabetes mellitus. Von den 90 Patienten ohne signifikante Fibrose ($< F2$) hatten lediglich 12 Patienten (13,3 %) einen behandelten Diabetes mellitus, während von den 60 Patienten mit signifikanter Fibrose ($\geq F2$) 19 Patienten (31,7 %) eine Behandlung wegen Diabetes einnahmen ($\chi^2=7,4$, $p=0,007$).

Obwohl die Leberfibrose einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten des Diabetes aufwies, konnte keine signifikante Assoziation zwischen Leberfibrose ($\geq F2$) und Art der Diabeteskomplikationen festgestellt werden. Obwohl die Mehrheit der Patienten mit diabetischer Polyneuropathie (66,7 %) eine signifikante Fibrose hatten, war die Verteilung der Patienten mit diabetischer Nephropathie und arteriosklerotischen Komplikationen in den beiden Gruppen mit signifikanter und nicht signifikanter Fibrose ähnlich ($\chi^2=3,1$, $p=0,4$).

Im Anschluss wurde die Assoziation zwischen dem Diabetes und dem APRI-Wert untersucht. Der APRI-Index wurde als nicht invasiver Fibrosemarker benutzt^{121,128,129}. Analog zu den histologischen Daten wiesen auch die APRI-Werte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines Diabetes auf. Bei dieser Analyse waren die APRI-Werte signifikant assoziiert auch mit der Entwicklung eines Diabetes (Tabelle 16).

Tabelle 16. χ^2 -Analysen zwischen Glukosestoffwechselstörungen und Leberschädigung (APRI)

Analyse	Ergebnis
Risikobereich für Diabetes vs. APRI-Median	$\chi^2=1,6$, $p=0,204$
HbA1c-Median vs. APRI-Median	$\chi^2=1,6$, $p=0,204$
Entwicklung eines Diabetes vs. APRI-Median	$\chi^2=10$, $p=0,007$
Diabetes vs. APRI-Median	$\chi^2=9,8$, $p=0,002$

In der Tabelle 17 dargestellt sind die Daten zur Assoziation von APRI-Werten und der Entwicklung eines Diabetes. Es zeigte sich ein Anstieg der Häufigkeit einer signifikanten Leberschädigung (APRI \geq Median) bis auf 67,7 % in der Gruppe der Diabetiker, während die entsprechende Häufigkeit für die Gruppe ohne Diabetes und im Risikobereich für Diabetes bei 46,4 % bzw. 43,7 % lag. In der Grafik 4 wird der Zusammenhang zwischen Diabetes und APRI dargestellt.

Grafik 4. APRI-Häufigkeit (%) bei Entwicklung eines Diabetes

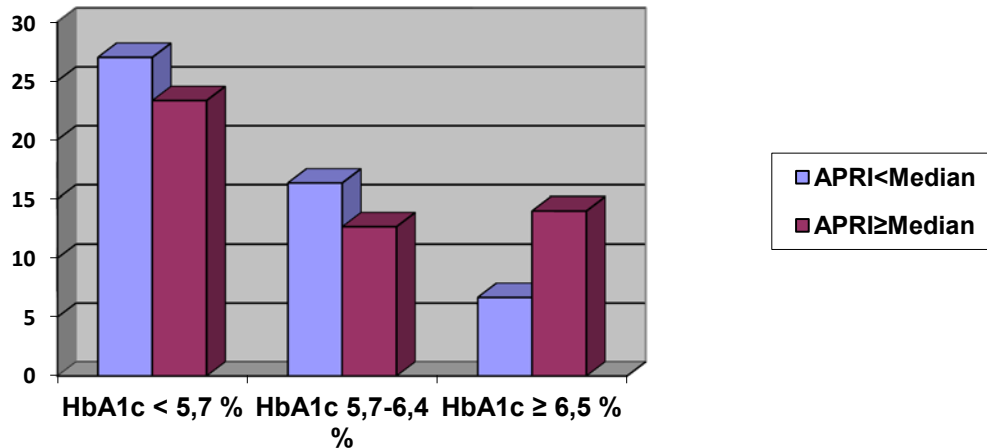


Tabelle 17. Entwicklung eines Diabetes vs. Leberschädigung (APRI-Median)

			APRI		Gesamt
			< Median	\geq Median	
HbA1c	< 5,7 %	N	81	70	151
		% zwischen HbA1c	53,6 %	46,4 %	100 %
		% zwischen APRI	54,0 %	46,7 %	50,3 %
5,7-6,4 %	N	49	38	87	
		% zwischen HbA1c	56,3 %	43,7 %	100 %
		% zwischen APRI	32,7 %	25,3 %	29 %
\geq 6,5 %	N	20	42	62	
		% zwischen HbA1c	32,3 %	67,7 %	100 %
		% zwischen APRI	13,3 %	28 %	20,7 %
Gesamt	N	150	150	300	

Zudem bestand eine signifikante Beziehung zwischen den APRI-Werten und der Häufigkeit des behandelten Diabetes. Bei den Patienten mit APRI-Werten unter des Median waren 136 Personen (90,7 %) ohne behandelten Diabetes und 14 (9,3 %) mit behandeltem Diabetes, während bei den Patienten mit einem APRI oberhalb des Median 114 Patienten (76 %) keinen behandelten Diabetes und 36 (24 %) einen behandeltem Diabetes hatten ($\chi^2=7,4$, $p=0,007$).

Statistisch bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den APRI-Werten und der Häufigkeit der Diabeteskomplikationen ($\chi^2=5,5$, $p=0,14$). Es zeigte sich allenfalls eine Tendenz zur Häufung von Polyneuropathie und Nephropathie in der Gruppe der Patienten mit APRI-Werten oberhalb des Median.

4.2.6 BMI und Diabetes

Das Körpergewicht war signifikant mit der Häufigkeit des Risikobereichs für Diabetes und mit einer Entwicklung eines Diabetes assoziiert, die Assoziation von BMI und Diabetes war grenzwertig signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18. χ^2 -Analysen zwischen Diabetes und Körpergewicht (BMI)

Analyse	Ergebnis
Risikobereich für Diabetes vs. BMI-Median	$\chi^2=19,3$, $p<0,001$
HbA1c-Median vs. BMI-Median	$\chi^2=19,3$, $p<0,001$
Entwicklung eines Diabetes vs. BMI-Median	$\chi^2=19,4$, $p<0,001$
Diabetes vs. BMI-Median	$\chi^2=3,8$, $p=0,053$

4.2.7 Alter und Diabetes

Es bestand eine signifikante Relation zwischen Diabetes und Alter (Tabelle 19). Die Mehrheit der Nicht-Diabetiker (64,2 %) hatte ein Alter unter dem Median. In der Gruppe der Diabetiker hatten 77,4 % der Patienten ein Alter über dem Median ($\chi^2=32,3$, $p<0,001$). Das Alter zeigte zudem einen signifikanten Zusammenhang mit der Häufigkeit eines Risikobereichs für Diabetes. Alle χ^2 -Tests zwischen Alter und HbA1c-Werten sind in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19. χ^2 -Analysen zwischen HbA1c-Werte und Alter

Analyse	Ergebnis
Risikobereich für Diabetes vs. Alter- Median	$\chi^2=25,8$, $p<0,001$
HbA1c-Median vs. Alter-Median	$\chi^2=25,8$, $p<0,001$
Entwicklung eines Diabetes vs. Alter-Median	$\chi^2=32,3$, $p<0,001$
Diabetes vs. Alter-Median	$\chi^2=22,9$, $p<0,001$

Analog zum signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und Alter wurde eine signifikante Assoziation zwischen Alter und behandeltem Diabetes mellitus dokumentiert ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$). Bei 149 Patienten mit einem Alter unter dem Median zeigten 138 (92,6 %) keinen behandelten Diabetes und 11 (7,4 %) einen behandelten Diabetes. Andererseits hatten von den 151 Patienten mit einem Alter über dem Median 111 Personen (74,2 %) keinen behandelten Diabetes und 39 (25,8 %) einen behandelten Diabetes.

Das Patientenalter war auch signifikant mit der Häufigkeit der Diabeteskomplikationen assoziiert ($\chi^2=18,2$, $p<0,001$). In der Gruppe der jüngeren Patienten (Alter < Median) hatten nur 2 Patienten (1,3 %) eine Polyneuropathie, keiner eine Nephropathie und 4 Patienten (2,7 %) arteriosklerotische Komplikationen. In der Gruppe der älteren Patienten (Alter \geq Median) registrierten wir 6 Patienten (4 %) mit Polyneuropathie, 9 (6 %) mit Nephropathie und 14 Patienten (9,3 %) mit arteriosklerotischen Komplikationen.

4.2.8 Alter und Leberfibrose (APRI, Histologie)

Zwischen dem Alter der Patienten und der Schwere der Leberschädigung (APRI-Score) bestand eine Assoziation an der Grenze der statistischen Signifikanz. In der Gruppe mit geringer Leberschädigung (APRI < Median) waren mehr Patienten mit einem Alter unterhalb des Median ($n=83$; 55,3%), während die Patienten mit stärkerer Leberschädigung gehäuft ältere Patienten waren ($n=84$; 56 %) ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$).

Das Alter war nicht signifikant mit dem Fibrose-Score in der Histologie assoziiert ($\chi^2=2,5$, $p=0,117$); bei dieser Analyse waren allerdings die Fallzahlen niedriger als bei der Analyse der APRI-Werte, da ja nur etwa die Hälfte der Patienten eine Leberbiopsie erhalten hatten. Auch bei der Histologie zeigte sich eine Tendenz zu einer stärkeren Fibrose bei älteren Patienten: so hatten 68,3% der Patienten mit einem Fibrosescore \geq F2 ein Alter über dem Median.

4.2.9 Alkohol

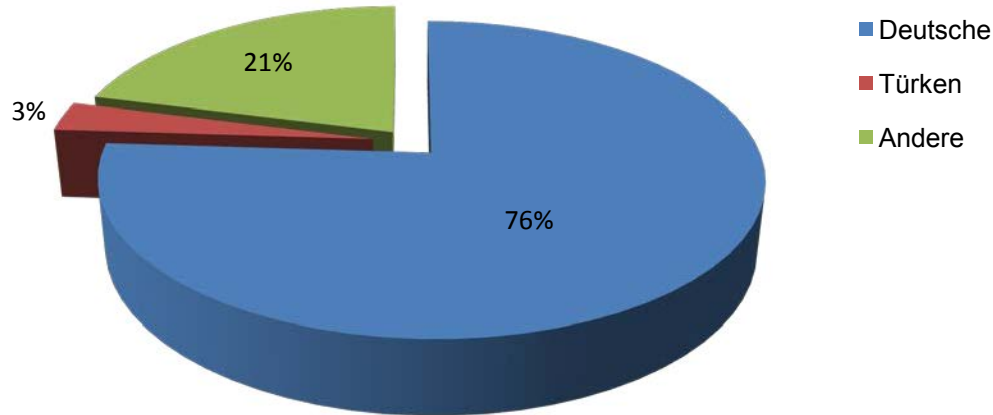
Eine signifikante Beziehung bestand zwischen dem ansteigenden Alkoholkonsum (< 10 g/d vs. 10-40 g/d vs. \geq 40 g/d) und dem Geschlecht. In der Gruppe mit geringem Alkoholkonsum (< 10 g/d) war die Häufigkeit der zwei Geschlechtern ähnlich (48,9 % Männer und 51,1 % Frauen). In der Gruppe mit einem Alkoholkonsum von 10 bis 40 g/d fanden sich 67 % Männer und 33 % Frauen und in der Gruppe mit dem höchsten Alkoholkonsum von \geq 40 g/d stieg die Häufigkeit des männlichen Geschlechtes auf 87,5 % an, während der Anteil der Frauen hier nur 12,5 % betrug ($\chi^2=14,9$, $p=0,001$). Das Ergebnis blieb signifikant, wenn die Variable Alkoholkonsum nur in zwei Subgruppen eines nicht signifikanten (< 10 g/d) und eines signifikanten Alkoholkonsums (\geq 10 g/d) eingeteilt wurde ($\chi^2=12,6$, $p<0,001$).

Auch die Herkunft der Patienten war signifikant mit dem Alkoholkonsum assoziiert (Tabelle 20). In der Gruppe des Konsums von über 40 g/d waren 93,8 % deutsche Patienten, keine türkischen Patienten und 6,2 % Patienten anderer Herkunft ($\chi^2=17$, $p=0,002$). Diese Assoziation bestand auch, wenn die Variable Alkoholkonsum nur in zwei Gruppen eines nicht signifikanten und signifikanten Alkoholkonsums eingeteilt wurde (< 10 g/d vs. \geq 10 g/d) ($\chi^2=14,4$, $p<0,001$) (Grafik 5).

Tabelle 20. **Ansteigender Alkoholkonsum vs. Herkunft**

			Herkunft			Gesamt
			Deutschland	Türkei	Andere	
Alkohol	< 10 g/d	N	108	25	57	190
		% zwischen Alkohol	56,8 %	13,2 %	30 %	100 %
		% zwischen Herkunft	56,2 %	89,3 %	71,2 %	63,3 %
	10-40 g/d	N	69	3	22	94
		% zwischen Alkohol	73,4 %	3,2 %	23,4 %	100 %
		% zwischen Herkunft	35,9 %	10,7 %	27,5 %	31,3 %
	\geq 40 g/d	N	15	0	1	16
		% zwischen Alkohol	93,8 %		6,2 %	100 %
		% zwischen Herkunft	7,8 %		1,2 %	5,3 %
Gesamt	N		192	28	80	300
		% zwischen Alkohol	64 %	9,3 %	26,7 %	100 %

Grafik 5. Verteilung der Patientenherkunft beim Alkoholkonsum über 10 g/d



38,9 % der Patienten mit geringem Alkoholkonsum (< 10 g/d) hatten eine signifikante Fibrose (\geq F2) und 38 % der Patienten mit einem Alkoholkonsum von 10 - 40 g/d. Die Fibrose (\geq F2) stieg hingegen auf 60 % in der Gruppe mit hohem Alkoholkonsum (\geq 40 g/d). Statistisch war diese Assoziation aber nicht signifikant ($\chi^2=1,8$, $p=0,407$). Das Ergebnis blieb nicht signifikant, wenn der Alkoholkonsum in lediglich zwei Gruppen mit signifikantem (\geq 10g/d) und nicht signifikantem Alkoholkonsum (< 10 g/d) eingeteilt wurde ($\chi^2=0,1$, $p=0,734$).

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen Alkoholkonsum und Schwere der Leberschädigung registriert werden, wenn der APRI-Score als nicht invasiver Index der Leberfibrose verwendet wurde (APRI < Median vs. APRI \geq Median) ($\chi^2=2,1$, $p=0,355$).

Der Alkoholkonsum zeigte auch keine Assoziation mit dem BMI der Patienten. In der Gruppe mit geringem Alkoholkonsum (< 10 g/d) lag der BMI bei 51,6 % der Patienten unter dem Median. In der Gruppe mit mittlerem Alkoholkonsum (10-40 g/d) lag der BMI bei 44,7 % der Patienten unter dem Median, während der BMI in der Gruppe mit hohem Alkoholkonsum (\geq 40 g/d) bei 56,2 % der Patienten unter dem Median lag ($\chi^2=1,5$, $p=0,475$) (siehe auch Tabelle 21).

Tabelle 21. **Ansteigender Alkoholkonsum vs. Körpergewicht (BMI)**

			BMI		Gesamt
			< Median	≥ Median	
Alkohol	< 10 g/d	N	98	92	190
		% zwischen Alkohol	51,6 %	48,4 %	100 %
		% zwischen BMI	65,8 %	60,9 %	63,3 %
	10-40 g/d	N	42	52	94
		% zwischen Alkohol	44,7 %	55,3 %	100 %
		% zwischen BMI	28,2 %	34,4 %	31,3 %
	≥ 40 g/d	N	9	7	16
		% zwischen Alkohol	56,2 %	43,8 %	100 %
		% zwischen BMI	6 %	4,6 %	5,3 %
Gesamt	N	149	151	300	
	% zwischen Alkohol	49,7 %	50,3 %	100 %	

Der Alkoholkonsum war auch nicht mit dem Alter der Patienten assoziiert ($\chi^2=2,4$, $p=0,3$). Es fand sich allerdings bei den Patienten mit signifikantem Alkoholkonsum (≥ 40 g/d) eine leicht vermehrte Häufigkeit der älteren Patienten (68,8 % mit einem Alter \geq Median).

4.2.10 Geschlecht und Leberfibrose (APRI, Histologie)

Lediglich bei der Hälfte unserer Patienten (150 von 300 Patienten) wurde mindestens einmal im Verlauf ihrer Erkrankung eine Leberbiopsie durchgeführt. Bei den 86 biopsierten Männern zeigten 50 (58,1 %) keine signifikante Fibrose (Metavir-Score $< F2$), während 36 (41,9 %) eine signifikante Fibrose hatten ($\geq F2$). Andererseits hatten von den 64 biopsierten Frauen 40 (62,5 %) keine signifikante Fibrose, während 24 (37,5 %) eine signifikante Fibrose hatten. Das Geschlecht war nicht signifikant mit der Schwere der Leberfibrose assoziiert ($\chi^2=0,3$, $p=0,59$).

Trotz der nicht signifikanten Relation zwischen dem Geschlecht und der Leberfibrose in der Histologie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Grad der Leberschädigung bei den APRI-Werten gesehen. Bei den insgesamt 170 Männern hatten 104 (61,2 %) einen APRI-Score über dem Median, der entsprechende Prozentsatz für die Frauen lag bei nur bei 35,4 % ($\chi^2=19,6$, $p<0,001$).

4.2.11 Herkunft

Die Analyse zwischen Herkunft und Leberfibrose zeigte keine signifikante Assoziation. Von den 150 biopsierten Patienten stammten 105 Patienten aus Deutschland und 10 aus der Türkei; die 35 übrigen Patienten waren anderer Herkunft. Bei 36,2 % der deutschen Patienten bestand histologisch eine signifikante Leberfibrose (Metavirscore \geq F2), während die entsprechenden Prozentsätze für die türkischen Patienten und die anderer Herkunft jeweils bei 40 % und 51,4 % lagen ($\chi^2=2,5$, $p=0,281$).

Analog zu dem fehlendem Zusammenhang zwischen Herkunft und signifikanter Leberfibrose in der Histologie konnten wir auch keine Assoziation zwischen Herkunft und Leberschädigung nach dem APRI-Score feststellen. Von den deutschen Patienten hatten 53,6 % einen APRI-Score über dem Median, während dies bei den türkischen Patienten in 39,3 % und bei denen anderer Herkunft in 45 % der Fall war ($\chi^2=3,1$, $p=0,212$).

Die Herkunft war auch nicht mit den Diabeteskomplikationen assoziiert ($\chi^2=10,5$, $p=0,107$) (Tabelle 22).

Die Herkunft spielte keine signifikante Rolle für den BMI der Patienten. Von den deutschen Patienten lagen 49 % unter dem BMI-Median, bei den türkischen Patienten 50 % und bei denen anderer Herkunft 51,2 % ($\chi^2=0,1$, $p=0,942$).

Eine signifikante Beziehung registrierten wir aber zwischen Herkunft und Alter der Patienten. Von den deutschen Patienten hatten 60 % ein Alter über dem Median, während dies nur bei 25 % der türkischen Patienten und bei 35 % der mit anderer Herkunft der Fall war ($\chi^2=22,5$, $p<0,001$).

Tabelle 22. Herkunft vs. Diabeteskomplikationen

		DM- Komplikationen				Gesamt
		keine	PNP	Nephropathie	Arter. Komplik.	
Deutschland	N	164	7	5	16	192
	% zwischen Herkunft	85,4 %	3,6 %	2,6 %	8,3 %	100 %
	% zwischen DM-Komplikationen	61,9 %	87,5 %	55,6 %	88,9 %	64 %
Türkei	N	26	1	0	1	28
	% zwischen Herkunft	92,9 %	3,6 %		3,6 %	100 %
	% zwischen DM-Komplikationen	9,8 %	12,5 %		5,6 %	9,3 %
Andere	N	75	0	4	1	80
	% zwischen Herkunft	93,8 %		5 %	1,2 %	100 %
	% zwischen DM-Komplikationen	28,3 %		44,4 %	5,6 %	26,7 %
Gesamt	N	265	8	9	18	300
	% zwischen Herkunft	88,3 %	2,7 %	3 %	6 %	100 %

4.2.12 BMI

Im Weiteren wurde die Assoziation zwischen Übergewicht und Leberfibrose untersucht. Von den insgesamt 150 biopsierten Patienten zeigten 90 Patienten histologisch keine signifikante Fibrose (Metavirscore < F2) und 60 Patienten eine Fibrose \geq F2. Bei den Patienten ohne signifikante Fibrose hatten 54 Patienten (60 %) einen BMI unter dem Median, während 27 Patienten mit signifikanter Fibrose (45 %) einen BMI unter dem Median hatten. Obwohl eine vermehrte Häufigkeit der übergewichtigen Patienten in der Gruppe der signifikanten Leberfibrose dokumentiert wurde, war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($\chi^2=3,6$, $p=0,071$). Da nur die Hälfte der Patienten leberbiopsiert worden waren, wurde die Assoziation zwischen Übergewicht und Leberschädigung auch mithilfe des APRI-Scores untersucht. Bei den 149 schlankeren Patienten (BMI < Median) hatten 84 Patienten (56,4 %) einen APRI-Wert unterhalb des APRI-Medians. Von den 151 übergewichtigen Patienten (BMI \geq Median) hatten hingegen 56,3 % einen APRI-Wert über dem Median ($\chi^2=4,8$, $p=0,028$).

Zwischen BMI und Alter ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei den 149 Patienten unserer Stichprobe mit einem BMI unter dem Median registrierten wir 80 Patienten (53,7 %)

mit einem Alter über dem Median. Von den 151 Patienten mit einem BMI über dem Median hatten 82 Patienten (54,3 %) ein Alter über dem Median ($\chi^2=1,9$, $p=0,166$).

Erwartungsgemäß zeigte sich eine vermehrte Häufigkeit aller Diabeteskomplikationen in der Gruppe der Patienten mit einem HbA1c oberhalb des Median von 5,7 % ($\chi^2=24,7$, $p<0,001$). Dies betraf auch die Patienten mit Diabetes und mit Risikobereich für Diabetes. Die jeweiligen Daten zwischen HbA1c und Diabeteskomplikationen werden in der Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23. HbA1c-Median vs. Diabeteskomplikationen

		Diabeteskomplikationen				Gesamt
		keine	PNP	Nephropathie	Arter. Komplik.	
HbA1c < Median	N	147	1	0	3	151
	% zwischen HbA1c	97,4 %	0,7 %		2 %	100 %
	% zwischen DM-Komplikationen	55,5 %	12,5 %		16,7 %	50,3 %
≥ Median	N	118	7	9	15	149
	% zwischen HbA1c	79,2 %	4,7 %	6 %	10,1 %	100 %
	% zwischen DM-Komplikationen	44,5 %	87,5 %	100 %	83,3 %	49,7 %
Gesamt	N	265	8	9	18	300
	% zwischen HbA1c	88,3 %	2,7 %	3 %	6 %	100 %

Eine signifikante Beziehung zwischen Alter und Geschlecht unserer Patienten wurde nicht festgestellt. Bei den jüngeren Patienten mit einem Alter unter dem Median waren 90 Männer (60,4 %) und 59 Frauen (39,6 %), während in der Gruppe der älteren Patienten (Alter \geq Median) 80 Männer (53 %) und 71 Frauen (47 %) waren ($\chi^2=1,7$, $p=0,195$).

4.2.13 HCV-Genotyp

Die Häufigkeit der verschiedenen Genotypen war wie folgt: 54 % Genotyp 1b, 21 % Genotyp 1a, 3 % Genotyp 2, 20 % Genotyp 3 und 2 % Genotyp 4. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den HCV-Genotypen und den HbA1c-Werten (Tabelle 24).

Tabelle 24. HCV-Genotyp vs. Entwicklung eines Diabetes

			HbA1c			Gesamt
			< 5,7 %	5,7-6,4 %	≥ 6,5 %	
HCV-Genotyp	1a	N	13	4	4	21
		% zwischen Genotyp	61,9 %	19 %	19 %	100 %
		% zwischen HbA1c	23,6 %	16,7 %	19 %	21 %
	1b	N	28	15	11	54
		% zwischen Genotyp	51,9 %	27,8 %	20,4 %	100 %
		% zwischen HbA1c	50,9 %	62,5 %	52,4 %	54 %
	2	N	2	1	0	3
		% zwischen Genotyp	66,7 %	33,3 %		100 %
		% zwischen HbA1c	3,6 %	4,2 %		3 %
3	N	12	3	5	20	
	% zwischen Genotyp	60 %	15 %	25 %	100 %	
	% zwischen HbA1c	21,8 %	12,5 %	23,8 %	20 %	
4	N	0	1	1	2	
	% zwischen Genotyp		50 %	50 %	100 %	
	% zwischen HbA1c		4,2 %	4,8 %	2 %	
Gesamt	N	55	24	21	100	
	% zwischen Genotyp	55 %	24 %	21 %	100 %	

Die statistische Analyse zum Zusammenhang zwischen HCV-Genotyp und Entwicklung eines Diabetes (Genotyp vs. HbA1c 5,7-6,4 %) ergab kein signifikantes Ergebnis ($\chi^2=5,1$, $p=0,751$). Es bestand auch keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Risikobereich für Diabetes (Genotyp vs. HbA1c $\geq 5,7$ %; $\chi^2=3,4$, $p=0,488$) und zwischen Genotyp und manifestem Diabetes (Genotyp vs. HbA1c $\geq 6,5$ %; $\chi^2=2,1$, $p=0,724$).

Ein Zusammenhang des HCV-Genotypen mit der Schwere der Leberschädigung wurde mithilfe der APRI-Werte untersucht. Es bestand keine signifikante Assoziation ($\chi^2=0,4$, $p=0,981$) (Tabelle 25).

Tabelle 25. HCV-Genotyp vs. Leberschädigung (APRI-Median)

			APRI		Gesamt
			< Median	≥ Median	
HCV-Genotyp	1a	N	6	15	21
		% zwischen Genotyp	28,6 %	71,4 %	100 %
		% zwischen APRI	20 %	21,4 %	21 %
	1b	N	16	38	54
		% zwischen Genotyp	29,6 %	70,4 %	100 %
		% zwischen APRI	53,3 %	54,3 %	54 %
	2	N	1	2	3
		% zwischen Genotyp	33,3 %	66,7 %	100 %
		% zwischen APRI	3,3 %	2,9 %	3 %
	3	N	6	14	20
		% zwischen Genotyp	30 %	70 %	100 %
		% zwischen APRI	20 %	20 %	20 %
4	N	1	1	2	
	% zwischen Genotyp	50 %	50 %	100 %	
	% zwischen APRI	3,3 %	1,4 %	2 %	
Gesamt	N	30	70	100	

Auch zwischen dem HCV-Genotyp und dem histologischem Fibrosegrad bestand keine Assoziation ($\chi^2=5,2$, $p=0,272$) (Tabelle 26).

Tabelle 26. HCV-Genotyp vs. Fibrose (histologisch gesichert)

			Leberfibrose		Gesamt
			< 2	≥ 2	
HCV-Genotyp	1a	N	10	4	14
		% zwischen Genotyp	71,4 %	28,6 %	100 %
		% zwischen Fibrose	27 %	11,8 %	19,7 %
1b	N	21	24	45	
		% zwischen Genotyp	46,7 %	53,3 %	100 %
		% zwischen Fibrose	56,8 %	70,6 %	63,4 %
2	N	2	0	2	
		% zwischen Genotyp	100 %		100 %
		% zwischen Fibrose	5,4 %		2,8 %
3	N	3	5	8	
		% zwischen Genotyp	37,5 %	62,5 %	100 %
		% zwischen Fibrose	8,1 %	14,7 %	11,3 %
4	N	1	1	2	
		% zwischen Genotyp	50 %	50 %	100 %
		% zwischen Fibrose	2,7 %	2,9 %	2,8 %
Gesamt	N	37	34	71	
		% zwischen Genotyp	52,1 %	47,9 %	100 %

Zwischen dem HCV-Genotyp und dem ansteigenden Alkoholkonsum bestand keine Assoziation ($\chi^2=6,2$, $p=0,627$) (Tabelle 27).

Tabelle 27. **HCV-Genotyp vs. ansteigenden Alkoholkonsum**

			Alkoholkonsum			Gesamt
			< 10 g/d	10-40 g/d	≥ 40 g/d	
HCV-Genotyp	1a	N	13	6	2	21
		% zwischen Genotyp	61,9 %	28,6 %	9,5 %	100 %
		% zwischen Alkohol	21 %	20 %	25 %	21 %
	1b	N	36	16	2	54
		% zwischen Genotyp	66,7 %	29,6 %	3,7 %	100 %
		% zwischen Alkohol	58,1 %	53,3 %	25 %	54 %
	2	N	1	1	1	3
		% zwischen Genotyp	33,3 %	33,3 %	33,3 %	100 %
		% zwischen Alkohol	1,6 %	3,3 %	12,5 %	3 %
	3	N	11	6	3	20
		% zwischen Genotyp	55 %	30 %	15 %	100 %
		% zwischen Alkohol	17,7 %	20 %	37,5 %	20 %
	4	N	1	1	0	2
		% zwischen Genotyp	50 %	50 %		100 %
		% zwischen Alkohol	1,6 %	3,3 %		2 %
Gesamt		N	62	30	8	100
		% zwischen Genotyp	62 %	30 %	8 %	100 %

Bei den Genotypen 1a, 2 und 3 waren Männer überrepräsentiert. Die Häufigkeit des männlichen Geschlechtes lag beim Genotyp 1a und 2 bei 66,7 % und beim Genotyp 3 bei 90 %, während die Verteilung der Geschlechter beim Genotyp 1b ungefähr gleich war (51,9 % Männer und 48,2 % Frauen) ($\chi^2=12,5$, $p=0,014$).

Eine signifikante Relation bestand zwischen Genotyp und Herkunft ($\chi^2=19,2$, $p=0,014$). Aus der Gruppe mit Genotyp 1a stammten 20 Patienten (95,2 %) aus Deutschland und 1 Patient (4,8 %) hatte andere Herkunft. Unter den Patienten mit Genotyp 1b waren 34 deutscher Herkunft (63 %), 4 türkischer Herkunft (7,4 %) und 16 Patienten (29,6 %) anderer Herkunft. Alle drei Patienten mit Genotyp 2 kamen aus Deutschland. Von den Patienten mit Genotyp 3 waren 14 Deutsche (70 %) und 6 Patienten (30 %) anderer Herkunft. Unter den zwei Genotyp 4-Patienten kam einer aus Deutschland und einer aus der Türkei.

Der Genotyp zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Gewicht ($\chi^2=2,4$, $p=0,665$). 2/3 der Patienten mit Genotyp 1a hatten einen BMI unterhalb des BMI-Medians, ca. 60 % der Patienten mit Genotyp 1b hatten einen BMI unterhalb des Median und die entsprechenden Prozentsätze für die Genotypen 2 und 3 waren jeweils 100 % und 65 %. Beim Genotyp 4 war die Verteilung der Patienten unterhalb und oberhalb des BMI-Median gleich.

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen HCV-Genotyp und Alter ($\chi^2=11,4$, $p=0,022$) (Tabelle 28). Der Genotyp 1b wies eine vermehrte Häufigkeit (70,4 %) älterer Patienten (Alter \geq Median) auf, während die jüngeren Patienten (Alter $<$ Median) häufiger bei den Genotypen 1a, 2 und 3 zu sehen waren (61 %, 66,7 % bzw. 65 %).

Tabelle 28. **HCV-Genotyp vs. Patientenalter**

			Alter		Gesamt
			< Median	\geq Median	
HCV-Genotyp	1a	N	13	8	21
		% zwischen Genotyp	61,9 %	38,1 %	100 %
		% zwischen Alter	28,9 %	14,5 %	21 %
	1b	N	16	38	54
		% zwischen Genotyp	29,6 %	70,4 %	100 %
		% zwischen Alter	35,6 %	69,1 %	54 %
	2	N	2	1	3
		% zwischen Genotyp	66,7 %	33,3 %	100 %
		% zwischen Alter	4,4 %	1,8 %	3 %
3	N	13	7	20	
	% zwischen Genotyp	65 %	35 %	100 %	
	% zwischen Alter	28,9 %	12,7 %	20 %	
4	N	1	1	2	
	% zwischen Genotyp	50 %	50 %	100 %	
	% zwischen Alter	2,2 %	1,8 %	2 %	
Gesamt	N	45	55	100	

4.3 χ^2 -Tests (mittels Plasmaglukosewerten)

Bisher wurde die Glukosestoffwechselstörung mithilfe der HbA1c-Werte untersucht. Obwohl die HbA1c-Werte als zuverlässiger betrachtet wurden, haben wir in den folgenden Analysen auch die Nüchtern-Plasmaglukosewerte mit verschiedenen metabolischen und epidemiologischen Faktoren korreliert. Die Plasmaglukosewerte (PG) wurden nach den nationalen und internationalen Leitlinien¹²⁷ in drei Gruppen eingeteilt: kein Diabetes bei PG < 100 mg/dl, abnorme Nüchternglukose bei PG zwischen 100 und 125 mg/dl und Diabetes bei PG \geq 126 mg/dl.

4.3.1 Art der Lebererkrankung

Es bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Art der Leberkrankheit und der Entwicklung eines Diabetes (PG < 100 mg/dl vs. PG 100 bis 125 mg/dl vs. PG \geq 126 mg/dl) ($\chi^2=11,7$, p=0,02) (Tabelle 29).

Tabelle 29. **Art der Lebererkrankung und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)**

		Plasmaglukose			Gesamt	
		< 100 mg/dl	100 bis 125 mg/dl	\geq 126 mg/dl		
Krankheit	NAFLD	N	57	17	26	100
		% zwischen Plasmaglukose	28,5 %	43,6 %	42,6 %	33,3 %
	CHB	N	79	7	14	100
		% zwischen Plasmaglukose	39,5 %	17,9 %	23 %	33,3 %
	CHC	N	64	15	21	100
		% zwischen Plasmaglukose	32 %	38,5 %	34,4 %	33,3 %
Gesamt		N	200	39	61	300
		% zwischen Krankheit	66,7 %	13 %	20,3 %	100 %

Aus der Tabelle 29 ergibt sich, dass 43 Patienten in der NAFLD-Gruppe und 36 Patienten mit CHC eine abnorme Nüchtern glukose oder Diabetes hatten, während lediglich 21 Patienten mit CHB eine $PG \geq 100$ mg/dl zeigten. Die Assoziation zwischen der Art der Lebererkrankung und der abnormen Nüchtern glukose war signifikant ($\chi^2=11,4$, $p=0,003$).

Obwohl der Diabetes ($PG \geq 126$ mg/dl) bei den NAFLD- und CHC-Patienten (jeweils 26 % und 21 %) häufiger als bei der CHB (14 %) war, war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($\chi^2=4,5$, $p=0,106$) (Tabelle 29).

4.3.2 Entwicklung eines Diabetes

Von den 200 Nicht-Diabetikern ($PG < 100$ mg/dl) tranken 12 Patienten Alkohol ≥ 40 g/d, während von den 39 mit abnormer Nüchtern glukose lediglich 1 Patient und von den 61 Diabetikern 3 Patienten einen Alkoholkonsum ≥ 40 g/d angaben (Tabelle 30). Obwohl der Prozentsatz des signifikanten Alkoholkonsums in der Gruppe mit Diabetes höher war, war die Assoziation zwischen dem Alkoholkonsum (< 10 g/d vs. $10-40$ g/d vs. ≥ 40 g/d) und dem Diabetes nicht signifikant ($\chi^2=2,7$, $p=0,61$). Dieser Zusammenhang war auch dann nicht signifikant, wenn der Alkoholkonsum lediglich in zwei Gruppen (< 10 g/d vs. ≥ 10 g/d) eingeteilt wurde ($\chi^2=1,1$, $p=0,585$).

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker (200 Patienten) waren 100 Männer (50 %) und 100 Frauen (50 %), von den 39 Patienten mit abnormer Nüchtern glukose waren 28 Männer (71,8 %) und 11 Frauen (28,2 %) und von den 61 Diabetikern waren 42 Männer (68,9 %) und 19 Frauen (31,1 %). Männer waren gehäuft in der Gruppe mit einer abnormen Nüchtern glukose und in der Gruppe mit einem Diabetes ($\chi^2=10,9$, $p=0,004$).

Zwischen Herkunft und Entwicklung eines Diabetes wurde keine signifikante Korrelation festgestellt ($\chi^2=3,4$, $p=0,493$) (Tabelle 31).

Tabelle 30. **Alkoholkonsum und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)**

			Alkoholkonsum			Gesamt
			< 10 g/d	10-40 g/d	≥ 40 g/d	
Plasma- glukose	<100 mg/dl	N	130	58	12	200
		% zwischen Plasmaglukose	65 %	29 %	6 %	100 %
		% zwischen Alkoholkonsum	68,4 %	61,7 %	75 %	66,7 %
	100-125 mg/dl	N	22	16	1	39
		% zwischen Plasmaglukose	56,4 %	41 %	2,6 %	100 %
		% zwischen Alkoholkonsum	11,6 %	17 %	6,2 %	13 %
	≥126 mg/dl	N	38	20	3	61
		% zwischen Plasmaglukose	62,3 %	32,8 %	4,9 %	100 %
		% zwischen Alkoholkonsum	20 %	21,3 %	18,8 %	20,3 %
Gesamt	N	190	94	16	300	
	% zwischen Plasmaglukose	63,3 %	31,3 %	5,3 %	100 %	

Tabelle 31. **Herkunft und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)**

			Herkunft			Gesamt
			Deutschland	Türkei	Andere	
Plasma-glukose	< 100 mg/dl	N	122	22	56	200
		% zwischen Plasmaglukose	61 %	11 %	28 %	100 %
		% zwischen Herkunft	63,5 %	78,6 %	70 %	66,7 %
	100 bis 125 mg/dl	N	26	3	10	39
		% zwischen Plasmaglukose	66,7 %	7,7 %	25,6 %	100 %
		% zwischen Herkunft	13,5 %	10,7 %	12,5 %	13 %
	≥ 126 mg/dl	N	44	3	14	61
		% zwischen Plasmaglukose	72,1 %	4,9 %	23 %	100 %
		% zwischen Herkunft	22,9 %	10,7 %	17,5 %	20,3 %
Gesamt		N	192	28	80	300
		% zwischen Plasmaglukose	64 %	9,3 %	26,7 %	100 %

Die Leberfibrose (Metavir \geq F2) war signifikant mit der Entwicklung eines Diabetes assoziiert. Bei den insgesamt 150 leberbiopsierten Patienten lag eine signifikante Leberfibrose bei 31,2 % der Nicht-Diabetiker vor, während die entsprechenden Prozentsätze für die Patienten mit abnormer Nüchternglukose 52,6 % bzw. mit Diabetes 55,3 % betragen ($\chi^2=8$, $p=0,019$).

Signifikant war auch der BMI mit der Entwicklung eines Diabetes korreliert. Von den 200 Nicht-Diabetikern (PG < 100 mg/dl) waren 88 Patienten (44 %) übergewichtig, während von den 39 Patienten mit einer abnormen Nüchternglukose (PG 100 bis 125 mg/dl) 26 (66,7 %) ein Übergewicht hatten. In der Gruppe mit Diabetes (61 Patienten mit PG \geq 126 mg/dl) lagen 37 Patienten (60,7 %) mit dem BMI oberhalb des Median ($\chi^2=10$, $p=0,007$).

Analog zur histologisch gesicherten Leberfibrose fand sich eine signifikante Assoziation zwischen den APRI-Werten und der Entwicklung eines Diabetes. Eine signifikante Leberschädigung (APRI \geq Median) wurde gehäuft in der Gruppe mit Diabetes (70,5 %) festgestellt, wobei die entsprechenden Prozentsätze für die Patienten ohne

Glukosestoffwechselstörung und mit abnormer Nüchtern glukose 41,5 % bzw. 61,5 % betragen ($\chi^2=18,1$, $p<0,001$).

Ein höheres Alter (Alter \geq Median) war mit der Entwicklung eines Diabetes assoziiert ($\chi^2=23,5$, $p<0,001$). Von den Nicht-Diabetikern waren 81 ältere Patienten (40,5 %), während sich in der Gruppe mit einer abnormen Nüchtern glukose 26 ältere Personen (66,7 %) befanden und in der Gruppe mit Diabetes 44 ältere Patienten (72,1 %).

Es bestand keine signifikante Assoziation zwischen den HCV-Genotypen und der Entwicklung eines Diabetes ($\chi^2=7,2$, $p=0,518$). Die Daten der Analysen zwischen Genotyp und Plasmaglukosegruppen werden in der Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32. **HCV-Genotyp und Entwicklung eines Diabetes**

			Plasmaglukose (PG)			Gesamt
			< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	\geq 126 mg/dl	
HCV-Genotyp	1a	N	16	2	3	21
		% zwischen Genotyp	76,2 %	9,5 %	14,3 %	100 %
		% zwischen PG	25 %	13,3 %	14,3 %	21 %
1b	N	33	9	12	54	
		% zwischen Genotyp	61,1 %	16,7 %	22,2 %	100 %
		% zwischen PG	51,6 %	60 %	57,1 %	54 %
2	N	3	0	0	3	
		% zwischen Genotyp	100 %			100 %
		% zwischen PG	4,7 %			3 %
3	N	12	3	5	20	
		% zwischen Genotyp	60 %	15 %	25 %	100 %
		% zwischen PG	18,8 %	20 %	23,8 %	20 %
4	N	0	1	1	2	
		% zwischen Genotyp		50 %	50 %	100 %
		% zwischen PG		6,7 %	4,8 %	2 %
Gesamt	N	64	15	21	100	
		% zwischen Genotyp	64 %	15 %	21 %	100 %

4.3.3 Abnorme Nüchtern glukose (PG \geq 100 mg/dl)

Unter den Nicht-Diabetikern tranken 65 % sehr wenig Alkohol (< 10 g/d), 29 % tranken 10-40 g/d und 6 % ≥ 40 g/d. In der Gruppe mit einer abnormen Nüchtern glukose oder Diabetes (PG ≥ 100 mg/dl) lagen die entsprechenden Prozentsätze bei 60 %, 36 % und 4 % (Tabelle 30). Eine signifikante Assoziation zwischen abnormen Nüchtern glukose und Alkoholkonsum konnte nicht dokumentiert werden ($\chi^2=1,8$, $p=0,405$). Das Ergebnis blieb nicht signifikant, wenn der Alkoholkonsum lediglich in zwei Gruppen eingeteilt wurde (< 10 g/d vs. ≥ 10 g/d) ($\chi^2=0,7$, $p=0,397$).

Das Geschlecht war signifikant mit der abnormen Nüchtern glukose assoziiert. Von den insgesamt 200 Nicht-Diabetikern (PG < 100 mg/dl) waren je 50 % Männer und 50 % Frauen. Bei den übrigen 100 Patienten der Studie mit abnormen Nüchtern glukose oder Diabetes (PG ≥ 100 mg/dl) waren Männer signifikant häufiger zu finden als Frauen (70 % zu 30 %) ($\chi^2=10,9$, $p=0,001$).

Die Herkunft war nicht signifikant mit der abnormen Nüchtern glukose assoziiert ($\chi^2=3$, $p=0,22$). Die Daten dieser Analyse sind in der Tabelle 31 gezeigt.

Von den leberbiopsierten Patienten zeigten 93 keine Glukosestoffwechselstörung (PG < 100 mg/dl) und 57 eine abnorme Nüchtern glukose oder einen Diabetes. Von den 93 Nicht-Diabetikern hatten 29 Patienten (31,2 %) eine signifikante Leberfibrose (Metavir \geq F2) und von den 57 Patienten mit abnormer Nüchtern glukose oder Diabetes hatten 31 (54,4 %) eine signifikante Fibrose. Die schwere Fibrose war häufiger in der Gruppe mit einer abnormen Nüchtern glukose bzw. mit einem Diabetes ($\chi^2=7,9$, $p=0,005$).

Es bestand zudem eine signifikante Assoziation zwischen der abnormen Nüchtern glukose und dem Grad der Leberfibrose, die mithilfe des APRI-Scores bestimmt wurde. Unter den Nicht-Diabetikern hatten 41,5 % eine signifikante Lebeschädigung (APRI \geq Median), während dieser Prozentsatz in der Gruppe mit abnormer Nüchtern glukose und Diabetes 67 % betrug ($\chi^2=17,3$, $p<0,001$).

Die abnorme Nüchtern glukose war mit einem hohen BMI verbunden. Von den insgesamt 200 Nicht-Diabetikern (PG < 100 mg/dl) hatten 56 % einen BMI unterhalb des Median. In den Gruppen mit abnormer Nüchtern glukose bzw. mit Diabetes hatten hingegen 63 % einen BMI oberhalb des Median ($\chi^2=9,6$, $p=0,002$).

Ein höheres Patientenalter war in der Gruppe mit einer abnormen Nüchtern glukose (PG ≥ 100 mg/dl) festzustellen. Von den Nicht-Diabetikern hatten nur 40,5 % ein Alter oberhalb des Median, während in der Gruppe mit abnormer Nüchtern glukose und Diabetes 70 % der Patienten ein Alter oberhalb des Median hatten ($\chi^2=23,2$, $p<0,001$).

4.3.4 Diabetes (PG \geq 126 mg/dl)

Ein ansteigender Alkoholkonsum (< 10 g/d vs. 10-40 g/d vs. \geq 40 g/d) zeigte keine Korrelation mit dem Diabetes. Von den 239 Patienten ohne Diabetes bzw. mit abnormer Nüchtern glukose hatten 74 Patienten (31 %) einen Alkoholkonsum von 10 bis 40 g/d und nur 13 (5,4 %) einen Konsum \geq 40 g/d. In der Gruppe mit Diabetes dokumentierten wir 20 Personen (32,8 %) mit mittlerem Alkoholkonsum (10-40 g/d) und 3 (4,9 %) mit höherem Alkoholkonsum (\geq 40 g/d) ($\chi^2=0,1$, $p=0,956$) (Tabelle 30). Das Ergebnis blieb nicht signifikant, wenn der Alkoholkonsum in zwei Gruppen eingeteilt wurde: < 10 g/d und \geq 10 g/d ($\chi^2=0,04$, $p=0,85$).

Das Geschlecht war signifikant mit dem Diabetes assoziiert. Unter den 239 Nicht-Diabetikern (PG \leq 125 mg/dl) waren 53,6 % Männer und 46,4 % Frauen, während unter den 61 Diabetikern (PG \geq 126 mg/dl) das Verhältnis der Männer zu Frauen 68,9 % zu 31,1 % betrug ($\chi^2=4,6$, $p=0,031$).

Die Herkunft der Patienten war nicht signifikant mit dem Diabetes assoziiert ($\chi^2=2,8$, $p=0,248$) (Tabelle 31).

Diabetes und signifikante Leberfibrose (Metavir F \geq 2 in der Leberbiopsie) waren signifikant miteinander assoziiert. Nicht alle Patienten unserer Studie wurden leberbiopsiert. Von denen, die leberbiopsiert worden waren, waren 112 Nicht-Diabetiker (PG \leq 125 mg/dl); unter diesen lag bei 34,8 % eine signifikante Fibrose vor, während eine solche Fibrose bei 55,3 % der Diabetiker (PG \geq 126 mg/dl) vorlag ($\chi^2=4,9$, $p=0,026$).

Diabetes und Leberschädigung waren auch bei Verwendung des APRI-Score signifikant assoziiert. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker (239 Patienten mit PG \leq 125 mg/dl) lag der APRI-Score bei 44,8 % oberhalb des Median, während 70,5 % der Diabetiker (61 Patienten mit PG \geq 126 mg/dl) einen APRI-Wert oberhalb des Median hatten ($\chi^2=12,9$, $p<0,001$).

Ältere Patienten waren in der Gruppe mit Diabetes überrepräsentiert. Unter den Nicht-Diabetikern hatten 44,8 % ein Alter oberhalb des Median, während dieser Prozentsatz bei den Diabetikern 72,1 % betrug ($\chi^2=14,6$, $p<0,001$).

4.4 Vergleich der Ergebnisse zwischen HbA1c und PG

Es bestand eine enge Korrelation zwischen den HbA1c- und PG-Werten ($\chi^2=212,3$, $p<0,001$). Von den 200 Nicht-Diabetikern (nach den PG-Werten) lagen allerdings 62 Patienten laut HbA1c in der Gruppe des Risikobereichs für Diabetes. Von den 61 Patienten, die nach der PG einen Diabetes hatten, hatten nach dem HbA1c nur 51 einen Diabetes. Von den 151 Patienten, die nach dem HbA1c keinen Diabetes hatten, wiesen zwei Patienten so hohe PG-Werte auf, dass man mit diesem PG-Wert eine Diabetesdiagnose gestellt hätte. Alle Daten der Analyse zwischen HbA1c- und PG-Werten werden in der Tabelle 33 gezeigt. Diese Daten deuten

darauf hin, dass - wie von uns schon erwartet - nicht alle Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme nüchtern waren.

Von den 62 Patienten, die nach dem HbA1c einen manifesten Diabetes hatten, hatten 51 Patienten auch unter Verwendung der PG-Messung einen Diabetes und kein einziger Patient hatte einen PG-Wert, der einen Diabetes ausgeschlossen hätte. Offensichtlich ist der HbA1c-Wert also auch bei Lebererkrankten gut geeignet, um die Diabetes-Diagnose zu stellen oder auszuschließen.

Die Korrelation von HbA1c und PG war in der Gruppe der Patienten mit Risiko für Diabetes bzw. abnormer Nüchtern glukose (HbA1c 5,7-6,4 % bzw. PG 100-125 mg/dl) am schwächsten. Deshalb schlägt die DDG auch vor, bei HbA1c-Werten zwischen 5,7 und 6,4 % zusätzlich die Nüchtern-Plasmaglukose zu messen¹²⁷.

Tabelle 33. **Entwicklung eines Diabetes; HbA1c vs. Plasmaglukose**

			HbA1c			Gesamt
			< 5,7 %	5,7-6,4 %	≥ 6,5 %	
Plasma- glukose	< 100 mg/dl	N	138	62	0	200
		% zwischen PG	69 %	31 %		100 %
		% zwischen HbA1c	91,4 %	71,3 %		66,7 %
	100-125 mg/dl	N	11	17	11	39
		% zwischen PG	28,2 %	43,6 %	28,2 %	100 %
		% zwischen HbA1c	7,3 %	19,5 %	17,7 %	13 %
	≥ 126 mg/dl	N	2	8	51	61
		% zwischen PG	3,3 %	13,1 %	83,6 %	100 %
		% zwischen HbA1c	1,3 %	9,2 %	82,3 %	20,3 %
Gesamt	N	151	87	62	300	
	% zwischen PG	50,3 %	29 %	20,7 %	100 %	

4.5 ANOVA und T-Tests

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit eines Risikobereichs für Diabetes und eines manifesten Diabetes in den drei Patientengruppen mit Hepatitis B, Hepatitis C und NAFLD mittels der HbA1c-Werte zu untersuchen. Parallel zu den HbA1c-Werten wurden verschiedene andere biochemische und metabolische Parameter untersucht. Die Ergebnisse der ANOVA und der t-Tests wurden auch hier zweiseitig getestet.

4.5.1 Art der Lebererkrankung

Die Tabelle 34 zeigt die deskriptive Statistik verschiedener, biochemischer Parametern für die drei Lebererkrankungen NAFLD, CHB und CHC.

Tabelle 34. **Deskriptive Statistik verschiedener, biochemischer Parameter für die drei Krankheitsgruppen**

		N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untere Grenze	Obere Grenze		
Plasma-glukose (mg/dl)	NAFLD	100	114,3	50,7	5,1	104,2	124,4	64	311
	CHB	100	95	33,8	3,4	88,3	101,7	60	226
	CHC	100	107,2	54,7	5,5	96,3	118,1	63	474
	Alle	300	105,5	47,8	2,8	100,1	110,9	60	474
BMI	NAFLD	100	31,2	6,8	0,68	29,9	32,5	22,6	73,7
	CHB	100	26,8	4,9	0,489	25,8	27,8	18,4	40,6
	CHC	100	26,6	4,96	0,496	25,6	27,6	16,7	40,1
	Alle	300	28,2	6	0,35	27,5	28,9	16,7	73,7
HbA1c%	NAFLD	100	6,2	1,1	0,11	5,96	6,4	3,7	10,1
	CHB	100	5,6	0,81	0,082	5,47	5,8	3,1	9,3
	CHC	100	5,9	1,02	0,102	5,68	6,1	4,5	9,8
	Alle	300	5,9	1,002	0,058	5,78	6,01	3,1	10,1
Cholesterin (mg/dl)	NAFLD	100	223,7	45	4,5	214,7	232,6	112	359
	CHB	100	199,5	39,3	3,9	191,7	207,3	111	337
	CHC	100	190,3	40,7	4,07	182,3	198,4	107	294
	Alle	300	204,5	43,92	2,5	199,5	209,5	107	359
Triglyzeride (mg/dl)	NAFLD	100	261,2	190,9	19,1	223,4	299,1	51	1261
	CHB	99	142,6	76,2	7,66	127,3	157,8	40	412
	CHC	100	148,2	67,1	6,7	134,9	161,6	39	399
	Alle	299	184,1	136,1	7,87	168,7	199,6	39	1261
HDL	NAFLD	100	47,3	13,4	1,34	44,6	49,9	18	89

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
CHB	100	53,8	14,1	1,4	51,1	56,6	24	102	
CHC	100	52,7	16,6	1,66	49,4	56	21	97	
Alle	300	51,3	15	0,86	49,6	53	18	102	
LDL	NAFLD	100	135,3	37,1	3,7	127,9	142,6	50	212
	CHB	100	121,2	33	3,3	114,6	127,7	51	227
	CHC	100	112,8	37,3	3,7	105,4	120,2	34	240
	Alle	300	123,1	36,9	2,1	118,9	127,3	34	240
Harnsäure (mg/dL)	NAFLD	100	6	1,58	0,158	5,7	6,3	2	9,4
	CHB	100	4,9	1,22	0,121	4,7	5,2	2,2	8,4
	CHC	100	5,4	1,62	0,162	5,1	5,75	2,7	9,6
	Alle	300	5,4	1,54	0,09	5,3	5,61	2	9,6
Quick %	NAFLD	100	91,3	15,41	1,54	88,2	94,3	22	100
	CHB	100	88,98	14,41	1,44	86,1	91,8	25	100
	CHC	100	87,3	12,7	1,3	84,8	89,9	27	100
	Alle	300	89,2	14,3	0,8	87,6	90,8	22	100
Albumin (g/dl)	NAFLD	79	4,5	0,59	0,0665	4,37	4,632	3,4	8,4
	CHB	73	4,41	0,58	0,0674	4,28	4,548	3,4	7,8
	CHC	79	4,38	0,48	0,054	4,27	4,486	2,9	7
	Alle	231	4,43	0,55	0,036	4,36	4,502	2,9	8,4
G.Bilirubin (mg/dL)	NAFLD	99	0,73	0,54	0,054	0,619	0,835	0,2	4,1
	CHB	99	0,64	0,45	0,045	0,552	0,731	0,2	3
	CHC	99	0,677	0,4898	0,049	0,579	0,775	0,2	3,8
	Alle	297	0,682	0,4937	0,029	0,625	0,738	0,2	4,1
SGOT(U/L)	NAFLD	100	49,4	36,1	3,61	42,2	56,5	17	247
	CHB	100	42,8	46,97	4,697	33,5	52,1	16	311
	CHC	100	68,6	47,63	4,763	59,2	78,1	15	361
	Alle	300	53,6	45,1	2,6	48,5	58,7	15	361
SGPT(U/L)	NAFLD	100	77,1	77,1	7,7	61,9	92,4	15	467
	CHB	100	62,6	101	10,1	42,6	82,6	7	587
	CHC	100	94	80,1	8	78,1	109,9	8	513
	Alle	300	77,9	87,4	5	68	87,8	7	587
AP(U/L)	NAFLD	93	97,4	49,7	5,2	87,2	107,7	42	458
	CHB	95	79,4	29,9	3,1	73,3	85,5	34	253
	CHC	94	86,5	34,3	3,5	79,4	93,5	27	227
	Alle	282	87,7	39,4	2,3	83,1	92,3	27	458
γ-GT(U/L)	NAFLD	100	160,4	199,2	19,9	120,9	199,9	14	1266
	CHB	98	42	63,2	6,4	29,3	54,6	8	525

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
CHC	100	117,2	168,3	16,8	83,8	150,6	13	1155	
Alle	298	106,9	162,4	9,4	88,4	125,5	8	1266	
Hb (g/dL)	NAFLD	100	14,6	1,37	0,137	14,32	14,87	10,8	17,7
	CHB	100	13,8	1,43	0,143	13,56	14,13	9,3	17,6
	CHC	100	14,25	1,91	0,191	13,87	14,63	5,4	17,4
	Alle	300	14,23	1,61	0,09	14,05	14,41	5,4	17,7
Leukozyten (10 ³ /μL)	NAFLD	100	7,5	2,02	0,202	7,1	7,9	2,5	13,2
	CHB	100	6,8	1,93	0,19	6,4	7,2	3,6	14,4
	CHC	100	7,23	2,72	0,27	6,7	7,8	1,4	16
	Alle	300	7,17	2,26	0,13	6,9	7,4	1,4	16
Thrombozyten (10 ³ /μL)	NAFLD	100	251,5	81,9	8,2	235,2	267,7	48	485
	CHB	100	245,4	61,7	6,2	233,2	257,7	113	381
	CHC	100	230,8	100,1	10	210,9	250,7	42	778
	Alle	300	242,6	82,9	4,8	233,1	252	42	778
Ferritin (μg/ml)	NAFLD	100	274,3	258	25,8	223,1	325,5	15,3	1571
	CHB	98	145,5	159,5	16,1	113,5	177,4	4,9	954,5
	CHC	96	218,4	256,7	26,2	166,4	270,4	2,9	1481,9
	Alle	294	213,1	234,7	13,7	186,1	240	2,9	1571
AFP (ng/ml)	NAFLD	42	4,8	3,5	0,5	3,68	5,9	1,2	20,4
	CHB	94	3,4	2,3	0,24	2,9	3,9	1	16,2
	CHC	71	9	23,5	2,8	3,4	14,5	1	200,6
	Alle	207	5,6	14,1	0,98	3,65	7,5	1	200,6
Alter	NAFLD	100	52,4	13,9	1,39	49,6	55,1	16	77
	CHB	100	45,1	15,7	1,57	42	48,2	17	78
	CHC	100	50,9	11,6	1,16	48,6	53,2	25	74
	Alle	300	49,5	14,1	0,82	47,8	51,1	16	78
APRI	NAFLD	100	0,55	0,902	0,0902	0,37	0,7	0,04	7,81
	CHB	100	0,48	0,865	0,0865	0,306	0,65	0,11	6,92
	CHC	100	0,99	1,39	0,139	0,71	1,3	0,04	7,95
	Alle	300	0,67	1,1	0,064	0,55	0,8	0,04	7,95

Der mittlere Plasmaglukosewert war bei den Patienten mit NAFLD und CHC höher als bei den Patienten mit CHB. Auch das HbA1c war bei den Patienten mit NAFLD besonders hoch, während der Unterschied zwischen chronischer Hepatitis B und C relativ gering war (mittleres HbA1c bei CHB 5,6 % vs. 5,9 % bei CHC). Die Patienten mit NAFLD zeigten höhere Mittelwerte für BMI, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride und LDL im Vergleich zu den zwei

Virushepatitis-Gruppen. Das HDL war bei den CHB-Patienten besonders hoch. Die Leberenzyme GOT und GPT zeigten einen höheren Mittelwert bei CHC im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, während die Cholestaseparameter AP und γ -GT in der NAFLD-Gruppe besonders hoch waren. Das Serum-Ferritin war bei den Fettleberpatienten signifikant höher als bei CHB und CHC. Die AFP- und APRI-Werte waren hingegen bei der chronischen Hepatitis C am höchsten.

In der ANOVA war die Art der Lebererkrankung signifikant mit folgenden biochemischen und klinischen Charakteristika assoziiert (Tabelle 35): Alter, HbA1c, Plasmaglukose, BMI, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Harnsäure, GOT, GPT, AP, γ -GT, Hämoglobin, Ferritin, AFP und APRI-Score. Keine Assoziation mit der Art der Lebererkrankung bestand für folgende Charakteristika: Quick, Albumin, Bilirubin, Leukozyten und Thrombozyten.

Tabelle 35. **Ergebnisse der ANOVA für Art der Lebererkrankung**

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Plasmaglukose	F=4,3, p=0,015
BMI	F=21,7, p<0,001
HbA1c	F=7,6, p=0,001
Cholesterin	F=17, p<0,001
Triglyzeride	F=28,6, p<0,001
HDL	F=5,7, p=0,004
LDL	F=10, p<0,001
Harnsäure	F=13,1, p<0,001
SGOT	F=9,4, p<0,001
SGPT	F=3,3, p=0,039
AP	F=5,2, p=0,006
γ -GT	F=14,7, p<0,001
Hämoglobin	F=5,5, p=0,005
Ferritin	F=7,8, p<0,001
AFP	F=3,4, p=0,037
Alter	F=7,7, p=0,001
APRI	F=6,5, p=0,002
Nicht signifikant	
Quick	F=1,9, p=0,145

Parameter	Ergebnisse
Albumin	F=1, p=0,363
Gesamtes Bilirubin	F=0,8, p=0,472
Leukozyten	F=2,6, p=0,073
Thrombozyten	F=1,7, p=0,193

NAFLD vs. CHB

Im Anschluss haben wir nach Unterschieden der verschiedenen biochemischen Parameter zwischen jeweils zwei der drei verschiedenen Lebererkrankungen geschaut. Zuerst wurde die Fettleberkrankung mit der chronischen Hepatitis B verglichen. Die Mittelwerte mit den begleitenden Streuungsmaßen sind in der Tabelle 34 dargestellt:

Alter, BMI, Plasmaglukose, HbA1c, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, AP, γ -GT, Hämoglobin, Ferritin und AFP waren in der NAFLD-Gruppe signifikant höher als bei den Patienten mit CHB (Tabelle 36). HDL-Cholesterin und Leukozyten waren bei CHB höher als bei NAFLD. Nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit NAFLD und CHB waren Quick, Albumin, Ges. Bilirubin, GOT, GPT, Thrombozyten und APRI-Score.

NAFLD vs. CHC

Die Mittelwerte und die Streuungsmaße für die zwei Krankheitsgruppen sind in der Tabelle 34 dargestellt. Die NAFLD-Patienten hatten im Vergleich zu den CHC-Patienten signifikant höhere Mittelwerte (Tabelle 37) für BMI, Cholesterin, Triglyzeride, LDL, Harnsäure und Quick. Andererseits waren HDL, SGOT und APRI-Score signifikant höher bei CHC im Vergleich zur NAFLD. Plasmaglukose, HbA1c (an der Grenze der statistischen Signifikanz), Albumin, Gesamt-Bilirubin, GPT, AP, γ -GT, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Ferritin, AFP und Alter unterschieden sich zwischen den zwei Gruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 37).

CHB vs. CHC

Die Mittelwerte folgender Parameter waren bei CHC höher als bei CHB (Tabelle 38): Alter, SGOT, SGPT, γ -GT, Ferritin, Harnsäure, AFP und APRI-Score. Die Mittelwerte mit den entsprechenden Streuungsmaßen sind in der Tabelle 34 dargestellt. Die übrigen Parameter (Plasmaglukose, HbA1c, BMI, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, Quick, Albumin, Bilirubin, AP, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen Hepatitis B und C auf (Tabelle 38).

Tabelle 36. T-Tests für NAFLD vs. CHB

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Plasmaglukose	t=3,2, p=0,002
HbA1C	t=4, p<0,001
BMI	t=5,3, p<0,001
Ges. Cholesterin	t=4, p<0,001
HDL	t=-3,4, p=0,001
LDL	t=2,8, p=0,005
Triglyzeride	t=5,8, p<0,001
Harnsäure	t=5,4, p<0,001
AP	t=3, p=0,023
γ-GT	t=5,7, <0,001
Hämoglobin	t=3,8, p<0,001
Leukozyten	t=2,6, p=0,01
Ferritin	t=4,2, p<0,001
AFP	t=2,4, p=0,022
Alter	t=3,5, p=0,001
Nicht signifikant	
Quick	t=1,1, p=0,279
Albumin	t=0,9, p=0,364
Ges. Bilirubin	t=1,2, p=0,226
SGOT	t=1,1, p=0,268
SGPT	t=1,1, p=0,254
Thrombozyten	t=0,6, p=0,557
APRI-Score	t=0,6, p=0,552

Tabelle 37. T-Tests für NAFLD vs. CHC

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
BMI	t=5,5, p<0,001
Cholesterin	t=5,5, p<0,001
Triglyzeride	t=5,6, p<0,001
HDL	t=-2,5, p=0,012
LDL	t=4,3, p<0,001
Harnsäure	t=2,5, p=0,014
Quick	t=0,9, p=0,049
SGOT	t=-3,2, p=0,002
APRI-Score	t=-2,6, p=0,01
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	t=1, p=0,342
HbA1c	t=2, p=0,051
Albumin	t=1,4, p=0,158
Ges. Bilirubin	t=0,7, p=0,494
SGPT	t=-1,5, p=0,131
AP	t=1,8, p=0,08
γ-GT	t=1,7, p=0,099
Hämoglobin	t=1,5, p=0,144
Leukozyten	t=0,8, p=0,413
Thrombozyten	t=1,6, p=0,111
Ferritin	t=1,5, p=0,13
AFP	t=-1,2, p=0,253
Alter	t=0,8, p=0,404

Tabelle 38. T-Tests für CHB vs. CHC

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Harnsäure	t=-2,5, p=0,012
SGOT	t=-3,9, p<0,001
SGPT	t=-2,4, p=0,016
γ-GT	t=-4,7, p<0,001
Ferritin	t=-2,4, p=0,019
AFP	t=-2, p=0,049
Alter	t=-3, p=0,004
APRI-Score	t=-3,1, p=0,002
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	t=-1,9, p=0,059
BMI	t=0,3, p=0,741
HbA1c	t= -1,9, p=0,059
Cholesterin	t=1,6, p=0,105
Triglyzeride	t=-0,6, p=0,557
HDL	t=0,5, p=0,589
LDL	t=1,7, p=0,094
Quick	t=0,9, p=0,39
Albumin	t=0,2, p=0,682
Ges. Bilirubin	t=-0,5, p=0,594
AP	t=-1,5, p=0,132
Hämoglobin	t=-1,7, p=0,096
Leukozyten	t=-1,3, p=0,182
Thrombozyten	t=1,2, p=0,215

4.5.2 Geschlecht

Der Zusammenhang des Geschlechts mit den verschiedenen biochemischen und klinischen Parametern wurde mit der Hilfe von t-Tests untersucht. Die deskriptive Statistik mit den Mittelwerten aller Parameter und den entsprechenden Streuungsmaßen wird in der Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39. Deskriptive Statistik aller Parameter für Geschlecht

		N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untere Grenze	Obere Grenze		
Plasma-glukose (mg/dl)	Mann	170	113,1	53,9	4,1	105	121,3	60	474
	Frau	130	95,5	36,3	3,2	89,2	101,8	63	271
	Alle	300	105,5	47,8	2,8	100,1	110,9	60	474
BMI	Mann	170	28,1	4,9	0,37	27,33	28,8	16,7	43,3
	Frau	130	28,4	7,2	0,63	27,11	29,61	18,2	73,7
	Alle	300	28,2	6	0,35	27,5	28,9	16,7	73,7
HbA1c %	Mann	170	6	1,109	0,09	5,84	6,2	3,7	10,1
	Frau	130	5,8	0,8	0,07	5,61	5,9	3,1	8,8
	Alle	300	5,9	1,002	0,06	5,78	6	3,1	10,1
Cholesterin (mg/dl)	Mann	170	201,7	46,8	3,59	194,7	208,8	107	359
	Frau	130	208,1	39,8	3,49	201,2	215	120	306
	Alle	300	204,5	43,9	2,54	199,5	209,5	107	359
Triglyceride (mg/dl)	Mann	169	209,2	158,8	12,2	185,1	233,3	39	1261
	Frau	130	151,5	89,7	7,867	136	167,1	40	568
	Alle	299	184,1	136,1	7,87	168,7	199,6	39	1261
HDL	Mann	170	46	12,6	0,97	44,1	47,9	18	82
	Frau	130	58,1	15,1	1,3	55,5	60,7	27	102
	Alle	300	51,3	14,96	0,9	49,6	53	18	102
LDL	Mann	170	123,6	39,6	3	117,6	129,6	34	240
	Frau	130	122,4	33,3	2,9	116,7	128,2	55	204
	Alle	300	123,1	36,9	2,1	118,9	127,3	34	240
Harnsäure (mg/dl)	Mann	170	5,9	1,46	0,11	5,7	6,1	2	9,6
	Frau	130	4,8	1,43	0,13	4,6	5,1	2,2	9,2
	Alle	300	5,4	1,54	0,09	5,3	5,6	2	9,6
Quick %	Mann	170	88,5	13	0,99	86,5	90,4	22	100
	Frau	130	90,1	15,8	1,39	87,4	92,9	25	100
	Alle	300	89,2	14,3	0,82	87,6	90,8	22	100
Albumin (g/dl)	Mann	131	4,5	0,52	0,045	4,39	4,6	3,2	8,4
	Frau	100	4,4	0,59	0,059	4,26	4,492	2,9	7,8
	Alle	231	4,4	0,55	0,036	4,36	4,502	2,9	8,4
G.Bilirubin (mg/dl)	Mann	168	0,74	0,56	0,04	0,65	0,8	0,2	4,1
	Frau	129	0,61	0,37	0,033	0,54	0,67	0,2	3
	Alle	297	0,68	0,49	0,029	0,63	0,74	0,2	4,1
SGOT(U/L)	Mann	170	61,5	52,3	4	53,5	69,4	17	361
	Frau	130	43,3	30,7	2,7	38	48,6	15	244

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
Alle	300	53,6	45,1	2,6	48,5	58,7	15	361	
SGPT(U/L)	Mann	170	97	98,6	7,6	82	111,9	13	548
	Frau	130	53	62,1	5,4	42	63,8	7	587
	Alle	300	78	87,4	5	68	87,8	7	587
AP(U/L)	Mann	158	85,8	31	2,5	80,9	90,6	34	253
	Frau	124	90,2	48,1	4,3	81,6	98,7	27	458
	Alle	282	87,7	39,4	2,3	83,1	92,3	27	458
γ -GT(U/L)	Mann	170	125	164,6	12,6	100,3	150,1	10	1266
	Frau	128	83	156,8	13,9	55,3	110,1	8	1224
	Alle	298	107	162,4	9,4	88,4	125,5	8	1266
Hb(g/dL)	Mann	170	14,8	1,45	0,11	14,6	15	8,7	17,7
	Frau	130	13,5	1,49	0,13	13,2	13,7	5,4	17
	Alle	300	14,2	1,61	0,09	14	14,4	5,4	17,7
Leukozyten ($10^3/\mu\text{L}$)	Mann	170	7,23	2,27	0,17	6,89	7,58	1,4	14,4
	Frau	130	7,08	2,256	0,2	6,69	7,48	2,6	16
	Alle	300	7,17	2,264	0,13	6,91	7,43	1,4	16
Thrombos ($10^3/\mu\text{L}$)	Mann	170	229	83	6,4	216,4	241,6	42	778
	Frau	130	260	79,7	7	246,5	274,1	61	485
	Alle	300	243	82,9	4,8	233,1	252	42	778
Ferritin ($\mu\text{g/ml}$)	Mann	165	273,3	246	19,1	235,6	311,2	10,7	1571
	Frau	129	136	195	17,2	102	170	2,9	1481,9
	Alle	294	213,1	235	13,7	186,1	240	2,9	1571
AFP (ng/ml)	Mann	114	6,7	18,7	1,8	3,26	10,2	1	200,6
	Frau	93	4,2	3,2	0,3	3,52	4,8	1	21
	Alle	207	5,6	14,1	0,98	3,65	7,5	1	200,6
Alter	Mann	170	48	13,1	1	46,3	50,3	16	76
	Frau	130	51	15,3	1,3	48,3	53,6	17	78
	Alle	300	49,5	14,1	0,8	47,8	51,1	16	78
APRI	Mann	170	0,83	1,3	0,097	0,64	1,02	0,04	7,81
	Frau	130	0,47	0,8	0,069	0,33	0,6	0,04	7,95
	Alle	300	0,67	1,1	0,064	0,55	0,8	0,04	7,95

Männern hatten signifikant höhere Werte als Frauen für folgende Parameter: Plasmaglukose, HbA1c, Triglyzeride, Harnsäure, Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT, Hämoglobin, Ferritin und APRI-Score (Tabelle 40). Andererseits waren HDL-Cholesterin und Thrombozyten signifikant höher beim weiblichen Geschlecht. BMI, Gesamt- und LDL-Cholesterin, Quick,

Albumin, AP, Leukozyten, AFP und Alter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 40. T-Tests für Geschlecht (Mann vs. Frau)

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Plasmaglukose	t=3,4, p=0,001
HbA1c	t=2,3, p=0,023
Triglyzeride	t=4, p<0,001
Harnsäure	t=6,4, p<0,001
Gesamtes Bilirubin	t=2,4, p=0,018
SGOT	t=3,8, p<0,001
SGPT	t=4,7, p<0,001
γ-GT	t=2,3, p=0,025
Hämoglobin	t=8, p<0,001
Ferritin	t=5,3, p<0,001
APRI-Score	t=3,1, p=0,002
HDL	t=-7,6, p<0,001
Thrombozyten	t=-3,3, p=0,001
Nicht signifikant	
BMI	t=-0,4, p=0,689
Ges. Cholesterin	t=-1,2, p=0,214
LDL	t=0,3, p=0,796
Quick	t=-1, p=0,318
Albumin	t=1,4, p=0,175
AP	t=-0,9, p=0,377
Leukozyten	t=0,6, p=0,573
AFP	t=1,3, p=0,195
Alter	t=-1,6, p=0,122

4.5.3 Herkunft

Im Folgenden wurde die Assoziation der Herkunft der Patienten mit verschiedenen Parametern analysiert. Eine ANOVA erfolgte zunächst mit der Herkunft als unabhängige Variable und im Anschluss wurden paarweise t-Tests zwischen den drei Herkunftsgruppen

(Deutschland, Türkei und andere Herkunft) durchgeführt.

In der Tabelle 41 wird die deskriptive Statistik aller biochemischen und metabolischen Parameter für die Herkunft mit den entsprechenden Mittelwerten und Streuungsmaßen gezeigt. Aus dieser Tabelle ergeben sich höhere Mittelwerte für Plasmaglukose, HbA1c, Cholesterin, Triglyzeride, LDL, Harnsäure, ges. Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT, AP, Ferritin, AFP und APRI-Score bei den deutschen Patienten im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen. Die deutschen Patienten waren zudem älter als die türkischen Patienten und die anderer Herkunft. Andererseits zeigten sich bei den türkischen Patienten höhere Mittelwerte für das HDL.

Die statistische Varianzanalyse (ANOVA) zeigte eine signifikante Assoziation der Herkunft lediglich mit HbA1c, Triglyzeride, Harnsäure, γ -GT, Ferritin und Alter (Tabelle 42). Die übrigen Parameter unterschieden sich in den drei Herkunftsgruppen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 41. Deskriptive Statistik für Herkunft

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
Plasmaglukose (mg/dl)	Deutschland	192	108,9	51,9	3,7	101,5	116,3	63	474
	Türkei	28	95,7	33,4	6,3	82,8	108,7	66	229
	Anderer	80	100,7	40,9	4,6	91,7	109,8	60	271
	Alle	300	105,5	47,8	2,8	100	110,9	60	474
BMI	Deutschland	192	28,388	6,4	0,46	27,47	29,3	16,7	73,7
	Türkei	28	28,48	4,8	0,91	26,6	30,3	19,7	38,3
	Anderer	80	27,62	5,2	0,58	26,5	28,8	18,4	39,2
	Alle	300	28,2	6	0,35	27,51	28,9	16,7	73,7
HbA1c %	Deutschland	192	6	1,04	0,08	5,9	6,2	3,7	9,8
	Türkei	28	5,7	0,6	0,109	5,4	5,895	4,8	7,4
	Anderer	80	5,7	0,984	0,11	5,5	5,918	3,1	10,1
	Alle	300	5,9	1,002	0,06	5,8	6	3,1	10,1
Cholesterin (mg/dl)	Deutschland	192	208,2	44,8	3,2	201,9	214,6	112	359
	Türkei	28	194,2	36,6	6,9	180	208,4	130	277
	Anderer	80	199,2	43,5	4,9	189,5	208,9	107	337
	Alle	300	204,5	43,9	2,5	199,5	209,5	107	359
Triglyzeride (mg/dl)	Deutschland	192	200,2	154,6	11,2	178,2	222,3	40	1261
	Türkei	28	171,8	106,8	20,2	130,4	213,2	46	534
	Anderer	79	149,4	79,7	9	131,6	167,2	39	412
	Alle	299	184,1	136,1	7,9	168,7	199,6	39	1261
HDL	Deutschland	192	51,1	15,5	1,1	48,9	53,3	18	102

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
Türkei	28	52,5	13,99	2,6	47,1	57,9	30	92	
Andere	80	51,3	14,2	1,6	48,2	54,5	28	89	
Alle	300	51,26	14,96	0,9	49,6	53	18	102	
LDL	Deuschland	192	124,9	36,8	2,7	119,6	130,1	41	240
	Türkei	28	118,1	31,8	6	105,8	130,5	75	182
	Andere	80	120,5	38,8	4,3	111,9	129,1	34	227
	Alle	300	123,1	36,9	2,1	118,9	127,3	34	240
Harnsäure (mg/dl)	Deuschland	192	5,6	1,53	0,1	5,4	5,9	2	9,4
	Türkei	28	4,9	1,29	0,24	4,42	5,4	2,6	8,2
	Andere	80	5,2	1,6	0,18	4,8	5,5	2,2	9,6
	Alle	300	5,4	1,54	0,09	5,3	5,6	2	9,6
Quick %	Deuschland	192	88,3	16,7	1,2	85,9	90,7	22	100
	Türkei	28	93,2	7,2	1,4	90,4	96	71	100
	Andere	80	90,1	8,4	0,9	88,2	92	68	100
	Alle	300	89,2	14,3	0,8	87,6	90,8	22	100
Albumin (g/dl)	Deuschland	150	4,4	0,54	0,044	4,34	4,52	2,9	7,8
	Türkei	18	4,6	1	0,2	4,1	5,1	3,8	8,4
	Andere	63	4,38	0,4	0,046	4,3	4,47	3,4	5,1
	Alle	231	4,43	0,55	0,036	4,36	4,5	2,9	8,4
G.Bilirubin (mg/dl)	Deuschland	189	0,7	0,55	0,0399	0,65	0,8	0,2	4,1
	Türkei	28	0,56	0,28	0,05	0,46	0,67	0,2	1,4
	Andere	80	0,62	0,4	0,0444	0,5	0,7	0,2	2,5
	Alle	297	0,68	0,49	0,029	0,63	0,74	0,2	4,1
SGOT(U/L)	Deuschland	192	56,6	48,3	3,5	49,7	63,4	15	361
	Türkei	28	42,5	43,3	8,2	25,8	59,3	18	244
	Andere	80	50,3	36,5	4,1	42,2	58,4	20	199
	Alle	300	53,6	45,1	2,6	48,5	58,7	15	361
SGPT(U/L)	Deuschland	192	80	84,6	6,1	67,93	92	8	548
	Türkei	28	68	107,7	20,3	26,3	109,8	15	587
	Andere	80	76,4	87,1	9,7	57	95,8	7	470
	Alle	300	77,9	87,4	5	67,98	87,8	7	587
AP(U/L)	Deuschland	181	91,4	43,6	3,2	85	97,8	38	458
	Türkei	27	74,4	25,4	4,9	64,4	84,5	27	116
	Andere	74	83,5	30,8	3,6	76,4	90,6	34	212
	Alle	282	87,7	39,4	2,3	83,1	92,3	27	458
γ-GT(U/L)	Deuschland	191	132,3	187,7	13,6	105,5	159,1	10	1266

	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
	Türkei	27	47,2	41,6	8	30,8	63,7	8	181
	Andere	80	66,6	96,9	10,8	45	88,2	9	598
	Alle	298	106,9	162,4	9,4	88,4	125,5	8	1266
Hb (g/dL)	Deutschland	192	14,3	1,6	0,12	14,1	14,531	5,4	17,7
	Türkei	28	13,9	1,7	0,3	13,2	14,526	10,2	16,6
	Andere	80	14,2	1,5	0,2	13,9	14,533	9,3	17,6
	Alle	300	14,2	1,6	0,09	14,05	14,4	5,4	17,7
Leukozyten (10 ³ /μL)	Deutschland	192	7,3	2,24	0,16	6,96	7,6	1,4	13,6
	Türkei	28	7,7	2,6	0,5	6,7	8,8	3,1	16
	Andere	80	6,7	2,1	0,2	6,2	7,2	2,5	14,4
	Alle	300	7,2	2,26	0,1	6,9	7,4	1,4	16
Thrombos (10 ³ /μL)	Deutschland	192	241,3	89,1	6,4	228,7	254	42	778
	Türkei	28	243,3	61,1	11,6	219,6	267	144	381
	Andere	80	245,2	74,5	8,3	228,6	262	61	485
	Alle	300	242,6	82,9	4,8	233,1	252	42	778
Ferritin (μg/ml)	Deutschland	188	244,5	253,9	18,5	208	281	2,9	1571
	Türkei	28	165,6	213,2	40,3	83	248	4,9	954,5
	Andere	78	154,4	174,3	19,7	115,1	194	7,2	917,7
	Alle	294	213,1	234,7	13,7	186,1	240	2,9	1571
AFP (ng/ml)	Deutschland	118	6,7	18,4	1,7	3,4	10,1	1	200,6
	Türkei	24	2,9	1,5	0,3	2,3	3,5	1	7,2
	Andere	65	4,5	3,4	0,4	3,66	5,4	1	17,7
	Alle	207	5,6	14,1	0,98	3,65	7,5	1	200,6
Alter	Deutschland	192	53,1	13,3	0,96	51,2	55	16	78
	Türkei	28	41,3	11,6	2,2	36,8	45,8	17	72
	Andere	80	43,6	13,9	1,6	40,5	46,6	21	75
	Alle	300	49,5	14,1	0,8	47,8	51,1	16	78
APRI	Deutschland	192	0,73	1,2	0,08	0,56	0,9	0,04	7,8
	Türkei	28	0,4	0,5	0,095	0,2	0,59	0,11	2,8
	Andere	80	0,6	1,07	0,12	0,4	0,87	0,12	7,95
	Alle	300	0,7	1,1	0,06	0,55	0,8	0,04	7,95

Tabelle 42. Ergebnisse der ANOVA für die Herkunft

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
HbA1c	F=3,7, p=0,027
Triglyzeride	F=4,1, p=0,017
Harnsäure	F=4,4, p=0,013
γ-GT	F=6,9, p=0,001
Ferritin	F=4,8, p=0,009
Alter	F=20,4, p<0,001
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	F=1,5, p=0,232
BMI	F=0,5, p=0,607
Cholesterin	F=2,1, p=0,128
HDL	F=0,1, p=0,894
LDL	F=0,7, p=0,512
Quick	F=1,6, p=0,195
Albumin	F=1,4, p=0,254
Gesamtes Bilirubin	F=2,1, p=0,126
SGOT	F=1,5, p=0,231
SGPT	F=0,2, p=0,784
AP	F=2,8, p=0,063
Hämoglobin	F=0,9, p=0,403
Leukozyten	F=2,8, p=0,062
Thrombozyten	F=0,1, p=0,940
AFP	F=1, p=0,369
APRI-Score	F=1,2, p=0,312

Deutschland vs. Türkei

Zunächst wurden t-Tests zwischen den deutschen und türkischen Patienten durchgeführt. Die Mittelwerte der verschiedenen Parameter für die zwei Gruppen sowie die entsprechenden Streuungsmaße sind in der Tabelle 41 angegeben. Deutsche Patienten hatten höhere Mittelwerte für folgende Parameter: Alter, HbA1c, Harnsäure, AP (Ergebnis grenzwertig), γ-GT und APRI-Score. Andererseits zeigten die türkischen Patienten höhere Quick-Werte als

die deutschen. Die übrigen Parameter unterschieden sich in den zwei Gruppen nicht signifikant (Tabelle 43).

Tabelle 43. T-Tests für Deutschland vs. Türkei

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
HbA1c	t=2,6, p=0,012
Harnsäure	t=2,3, p=0,021
Quick	t=-2,7, p=0,009
AP	t=2, p=0,05
γ-GT	t=5,4, p<0,001
Alter	t=4,5, p<0,001
APRI-Score	t=2,6, p=0,011
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	t=1,3, p=0,194
BMI	t=-0,1, p=0,942
Cholesterin	t=1,6, p=0,115
Triglyzeride	t=0,9, p=0,349
HDL	t=-0,5, p=0,643
LDL	t=0,9, p=0,359
Albumin	t=-1,3, p=0,202
Ges. Bilirubin	t=1,5, p=0,132
SGOT	t=1,5, p=0,149
SGPT	t=0,7, p=0,502
Hämoglobin	t=1,3, p=0,194
Leukozyten	t=-0,9, p=0,345
Thrombozyten	t=-0,1, p=0,91
Ferritin	t=1,6, p=0,119
AFP	t=1, p=0,315

Deutschland vs. andere Herkunft

Im Vergleich zu Patienten anderer Herkunft hatten deutsche Patienten höhere Mittelwerte für: Alter, HbA1c, Triglyzeride, Harnsäure, γ-GT, Leukozyten und Ferritin (Tabelle 44). Die anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen diesen beiden Gruppen. Alle

Mittelwerte und Streuungsmaße für die zwei Gruppen sind in der Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 44. **T-Tests für Deutschland vs. andere Herkunft**

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
HbA1c	t=2,3, p=0,022
Triglyzeride	t=3,6, p<0,001
Harnsäure	t=2,3, p=0,025
γ-GT	t=3,8, p<0,001
Leukozyten	t=2, p=0,049
Ferritin	t=3,3, p=0,001
Alter	t=5,3, p<0,001
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	t=1,3, p=0,212
BMI	t=0,9, p=0,345
Cholesterin	t=1,5, p=0,127
HDL	t=-0,1, p=0,907
LDL	t=0,9, p=0,381
Quick	t=-1,2, p=0,241
Albumin	t=0,7, p=0,495
Gesamtes Bilirubin	t=1,5, p=0,134
SGOT	t=1, p=0,3
SGPT	t=0,3, p=0,753
AP	t=1,4, p=0,156
Hämoglobin	t=0,5, p=0,62
Thrombozyten	t=-0,3, p=0,733
AFP	t=1, p=0,34
APRI-Score	t=0,6, p=0,528

Türkei vs. andere Herkunft

Im Vergleich zu Patienten anderer Herkunft hatten türkischen Patienten höhere Werte für Leukozyten, während das AFP bei Patienten mit anderer Herkunft höher war (Tabelle 45). Die übrigen Parameter unterschieden sich zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant. Alle

Mittelwerte der verschiedenen biochemischen und epidemiologischen Parameter für die zwei Herkunftsgruppen mit den entsprechenden Streuungsmaßen werden in der Tabelle 41 gezeigt.

Tabelle 45. T-Tests für Türkei vs. andere Herkunft

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Leukozyten	t=2, p=0,044
AFP	t=-3,1, p=0,003
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	t=-0,6, p=0,56
BMI	t=0,8, p=0,444
HbA1c	t=-0,1, p=0,89
Cholesterin	t=-0,5, p=0,588
Triglyzeride	t=1,2, p=0,246
HDL	t=0,4, p=0,699
LDL	t=-0,3, p=0,771
Harnsäure	t=-0,7, p=0,457
Quick	t=1,7, p=0,083
Albumin	t=1, p=0,326
Gesamtes Bilirubin	t=-0,7, p=0,476
SGOT	t=-0,9, p=0,358
SGPT	t=-0,4, p=0,682
AP	t=-1,4, p=0,173
γ-GT	t=-1, p=0,318
Hämoglobin	t=-0,9, p=0,345
Thrombozyten	t=-0,1, p=0,904
Ferritin	t=0,3, p=0,784
Alter	t=-0,8, p=0,441
APRI-Score	t=-1,1, p=0,268

4.5.4 Alkohol

Der Zusammenhang des Alkoholkonsums mit verschiedenen epidemiologischen und metabolischen Parametern wurde bereits mit nominal skalierten Analysen (χ^2 -Tests) untersucht. Im Weiteren wurde mittels ANOVA untersucht, ob der Alkoholkonsum (< 10g/d vs. 10-40 g/d vs. \geq 40g/d) eine Assoziation mit biochemischen oder epidemiologischen Parametern hatte. Der Alkoholkonsum war dabei signifikant assoziiert mit folgenden Parametern: Cholesterin, Harnsäure, γ -GT und Ferritin. Die übrigen biochemischen und epidemiologischen Parameter waren nicht mit dem Alkoholkonsum assoziiert.

Alle Mittelwerte der obengenannten Parameter mit den entsprechenden Streuungsmaßen für die drei Alkoholgruppen sowie die Ergebnisse der ANOVA werden in den Tabelle 46 und Tabelle 47 dargestellt.

Tabelle 46. Deskriptive Statistik für Alkoholkonsum

Alkohol	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
Plasma-glukose (mg/dl)	< 10 g/d	190	102,3	39,7	2,9	96,6	108	63	311
	10-40 g/d	94	111,7	60,3	6,2	99,4	124,1	60	474
	\geq 40 g/d	16	106,7	53,4	13,4	78,2	135,1	66	269
	Alle	300	105,5	47,8	2,8	100,1	110,9	60	474
BMI	< 10 g/d	190	28,1	6,3	0,46	27,2	29	18,2	73,7
	10-40 g/d	94	28,4	5,2	0,54	27,3	29,5	20,3	52,2
	\geq 40 g/d	16	27,5	6,7	1,66	24	31,1	16,7	43,3
	Alle	300	28,2	5,98	0,35	27,5	28,9	16,7	73,7
HbA1c%	< 10 g/d	190	5,9	0,9	0,07	5,7	5,99	3,1	9,8
	10-40 g/d	94	6	1,2	0,12	5,76	6,2	3,7	10,1
	\geq 40 g/d	16	5,77	1,1	0,28	5,2	6,4	4,7	9,1
	Alle	300	5,9	1	0,06	5,78	6,01	3,1	10,1
Cholesterin (mg/dL)	< 10 g/d	190	200,1	43,3	3,1	193,9	206,3	107	337
	10-40 g/d	94	214,5	43,8	4,5	205,5	223,5	112	359
	\geq 40 g/d	16	198,3	44,5	11,1	174,5	222	116	251
	Alle	300	204,5	43,9	2,5	199,5	209,5	107	359
Triglyzeride (mg/dl)	< 10 g/d	189	175	126	9,2	156,9	193,1	40	1261
	10-40 g/d	94	191,9	128,5	13,3	165,5	218,1	39	758
	\geq 40 g/d	16	247,1	246,8	61,7	115,6	378,6	62	886
	Alle	299	184,1	136,1	7,9	168,7	199,6	39	1261
HDL	< 10 g/d	190	50,9	14,6	1,1	48,8	53,01	23	102
	10-40 g/d	94	52,1	15,7	1,6	48,9	55,3	21	97
	\geq 40 g/d	16	50,4	15,6	3,9	42,1	58,8	18	75

Alkohol	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
Alle	300	51,3	15	0,9	49,6	52,96	18	102
LDL < 10 g/d	190	120,7	35,9	2,6	115,6	125,9	34	227
10-40 g/d	94	129,1	37,6	3,9	121,4	136,8	51	240
≥ 40 g/d	16	115,8	42,7	10,7	93,1	138,6	39	187
Alle	300	123,1	36,9	2,1	118,9	127,3	34	240
Harnsäure (mg/dL) < 10 g/d	190	5,3	1,6	0,12	5,06	5,52	2	9,6
10-40 g/d	94	5,6	1,3	0,14	5,29	5,8	3	8,8
≥ 40 g/d	16	6,5	1,7	0,42	5,63	7,4	4	9,4
Alle	300	5,4	1,5	0,09	5,26	5,6	2	9,6
Quick % < 10 g/d	190	88,8	15,4	1,115	86,6	91	22	100
10-40 g/d	94	90,9	10,9	1,121	88,7	93,2	33	100
≥ 40 g/d	16	83,5	17	4,3	74,4	92,6	50	100
Alle	300	89,2	14,3	0,8	87,6	90,8	22	100
Albumin (g/dl) < 10 g/d	147	4,4	0,52	0,043	4,32	4,49	2,9	7,8
10-40 g/d	71	4,5	0,6	0,07	4,39	4,67	3,4	8,4
≥ 40 g/d	13	4,2	0,48	0,13	3,94	4,52	3,2	4,8
Alle	231	4,4	0,55	0,036	4,36	4,5	2,9	8,4
G.Bilirubin (mg/dl) < 10 g/d	188	0,66	0,42	0,03	0,596	0,72	0,2	3
10-40 g/d	93	0,73	0,64	0,066	0,593	0,86	0,2	4,1
≥ 40 g/d	16	0,73	0,31	0,078	0,562	0,89	0,4	1,5
Alle	297	0,68	0,49	0,029	0,625	0,74	0,2	4,1
SGOT(U/L) < 10 g/d	190	51,7	46,9	3,4	45	58,4	15	361
10-40 g/d	94	54,5	39,4	4,1	46,4	62,6	19	247
≥ 40 g/d	16	70,5	53,4	13,4	42,02	98,9	21	185
Alle	300	53,6	45,1	2,6	48,5	58,7	15	361
SGPT(U/L) < 10 g/d	190	74,6	90,1	6,5	61,7	87,5	7	587
10-40 g/d	94	84,7	85,3	8,8	67,3	102,2	13	467
≥ 40 g/d	16	77,5	67,3	16,8	41,6	113,4	13	214
Alle	300	77,9	87,4	5	68	87,8	7	587
AP(U/L) < 10 g/d	182	90,6	45,4	3,4	83,9	97,2	27	458
10-40 g/d	84	81	24,5	2,7	75,7	86,3	41	211
≥ 40 g/d	16	90,2	23,2	5,8	77,8	102,5	55	134
Alle	282	87,7	39,4	2,3	83,1	92,3	27	458
γ-GT(U/L) < 10 g/d	188	95,6	169	12,3	71,3	119,9	8	1224
10-40 g/d	94	110,2	98,7	10,2	90	130,4	10	502
≥ 40 g/d	16	221,3	300,1	75	61,3	381,2	38	1266
Alle	298	107	162,4	9,4	88,4	125,5	8	1266
Hb(g/dL) < 10 g/d	190	14,1	1,7	0,12	13,8	14,3	5,4	17,4
10-40 g/d	94	14,5	1,4	0,14	14,2	14,8	10,6	17,7
≥ 40 g/d	16	14,5	1,65	0,41	13,6	15,4	9,6	16,1

Alkohol	N	Mittelwert	SD	SE	95 % CI für Mittelwert		Minimum	Maximum	
					Untere Grenze	Obere Grenze			
Alle	300	14,2	1,61	0,09	14	14,4	5,4	17,7	
Leukozyten (10 ³ /μL)	< 10 g/d	190	7,171	2,4	0,17	6,83	7,51	1,4	16
	10-40 g/d	94	7,07	2,1	0,21	6,65	7,49	2,5	14,4
	≥ 40 g/d	16	7,7	1,9	0,49	6,7	8,8	4,7	11,6
Alle	300	7,169	2,3	0,13	6,9	7,4	1,4	16	
Thrombos (10 ³ /μL)	< 10 g/d	190	243,5	78,3	5,7	232,3	254,7	42	485
	10-40 g/d	94	243,2	90,8	9,4	224,6	261,8	69	778
	≥ 40 g/d	16	227,3	91,4	22,9	178,6	276	48	373
Alle	300	242,6	82,9	4,8	233,1	252	42	778	
Ferritin (μg/ml)	< 10 g/d	186	174,2	194,3	14,3	146,1	202,3	2,9	1226
	10-40 g/d	92	258,2	250,5	26,1	206,3	310,1	6,1	1481,9
	≥ 40 g/d	16	405,8	398,4	99,6	193,5	618,1	13,1	1571
Alle	294	213,1	234,7	13,7	186,1	240	2,9	1571	
AFP (ng/ml)	< 10 g/d	133	5,9	17,4	1,5	2,97	8,9	1	200,6
	10-40 g/d	64	4,5	3,4	0,4	3,69	5,4	1	20,4
	≥ 40 g/d	10	7,4	5,2	1,6	3,72	11,2	3,1	17,7
Alle	207	5,6	14,1	0,98	3,65	7,5	1	200,6	
Alter	< 10 g/d	190	49	14,7	1,06	46,86	51,1	17	78
	10-40 g/d	94	49,8	13,9	1,43	46,91	52,6	16	77
	≥ 40 g/d	16	53,6	7,8	1,94	49,4	57,7	43	69
Alle	300	49,5	14,1	0,82	47,8	51,1	16	78	
APRI	< 10 g/d	190	0,6455	1,12	0,081	0,48	0,81	0,04	7,95
	10-40 g/d	94	0,6464	0,8	0,087	0,47	0,82	0,04	4,44
	≥ 40 g/d	16	1,1	1,9	0,47	0,14	2,1	0,13	7,81
Alle	300	0,67	1,1	0,064	0,55	0,797	0,04	7,95	

Tabelle 47. Ergebnisse der ANOVA für ansteigenden Alkoholkonsum (< 10 g/d vs. 10-40 g/d vs. ≥ 40 g/d)

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
Cholesterin	F=3,6, p=0,028
Harnsäure	F=5,3, p=0,005
γ-GT	F=4,6, p=0,011
Ferritin	F=10,3, p<0,001
Nicht signifikant	
Plasmaglukose	F=1,2, p=0,293
BMI	F=0,2, p=0,855
HbA1c	F=0,8, p=0,452
Triglyzeride	F=2,3, p=0,102
HDL	F=0,2, p=0,811
LDL	F=2, p=0,143
Quick	F=2, p=0,130
Albumin	F=2,1, p=0,115
Gesamtes Bilirubin	F=0,7, p=0,516
SGOT	F=1,3, p=0,271
SGPT	F=0,4, p=0,657
AP	F=1,7, p=0,176
Hämoglobin	F=2,5, p=0,08
Leukozyten	F=0,6, p=0,543
Thrombozyten	F=0,3, p=0,753
AFP	F=0,3, p=0,739
Alter	F=0,8, p=0,443
APRI-Score	F=1,5, p=0,216

4.5.5 Leberfibrose (histologisch)

Der Zusammenhang der Leberfibrose mit verschiedenen Parametern wurde mittels ANOVA untersucht, wobei die Fibrose in zwei Gruppen eingeteilt wurde: eine nicht signifikante Fibrose wurde definiert als ein histologischer Metavir-Score < F2 und eine signifikante Fibrose als ein Score ≥ F2. In der Gruppe mit stärkerer Fibrose waren folgende Parameter im Mittel höher: Alter, Plasmaglukose, HbA1c, Bilirubin, AP und APRI-Score. Thrombozyten, Quick, Cholesterin und HDL waren andererseits höher bei den Patienten mit geringer Fibrose.

Die übrigen biochemischen und epidemiologischen Parameter unterschieden sich zwischen den zwei Gruppen statistisch nicht signifikant (Tabelle 48). Die Einheiten der untersuchten Parameter in der Tabelle 48 bis Tabelle 59 können der Tabelle 34 entnommen werden.

Tabelle 48. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Leberfibrose (0 : $F < 2$ vs. 1 : $F \geq 2$)

Parameter	M_0	M_1	SD_0	SD_1	Ergebnisse
Signifikant					
Plasmaglukose	101,3	127	37,6	70,4	F=8,5, p=0,004
HbA1c	5,9	6,2	0,8	1,3	F=3,9, p=0,05
Cholesterin	213,8	191,6	48,4	42,6	F=8,3, p=0,05
HDL	54,4	48,7	16,2	13,4	F=5,1, p=0,026
Quick	92,2	84,4	9,5	15,3	F=14,9, p<0,001
Ges. Bilirubin	0,63	0,85	0,38	0,51	F=8,3, p=0,005
AP	81,6	96,7	26,9	39,8	F=7, p=0,009
Thrombozyten	255,5	200,8	97,8	76,8	F=13,3, p<0,001
Alter	50,1	55	12,1	13	F=5,5, p=0,02
APRI-Score	0,6	1,23	0,97	1,83	F=7,4, p=0,007
Nicht signifikant					
BMI	27,2	28,33	4,8	5,3	F=2,5, p=0,12
Triglyzeride	193,6	157,6	150,3	93,2	F=2,7, p=0,1
LDL	127,3	115,9	41,1	36	F=3, p=0,084
Harnsäure	5,5	5,4	1,6	1,5	F=0,2, p=0,643
Albumin	4,44	4,51	0,36	0,77	F=0,4, p=0,533
SGOT	54,7	67	46,6	51,6	F=2,3, p=0,129
SGPT	80,3	93,6	82,2	98	F=0,8, p=0,372
γ -GT	124	134,1	193,5	147,1	F=0,1, p=0,731
Hämoglobin	14,3	14,4	1,45	1,8	F=0,1, p=0,821
Leukozyten	7,3	6,8	2,4	2,6	F=1,4, p=0,234
Ferritin	224,2	273,9	258	307,4	F=1,1, p=0,294
AFP	4,5	11	3,2	28,7	F=3, p=0,087

4.5.6 BMI

Der Zusammenhang des BMI (BMI < Median vs. BMI ≥ Median; BMI-Median=27,5) mit verschiedenen Parametern wurde mittels ANOVA untersucht (Tabelle 49). Folgende Werte waren bei Übergewichtigen (BMI ≥ Median) signifikant höher: Patientenalter, Plasmaglukose, HbA1c, Triglyzeride, Harnsäure, AP, Leukozyten und Ferritin. Das HDL war bei den Übergewichtigen hingegen niedriger (Tabelle 49).

Tabelle 49. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für BMI (0 : BMI < Median vs. 1 : BMI ≥ Median)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
Plasmaglukose	99,1	111,8	38,9	54,6	F=5,3, p=0,022
HbA1c	5,7	6,1	0,9	1,1	F=11,4, p=0,001
Triglyzeride	157,4	210,4	115,1	149,7	F=11,8, p=0,001
HDL	54,4	48,16	16	13,2	F=13,6, p<0,001
Harnsäure	5,1	5,8	1,4	1,6	F=16,1, p<0,001
AP	82,9	92,3	30,2	46,3	F=4,1, p=0,045
Leukozyten	6,9	7,4	2,3	2,2	F=4,2, p=0,042
Ferritin	175,4	251,3	227,7	236,4	F=7,8, p=0,005
Alter	47,8	51,1	14,5	13,6	F=4,2, p=0,042
Nicht signifikant					
Cholesterin	201,6	207,4	43,4	44,4	F=1,3, p=0,254
LDL	121	125,1	37	36,8	F=0,9, p=0,332
Quick	89,4	89	11,9	16,3	F=0,1, p=0,782
Albumin	4,5	4,4	0,7	0,4	F=0,9, p=0,339
Gesamtes Bilirubin	0,676	0,687	0,485	0,504	F=0,04, p=0,849
SGOT	52	55,1	49	40,9	F=0,4, p=0,548
SGPT	68,9	86,9	78,8	94,5	F=3,2, p=0,075
γ-GT	94,5	119,2	171,5	152,4	F=1,7, p=0,189
Hämoglobin	14,1	14,4	1,72	1,49	F=3,1, p=0,08
Thrombozyten	241,2	243,9	89,1	76,7	F=0,1, p=0,782
AFP	4,92	6,3	3,9	19,8	F=0,5, p=0,49
APRI-Score	0,6725	0,6719	1,16	1,05	F=0, p=0,996

4.5.7 Glukosestoffwechselstörungen (mittels HbA1c und Plasmaglukose)

Risikobereich für Diabetes (mittels HbA1c)

Im weiteren wurde der Zusammenhang des HbA1c mit biochemischen und klinischen Parametern mittels ANOVA untersucht. Die HbA1c-Werte wurden in zwei Gruppen unterteilt (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c ≥ 5,7 %). Patienten mit einem HbA1c ≥ 5,7 % hatten höhere Werte für BMI, Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, GOT, GPT, AP, γ-GT, Leukozyten, Ferritin, Alter und APRI-Score (Tabelle 50).

Tabelle 50. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Risikobereich für Diabetes (0 : HbA1c < 5,7 %, 1 : HbA1c ≥ 5,7 %)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
BMI	26,6	29,8	5,4	6,1	F=24,4, p<0,001
Cholesterin	198,8	210,3	39,1	47,7	F=5,2, p=0,023
Triglyzeride	147,6	221,4	84,5	165,8	F=23,5, p<0,001
Harnsäure	5,25	5,63	1,47	1,59	F=4,7, p=0,03
SGOT	48,5	58,8	32,7	54,5	F=4, p=0,048
SGPT	66,5	89,5	55,4	109,8	F=5,3, p=0,022
AP	82,1	93,2	27,7	47,6	F=5,7, p=0,018
γ-GT	78,5	135,4	102,2	202,1	F=9,4, p=0,002
Leukozyten	6,9	7,5	2,1	2,4	F=4,8, p=0,029
Ferritin	178,8	247,4	211,3	252,1	F=6,4, p=0,012
Alter	44,8	54,1	14,1	12,6	F=36,3, p<0,001
APRI-Score	0,5	0,8	0,6	1,4	F=5,7, p=0,018
Nicht signifikant					
HDL	52,8	49,7	14,5	15,3	F=3,4, p=0,066
LDL	120,4	125,8	32,5	40,9	F=1,6, p=0,202
Quick	89,7	88,7	11	16,9	F=0,4, p=0,529
Albumin	4,5	4,4	0,6	0,5	F=1,4, p=0,241
Ges. Bilirubin	0,69	0,68	0,46	0,53	F=0,01, p=0,917
Hämoglobin	14,26	14,199	1,7	1,5	F=0,1, p=0,747
Thrombozyten	238	247,2	71,3	93,3	F=0,9, p=0,336
AFP	4,5	6,8	3,6	19,9	F=1,4, p=0,244

Manifester Diabetes (mittels HbA1c)

Zusätzlich wurde untersucht, wie sich verschiedene Parameter bei Patienten mit ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$) und ohne Diabetes ($\text{HbA1c} < 6,5\%$) unterschieden (Tabelle 51). Patienten mit Diabetes hatten höhere Werte für Triglyzeride, Harnsäure, SGOT, SGPT, AP, γ -GT, Ferritin, AFP, Alter und APRI-Score. Andererseits waren HDL- und LDL-Cholesterin, Quick und Thrombozyten signifikant höher bei den Patienten ohne Diabetes. Die Assoziation des Diabetes mit BMI und Cholesterin war nicht signifikant.

Tabelle 51. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für manifesten Diabetes (0: HbA1c < 6,5 % vs. 1: HbA1c \geq 6,5 %)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
Triglyzeride	168,9	242,5	109,6	199,1	F=15, p<0,001
HDL	52,2	47,5	14,2	17,2	F=4,9, p=0,027
LDL	125,6	113,6	35,8	39,9	F=5,3, p=0,023
Harnsäure	5,3	5,8	1,5	1,8	F=4,1, p=0,043
Quick	90,6	83,6	11,9	20,2	F=12,3, p=0,001
SGOT	48,6	72,6	36	66,9	F=14,5, p<0,001
SGPT	69,8	109	76,1	117,1	F=10,2, p=0,002
γ -GT	80	209,3	99,5	277,1	F=13,6, p<0,001
AP	83,3	103,8	27,4	64,6	F=34,7, p<0,001
Thrombozyten	249,4	216,2	81,1	85,3	F=8,1, p=0,005
Ferritin	193,8	288,1	209,3	305,7	F=7,9, p=0,005
AFP	4,3	10,9	3,1	31,1	F=7,3, p=0,008
Alter	47,3	57,7	13,9	12	F=28,8, p<0,001
APRI-Score	0,5	1,3	0,6	2	F=28,7, p<0,001
Nicht signifikant					
BMI	27,9	29,4	6,2	5	F=3,5, p=0,064
Cholesterin	205,5	200,7	43,1	47	F=0,6, p=0,441
Albumin	4,5	4,3	0,6	0,4	F=3,6, p=0,06
Ges. Bilirubin	0,7	0,8	0,45	0,62	F=3, p=0,084
Hämoglobin	14,3	14,1	1,61	1,64	F=0,9, p=0,339
Leukozyten	7,1	7,5	2,1	2,9	F=1,8, p=0,178

Entwicklung eines Diabetes (mittels HbA1c)

Für eine weitere ANOVA wurde die HbA1c-Variable in drei Gruppen eingeteilt, die Patienten ohne Diabetes (HbA1c bis 5,6 %), im Risikobereich für Diabetes (HbA1c 5,7 bis 6,4 %) und mit Diabetes (HbA1c 6,5 % oder mehr). Das HbA1c hatte einen signifikanten Zusammenhang mit folgenden Faktoren: BMI, Cholesterin, Triglyzeride, LDL, Quick, SGOT, SGPT, AP, γ -GT, Thrombozyten, Ferritin, AFP, Alter und APRI-Score (Tabelle 52 und Tabelle 53).

Tabelle 52. Deskriptive Statistik für die Entwicklung eines Diabetes (0: HbA1c < 5,7 %, 1: 5,7 bis 6,4 %, 2: \geq 6,5 %)

Parameter	M ₀	M ₁	M ₂	SD ₀	SD ₁	SD ₂
Signifikant						
BMI	26,6	30,1	29,4	5,4	6,8	5
Cholesterin	198,8	217,1	200,7	39,1	47,3	47
Triglyzeride	147,6	206,2	242,5	84,5	136,1	199,1
LDL	120,4	134,5	113,6	32,5	39,5	39,9
Quick	89,7	92,3	83,6	11	13,1	20,2
SGOT	48,5	49	72,6	32,7	41,2	66,9
SGPT	66,5	75,6	109	55,4	102,7	117,1
AP	82,1	85,2	103,8	27,7	27,1	64,6
γ -GT	78,5	82,7	209,4	102,2	95,1	277,1
Thrombozyten	238	269,3	216,2	71,3	92,9	85,3
Ferritin	178,8	219,2	288,1	211,3	204,5	305,7
AFP	4,5	4	10,9	3,6	2	31,1
Alter	44,8	51,6	57,7	14,1	12,5	12
APRI-Score	0,52	0,48	1,3	0,57	0,59	2
Nicht signifikant						
HDL	52,8	51,2	47,5	14,5	13,7	17,2
Harnsäure	5,2	9,5	5,8	1,5	1,4	1,8
Albumin	4,47	4,45	4,3	0,6	0,55	0,4
G. Bilirubin	0,7	0,6	0,8	0,46	0,44	0,62
Hämoglobin	14,26	14,3	14,1	1,7	1,43	1,64
Leukozyten	6,9	7,4	7,5	2,1	2	2,9

Tabelle 53. **Ergebnisse der ANOVA für die Entwicklung eines Diabetes (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c 5,7 bis 6,4 % vs. HbA1c ≥ 6,5 %)**

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
BMI	F=179,9, p<0,001
Cholesterin	F=5,3, p=0,006
Triglyzeride	F=13,3, p<0,001
LDL	F=6,9, p=0,001
Quick	F=7,1, p=0,001
SGOT	F=7,2, p=0,001
SGPT	F=5,4, p=0,005
AP	F=7, p=0,001
γ-GT	F=17,3, p<0,001
Thrombozyten	F=8,2, p<0,001
Ferritin	F=4,8, p=0,009
AFP	F=3,6, p=0,028
Alter	F=22,3, p<0,001
APRI-Score	F=14,3, p<0,001
Nicht signifikant	
HDL	F=2,8, p=0,062
Harnsäure	F=2,9, p=0,055
Albumin	F=1,8, p=0,166
Gesamtes Bilirubin	F=2,2, p=0,114
Hämoglobin	F=0,5, p=0,622
Leukozyten	F=2,4, p=0,089

Manifester Diabetes (mittels Plasmaglukosewert)

Nach der ANOVA mittels HbA1c wurden die Plasmaglukosewerte als unabhängige Variable benutzt, um den Zusammenhang der Glukosestoffwechselstörungen mit den verschiedenen, biochemischen und metabolischen Parameter zu untersuchen. Der manifeste Diabetes (PG ≥ 126 mg/dl) zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den folgenden Faktoren: Triglyzeride, LDL, Quick, ges. Bilirubin, SGOT, SGPT, AP, γ-GT, Thrombozyten, Ferritin, AFP, Alter und APRI-Score. Die übrigen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (PG ≤ 125 mg/dl vs. PG ≥ 126 mg/dl) (Tabelle 54).

Tabelle 54. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für manifesten Diabetes (0: PG ≤ 125 mg/dl, 1: PG ≥ 126 mg/dl)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
Triglyzeride	170,9	235,7	112,3	196,9	F=11,4, p<0,001
LDL	125,9	112,2	35,9	38,9	F=6,8, p=0,009
Quick	90,4	84,5	12,3	19,6	F=8,4, p=0,004
Ges. Bilirubin	0,65	0,8	0,46	0,61	F=4,4, p=0,038
SGOT	49,9	68,2	39,1	61,5	F=8,2, p=0,004
SGPT	72,2	100,2	79,7	110,7	F=5,1, p=0,025
AP	84,5	99,6	31,1	59,9	F=7, p=0,008
γ-GT	84,8	192,9	106,4	276,7	F=23,1, p<0,001
Thrombozyten	250,7	210,7	80,3	86,1	F=11,7, p<0,001
Ferritin	191,4	299,3	200,9	325,6	F=10,7, p=0,002
AFP	4,2	10,9	3,2	30,3	F=7,6, p=0,006
Alter	47,7	56,4	14,1	12,2	F=19,8, p<0,001
APRI-Score	0,5	1,3	0,7	1,9	F=23,6, p<0,001
Nicht signifikant					
BMI	27,9	29,2	6,2	5,1	F=2, p=0,154
Cholesterin	205,9	199	43,1	46,9	F=1,2, p=0,277
HDL	52,1	47,9	14,3	17	F=3,8, p=0,051
Harnsäure	5,4	5,6	1,5	1,6	F=1,4, p=0,239
Albumin	4,5	4,3	0,6	0,4	F=3,3, p=0,07
Hämoglobin	14,3	14,1	1,6	1,7	F=0,9, p=0,351
Leukozyten	7,2	7,1	2,1	2,8	F=0,1, p=0,762

Abnorme Nüchtern glukose

Die abnorme Nüchtern glukose bzw. der Diabetes (PG ≥ 100 mg/dl) zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit den folgenden Parametern: BMI, Triglyzeride, HDL, Harnsäure, Quick, SGOT, SGPT, AP, γ-GT, Thrombozyten, Ferritin, AFP, Alter und APRI-Score. Von diesen Parametern lagen lediglich HDL, Quick und Thrombozyten höher in der Gruppe ohne Glukosestoffwechselstörung, während die übrigen Faktoren höher in der Gruppe der abnormen Nüchtern glukose und des Diabetes waren (Tabelle 55).

Tabelle 55. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die abnorme Nüchternplasmaglukose (0: PG < 100 mg/dl, 1: PG ≥ 100 mg/dl)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
BMI	27,4	29,7	6,3	4,9	F=9,8, p=0,002
Triglyzeride	162,6	227,1	109,7	170	F=15,7, p<0,001
HDL	53,2	47,5	14,1	15,9	F=9,9, p=0,002
Harnsäure	5,3	5,8	1,5	1,6	F=6,7, p=0,01
Quick	90,7	86,1	11,7	18	F=7,1, p=0,008
SGOT	48,1	64,6	34,4	59,9	F=9,2, p=0,003
SGPT	68,1	97,6	72,6	109,1	F=7,8, p=0,006
AP	83	96,5	27,3	54,5	F=7,6, p=0,006
γ-GT	81,9	156,6	106,5	229,7	F=14,7, p<0,001
Thrombozyten	254,7	218,3	80	83,8	F=13,3, p<0,001
Ferritin	180,1	281,1	199,3	283,9	F=12,4, p<0,001
AFP	4,1	9	2,9	25	F=5,4, p=0,021
Alter	46,7	54,9	14,1	12,6	F=24,3, p<0,001
APRI-Score	0,47	1,1	0,51	1,7	F=22,9, p<0,001
Nicht signifikant					
Cholesterin	205,6	202,3	42	47,7	F=0,4, p=0,533
LDL	125,5	118,2	35,5	39,2	F=2,7, p=0,103
Albumin	4,5	4,3	0,6	0,4	F=3,5, p=0,061
Ges. Bilirubin	0,66	0,72	0,47	0,53	F=0,8, p=0,365
Hämoglobin	14,24	14,2	1,618	1,615	F=0,05, p=0,822
Leukozyten	7	7,4	1,96	2,8	F=2,1, p=0,146

Entwicklung eines Diabetes (mittels Plasmaglukose)

Die Entwicklung eines Diabetes (PG < 100 mg/dl vs. PG 100 bis 125 mg/dl vs. PG ≥ 126 mg/dl) ergab mittels ANOVA eine signifikante Assoziation mit den folgenden Faktoren: BMI, Triglyzeride, HDL, LDL, Harnsäure, Quick, SGOT, SGPT, AP, γ-GT, Thrombozyten, Ferritin, AFP, Alter, APRI-Score. Cholesterin, Albumin, ges. Bilirubin, Hämoglobin und Leukozyten hatten keinen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes (Tabelle 56 und Tabelle 57).

Tabelle 56. Deskriptive Statistik für Entwicklung eines Diabetes (0: PG < 100 mg/dl, 1: PG 100 bis 125 mg/dl, 2: PG ≥ 126 mg/dl)

Parameter	M ₀	M ₁	M ₂	SD ₀	SD ₁	SD ₂
Signifikant						
BMI	27,4	30,5	29,2	6,3	4,5	5,1
Triglyzeride	162,6	213,7	235,7	109,7	117,2	196,6
HDL	53,2	46,7	47,9	14,1	14	17
LDL	125,5	127,6	112,2	35,5	38,5	38,9
Harnsäure	5,3	5,9	5,6	1,5	1,7	1,6
Quick	90,7	88,7	84,5	11,7	15,1	19,6
SGOT	48,1	59	68,2	34,4	57,5	61,5
SGPT	68,1	93,4	100,2	72,6	107,8	110,7
AP	83	91,6	99,6	27,3	45	59,9
γ-GT	81,9	99,8	192,9	106,5	105,9	276,7
Thrombozyten	254,7	230,3	210,7	80	79,7	86,1
Ferritin	180,1	252	299,3	199,3	201,1	325,6
AFP	4,1	5,2	10,9	2,9	4,6	30,3
Alter	46,7	52,6	56,4	14,1	13	12,2
APRI-Score	0,47	0,8	1,3	0,5	1,2	1,9
Nicht signifikant						
Cholesterin	205,6	207,3	199	42	49,2	46,9
Albumin	4,5	4,4	4,3	0,6	0,3	0,4
Ges. Bilirubin	0,7	0,6	0,8	0,47	0,35	0,6
Hämoglobin	14,2	14,4	14,1	1,6	1,5	1,7
Leukozyten	7	7,98	7,09	1,96	2,66	2,8

Tabelle 57. Ergebnisse der ANOVA für Entwicklung eines Diabetes (PG < 100 mg/dl vs. PG 100 bis 125 mg/dl vs. PG ≥ 126 mg/dl)

Parameter	Ergebnisse
Signifikant	
BMI	F=5,5, p=0,04
Triglyzeride	F=8,2, p<0,001
HDL	F=5, p=0,007
LDL	F=3,5, p=0,033
Harnsäure	F=3,8, p=0,024
Quick	F=4,6, p=0,011
SGOT	F=5,1, p=0,007
SGPT	F=3,9, p=0,02
AP	F=4,3, p=0,015
γ-GT	F=11,7, p<0,001
Thrombozyten	F=7,4, p=0,001
Ferritin	F=6,7, p=0,001
AFP	F=3,9, p=0,023
Alter	F=13,1, p<0,001
APRI-Score	F=13,6, p<0,001
Nicht signifikant	
Cholesterin	F=0,6, p=0,541
Albumin	F=2, p=0,135
Ges. Bilirubin	F=2,5, p=0,083
Hämoglobin	F=0,6, p=0,531
Leukozyten	F=2,9, p=0,054

4.5.8 APRI

Der Zusammenhang zwischen APRI-Score (als Maß für die Leberfibrose) und verschiedenen biochemischen und anderen Parameter wurde mittels ANOVA untersucht. Die APRI-Werte wurden in zwei Gruppen unterteilt: APRI < Median und APRI ≥ Median (Tabelle 58). Bei Patienten mit APRI-Werten oberhalb des Median lagen signifikant höhere Werte für folgende Parameter vor: Plasmaglukose, HbA1c, Harnsäure, ges. Bilirubin, SGOT, SGPT, AP, γ-GT, Hämoglobin, Ferritin und AFP, während die Patienten mit geringer Leberschädigung (APRI

< Median) höhere Mittelwerte für Cholesterin, HDL, LDL, Quick, Leukozyten und Thrombozyten aufwiesen.

Tabelle 58. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Leberschädigung (0: APRI < Median, 1: APRI ≥ Median)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
Plasmaglukose	97,5	113,5	38,3	54,7	F=8,5, p=0,004
HbA1c	5,7	6,1	0,8	1,1	F=10,5, p=0,001
Cholesterin	211	198	40,4	46,4	F=6,7, p=0,01
HDL	53,7	48,8	14,5	15	F=8,3, p=0,004
LDL	128,2	118	33,3	39,7	F=5,8, p=0,017
Harnsäure	5	5,9	1,4	1,6	F=22,9, p<0,001
Quick	93,1	85,3	11,2	15,9	F=24,3, p<0,001
Ges. Bilirubin	0,57	0,8	0,33	0,6	F=16,3, p<0,001
SGOT	29,3	77,8	8,1	53,2	F=121,8, p<0,001
SGPT	37,6	118,2	21,5	107,7	F=80,7, p<0,001
AP	80,4	95,1	26,1	48,2	F=10,1, p=0,002
γ-GT	61,1	152,2	74	207,4	F=25,4, p<0,001
Hämoglobin	13,9	14,6	1,6	1,5	F=15,1, p<0,001
Leukozyten	7,6	6,7	2,3	2,1	F=13,3, p<0,001
Thrombozyten	284,3	200,8	72,8	70,6	F=101,6, p<0,001
Ferritin	142,1	287	148,1	281,5	F=30,8, p<0,001
AFP	3,6	7,8	2,2	20,3	F=4,5, p=0,035
Nicht signifikant					
BMI	27,7	28,7	6,2	5,7	F=1,8, p=0,185
Triglyzeride	169	199,4	111,8	155,7	F=3,8, p=0,054
Albumin	4,4	4,5	0,5	0,6	F=1, p=0,328
Alter	48,1	50,9	13,9	14,3	F=3, p=0,085

4.5.9 Alter

Der Zusammenhang von Patientenalter mit verschiedenen Parametern wurde mittels ANOVA untersucht, wobei das Alter in zwei Gruppen eingeteilt wurde: Patienten mit Alter < Median (48 Jahre) und Patienten mit Alter \geq Median. Die älteren Patienten wiesen signifikant höhere Werte für Plasmaglukose, HbA1c, Harnsäure, AP, γ -GT und Ferritin auf als die jüngeren, während die jüngeren höhere Werte für Quick und Albumin hatten (Tabelle 59).

Tabelle 59. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Alter (0: Alter < Median, 1: Alter \geq Median)

Parameter	M ₀	M ₁	SD ₀	SD ₁	Ergebnisse
Signifikant					
Plasmaglukose	95	116	43,5	49,8	F=14,6, p<0,001
HbA1c	5,6	6,2	0,9	0,99	F=29,3, p<0,001
Harnsäure	5,2	5,6	1,45	1,6	F=5,7, p=0,017
Quick	90,9	87,5	11	16,7	F=4,2, p=0,04
Albumin	4,5	4,35	0,54	0,55	F=5,8, p=0,017
AP	82,9	92,4	30	46,4	F=4,2, p=0,041
γ -GT	83	130,2	94,4	206	F=6,4, p=0,012
Ferritin	177,7	247,9	193,1	265,7	F=6,7, p=0,01
Nicht signifikant					
BMI	28,1	28,3	6,7	5,2	F=0,06, p=0,811
Cholesterin	202,6	206,4	43,8	44,1	F=0,6, p=0,455
Triglyzeride	169,2	198,8	107,8	158	F=3,6, p=0,06
HDL	50,3	52,2	13,7	16,1	F=1,3, p=0,263
LDL	123,4	122,7	36,5	37,4	F=0,03, p=0,866
Ges. Bilirubin	0,67	0,69	0,56	0,42	F=0,1, p=0,727
SGOT	49,7	57,5	36,9	51,8	F=2,2, p=0,135
SGPT	80,6	75,2	83,8	91	F=0,3, p=0,594
Hämoglobin	14,4	14,1	1,6	1,58	F=2,3, p=0,134
Leukozyten	7,18	7,16	2,18	2,35	F=0,007, p=0,936
Thrombozyten	251,4	233,8	70,6	92,9	F=3,4, p=0,066
AFP	3,8	7,3	2,8	19,6	F=3,2, p=0,076
APRI-Score	0,59	0,75	1,02	1,2	F=1,6, p=0,207

4.6 Viruslast vs. HbA1c (für beide Hepatitisformen)

Bei der CHC war der Diabetes in unserer Studie 1,75-fach häufiger als bei der CHB. Im Anschluss wurde der Zusammenhang zwischen dem Diabetes bzw. den HbA1c-Werten und der Viruslast bei beiden viralen Hepatitiden analysiert. Die Untersuchung erfolgte mittels ANOVA. Die HbA1c-Werte wurden in drei Gruppen unterteilt: HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c 5,7-6,4 % vs. HbA1c ≥ 6,5 %. Die HBV-DNA zeigte in der CHB-Gruppe keinen Zusammenhang mit dem HbA1c (Tabelle 60, Tabelle 61).

Tabelle 60. **Deskriptive Statistik der Viruslast bei Entwicklung eines Diabetes bei CHB (0: HbA1c < 5,7 %, 1: HbA1c 5,7 bis 6,4 %, 2: HbA1c ≥ 6,5 %)**

Parameter	M ₀	M ₁	M ₂	SD ₀	SD ₁	SD ₂
Viruslast (kIU/ml)	1427,4	1,1	1,92	8941,3	43116,5	6,4

Tabelle 61. **Post hoc-Tests zwischen den HbA1c-Gruppen bezüglich Viruslast bei CHB (0: HbA1c < 5,7 %, 1: HbA1c 5,7 bis 6,4 %, 2: HbA1c ≥ 6,5 %)**

Post hoc-Tests	HbA1c-Gruppen	Ergebnisse
Tukey HSD-Tests	0↔1	p=0,074
	1↔2	p=0,178
	0↔2	p=0,855
Bonferroni-Tests	0↔1	p=0,223
	1↔2	p=0,533
	0↔2	p=1

Bei den 100 Patienten mit CHC bestand ein schwacher Zusammenhang zwischen der Viruslast und dem HbA1c (Tabelle 62, Tabelle 63). In der ANOVA lag das Ergebnis an der Grenze der statistischen Signifikanz. Die Post hoc-Tests zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes und Viruslast beim Vergleich zwischen Nicht-Diabetikern und Patienten im Risikobereich für Diabetes und zwischen Patienten im Risikobereich für Diabetes vs. Diabetikern.

Tabelle 62. Deskriptive Statistik der Viruslast bei Entwicklung eines Diabetes bei CHC (0: HbA1c < 5,7 % , 1: HbA1c 5,7 bis 6,4 %, 2: HbA1c ≥ 6,5 %)

Parameter	M ₀	M ₁	M ₂	SD ₀	SD ₁	SD ₂
Viruslast (kIU/ml)	1747,2	3319,8	1303	2226,3	5213,5	1472,8

Tabelle 63. Post hoc-Tests zwischen den HbA1c-Gruppen bezüglich der Viruslast bei CHC (0: HbA1c < 5,7 % , 1: HbA1c 5,7 bis 6,4 %, 2: HbA1c ≥ 6,5 %)

Post Hoc-Tests	HbA1c-Gruppen	Ergebnisse
Tukey HSD	0↔1	p=0,041 (signifikant)
	1↔2	p=0,032 (signifikant)
	0↔2	p=0,579
Bonferroni	0↔1	p=0,124
	1↔2	p=0,097
	0↔2	p=1,0

4.7 APRI-Score (nominale Regressionsanalyse)

Im weiteren wurde der Zusammenhang des APRI-Scores mit verschiedenen, biochemischen und epidemiologischen Parametern mit einer nominalen Regressionsanalyse untersucht. Der APRI-Score hatte eine statistisch signifikante Assoziation mit γ -GT, Quick, Art der Lebererkrankung und Geschlecht. Alle anderen Parameter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem APRI-Score (Tabelle 64).

Tabelle 64. Nominale Regressionsanalyse beim APRI-Score (Likelihood-Ratio-Tests)

Parameter	Likelihood-Ratio-Tests
Signifikant	
Art der Krankheit	$\chi^2=18,2$, $p<0,001$
Geschlecht	$\chi^2=5,4$, $p<0,001$
γ -GT	$\chi^2=17,5$, $p<0,001$
Quick	$\chi^2=15,4$, $p<0,001$
Nicht signifikant	
BMI	$\chi^2=2$, $p=0,162$
Cholesterin	$\chi^2=0,2$, $p=0,625$
LDL	$\chi^2=0,2$, $p=0,667$
Triglyzeride	$\chi^2=2,7$, $p=0,102$
Alter	$\chi^2=0,2$, $p=0,666$
HbA1c 5,7 bis 6,5%	$\chi^2=0,4$, $p=0,823$
Alkoholkonsum	$\chi^2=3,1$, $p=0,208$

4.8 Entwicklung eines Diabetes (multinominale Regressionsanalyse)

In der multivariaten Analyse der Entwicklung eines Diabetes (multinominale logistische Regression) wurden verschiedene Faktoren eingeschlossen, die univariat mit der Entwicklung eines Diabetes assoziiert waren. Da im APRI-Index bereits die GOT und die Thrombozyten eingerechnet sind, wurden GOT, Thrombozyten sowie GPT und andere Leberfunktionsparameter nicht als Faktoren eingeschlossen. In der multinominalen logistischen Regressionsanalyse wurde die Entwicklung eines Diabetes als abhängige Variable in drei Kategorien eingeteilt: HbA1c < 5,7, HbA1c 5,7-6,4 % und HbA1c \geq 6,5 %. Mit einer Entwicklung eines Diabetes assoziiert waren die folgenden Faktoren: BMI, Alter, Triglyzeride, Cholesterin, γ -GT und APRI-Index, während die Art der Lebererkrankung kein unabhängiger signifikanter Faktor war.

In der logistischen Regression (Tabelle 65) wurde weiterhin getrennt analysiert, welche Faktoren mit dem Auftreten eines Risikobereichs für Diabetes (HbA1c < 5,7 % versus HbA1c 5,7-6,4 %) und welche Faktoren mit dem Auftreten eines Diabetes (HbA1c 5,7-6,4 % versus HbA1c \geq 6,5 %) assoziiert waren. Die folgenden Faktoren waren unabhängig mit dem Auftreten eines Risikobereichs für Diabetes assoziiert: BMI, Alter, Triglyzeride und

Cholesterin, während γ -GT und APRI-Index sowie die Art der Lebererkrankung keine unabhängigen signifikanten Faktoren waren.

Die folgenden Faktoren waren unabhängig mit dem Auftreten eines Diabetes (HbA1c 5,7-6,4 % versus HbA1c \geq 6,5 %) assoziiert: BMI, Alter, Triglyzeride und APRI-Index, während γ -GT, Cholesterin und Art der Lebererkrankung keine unabhängigen signifikanten Faktoren waren.

Für den Risikobereich für Diabetes spielten BMI und Alter die größte Rolle; bei dem manifesten Diabetes war andererseits der BMI kein herausragender unabhängiger Faktor mehr, hier spielte dann wohl auch die Schwere der Lebererkrankung (APRI-Index) eine zunehmende Rolle, nicht aber die Art der Lebererkrankung.

Tabelle 65. Multinomiale Regressionsanalyse für Entwicklung eines Diabetes (HbA1c < 5,7 % vs. HbA1c 5,7 bis 6,4 % vs. HbA1c \geq 6,5 %)

Parameter	Ergebnisse		
	Entwicklung eines Diabetes	Risikobereich für Diabetes	Diabetes
Art der Krankheit	$\chi^2=1,6$, p=0,814	NAFLD: p=0,42 CHB: p=0,714	NAFLD: p=0,917 CHB: p=0,707
BMI	$\chi^2=19,3$, p<0,001	$\chi^2=16,7$, p<0,001	$\chi^2=4,3$, p=0,037
Alter	$\chi^2=34,3$, p<0,001	$\chi^2=12,9$, p<0,001	$\chi^2=25,2$, p<0,001
Cholesterin	$\chi^2=7,4$, p=0,025	$\chi^2=3,9$, p=0,049	$\chi^2=0,7$, p=0,391
Triglyzeride	$\chi^2=17,7$, p<0,001	$\chi^2=7$, p=0,008	$\chi^2=14,2$, p<0,001
APRI-Score	$\chi^2=10$, p=0,007	$\chi^2=0,1$, p=0,716	$\chi^2=6,2$, p=0,013
γ -GT	$\chi^2=8,7$, p=0,013	$\chi^2=1$, p=0,306	$\chi^2=2,8$, p=0,093

5 Diskussion

Patienten mit hepatogenem Diabetes mellitus haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine 2,5-fache Erhöhung der 5-Jahres-Sterblichkeit³⁵. Dies wurde u. a. in der Verona-Studie gezeigt, die 7000 Patienten mit hepatogenem Diabetes mellitus eingeschlossen hat³⁵. Eine weitere Studie mit 354 Patienten und einer Beobachtungszeit von ca. 6 Jahren ergab, dass die wichtigsten Risikofaktoren für Patienten mit hepatogenem Diabetes nicht die Diabeteskomplikationen, sondern die Folgen der Leberzirrhose sind. Auch in dieser Studie war der Diabetes trotzdem ein unabhängiger Prognosefaktor¹³¹. Offensichtlich kann ein Diabetes den klinischen Verlauf von Zirrhosepatienten mit Aszites weiter verschlechtern¹³². Der Diabetes und das hepatocelluläre Carcinom (HCC) und nicht der MELD-Score (*Model for End-Stage-Liver-Disease*) zeigten sich in dieser Studie als unabhängige prognostische Faktoren für die Sterblichkeit. Die Überlebensrate lag retrospektiv bei den Patienten mit Aszites und Diabetes für das erste und zweite Jahr bei 32 % und 18 %, während die Überlebensrate bei den Aszites-Patienten ohne Diabetes mit 62 % bzw. 58 % deutlich besser war. Der Unterschied der Überlebensrate zwischen den dekompensierten zirrhotischen Patienten mit und ohne hepatogenen Diabetes war signifikant.

Weitere Studien haben den Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und dem HCC untersucht. Der Diabetes bei der CHB sowie bei der alkoholischen Leberzirrhose erhöhte das erwartete HCC-Risiko um den Faktor $10^{5,11}$. Patienten mit HCC und Diabetes hatten ein wesentlich höheres Sterblichkeitsrisiko als die HCC-Patienten ohne Diabetes. In einer Studie mit 160 HCC-Patienten hatten die Diabetiker schon im ersten Jahr eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate als die Patienten ohne Diabetes¹³².

Nischida et al. untersuchten den Glukosestoffwechsel bei insgesamt 56 Patienten mit Leberzirrhose mithilfe eines oGTT (oraler Glukosetoleranz-Test mit 75 g Glukose entsprechend den WHO-Vorgaben). Von den 56 Patienten hatten 21 Patienten einen Diabetes mellitus (38 %), 13 Patienten eine Glukosetoleranzstörung (23 %) und 22 Patienten einen normalen Glukosestoffwechsel (39 %). Die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 94,7 % für die Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel, 68,8 % für die Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und 56,6 % für die Patienten mit manifestem Diabetes. Multivariate Regressionsanalysen ergaben Albumin und Diabetes als unabhängige Prognosefaktoren¹³. Der oGTT könnte also für Bestimmung der Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose hilfreich sein.

Eine aktuelle Studie aus den USA von Lortiz-Lopez et al. untersuchte Patienten mit Übergewicht und NAFLD mittels eines oGTT³⁶. Eine signifikant erhöhte Häufigkeit einer Glukosetoleranzstörung und eine relativ vermehrte Häufung eines manifesten Diabetes konnten in der NAFLD-Gruppe festgestellt werden. Die Studie umfasste 118 gesunde, übergewichtige Probanden mit NAFLD. Zusätzlich in die Studie eingeschlossen wurden 20 Personen ohne NAFLD, jedoch mit entsprechendem Übergewicht. Patienten mit Diabetes

mellitus wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen (mit und ohne NAFLD) sind wichtig für das bessere Verständnis der Pathophysiologie der Fettlebererkrankung. Der HbA1c-Wert und die Nüchternplasmaglukose waren bei den NAFLD-Patienten signifikant erhöht (HbA1c bei NAFLD $5,8 \pm 0,1$ und ohne NAFLD $5,3 \pm 0,1$). Das Nüchternplasmainsulin und der HOMA-Index waren bei den NAFLD-Patienten doppelt so hoch wie den Personen ohne NAFLD. Eine normale Glukosetoleranz war in der NAFLD-Gruppe selten (15 % vs. 70 % in der Gruppe ohne NAFLD). Eine Glukosetoleranzstörung (früher Prädiabetes genannt) war bei den NAFLD-Patienten höher als bei denen ohne NAFLD (75 % vs. 25 %). Außerdem wurde ein Diabetes mellitus bei 14 % der NAFLD-Patienten diagnostiziert, während lediglich 5 % der Patienten ohne NAFLD einen Diabetes hatte.

In unserer Studie lag die Häufigkeit des (manifesten) Diabetes in der CHC-Gruppe bei 21 %, in der CHB-Gruppe bei 12 % und in der NAFLD-Gruppe bei 29 %. Das HbA1c befand sich im Risikobereich für einen Diabetes bei 24 % in der CHC-Gruppe, bei 30 % in der CHB-Gruppe und bei 33 % in der NAFLD-Gruppe. Bei allen 300 untersuchten Patienten lag die Diabeteshäufigkeit bei 20,7 %, und bei 29 % lagen die HbA1c-Werte im Risikobereich für einen Diabetes. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus dem Jahre 2012 (DEGS) fand einen Diabetes mellitus bei Erwachsenen mit einer Häufigkeit von 7,2 %¹³⁰. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist die Häufigkeit des Diabetes bei Lebererkrankten um etwa den Faktor 3 höher als in der deutschen Allgemein-Bevölkerung. Wie erwartet war der Diabetes mit 29 % bei den NAFLD-Patienten besonders häufig; auch bei den CHC-Patienten war der Diabetes mit 21 % etwa dreifach häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Bei den HBV-Infizierten erscheint die Diabeteshäufigkeit gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur leicht erhöht.

In unserer Studie waren Patienten im Risikobereich für Diabetes bei der chronischen Hepatitis B und der NAFLD gehäuft. Obwohl eine vermehrte Häufigkeit eines Risikobereichs für Diabetes in der NAFLD-Gruppe (33 %) festgestellt wurde, lag dieser Prozentsatz in der Studie von Lortiz-Lopez et al. mit 75 % noch höher³⁶. Bei der chronischen Hepatitis C waren in unserer Kohorte eher geringere Patientenzahlen im Risikobereich für Diabetes zu finden.

Nach den HbA1c-Werten lag die Häufigkeit des Diabetes bei CHC bei 21 % und die des Risikobereichs für Diabetes bei 24 %. Das Ergebnis für den Diabetes bei der CHC war also ca. 3-fach höher als die entsprechende Häufigkeit für Diabetes in der deutschen Allgemein-Bevölkerung¹³⁰. In der Weltliteratur gibt es zahlreiche Studien, die die Assoziation zwischen Diabetes und HCV untersuchten.

Die erste Studie zur Assoziation zwischen dem HCV und einer Glukosestoffwechselstörung war die Studie von Allison et al. 1994³⁷. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Hepatitis C und Diabetes in einer Gruppe von 100 zirrhotischen Patienten. Die Häufigkeit des Diabetes bei HCV-Infizierten wurde mit Zirrhosepatienten ohne HCV-Infektionen verglichen. Von 34 Patienten mit Hepatitis C zeigten 17 Patienten (50 %) einen Diabetes, während von

den übrigen 66 Patienten ohne HCV lediglich 6 Patienten (9 %) einen Diabetes aufwiesen; dieser Unterschied war hoch signifikant. In dieser Studie waren Geschlecht, Herkunft, BMI, Therapie und Schweregrad der Lebererkrankung mit dem Diabetes nicht signifikant assoziiert. Es ist allerdings anzumerken, dass in der Studie von Allison et al. nur Patienten mit einer Leberzirrhose eingeschlossen wurden, bei denen schon per se mit einer Diabeteshäufung zu rechnen ist.

In einer jüngeren Studie von Lecube et al.³⁸ aus dem Jahr 2004 wurde die Häufigkeit einer Glukosestoffwechselstörung zwischen HCV-negativen und -positiven Patienten mit und ohne Leberzirrhose verglichen. In dieser Studie wurde auch der Schweregrad der Lebererkrankung in die logistischen Analysen einbezogen. Von insgesamt 642 Patienten litten 472 Patienten an einer chronisch viralen Hepatitis (nicht nur HCV), die übrigen 170 Probanden hatten eine Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie. Von den 642 Patienten waren 498 Patienten HCV-positiv und 144 HCV-negativ. In der Gruppe der chronisch viralen Hepatitis war das Diabetesrisiko bei der HCV-Infektion gegenüber den anderen Virusinfektionen dreifach gehäuft (32 % Diabetiker bei HCV-Infizierten vs. 12 % bei Patienten ohne HCV-Nachweis). Andererseits war der Diabetes bei HCV-Infizierten mit Zirrhose gegenüber denen mit HCV-Infektion ohne Zirrhose ähnlich häufig (40 % versus 36 %). In dieser Arbeit zeigte sich also eine signifikante Assoziation der HCV-Infektion mit dem Nachweis eines Diabetes unabhängig vom Alter und von der Schwere der Lebererkrankung³⁸. Bei Zirrhosepatienten hingegen war das HCV kein unabhängiger Faktor für das Diabetesrisiko, sodass hier wohl andere Faktoren wichtiger für das Auftreten eines hepatogenen Diabetes sind.

Die Wahrscheinlichkeit von systematischen Fehlern in klinisch-basierten Studien (sogenannte „Bias“) sind besonders hoch, wenn nur wenige Patienten untersucht werden, so dass die ersten Studien zum Zusammenhang von HCV und Diabetes mit einiger Skepsis interpretiert wurden. Diese Skepsis wurde nach der Veröffentlichung einer großen prospektiven Studie mit fast 10000 Patienten überwunden. Es handelt sich um die NANHES-III Studie (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*), die seit 2000 in USA stattfand³⁹. Sie umfasste 9841 Patienten im Alter über 20 Jahre. Bei Personen im Alter über 40 Jahren war das Diabetesrisiko nach Anpassung für BMI, Geschlecht und Herkunft bei HCV-Infizierten gegenüber nicht HCV-Infizierten um den Faktor 3,77 hoch signifikant erhöht.

In einer weiteren Studie von Knobler et al. lag bei Patienten mit CHC ohne Zirrhose in 33 % ein Diabetes vor, während den Kontrollpatienten ohne CHC ein Diabetes nur bei 5,6 % gefunden wurde. Eine positive Familienanamnese, der HCV-Genotyp 1b und die histologische Schwere der Leberveränderungen waren eng assoziiert mit dem Auftreten des Diabetes. Dieser Zusammenhang bestand auch bei Patienten ohne Leberzirrhose⁴⁰.

Der zeitliche Verlauf von CHC und Diabetes wurde in den retrospektiven Studien nicht genauer beschrieben. Insbesondere konnte nicht festgestellt werden, ob die Glukosestoffwechselstörungen schon vor der HCV-Infektion vorlagen oder Folgen der CHC waren. Diese Frage wurde später in zwei prospektiven Studien beantwortet:

Die erste dieser Studien fand in USA statt und schloss 1084 Personen im Alter von 44 bis 65 Jahren ein⁴¹. Hier wurde die Häufigkeit einer HCV-Infektion beim neu aufgetretenen Diabetes untersucht. Die Häufigkeit der HCV-Infektion lag in der gesamten Gruppe bei 0,8 % und 548 Patienten entwickelten in einer Beobachtungszeit von 9 Jahren *de novo* einen Diabetes mellitus. Die Probanden wurden am Anfang der Beobachtungszeit dem allgemeinen Diabetesrisiko entsprechend in zwei Subgruppen eingeteilt. In der Gruppe mit hohem Diabetesrisiko (z. B. also mit Adipositas) zeigten die HCV-positiven Patienten ein 11-fach erhöhtes Diabetes-Risiko im Vergleich zu denen ohne HCV-Infektion. Andererseits gab es in der Gruppe mit niedrigem Diabetesrisiko keinen signifikanten Unterschied im Diabetesrisiko zwischen HCV-positiven und HCV-negativen Patienten. Eine HCV-Infektion scheint also die Diabetesinzidenz gerade bei Patienten mit einem allgemein hohen Diabetesrisiko nochmals deutlich zu erhöhen.

Die zweite Studie schloss 4958 Personen aus Taiwan in einem Alter über 40 Jahren ein⁴². Diese Personen hatten am Beginn der Studie keine Glukosestoffwechselstörung. 3486 Personen waren HCV- und HBV-negativ, 812 HCV-positiv, 544 HBsAg positiv und 116 litten an einer HBV-HCV-Coinfektion. Nach einer Beobachtungszeit von 7 Jahren entwickelten 474 Probanden einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus, von denen 14,3 % HCV-positiv, 7,5 % HBsAg-positiv und 8,6 % seronegativ waren. Die Diabetesinzidenz war bei den HCV-infizierten Patienten im Vergleich zu den HCV-negativen Patienten signifikant höher. Eine multivariate Analyse ergab eine signifikante Assoziation des Diabetes mit der HCV-Infektion, der HCV-HBV-Coinfektion, dem Übergewicht und dem Alter, während Geschlecht und Alkoholkonsum keinen Einfluss hatten.

Alle oben genannten prospektiven und retrospektiven Studien zeigten ein erhöhtes Diabetesrisiko bei Patienten mit CHC. In diesen Studien war die Häufigkeit des Diabetes etwas höher als die jetzt festgestellte Diabeteshäufigkeit in unserer CHC-Gruppe (21 %). Die Ergebnisse der genannten Studien werden zusammenfassend in der Tabelle 66 dargestellt.

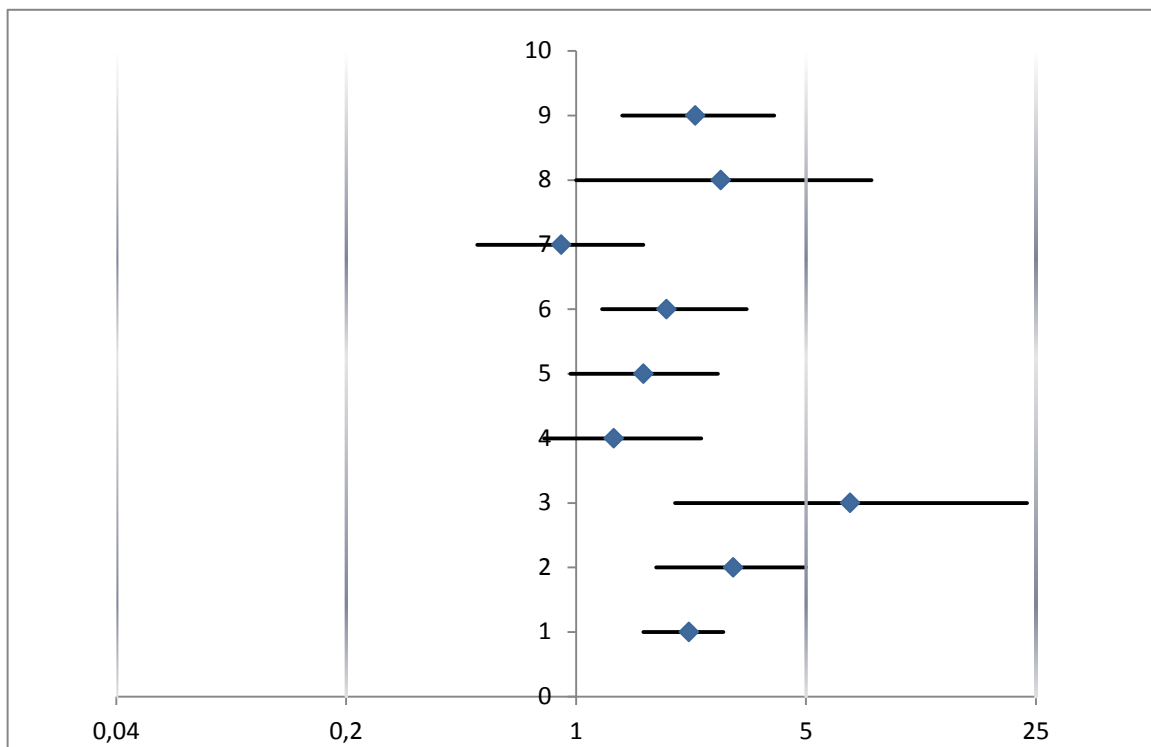
Tabelle 66. Diabeteshäufigkeit bei CHC

Studie	Diabeteshäufigkeit bei CHC
Allison et al. 1994	50 % bei HCV-Zirrhotikern
NANHES-III 2000	3,77-fach höher bei HCV als ohne HCV
Knobler et al. 2000	33 %
Mehta et al. 2003	11-fach höher in HCV mit allgemein hohem Diabetesrisiko
Lecube et al. 2004	32 %
aktuelle Studie 2016	21 %

In der jetzigen Studie war der Diabetes in der CHC-Gruppe 1,75-fach häufiger als in der CHB-Gruppe. Dieses Ergebnis entspricht dem einer aktuellen Metanalyse, die ebenfalls zeigte, dass der Diabetes bei HCV-Infizierten häufiger ist als bei HBV-Infizierten²⁷.

Eine systematisches Review von White et al. wurde 2008 veröffentlicht. Die Studie untersuchte die Häufigkeit des Diabetes mellitus bei CHC. In diesem Review wurde zudem die oben genannte Metaanalyse von 9 Studien eingeschlossen, die die Häufigkeit des Diabetes mellitus zwischen chronischer Hepatitis B und C verglichen hatte. Die Metaanalyse ergab ein 1,75-fach höheres Risiko eines Diabetes mellitus bei CHC im Vergleich zur CHB (nicht adjustierte OR=1,75, 95 % CI 1,24-2,25)²⁷. In lediglich drei von den insgesamt neun Studien der Metaanalyse wurden adjustierte Werte für den relevanten Schweregrad der Leberschädigung benutzt. Der nach den Daten der Metanalyse von White et al²⁷ erstellte Forrest-Plot zeigt in der Grafik 6 die Diabeteshäufung bei chronischer Hepatitis C versus Hepatitis B.

Grafik 6. Diabeteshäufung bei CHC vs. CHB (Forrest-Plot Diagramm) aus der Metaanalyse der White et al²⁷



Grafik 6 (Y-Achse). Studie 1: Mason AL (1999), Studie 2: Caronia S (1999), Studie 3: Bigam DL (2000), Studie 4: Qureschi F (2002), Studie 5: Akbar DH (2002), Studie 6 : Arao M (2003), Studie 7: Papatheodoridis GV (2005), Studie 8: Antonelli A (2005), Studie 9: Imazeki F (2008)

Die griechischen Kollegen Papatheodoridis et al. untersuchten die Häufigkeit des Diabetes bei CHC und CHB sowie eine mögliche Assoziation des Diabetes mit dem Schweregrad der Leberfibrose. Insgesamt umfasste die Studie 434 Patienten, von denen 174 HBV-positiv und 260 HCV-positiv waren. Ein Diabetes wurde bei 13 % der Patienten festgestellt. Kein signifikanter Unterschied bestand in der Häufigkeit des Diabetes zwischen CHB (14 %) und CHC (13 %). Die Häufigkeit des Diabetes war signifikant assoziiert mit der Schwere der Leberfibrose (7,7 % für Fibrose-Score F0-2, 10,4 % für F3-4 und 29,2 % für F5-6; Fibrosescore 0-6 nach Ishak). Der Diabetes war nicht assoziiert mit γ -GT, Triglyzeriden oder Steatose³⁴. Die Studie der Papatheodoridis et al. war die einzige Studie von den insgesamt neun Studien der Metaanalyse, die keine unterschiedliche Häufigkeit des Diabetes zwischen den zwei Virushepatitisformen zeigte.

Eine Studie aus Saudi-Arabien schloss 399 Patienten ein, wobei 165 Patienten eine CHC und 234 Patienten eine CHB hatten. Die Häufigkeit des Diabetes betrug 21,2 % bei CHC und 14,1 % bei CHB⁴³. Die HCV-Patienten mit Diabetes zeigten einen höheren BMI, eine häufigere familiäre Anamnese von Diabetes, höhere Leberenzyme und häufigere Zirrhose-Zeichen in der Leberbiopsie als die ohne Diabetes. Die HBV-Patienten mit Diabetes hatten im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern lediglich eine häufigere Familienanamnese eines Diabetes mellitus.

Eine dritte Studie von USA untersuchte 2007 die Häufigkeit des Diabetes bei Asian-Amerikanern und Bewohnern der Pazifik-Inseln zwischen Probanden mit HBV-Infektion und ohne Infektion. 411 asiatische Patienten und 424 Pazifik-Bewohner wurden eingeschlossen. Ein Diabetes mellitus wurde bei 26,7 % der Patienten nachgewiesen, während eine Hepatitis B bei 13,8 % aller Patienten lag. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus war signifikant höher bei den Patienten mit CHB als bei denen ohne CHB (58,9 % vs. 33,3 %, $p < 0,001$)⁴⁴.

Imazeki et al. analysierten die Häufigkeit von Insulinresistenz und Diabetes bei drei japanischen Patientengruppen mit CHB, CHC sowie ausgeheilter CHC⁴⁵. An der Studie nahmen 952 Patienten teil, 544 mit CHC, 286 mit CHB und 122 mit ausgeheilter CHC (nach Interferon-Behandlung). Ein Diabetes lag bei 6,3 % in der CHB-Gruppe vor, bei 13,6 % in CHC-Gruppe und bei 9 % in der Gruppe mit ausgeheilter CHC; die Unterschiede zwischen CHC und CHB waren signifikant. Eine Insulinresistenz wurde bei 423 Patienten festgestellt. Die Häufigkeit der Insulinresistenz war wiederum signifikant höher bei CHC im Vergleich zur CHB und im Vergleich zur Gruppe mit ausgeheilter CHC (54,3 % v. 36,3 % v. 35,7 %). In der multivariaten Analyse war die Art der Virushepatitis allerdings nicht assoziiert mit dem Diabetesrisiko (OR 1,669; $p = 0,094$) und der Insulinresistenz (OR 1,531; $p = 0,215$).

Von den neun Studien der Metaanalyse zeigt die Grafik 6, dass acht Studien ein höheres Diabetesrisiko bei der CHC im Vergleich zur CHB ergaben. Eine einzige Studie³⁴ (Studie 7 in Grafik 6) zeigte keinen Unterschied zwischen CHC und CHB. Entsprechend war der Diabetes bei CHC in der Metaanalyse signifikant (1,75-fach) häufiger im Vergleich zur CHB.

Zwei Studien^{30,46} wiesen auf eine HCV-Genotyp spezifische Pathogenese des Diabetes hin.

Diese Studien zeigten eine höhere Insulinresistenz bei HCV-Patienten mit den Genotypen 1 und 4.

Das Auftreten oder die Verschlechterung einer vorliegenden Insulinresistenz durch das HCV wurde erstmals 2003 in einer Studie von Hui et al. gezeigt⁴⁶. Hui et al. verglichen 121 HCV-Patienten ohne fortgeschrittene Lebererkrankung (Metavirstadium F0-1) mit 137 gesunden Probanden. Die gesunden Personen wurden so ausgesucht, dass sie nach Geschlecht, BMI und körperlichen Charakteristika (*waist-to-hip ratio*) den HCV-Infizierten ähnlich waren. Bei den Patienten mit CHC waren Insulin, C-Peptid und HOMA-Score im Vergleich zu den nicht mit HCV-Infizierten signifikant höher. Interessanterweise hatten Patienten mit dem HCV-Genotyp 3 geringere HOMA-Scores im Vergleich zu den anderen HCV-Genotypen. Diese Studie wies erstmals daraufhin, dass es eine HCV-Genotyp spezifische Pathogenese des Diabetes bei der CHC gibt.

Moucari et al. haben 2008 die Rolle der verschiedenen HCV-Genotypen und der Viruslast bei der Entstehung des HCV-assoziierten Diabetes weiter aufgeklärt³⁰. Die Studie schloss insgesamt 600 Patienten ein, von denen 500 mit HCV und 100 mit HBV infiziert waren. Eine Insulinresistenz bestand bei 32,4 % der 462 HCV-Infizierten ohne manifesten Diabetes; die Insulinresistenz war assoziiert mit dem metabolischen Syndrom, den HCV-Genotypen 1 und 4, einer signifikanten Fibrose und einer schwerer Leberverfettung. Die Insulinresistenz war seltener bei Patienten mit CHB im Vergleich zu denen mit CHC (5 % vs. 35 %)³⁰.

Andererseits wurde in unserer Studie eine Assoziation zwischen HCV-Genotyp und Glukosestoffwechselstörungen nicht bestätigt. Dabei war es gleichgültig, ob die HbA1c-Werte oder die Plasmaglukosewerte analysiert wurden (Tabelle 67).

Tabelle 67. **HCV-Genotyp vs. Glukosestoffwechselstörungen**

χ^2 -Analyse	Ergebnis	
HCV-Genotyp vs. PG < 100 mg/dl	$\chi^2=6,9$, p=0,14	} nicht signifikant
HCV-Genotyp vs. PG 100 bis 125 mg/dl	$\chi^2=7,2$, p=0,518	
HCV-Genotyp vs. PG \geq 126 mg/dl	$\chi^2=2,6$, p=0,623	
HCV-Genotyp vs. HbA1c < 5,7 %	$\chi^2=3,4$, p=0,488	
HCV-Genotyp vs. HbA1c 5,7 bis 6,4 %	$\chi^2=5,1$, p=0,751	
HCV-Genotyp vs. HbA1c \geq 6,5 %	$\chi^2=2,1$, p=0,724	

Der HCV-Genotyp hatte außer dem Diabetes keine signifikante Assoziation mit der Leberschädigung im APRI-Score, dem histologischen Stadium der Leberfibrose und dem BMI. Andererseits wurde eine signifikante Assoziation des Genotyps mit dem Geschlecht, der Herkunft und dem Patientenalter dokumentiert. Die Patienten mit dem Genotyp 1b waren signifikant älter als die mit den Genotypen 1a, 2 und 3.

Von den 300 Patienten unserer Stichprobe hatten 62 einen Diabetes, wobei 50 bereits eine medikamentöse Behandlung erhielten (80,6 %). Bei über 90 % der verbleibenden etwa 20 % der Patienten ohne Diabetesbehandlung wurde der Diabetes im Rahmen der hepatologischen Abklärung erstmals diagnostiziert. Diese Daten belegen auch die Notwendigkeit, die Nüchtern-Plasmaglukose oder das HbA1c bei Lebererkrankungen zu bestimmen, dies gilt insbesondere für die CHC und die NAFLD.

In unserer Studie wurden auch einige Patienten mit schon vorbestehender Behandlung eines Diabetes eingeschlossen. Die HbA1c-Werte lagen auch bei den behandelten Patienten weiter im Diabetesbereich.

Bei den Erstdiagnosen eines Diabetes wurden den Patienten empfohlen, sich zur Kontrolle und Therapie des Diabetes beim Hausarzt und ggf. beim Diabetologen vorzustellen. Patienten, die ein HbA1c im Risikobereich für einen Diabetes hatten, erhielten eine entsprechende Aufklärung. Gleichzeitig wurde der Hausarzt gebeten, den Glukosestoffwechsel regelmäßig zu kontrollieren und einen Nüchternplasmaglukosewert zu bestimmen. Allen Patienten mit einem HbA1c $\geq 5,7$ % wurde empfohlen, ihr Körpergewicht, ihre Ernährung und ihren weiteren Lebensstil zu optimieren.

Die Diagnose des Diabetes erfolgte nach den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien mittels der HbA1c-Bestimmung¹²⁷, wobei wir aus logistischen Gründen das HbA1c gegenüber der Plasmaglukose favorisierten. In einer Zuweisungsambulanz kann es vorkommen, dass Patienten nicht immer nüchtern sind, so dass dieser Effekt eher zu falsch hohen Plasmaglukosewerten führt. In einer Zuweisungsambulanz werden auf der anderen Seite die Blutproben nicht immer frühmorgens abgenommen; ein verzögertes Abseren mit späterer Versendung der Laborproben kann die Serumglukose artifiziell senken. Für die Routinepraxis des Hausarztes ist weiterhin als die kostengünstigere Variante die Messung der Nüchternplasmaglukose zu empfehlen. Theoretisch könnten auch Lebererkrankungen das HbA1c beeinflussen, am ehesten über eine Hämolyse¹²⁷. Wir haben deshalb alle Patienten mit klinischen und laborchemischen Zeichen einer Hämolyse ausgeschlossen. Zudem wurden bei unseren ambulant untersuchten Patienten keine Zeichen einer hepatischen Dekompensation festgestellt, die gehäuft mit einer Hämolyse assoziiert sein könnten. Die wichtigsten Analysen wurden sowohl mit Hilfe der HbA1c-Werte wie mit Hilfe der Nüchtern-Plasmaglukose-Werte gemacht.

Für die Diagnose eines manifesten Diabetes zeigten HbA1c und Plasmaglukosewerte auch in der jetzigen Studie nahezu kongruente Ergebnisse. Diese Daten unterstreichen, dass die Verwendung des HbA1c bei kompensierten Lebererkrankungen ähnlich sicher eine Diabetes-Diagnose erlaubt wie die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose. Bei Verwendung der HbA1c-Werte lagen allerdings mehr Patienten im Risikobereich für einen Diabetes als bei Verwendung der Plasmaglukosewerte.

Die Assoziation von Diabetes, Risikobereich für Diabetes und Diabetesausschluss mit Alkoholkonsum, Herkunft, BMI und Alter der Patienten waren ähnlich, gleichgültig ob man HbA1c und oder die Plasmaglukose für die Analyse verwendete. Alkoholkonsum und Herkunft waren nicht mit der Glukosestoffwechselstörung assoziiert, während der BMI und Alter eine signifikante Assoziation mit einer Entwicklung eines Diabetes hatten.

Die Art der Lebererkrankung zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum. Von den NAFLD-Patienten hatten 51 % mehr als 10 g Alkohol pro Tag getrunken, während der Prozentsatz für die Patienten mit CHC bei 38 % und für die Patienten mit CHB sogar nur bei 21 % lag. Zwischen Krankheit und Geschlecht gab es ebenfalls eine signifikante Assoziation. Männer waren in den NAFLD- und CHC-Gruppen noch häufiger vertreten als in der CHB-Gruppe. Die Art der Lebererkrankung und die Herkunft waren ebenfalls signifikant miteinander assoziiert. Von den deutschen Patienten hatten 46,9 % eine NAFLD, während eine CHB bei 67,9 % der Türken vorlag; die CHB war auch mit 63,8 % bei den Patienten anderer Herkunft besonders häufig. Die Art der Lebererkrankung schien hingegen nicht mit der histologischen Schwere der Leberfibrose assoziiert; es war aber auch nur die Hälfte der Patienten leberpunktiert. Aussagekräftiger ist deshalb eher die Analyse, die die Leberfibrose durch den APRI-Score bei allen 300 Patienten ermittelte. Hier bestand dann doch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Leberfibrose und der Art der Lebererkrankung. Von den Patienten mit einem APRI-Wert oberhalb des Median hatten 46,7 % eine Hepatitis C, 33,3 % eine NAFLD und nur 20 % eine Hepatitis B. Die Leberschädigung war bei CHC also deutlich ausgeprägter als bei den anderen zwei Lebererkrankungen. Die Art der Lebererkrankung war schließlich auch signifikant mit dem BMI und dem Alter assoziiert. Die Patienten mit viraler Hepatitis waren schlanker als die NAFLD-Patienten und die Patienten mit CHB waren jünger als die Patienten mit CHC.

Die Art der Lebererkrankung war zudem assoziiert mit den Diabetes-Komplikationen. Eine vermehrte Häufigkeit einer Polyneuropathie zeigte sich insbesondere bei der Hepatitis C. Deswegen sollte bei den Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und Glukosestoffwechselstörungen, die eine entsprechende Symptomatik mit sensomotorischen Störungen der Extremitäten haben, immer an einer Polyneuropathie gedacht werden.

Andererseits waren die arteriosklerotischen Komplikationen bei der NAFLD deutlich gehäuft. Von allen Patienten mit arteriosklerotischen Komplikationen hatten 77,8 % eine NAFLD. Man sollte deshalb bei der Diagnose einer NAFLD nicht nur eine hepatologische Abklärung betreiben sondern auch nach Diabetes und seinen Komplikationen schauen; dies betrifft insbesondere auch bereits vorhandene arteriosklerotische Komplikationen, die ja dann einer gesonderten Diagnostik und Therapie bedürfen. Die NAFLD wird heutzutage auch als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms betrachtet. Unsere Daten unterstützen deshalb den aktuellen Vorschlag der italienischen Kollegen Tarantino et al.⁸⁷, die NAFLD als ein zusätzliches Diagnose-Kriterium für das metabolische Syndrom zu verwenden.

Die NAFLD kann recht sicher mit der Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden. Die

Sensitivität liegt bei 91,7 % und die Spezifität beträgt bis zu 100 %¹³³. Außerdem ist die sonografisch diagnostizierte NAFLD in der asiatischen Bevölkerung ein prädiktiver Faktor für die Insulinresistenz bei nicht adipösen, nicht diabetischen Patienten mittleren Alters¹³⁴. Die sonografisch festgestellte NAFLD ist von Relevanz, da daraufhin eine Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme und vermehrter sportlicher Aktivität eingeleitet werden sollte. In diesem Sinne kann rechtzeitig eine Risikoreduktion der drohenden arteriosklerotischen Komplikationen erreicht werden.

Es ist bekannt, dass Alkohol eine chronische Pankreasinsuffizienz mit Folge einer gestörten Insulinsekretion verursachen kann. Dies impliziert eine direkte Assoziation eines signifikanten Alkoholkonsums mit den Glukosestoffwechselstörungen. In unserer Studie konnte allerdings keine Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Diabetes bzw. Diabeteskomplikationen festgestellt werden (Tabelle 11), wobei die Rate der Patienten mit hohem Alkoholkonsum in unserer Kohorte auch niedrig war. Aktuelle andere Studien bestätigen, dass Alkoholkonsum die Insulinresistenz nicht signifikant erhöht⁶⁵. Wahrscheinlich spielten bei unseren Lebererkrankten andere Faktoren eine relevantere Rolle für die Diabetesentstehung als der Alkohol.

Auch in unserer Kohorte war der Alkoholkonsum signifikant mit dem Geschlecht und der Herkunft assoziiert. In der Gruppe mit höherem Alkoholkonsum waren überwiegend Männer. In der Gruppe der Patienten mit einem hohen täglichen Alkoholkonsum von mehr als 40 g/d waren fast nur in Deutschland geborene Personen (93,8 %), während die entsprechenden Prozentsätze für die in der Türkei geborenen 0 % und für die Patienten anderer Herkunft 6,2 % waren. Der Alkoholkonsum war weder mit dem BMI noch mit dem Alter assoziiert. Es bestand keine signifikante Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Leberfibrose, weder histologisch noch bei Verwendung des APRI-Scores, obwohl eine vermehrte Leberschädigung bei Patienten mit hohem Alkoholkonsum zu erwarten wäre.

Insgesamt war der Alkoholkonsum bei allen drei Lebererkrankungen allerdings relativ gering. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass in der Gruppe der NAFLD-Patienten ein täglicher Konsum von > 40 g definitionsgemäß nicht vorlag und dass Patienten mit CHB und CHC darüber unterrichtet sind, den Alkoholkonsum so niedrig wie möglich zu halten. Der besonders niedrige Alkoholkonsum bei den Patienten mit CHB ist darüber hinaus wahrscheinlich auf die Häufung von türkisch-stämmigen Personen in dieser Gruppe zurückzuführen.

Ein steigender Alkoholkonsum (10 g/d, 10-40 g/d und \geq 40 g/d) war signifikant mit Gesamt-Cholesterin, Harnsäure, γ -GT und Ferritin assoziiert. Das Cholesterin war signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit einem Alkoholkonsum von 10 bis 40 g/d, während Harnsäure, γ -GT und Ferritin in der Gruppe mit einem Alkoholkonsum \geq 40g/d besonders hoch waren. Wenn der Alkoholkonsum in lediglich zwei Gruppen eines nicht signifikanten und eines signifikanten Alkoholkonsums (< 10 g/d und \geq 10 g/d) eingeteilt wurde, zeigte sich ähnliches

Ergebnis mit Ausnahme der γ -GT, die jetzt nicht signifikant mit dem Alkoholkonsum vergesellschaftet war.

Geschlecht und Herkunft waren assoziiert weder mit einem Risikobereich für Diabetes noch mit einem manifesten Diabetes oder mit Diabeteskomplikationen. Patienten mit manifestem Diabetes hatten gehäuft eine deutlichere Leberfibrose, während die Schwere der Leberfibrose keine Assoziation mit leichteren Glukosestoffwechselstörungen (Risikobereich für Diabetes) hatte. Der BMI war unabhängig signifikant mit einer Entwicklung eines Diabetes, eines Risikobereichs für Diabetes und einem manifesten Diabetes assoziiert. Das Fortschreiten der Glukosestoffwechselstörungen war zudem in allen unseren Analysen (χ^2 -Analysen und ANOVA, Verwendung von HbA1c oder PG) signifikant mit einem höheren Alter assoziiert.

Es ist bekannt, dass die Leberschädigung bei Adipositas initial fast immer als Steatose beginnt. Zur Steatose kann im späteren Verlauf eine Entzündung und Fibrose hinzukommen. In unserer Studien waren Alter, Geschlecht und BMI signifikant mit der Leberfibrose (APRI) assoziiert, nicht aber die Herkunft der Patienten. Herkunft und Alter waren nicht signifikant mit dem BMI assoziiert. Deutschstämmige Patienten waren älter als die aus der Türkei stammenden und die anderer Herkunft.

HbA1c, Plasmaglukose, Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, AP und γ -GT waren signifikant höher bei den NAFLD-Patienten als bei denen mit CHB. Außerdem waren die NAFLD-Patienten schwerer und älter als die mit CHB. Zwischen NAFLD und CHC zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den HbA1c- und PG-Werten, was auf ein ähnliches Verhalten der Glukosestoffwechselstörungen bei beiden Lebererkrankungen hinwies. Beim Vergleich der beiden Virushepatitisformen lagen die Werte für Harnsäure, GOT, GPT, γ -GT, Ferritin, AFP, Alter und APRI bei der CHC höher als bei der CHB. Die chronische Hepatitis C war in unserer Kohorte mit einer weiter fortgeschrittenen Lebererkrankung assoziiert als die chronische Hepatitis B; dies zeigte sich bei der Betrachtung der relevanten biochemischen Parameter und des Leberfibrosemarkers APRI.

Die γ -GT war bei den NAFLD- und CHC-Patienten signifikant höher als bei denen mit CHB. In mehreren aktuellen Studien erwies sich die γ -GT als Prognose-Faktor für das metabolische Syndrom und seine Folgen, wie z. B. arteriosklerotische Komplikationen. Eine solche Studie ist die der koreanischen Kollegen Ryu et al. 2010, die den Wert der γ -GT als unabhängigen Prognose-Faktor für das metabolische Syndrom bestätigte⁷⁸; in dieser Studie waren bereits hoch-normale γ -GT-Werte schon mit einem erhöhtem Risiko für das metabolische Syndrom und seine Komplikationen assoziiert.

Obwohl in den χ^2 -Analysen keine signifikante Assoziation zwischen Patientengeschlecht und Glukosestoffwechselstörungen festgestellt werden konnte, waren die Plasmaglukose- und HbA1c-Werte in der ANOVA bei Männern signifikant höher als bei Frauen. Auch Triglyzeride, Harnsäure, Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT, Hämoglobin, Ferritin und APRI waren bei Männern höher. HDL und Thrombozyten waren andererseits höher bei den Frauen, am

ehesten als ein indirektes Zeichen einer geringeren Leberschädigung beim weiblichen Geschlecht.

Die Herkunft hatte in der ANOVA einen signifikanten Zusammenhang mit der Glukosestoffwechselstörung (HbA1c-Werte). Die ANOVA der verschiedenen metabolischen und epidemiologischen Parameter zeigte, dass die deutsche Patientengruppe signifikant älter war und häufiger eine deutliche Leberschädigung aufwies als die anderen beiden Gruppen. Eine mögliche Erklärung für diese Assoziationen ist die Tatsache, dass die deutschen Patienten häufiger eine NAFLD und CHC hatten, türkische Patienten und die anderer Herkunft aber häufiger eine CHB, welche wiederum mit einer geringeren Leberschädigung verbunden war als die CHC und die NAFLD.

Die Patienten mit einem Metavirscore $F \geq 2$ (signifikante Leberschädigung) in der Leberbiopsie waren signifikant älter, hatten gehäuft Glukosestoffwechselstörungen und einen Diabetes und zudem einen höheren APRI-Score als die mit geringerer Leberschädigung ($F < 2$). Die Thrombozyten, das HDL und das Gesamt-Cholesterin lagen höher in der Gruppe mit geringerer Leberschädigung ($F < 2$). Ähnliche Ergebnisse sahen wir, wenn die Leberschädigung mittels APRI-Score in der ANOVA untersucht wurde.

In der ANOVA war der BMI signifikant mit Plasmaglukose, HbA1c, Triglyzeriden, Harnsäure, HDL, AP, Leukozyten, Ferritin und Alter assoziiert. Von diesen Faktoren war lediglich das HDL signifikant höher in der Gruppe mit geringem Körpergewicht, während die anderen Faktoren höher in der Gruppe mit Übergewicht waren. Eine Assoziation der Adipositas mit einer Lebersteatose und einer dadurch resultierenden Erhöhung der Cholestaseparameter ist bekannt. In der jetzigen Studie fand sich hingegen ein signifikantes Ergebnis lediglich für die AP, während die γ -GT keinen Zusammenhang mit dem BMI aufwies.

Die französischen Kollegen Moucari et al. 2008 zeigten bei 600 Patienten (500 mit CHC und 100 mit CHB) eine Assoziation der Schwere der Insulinresistenz mit dem HCV-RNA-Serumspiegel³⁰. Eine Insulinresistenz wurde bei 15 % der 145 Patienten mit CHC ohne metabolisches Syndrom und signifikante Fibrose diagnostiziert und war signifikant assoziiert mit den Genotypen 1 und 4, höheren HCV-RNA-Spiegeln und einer Entzündung der Leber. Ein Zusammenhang der Viruslast mit der Schwere des Diabetes wurde auch bei unseren Patienten untersucht. Es ergab sich mittels ANOVA zwischen der Entwicklung eines Diabetes (HbA1c $< 5,7$ %, HbA1c 5,7 bis 6,4 %, HbA1c $\geq 6,5$ %) und der Viruslast für beide Virushepatitisformen kein signifikanter Zusammenhang. Bei der CHC lag das Ergebnis jedoch an der Grenze der statistischen Signifikanz. Die paarweisen Analysen (*post-hoc Tests*) zeigten bei der CHC eine signifikante Assoziation der Viruslast mit den HbA1c-Werten, wenn die Nicht-Diabetiker mit den Patienten im Risikobereich für Diabetes und die Patienten im Risikobereich für Diabetes mit den Diabetikern verglichen wurden. Während die Ergebnisse der *post-hoc Tests* für die CHB nicht signifikant waren, blieben die entsprechenden Analysen für die CHC signifikant.

Unsere Studie analysiert das Auftreten von Diabetes mellitus und eines Risikobereichs für Diabetes bei drei unterschiedlichen Lebererkrankungen (NAFLD, CHC und CHB). Die Daten zeigen, dass der Diabetes mellitus bei der NAFLD und der CHC eindeutig und deutlich häufiger auftritt als dies in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist. Bei der CHB war die Diabeteshäufigkeit nicht eindeutig erhöht, es lagen aber auffallend häufig Patienten im Risikobereich für Diabetes, für die es aber keine Vergleichszahlen in der Allgemeinbevölkerung gibt. Das Auftreten eines Diabetes mellitus bei Lebererkrankten hat eine besondere Bedeutung, da hier nicht nur typische Diabeteskomplikationen drohen, sondern auch eine beschleunigte Progression der Leberschädigung. Insbesondere für die CHC könnte die Behandlung der Glukosestoffwechselstörungen von großer klinischer Relevanz sein, um die hepatische Fibrogenese zu verlangsamen und die SVR nach antiviraler Therapie zu erhöhen.

Als erster Schritt in der Behandlung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus bei CHC empfohlen wird eine Änderung des Lebensstils, die eine Reduktion des Körpergewichts und eine vermehrte sportliche Aktivität einschließt. Nachgewiesen wurde der Effekt einer solchen Lebensstiländerung in einer Studie, in der relevante biochemische und histologische Parameter während einer dreimonatigen Beobachtung registriert wurden. Insgesamt 19 Patienten mit CHC und Steatose zeigten parallel zur Gewichtsreduktion eine Reduktion des GPT-Serumspiegels und des Nüchterninsulins. Die Leberbiopsien ergaben zudem einen Rückgang der Steatose und eine Verringerung der hepatischen Sternzellen mit der Folge eines Rückgangs der Fibrogenese¹³⁵.

Bei persistierender Glukosestoffwechselstörung kommt als nächster Schritt die Anwendung von oralen Antidiabetika in Betracht. Da die Insulinresistenz die Wirksamkeit der antiviralen Therapie verschlechtert, wurde versucht, diesen Effekt durch die Gabe von Insulinsensitizern aufzuheben. Die Ergebnisse der entsprechenden Studien sind kontrovers.

In einer prospektiven, multizentrischen Studie wurde die Effektivität und Sicherheit des Insulinsensitizers Pioglitazon in einer Tagesdosis von 15 mg untersucht. Pioglitazon wurde einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (IFN-2 α 180 μ g einmal subkutan pro Woche) und Ribavirin (1000-1200 mg per os täglich) hinzugefügt. Untersucht wurde die antivirale Wirkung bei HCV-Patienten, die schon eine erfolglose Behandlung mit Interferon und Ribavirin erhalten hatten. Alle Patienten in dieser Studie hatten einen HOMA-Index > 2, über dem eine erfolgreiche antivirale Behandlung selten war. Nach einer 12-monatigen antiviralen Behandlung zeigte die Zugabe von Pioglitazon keine Verbesserung und die Studie wurde frühzeitig abgebrochen¹³⁶.

In einer anderen Studie wurde Pioglitazon in einer Tagesdosis von 30 mg vier Wochen vor dem Anfang der antiviralen Therapie verabreicht, um eine Senkung des HOMA-Indexes zu erreichen. Mit dieser Strategie war der Abfall der HCV-RNA in den ersten vier Wochen rascher als unter der antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ohne Pioglitazon¹³⁷.

In einer dritten Studie konnte Pioglitazon die SVR nicht verbessern, wenn es in einer Tagesdosis von 30 mg zusätzlich zu einer Therapie aus Interferon und Ribavirin gegeben wurde¹³⁸.

Zusätzliche Daten sind erforderlich, um den Nutzen von Pioglitazon in der Therapie der CHC nachzuweisen. Zudem bestehen auch Sicherheitsbedenken für den breiten Einsatz von Pioglitazon bei Patienten mit Lebererkrankungen. Andere Präparate aus der Gruppe der PPAR- γ Agonisten wie das Rosiglitazone sind mit einem erhöhten Risiko von Herzinsuffizienz und Herzinfarkten verbunden. Zuletzt wurde berichtet, dass die Gabe von Pioglitazon mit einer vermehrten Häufigkeit von Harnblasenkarzinomen assoziiert ist⁹³.

Andere orale Antidiabetika wie zum Beispiel das Metformin haben ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Pioglitazon. Angesichts der Wirkung des Metformins gegen die Insulinresistenz stellt sich die Frage, ob seine Anwendung im Bereich der Therapie der CHC die Heilungsrate der Hepatitis C über die Verbesserung der Insulinresistenz erhöhen kann. Die TRIC-1 Studie zeigte, dass die Gabe von Metformin zusätzlich zur Kombination von Interferon und Ribavirin eine schnellere virologische Response (4 Wochen nach Beginn der Therapie) zur Folge hatte, nicht aber eine bessere SVR¹³⁹.

Es bleibt deshalb unklar, ob und welche Antidiabetika eine Rolle bei der Therapie der CHC spielen werden. Diese Frage bleibt insbesondere auch deshalb offen, da zurzeit eine rasch zunehmende Zahl an neuen, direkt gegen das HCV wirkende Substanzen (*direct acting antivirals* = DAA) zugelassen wurde. Diese DAA-Substanzen erlauben jetzt eine interferonfreie Therapie und verbessern die SVR erheblich¹⁴⁰. Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die SVR unter der DAA-Therapie weniger stark vom Diabetes oder einer Insulinresistenz abhängt^{141,142,143}.

6 Schlussfolgerung

Es ist seit längerem bekannt, dass der Diabetes mellitus bei verschiedenen Lebererkrankungen gehäuft vorkommt. Ein solcher „hepatogener Diabetes“ ist dabei meist assoziiert mit fortgeschrittenen Stadien der Leberfibrose. Ein besonderes Diabetesrisiko haben offensichtlich Patienten mit einer CHC; hier findet man einen Diabetes gehäuft auch schon ohne Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose. Diese Beobachtung weist auf eine direkte Rolle des HCV in der Pathogenese des Diabetes und der vorangehenden Glukosestoffwechselstörungen hin. Bei den Fettlebererkrankungen (NAFL und NASH) findet man ebenfalls häufig einen Diabetes mellitus, da bei Fettleber und Diabetes in der Regel eine Adipositas und ein metabolisches Syndrom bestehen. Andererseits beschäftigten sich lediglich neun Studien der Weltliteratur mit der Häufigkeit eines Diabetes bei der CHB im Vergleich zur CHC. Die Metaanalyse dieser Studien²⁷ zeigte, dass der Diabetes mellitus bei der CHC 1,75-fach häufiger war als bei der CHB. Das entsprechende Ergebnis unserer Studie entsprach

fast genau dem der Metaanalyse, wobei statt der in den anderen Studien verwendeten Nüchternplasmaglukose in unserer Studie erstmals das HbA1c zur Diabetesdiagnostik verwendet wurde. Das HbA1c wird wegen der großen Verlässlichkeit inzwischen auch von den deutschen Leitlinien zur primären Diagnose der Diabetes empfohlen¹²⁷. Die Ähnlichkeit der jetzigen Ergebnisse unter Verwendung des HbA1c mit den früheren Studien mit Verwendung der Nüchternplasmaglukosemessung zeigt, dass beide Verfahren zur Diabetesdiagnostik wohl zu ähnlichen Ergebnissen kommen.

Da der Diabetes bei der CHB deutlich seltener auftrat als bei der CHC, scheint die Häufung des Diabetes bei CHC zunächst spezifisch durch diesen Virus verursacht zu sein. In der jetzigen Studie war die Diabeteshäufigkeit aber auch mit der Schwere der Leberfibrose assoziiert und Patienten mit CHC hatten häufiger eine schwere Fibrose als die mit CHB und NAFLD. Die multivariate Analyse zeigte dann in der Tat, dass das Diabetesrisiko eher nicht mit der Art der Lebererkrankung sehr wohl aber mit der Schwere der Leberfibrose assoziiert war. Diese Beobachtung stellt auch die Schlussfolgerungen anderer aktueller Studien infrage, die wegen der größeren Häufigkeit des Diabetes bei CHC im Vergleich zur CHB eine HCV-spezifische Pathogenese des Diabetes angenommen haben. Die jetzigen Daten und die schon diskutierten früheren Studien lassen die Vermutung zu, dass die Häufung des Diabetes bei der CHC möglicherweise zum einen durch die Schwere der Lebererkrankung und zum anderen auch durch das HCV selbst zu erklären ist. Weitere Studien sollten deshalb in der Zukunft den pathogenetischen Zusammenhang von HCV und Diabetes mellitus noch einmal im Detail analysieren. Eine genauere Klärung ergeben könnte eine prospektive Studie, die die Diabeteshäufigkeit bei Patienten mit Hepatitis B und C mit identischen Fibrorestadien vergleicht. Eine solche Studie ist bisher nicht publiziert worden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Abkürzungen.....	II
Tabelle 2. Daten der statistischen Errechnung des Gesamtstichprobenumfangs.....	17
Tabelle 3. Aufgliederung der Patienten anderer Herkunft.....	21
Tabelle 4. Häufigkeit epidemiologischer und metabolischer Charakteristika	23
Tabelle 5. Art der Krankheit versus Risikobereich für Diabetes	25
Tabelle 6. Art der Krankheit vs. Entwicklung eines Diabetes	26
Tabelle 7. Art der Krankheit vs. Diabetes mellitus unter Behandlung	27
Tabelle 8. Art der Krankheit vs. ansteigenden Alkoholkonsum	27
Tabelle 9. Art der Krankheit vs. Diabeteskomplikationen.....	29
Tabelle 10. BMI vs. Geschlecht vs. Art der Krankheit.....	30
Tabelle 11. χ^2 -Analysen zwischen HbA1c und Alkoholkonsum.....	31
Tabelle 12. Alkoholkonsum vs. Diabeteskomplikationen	32
Tabelle 13. Geschlecht vs. Entwicklung eines Diabetes	33
Tabelle 14. Herkunft vs. Entwicklung eines Diabetes	34
Tabelle 15. χ^2 -Analysen zwischen Glukosestoffwechselstörungen und Fibrose	35
Tabelle 16. χ^2 -Analysen zwischen Glukosestoffwechselstörungen und Leberschädigung (APRI).....	35
Tabelle 17. Entwicklung eines Diabetes vs. Leberschädigung (APRI-Median).....	36
Tabelle 18. χ^2 -Analysen zwischen Diabetes und Körpergewicht (BMI).....	37
Tabelle 19. χ^2 -Analysen zwischen HbA1c-Werte und Alter.....	38
Tabelle 20. Ansteigender Alkoholkonsum vs. Herkunft	39
Tabelle 21. Ansteigender Alkoholkonsum vs. Körpergewicht (BMI).....	41
Tabelle 22. Herkunft vs. Diabeteskomplikationen	43
Tabelle 23. HbA1c-Median vs. Diabeteskomplikationen	44
Tabelle 24. HCV-Genotyp vs. Entwicklung eines Diabetes	45

Tabelle 25. HCV-Genotyp vs. Leberschädigung (APRI-Median).....	46
Tabelle 26. HCV-Genotyp vs. Fibrose (histologisch gesichert).....	47
Tabelle 27. HCV-Genotyp vs. ansteigenden Alkoholkonsum.....	48
Tabelle 28. HCV-Genotyp vs. Patientenalter	49
Tabelle 29. Art der Lebererkrankung und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)	50
Tabelle 30. Alkoholkonsum und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)	52
Tabelle 31. Herkunft und Entwicklung eines Diabetes (mittels PG)	53
Tabelle 32. HCV-Genotyp und Entwicklung eines Diabetes.....	54
Tabelle 33. Entwicklung eines Diabetes; HbA1c vs. Plasmaglukose.....	57
Tabelle 34. Deskriptive Statistik verschiedener, biochemischer Parameter für die drei Krankheitsgruppen	58
Tabelle 35. Ergebnisse der ANOVA für Art der Lebererkrankung	61
Tabelle 36. T-Tests für NAFLD vs. CHB	63
Tabelle 37. T-Tests für NAFLD vs. CHC.....	64
Tabelle 38. T-Tests für CHB vs. CHC	65
Tabelle 39. Deskriptive Statistik aller Parameter für Geschlecht	66
Tabelle 40. T-Tests für Geschlecht (Mann vs. Frau).....	68
Tabelle 41. Deskriptive Statistik für Herkunft	69
Tabelle 42. Ergebnisse der ANOVA für die Herkunft.....	72
Tabelle 43. T-Tests für Deutschland vs. Türkei	73
Tabelle 44. T-Tests für Deutschland vs. andere Herkunft.....	74
Tabelle 45. T-Tests für Türkei vs. andere Herkunft.....	75
Tabelle 46. Deskriptive Statistik für Alkoholkonsum	76
Tabelle 47. Ergebnisse der ANOVA für ansteigenden Alkoholkonsum	79
Tabelle 48. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Leberfibrose.....	80
Tabelle 49. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für BMI.....	81

Tabelle 50. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Risikobereich für Diabetes	82
Tabelle 51. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für manifesten Diabetes	83
Tabelle 52. Deskriptive Statistik für die Entwicklung eines Diabetes	84
Tabelle 53. Ergebnisse der ANOVA für die Entwicklung eines Diabetes	85
Tabelle 54. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für manifesten Diabetes	86
Tabelle 55. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die abnorme Nüchternplasmaglukose	87
Tabelle 56. Deskriptive Statistik für Entwicklung eines Diabetes	88
Tabelle 57. Ergebnisse der ANOVA für Entwicklung eines Diabetes	89
Tabelle 58. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Leberschädigung	90
Tabelle 59. Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für Alter	91
Tabelle 60. Deskriptive Statistik der Viruslast bei Entwicklung eines Diabetes bei CHB	92
Tabelle 61. Post hoc-Tests zwischen den HbA1c-Gruppen bezüglich Viruslast bei CHB	92
Tabelle 62. Deskriptive Statistik der Viruslast bei Entwicklung eines Diabetes bei CHC	93
Tabelle 63. Post hoc-Tests zwischen den HbA1c-Gruppen bezüglich der Viruslast bei CHC	93
Tabelle 64. Nominale Regressionsanalyse bei APRI-Score (Likelihood-Ratio-Tests)	94
Tabelle 65. Multinominale Regressionsanalyse für Entwicklung eines Diabetes	95
Tabelle 66. Diabeteshäufigkeit bei CHC	99
Tabelle 67. HCV-Genotyp vs. Glukosestoffwechselstörungen	102

Abbildungsverzeichnis

Grafik 1. Molekulare Mechanismen der Insulinresistenz in der HCV-Infektion	7
Grafik 2. Häufigkeit (%) des Diabetes (HbA1c), Alkoholkonsum und Fibrose für jede Krankheitsgruppe (je n = 100) und alle 300 Patienten	24
Grafik 3. Häufigkeit (%) von Diabeteskomplikationen für jede Krankheitsgruppe	28
Grafik 4. APRI-Werte bei Entwicklung eines Diabetes	36
Grafik 5. Verteilung der Patientenherkunft beim Alkoholkonsum über 10 g/d	40
Grafik 6. Diabeteshäufung bei CHC vs. CHB (Forrest-Plot Diagramm) aus der Metaanalyse der White et al ²⁷	100

Literaturhinweis

- ¹ Lobnig BM. Sekundäre Diabetesformen. *Diabetologie* **2011**; 7: 425-38
- ² American Diabetes Association (ADA). I. Classification and diagnosis. *Diabetes Care* **2013**; 36: 11
- ³ Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; WHO/NCD/NCS/99.2. **1999**.
- ⁴ Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* **2009**; 15: 280-8
- ⁵ Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* **2007**; 120: 829-4
- ⁶ Petrides AS, Stanley T, Matthews DE et al. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* **1998**; 28: 141-9
- ⁷ Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* **2006**; 8: 264-80
- ⁸ Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* **2005**; 43: 929-36
- ⁹ Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* **1999**; 29: 1743-51
- ¹⁰ Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* **2004**; 39: 746-53
- ¹¹ El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2004**; 126: 460-8
- ¹² El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* **2002**; 122: 1822-8

-
- ¹³ Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **2006**; 101: 70-5
- ¹⁴ Kim MG, Choi WC. Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. *Korean J Hepatol* **2006**; 12: 524-9
- ¹⁵ Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* **2004**; 20: 23-8
- ¹⁶ Kutoh E. Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report. *Diabetes metabol* **2014**; 40: 82-4
- ¹⁷ Deeks ED. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **2012**; 72: 1793-824
- ¹⁸ Setter SM. Review of Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapy* **2012**; 34: 993-1005
- ¹⁹ Wenjun Wu, Ying Li, Xiong Chen, Dini Lin, Sorgying Xiang, et al. Effect of Linagliptin on glycemic control in Chinese patients with newly diagnosed, drug-naïve type 2 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* **2015**; 21: 2678-84
- ²⁰ Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus; a systematic review and metaanalysis. *Diabetes obes Metabol* **2012**; 14: 694-708
- ²¹ Cao CQ, Xiang YF and Zhou ZG. The clinical application of linagliptin in Asians. *Ther Clin Risk Manag* **2015**; 11: 1409-19
- ²² Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, Ring A, Waldhauser L, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* **2012**; 74: 75-85
- ²³ Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, Lasseter K, McLeod JF. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* **2000**; 40: 634-40
- ²⁴ Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* **2001**; 3: 33-40

-
- ²⁵ Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2005**; 3: 184-91
- ²⁶ Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus und type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* **2009**; 15: 1537-47
- ²⁷ White DL, Ratzu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* **2008**; 49: 831-44
- ²⁸ Schintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* **2004**; 126: 840-8
- ²⁹ Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* **2006**; 12: 7075-80
- ³⁰ Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level and liver fibrosis. *Gastroenterology* **2008**; 134: 416-23
- ³¹ Chehadeh W, Abdella N, Ben-Nakhi A, Al-Arouj M, Al-Nakib W. Risk factors for the development of diabetes mellitus in chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Gastroenterol Hepatol* **2009**; 24: 42-8
- ³² Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol* **2008**; 103: 2481-7
- ³³ Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* **2008**; 14: 4771-5
- ³⁴ Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S, Sevastianos V, Kafiri G, et al. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat* **2006**; 13 :303-10
- ³⁵ Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* **2005**; 22: 24-7

-
- ³⁶ Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* **2012**; 35: 873-8
- ³⁷ Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection und diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* **1994**; 21: 1135-9
- ³⁸ Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes care* **2004**; 27: 1171-5
- ³⁹ Mehta SH, Brancati FL, Slkowski MS, Strahtdee SA, Szklo M, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* **2000**; 133: 592-9
- ⁴⁰ Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* **2000**; 75: 355-59
- ⁴¹ Mehta SH, Brancati FL, Strahtdee SA, Pankow JS, Netski D, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* **2003**; 38: 50-56
- ⁴² Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* **2007**; 166: 196-203
- ⁴³ Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* **2002**; 11: 82-5
- ⁴⁴ Li-Ng M, Tropp S, Danoff A, Bini EJ. Assosiation between chronic hepatitis B virus infection and diabetes among Asian Americans and Pacific Islanders. *Dig Liver Dis* **2007**; 39 : 549-56
- ⁴⁵ Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, et al. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* **2008**; 28: 355-62
- ⁴⁶ Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* **2003**; 125: 1695-704

-
- ⁴⁷ Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* **2003**; 38: 1384-92
- ⁴⁸ Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* **2005**; 28: 940-1
- ⁴⁹ Banerjee S, Sito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, et al. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* **2008**; 82: 2606-12
- ⁵⁰ Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, et al. Evidence of oxidative Stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* **2008**; 38: 348-53
- ⁵¹ Walsch MJ, Vanags DM, Clouston AD, Richardson MM, Purdie DM, et al. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology* **2004**; 39: 1230-8
- ⁵² Seidel N, Volkmann X, Langer F, Flemming P, Manns MP, et al. The extent of liver steatosis in chronic hepatitis C virus infection is mirrored by caspase activity in serum. *Hepatology* **2005**; 42: 113-20
- ⁵³ Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2001**; 34: 738-44
- ⁵⁴ Hora C, Negro F, Leandro G, Oneta CM, Rubbia-Brandt L, et al. Connective tissue growth factor, steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* **2008**; 28: 370-6
- ⁵⁵ Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* **2007**; 46: 66-73
- ⁵⁶ Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadzigiannis E, Georgiou A, Kafiri G, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* **2008**; 43: 1128-36

-
- ⁵⁷ Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* **2005**; 128: 636-41
- ⁵⁸ Sanyal AJ, Chand N, Comar K, Mirshahi F. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon: a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic liver disease. *Hepatology* **2004**; 40: 179A
- ⁵⁹ Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102: 570-6
- ⁶⁰ Romero-Gómez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **2008**; 48: 721-7
- ⁶¹ Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes - pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2006**; 2: 335-48
- ⁶² Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* **2004**; 40: 1387-95
- ⁶³ Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, et al. S2k-Leitlinie Nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. AWMF Register Nr. 021-025. Version Januar 2015. *Z Gastroenterol* **2015**; 53: 668-723
- ⁶⁴ Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* **2011**; 140: 124-31
- ⁶⁵ Nobuyuki T, Atsushi F, Nobuhiko H, Tomoe N, Mutsumi T, et al. Comparison of the relationships of alcoholic and nonalcoholic fatty liver with hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. *J Clin Biochem Nutr* **2013**; 52: 82-8

-
- ⁶⁶ Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldalamacchia G, et al. Non- alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab* **2005**; 49: 289-95
- ⁶⁷ Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* **2004**; 40: 1387-95
- ⁶⁸ Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* **2008**; 28: 339-50
- ⁶⁹ Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* **2006**; 40: 68-76
- ⁷⁰ Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **1999**; 30: 1356-62
- ⁷¹ Gábor Firneisz. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol* **2014**; 20: 9072-89
- ⁷² Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2004**; 16: 1095-1105
- ⁷³ Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Endocrinol* **2013**; 379: 35-42
- ⁷⁴ Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology* **2008**; 15: 91-101
- ⁷⁵ Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros –Filho JE, Araujo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* **2012**; 49: 89-96
- ⁷⁶ Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* **2005**; 143: 722-8
- ⁷⁷ Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* **2007**; 191: 235-40

-
- ⁷⁸ Ryu S, Chang Y, Woo HY, Yoo SH, Choi NK, et al. Longitudinal increase in gamma-glutamyltransferase within the reference interval predicts metabolic syndrome in middle-aged Korean men. *Metabolism* **2010**; 59: 683-9
- ⁷⁹ Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**; 285: 2486-97
- ⁸⁰ Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **2004**; 109: 433-8
- ⁸¹ Alberti KG, Zimmet P, Schaw J. Metabolic Syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* **2006**; 23: 469-80
- ⁸² Tarantino G, Saldamalachia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* **2007**; 22: 293-303
- ⁸³ Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* **2007**; 133: 1814-20
- ⁸⁴ Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* **2000**; 136: 727-33
- ⁸⁵ Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* **2011**; 34: 729-49
- ⁸⁶ Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* **2004**; 40: 1387-95
- ⁸⁷ Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* **2013**; 19: 3375-84
- ⁸⁸ Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* **2002**; 8: 1114-22

-
- ⁸⁹ Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidity obese patients. *Obes Surg* **2004**; 14: 635-7
- ⁹⁰ Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* **2007**; 37: 722-30
- ⁹¹ Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2010**; 51: 121-9
- ⁹² Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* **2012**; 75: 240-4
- ⁹³ Kermod-Scott B. Meta-Analysis confirms raised risk from bladder cancer from pioglitazone. *BMJ* **2012**; 345: e4541
- ⁹⁴ Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal* **2013**: 481893.
- ⁹⁵ Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* **2012**; 55: 2005-23
- ⁹⁶ Brian J. McMahon. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **2009**; 49: 45-55
- ⁹⁷ Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol* **2004**; 11: 9-107.
- ⁹⁸ Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASK. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* **2007**; 45: 1056-75
- ⁹⁹ Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop. *Gastroenterology* **2001**; 120: 1828-53
- ¹⁰⁰ McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball MM. Serologic and clinical outcomes 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* **2001**: 759-68

-
- ¹⁰¹ Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, et al. Seroconversion from Hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* **1981**; 94: 744-8
- ¹⁰² McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* **2005**; 25: 3-8
- ¹⁰³ Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The Eurohep study group on hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology* **1995**; 21: 77-82
- ¹⁰⁴ Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, et al. Long-term follow up of HBsAg-positive patients treated with interferon-alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **1996**; 334: 1422-7
- ¹⁰⁵ Lin SM, Scheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **1999**; 29: 971-5
- ¹⁰⁶ Martinot/Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *Ann Intern Med* **1993**; 118: 191-4
- ¹⁰⁷ Zacharakis GH, Koskoinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, et al. Natural history of chronic HBV infection: A cohort with up to 12 years follow-up in North Greece (Part of the Interreg I-II/EC-Project). *J Med Virol* **2005**; 77:173-9
- ¹⁰⁸ Chu MC, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long term follow-up. *Hepatology* **2007**; 45: 1187-92
- ¹⁰⁹ Liaw YF, Scheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus Infection: a prospective study. *Hepatology* **1991**; 13: 627-31
- ¹¹⁰ Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* **2005**; 42: 188-94
- ¹¹¹ Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Susuki Y, Saitoh S, et al. Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* **2006**; 119:9-15

-
- ¹¹² Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **2005**; 42: 1208-36
- ¹¹³ Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* **2002**; 123: 1848-56
- ¹¹⁴ Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* **2005**; 97: 265-72
- ¹¹⁵ Yang HI, Yeh SH, Chen PI, Iloeje UH, Jen CL, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **2008**; 100: 1134-43
- ¹¹⁶ Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, et al. Hepatitis B virus genotype in Alaska native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* **2007**; 195: 5-11
- ¹¹⁷ Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological and clinical aspects. *Hepatology* **2004**; 39: 1694-701
- ¹¹⁸ Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, et al. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* **2003**; 98: 2261-7
- ¹¹⁹ Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* **2006**; 295: 65-73
- ¹²⁰ Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of the circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* **2006**; 130: 678-86
- ¹²¹ Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, Sanchez-Avila F, Vargas-Vorackova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the non invasive evaluation for liver fibrosis. *Ann Hepatol* **2008**; 7 : 350-7
- ¹²² Faul F, Erdfelder E, Lang A-G & Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. **2007**; 39: 175-91

¹²³ <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3>

¹²⁴ Niederau C. Epidemiologie der Hepatitis B in Deutschland. *Med Klinik* **2007**; 1002: 351-7

¹²⁵ Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, et al. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B in Deutschland. *Z Gastroenterol* **2012**; 50: 22-9

¹²⁶ Niederau C, Amani A, Thiel A. Long-term follow-up of HBsAg-positive Patients in Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2016**; 28: 48-56

¹²⁷ M. Kellerer, S. Matthaei. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* **2011**; 2: 105-206

¹²⁸ Chun-Tao Wai, Joel K. Greenson, Robert J. Fontana, John D. Kalbfleisch, Jorge A. Marrero, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **2003**; 38: 518-26

¹²⁹ Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Deutsches Ärzteblatt* **2007**; 104: 1752-7

¹³⁰ Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsbl* **2012**; 55: 980-90

¹³¹ Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* **1994**; 20: 119-25

¹³² Amarapurkar DN, Patel ND, Kamani PM. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC. *Ann Hepatol* **2008**; 7: 148-51

¹³³ Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102: 2708-15

¹³⁴ Sinn DH, Gwak GY, Park Hn, Kim JE, Min YW, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* **2012**; 107: 561-7

-
- ¹³⁵ Hickman IJ, Clouston AD, McDonald GA, Purdie DM, Prins JB, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* **2002**; 51: 89-94
- ¹³⁶ Overbeck K, Genne D, Golay A, Negro F. Pioglitazone in chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin. *J Hepatol* **2008**; 49: 295-8
- ¹³⁷ Elgouhari HM, Cesario KB, Lopez R, Zen NN. Pioglitazone improves early virologic kinetic response to peg-IFN/RBV combination therapy in hepatitis C genotype 1 naïve pts. *Hepatology* **2008**; 48: 383A
- ¹³⁸ Conjeevaram H, Burant CF, McKenna, Harsh D, Kang H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of PPAR-gamma agonist pioglitazone given in combination with peginterferon and ribavirin in patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *Hepatology* **2008**; 48: 384A
- ¹³⁹ Romero-Gomez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmeron J, et al. Metformin with peginterferon alpha -2a and ribavirin in the treatment of naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance (TRIC-1): final results of a randomized and double-blinded trial. *Hepatology* **2008**; 48: 380A
- ¹⁴⁰ Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C - the arc of a medical triumph. *N Engl J Med* **2014**; 370: 1576-8
- ¹⁴¹ Moucari R, Forestier N, Larry D et al. Danoprevir, an HCV NS3/4A protease inhibitor, improves insulin sensitivity in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *Gut* **2009**; 59: 1694-8
- ¹⁴² Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon α and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* **2012**; 61: 1473-80
- ¹⁴³ Grasso A, Malfatti F, Testa R. Are metabolic factors still important in the era of direct antiviral agents in patients with chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol* **2013**; 19: 6947-56

Danksagung

Mein Weiterbildungsziel war immer die Innere Medizin und insbesondere die Gastroenterologie und Hepatologie, so dass das wissenschaftliche Thema meiner Promotion – Häufigkeit eines Diabetes mellitus und eines Risikobereichs für Diabetes bei chronischen Lebererkrankungen - gut zu meinem klinischen Interesse passt. Im Verlauf der Arbeit habe ich schnell festgestellt, dass das Thema besonders interessant ist, da es viele Teilbereiche der Inneren Medizin berührt. Das wissenschaftliche Arbeiten und das Schreiben des Textes haben mir zudem in der Anfangszeit meines Aufenthaltes in Deutschland geholfen, mich zu beschäftigen und später dazu beigetragen, meine deutschen Sprachkenntnisse weiterzuentwickeln.

Bei der Bearbeitung des Themas habe ich unter Anleitung von Prof. Niederau gelernt, die gemeinsam geplante Fragestellung mit wissenschaftlichen und statistischen Methoden zu bearbeiten. Hierzu zählten zunächst die Auswahl der geeigneten Patienten sowie die Dokumentation und Auswertung der Daten. Vor dem Schreiben der Arbeit habe ich eine ausführliche Literaturrecherche zum Thema durchgeführt und die identifizierten Arbeiten herausgesucht und gelesen. Alle relevanten und wichtigen Arbeiten habe ich dann im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen in meiner Arbeit diskutiert. Ich habe die Arbeit zunächst selbstständig geschrieben und dann mit Prof. Niederau besprochen, der mir bei der sprachlichen Korrektur geholfen hat. Eine Reihe von Analysen haben wir nach eingehender Diskussion noch einmal geändert oder ergänzt. Das wissenschaftliche Arbeiten hat mir viel Spaß gemacht und ich würde mich freuen, dies auch über meine Promotion hinaus fortzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Claus Niederau, der mir die Chance gegeben hat, bei ihm zu arbeiten und mich menschlich und medizinisch weiterzuentwickeln. Er hat mir vom ersten Moment an Vertrauen geschenkt. Ich danke auch meinen Kollegen im Katholischen Klinikum Oberhausen, Betriebsstelle St. Marien Hospital, mit deren Hilfe ich die schwierige Anfangszeit in Deutschland überlebt habe. Ich werde sie nie vergessen. Dank gilt auch den neuen Kollegen im Katholischen Klinikum Oberhausen, Betriebsstelle St. Josef Hospital, die mich so schnell in ihrer Mannschaft akzeptiert haben, und mir geholfen, neue Freundschaften zu beginnen. Nie vergessen haben mich meine Familie und Freunde aus Griechenland. Es gab keinen Tag, an dem meine Eltern nicht angerufen haben, um zu fragen, wie es mir geht. Ohne ihre moralische Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu einem vollständigen Ende gekommen. Wichtige war auch die Hilfe meiner Schwester, die mir relevante Vorschläge für die elektronische Bearbeitung der Arbeit gab. Ich bin an allen oben genannten Menschen dankbar.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.