

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Thomas Seufferlein

**Untersuchung der Korrelation von suPAR
mit einer Steatosis hepatis:**
**Eine Follow-up Untersuchung über 11 Jahre
an einem zufälligen Bevölkerungskollektiv**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Vanessa Maibach

Locarno (CH)

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. W. Kratzer

2. Berichterstatter: PD Dr. T. Gräter

Tag der Promotion: 22.11.2019

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Die nicht - alkoholische Fettlebererkrankung.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Klinik und Symptomatik.....	3
1.1.5 Diagnostik	3
1.1.6 Therapie.....	4
1.2 Definition und Applikation von suPAR	5
1.3 Aktuelle Studien zum Thema suPAR in Zusammenhang mit Lebererkrankungen.....	5
1.4 Fragestellung und Zielstellung.....	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Studienrahmen und Ethikvotum.....	8
2.2 Rekrutierung und Zusammensetzung des Studienkollektivs	8
2.2.1 Kollektivzusammensetzung zur Nachbestimmung von suPAR ..	10
2.3 Studienablauf.....	11
2.3.1 Organisation.....	11
2.3.2 Ablauf der Untersuchung	11
2.4 Risiken der Studie.....	17
2.5 Datenschutz.....	17
2.6 Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Ergebnisse EMIL-II Studie aus 2013	19
3.1.1 Deskriptive Auswertung	19
3.2 Bivariate Analyse	21
3.3 suPAR-Wert bezüglich verschiedenen Probandencharakteristika	24
3.3.1 suPAR-Wert in Abhängigkeit des Steatose Grades.....	24
3.3.2 suPAR-Wert in Abhängigkeit von BMI	25

3.3.3	suPAR-Werte differenziert nach Geschlecht und Steatosis hepatis.....	26
3.3.4	suPAR-Werte differenziert nach Alter	26
3.4	Univariate Korrelationsmatrix.....	27
3.5	Partielle Korrelation	28
3.6	Korrelation von suPAR mit unterschiedlichen Probanden- charakteristika.....	29
3.6.1	Korrelation von suPAR mit BMI	29
3.6.2	Korrelation von suPAR mit Waist-to-hip Ratio	30
3.6.3	Korrelation von suPAR mit dem Alter	30
3.6.4	Korrelation von suPAR mit Hypertonie	31
3.6.5	Korrelation von suPAR mit dem HOMA-Index	31
3.6.6	Korrelation von suPAR mit Glukose.....	32
3.6.7	Korrelation von suPAR mit HDL.....	33
3.6.8	Korrelation von suPAR mit Triglyceride	34
3.7	Vergleich der Ergebnisse EMIL-I Studie aus 2002 und EMIL-II Studie aus 2013.....	34
3.7.1	Allgemeines.....	34
3.7.2	Vergleich Probandencharakteristika aus dem Jahr 2002 und 2013	35
3.7.3	Vergleich der suPAR Werte aus 2002 mit den Werten aus 2013, je nach Leberklassifikation	37
4.	Diskussion	39
4.1	Diskussion zu Patienten und Methoden	39
4.2	Diskussion über die erhaltenen suPAR Werte.....	41
4.3	Schlussfolgerungen	43
4.4	Limitationen	43
5.	Zusammenfassung	45
6.	Literaturverzeichnis	47
	Danksagung	53
	Curriculum Vitae	54

Abkürzungsverzeichnis

AFLD	Alcoholic fatty liver disease
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
bactDNA	Bakterielle DANN
BARD	Body Mass Index – aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase Ratio-Diabetes
BMI	Body Mass Index
CCL-x	CC-Chemokin-Ligand
CT	Computertomographie
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMIL	Echinococcus multilocularis in Leutkirch
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FIB-4	Fibrosis-4
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
g	Gramm
g/l	Gramm pro Liter
g/Tag	Gramm pro Tag
GAPRI	Gamma-Glutamyltransferase pro Thrombozyten-Ratio
GUCI	Göteborg University Cirrhosis Index
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HAPRI	Hyaluronsäure pro Prothrombinzeit-Ratio
HbA1c	Hämoglobin A1c = Glykosyliertes Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment Index
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IL-x	Interleukin

IP-10	Interferon gamma induced Protein-10
IU/l	International unit pro Liter
kg	Kilogramm
LDL	Low Density Lipoprotein
Li-Hep	Lithium-Heparin
LRP-1	Lipoprotein Receptor-Related Protein-1
MELD	Model for End-Stage liver disease Index
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCL	Medioklavikularlinie
MCV	Mean Corpuscular Volume
µg/l	Mikrogramm pro Liter
µU/ml	Mikrounits pro Milliliter
mg/dl	Milligram pro Deziliter
mg/Tag	Milligramm pro Tag
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MW	Mittelwert
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD activity score
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PCR	Polymerase Chain Reaction
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PIIINP	N-Terminales Propeptid des Typ III Prokollagen
qPCR	Real Time Detection Polymerase Chain Reaction
rpm	Revolutions per minute
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standard deviation = Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

SNP	Single Nucleotide Polymorphism
suPAR	soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
TE	Transiente Elastographie
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
tPA	tissue Plasminogen Activator
TSH	Thyreidea-Stimulierendes Hormon
U/l	Units pro Liter
uPA	Urokinase
uPAR	Urokinase-Plasminogen Activator Receptor
USA	United States of America
VCTE	Vibration-controlled Transient Elastography
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Die nicht - alkoholische Fettlebererkrankung

1.1.1 Definition

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) wird in eine primäre und eine sekundäre Form eingeteilt. Die primäre Form ist mit dem metabolischen Syndrom assoziiert, die Sekundäre ist mit unterschiedlichen Ursachen verknüpft [1,19]. Die Erkrankung stellt ein klinisches- pathologisches Spektrum dar, bei der sich in erster Linie eine übermäßige Akkumulation von Fett in den Hepatozyten (Steatose) manifestiert. Dies in Abwesenheit von sekundären Ursachen wie Hepatitis B oder C Virusinfektionen, übermäßigem Alkoholkonsum (< 20 mg/Tag Frauen, < 30 mg/Tag Männer), Einnahme von spezifischen Medikamente (z.B. Amiodaron, Glukokortikoide, Nifedipin, Diltiazem, Tamoxifen, HAART), das Vorhandensein von genetischen Mutationen (v.a. durch SNP), M. Wilson, M. Crohn, Sprue, PCOS [9,13,22,25,31].

Die Erkrankung wird weitgehend in zwei entsprechende Stadien aufgeteilt:

Die nichtalkoholische Fettleber (NAFLD), eine isolierte Steatose der Hepatozyten, mit unspezifischen Entzündungszeichen, welche in drei Grade unterteilt wird (Tabelle 1) [4,19].

Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), eine von Leberzellschaden, (Verfettung, Ballonierung, Zelltod) und von entzündlichen Zellinfiltraten (hauptsächlich durch neutrophile Granulozyten und mononukleären Zellen) gekennzeichnete Pathologie. Eine Leberfibrose kann bei der NASH auch Vorhandensein [4,19,31]. Histologisch betrachtet ist die NASH von der alkoholischen Steatohepatitis nicht zu unterscheiden [6]. Die NAFLD kann sich weiter zur Zirrhose oder direkt zum hepatozellulären Karzinom (HCC) entwickeln [6].

Tabelle 1: Grad der Leberverfettung [19]

Grad	Fetteinlagerung in den Hepatozyten
1	< 1/3
2	< 2/3
3	> 2/3

1.1.2 Epidemiologie

Die NAFLD hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu den häufigsten Lebererkrankungen in den westlichen Industrieländern entwickelt [6,13]. Die berichtete weltweite Prävalenz liegt zwischen 6-35% (Median 20%) [6]. In Europa beträgt die mediane Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung bei 25-26%, mit breiten Variationen in den verschiedenen Populationen. Zum Beispiel liegt die Prävalenz in Deutschland bei 30%; in Rumänien hingegen bei 20% [6,19]. Ein Viertel der NAFLD erwachsenen Patienten entwickeln im Laufe der Zeit eine NASH [19]. NAFLD wird auch ein zunehmendes, wichtiges und gesundheitliches Problem in pädiatrischen Populationen, aufgrund von sesshaften Lebensstilen und hyperkalorischen Diäten. In Deutschland haben 36% der adipösen Kinder eine NAFLD. In Italien sind es sogar 44% der übergewichtigen Kinder [6,14].

1.1.3 Ätiologie

Die genaue Pathophysiologie der NAFLD bleibt bis heute weitgehend spekulativ [13]. Das klassische vereinfachte Modell für die NAFLD Entstehung ist die „2-Hit-Hypothese“, welche von *Day et al.* 1998 beschrieben wurde [12,13]. Wobei der erste „Hit“ zu einer Leberzellverfettung und der zweite „Hit“ zu einem oxidativen Stress, einer Entzündung und anschließend zu einer Fibrose Entwicklung führt [12]. Die nun veraltete „2-Hit“ Hypothese wurde durch eine „multiple-Hit“ Hypothese substituiert, die wie folgt lautet [9]:

Ernährungsgewohnheiten, ökologische und genetische Faktoren können zu einer Insulinresistenz, Fettleibigkeit und Adipozytenproliferation führen. Zusätzlich kann es auch zu Veränderungen des Darm Mikrobioms kommen. Die Insulinresistenz führt zu einer hepatischen de novo Lipogenese und zur Hemmung der Gewebelipolyse. Die daraus folgende Konsequenz ist der erhöhte Fluss von Fettsäuren in die Leber. Durch die Resistenz werden die Adipozyten stimuliert, mehr Adiponektin und entzündliche Zytokine, (z.B. IL-6, TNF- α) zu sezernieren. Mit der Zeit akkumulieren Triglyzeride in der Leber; Aufgrund der erhöhten Mengen an freien Fettsäuren, freiem Cholesterin und andere Fettmetabolite im Blut erhöht sich zeitgleich die Lipotoxizität. In diesem Zusammenhang entsteht oxidativer Stress, wobei es zur Produktion von „reactive oxygen species“, (ROS) in den Mitochondrien kommt.

Auch die veränderte Darmflora führt zu einer weiteren Fettsäuren Produktion im Darm und einer erhöhten Permeabilität. Somit kommt es zu einer vermehrten Fettsäuren Resorption und zu einem gesteigertem zirkulierendem Niveau von Molekülen, die zur Aktivierung und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokine beitragen.

Dies verursacht in der Folge den Zelltod der Hepatozyten (für sowohl direkte Toxizität, als auch durch Apoptose Aktivierungsmechanismen) und die Ablagerung von Fibrin durch dessen Produktion von den Ito-Zellen [9,30].

1.1.4 Klinik und Symptomatik

Patienten mit einer NAFLD bleiben oftmals asymptomatisch [13,19,39]. Das häufigste auftretende Symptom sind Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens [13]. Zeichen eines metabolischen Syndromes, wie erhöhter Taillenumfang und Acanthosis nigricans, sind oft vorhanden. Bei der körperlichen Untersuchung ist eine Hepatosplenomegalie in 50% der Fälle vorhanden, kann aber schwierig zu ertasten sein aufgrund der zunehmenden adipösen Patienten [13,39].

1.1.5 Diagnostik

Für die Diagnostik ist zurzeit die Leberbiopsie als Goldstandard zu betrachten [4,5,13,42]. Bei Patienten mit klinischer NAFLD Symptomatik dient die Biopsie als Bestätigungs-/Ausschließ - Mittel [4]. Allerdings ist dieses Verfahren invasiv und potentiell gefährlich, was mit einem Risiko an Morbidität und mit einem extrem geringen Sterblichkeitsrisiko assoziiert ist [4,5,13]. Weitere Einschränkungen des Gebrauches entstehen aufgrund der Kosten [4] und der Stichprobenfehler, da die Leber nicht unbedingt homogen betroffen sein muss. Somit wird die Biopsie nicht als ein Screening-Verfahren in Betracht gezogen, sondern sollte nur an ausgewählten Patientengruppen angewendet werden [4,5,13].

Der sogenannte NAS (NAFLD activity score) ist eine weitgehend verbreitete Methodik um eine Einstufung der Biopsieproben zu erstellen. Der NAS umfasst folgende histologische Parameter: Steatose, lobuläre Entzündungsparameter, Ballonierung der Hepatozyten und Fibrose [8]. Eine weitverbreitete nicht invasive, bediener-, interpretierabhängige und preiswerte Methode ist die Sonografie, bei der die Steatose als hyperechogenes Bild zum Vorschein kommt. Die Nachweis-

schwelle liegt zwischen 15-30 % [13]. Das CT hat einen begrenzten Nutzen bei der Diagnose und im Follow-up gezeigt [16]. Eine erwiesenermaßen gute diagnostische Methode ist das MRT [13,16]. Heutzutage besteht ein beträchtliches Interesse gute, neue und nicht invasive bildgebende Verfahren zu entwickeln [16]. Darunter gehört die MR –Elastographie (MRE) und die Transiente Elastographie (TE). Laut *Mai Ai Thanda Han et al.* ist die MR- Elastographie eine aufstrebende Technik, die bei der Erkennung von Fibrose in NAFLD Patienten eine wichtige Rolle in den nächsten Jahren spielen wird [16]. Laut *Tapper et al.* ist die VCTE Methode (vibration-controlled transient elastography) eine gutverträgliche und zuverlässige Alternative zur Leberbiopsie [38]. In einer Studie von *S. Singh et al.* im Jahre 2017 wurden MRE und VCTE bei Patienten mit NAFLD verglichen und es zeigte sich wie folgt: bei erwachsenen Patienten, die mittels VCTE eine Zirrhose haben, hat das MRE diagnostische Verfahren wenig bis keine erhöhte diagnostische Genauigkeit. Das MRE hat aber eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit bei der Entdeckung von Zirrhose bei Patienten, die beim VCTE Verfahren keine Zirrhose hatten [35].

Eine Studie von *Martin-Rodriguez et al.* im Jahre 2017 ergab, dass ein Serum ALT Wert ≥ 23 IU/l die Anwesenheit von NAFLD mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 72% vorhersagt. Somit kann man sagen, dass ALT eine sensible, einfache und zuverlässige Alternative zu den bildgebenden Verfahren für die NAFLD ist [27].

1.1.6 Therapie

Die „first Line“ Therapie der NAFLD ist die sogenannte „lifestyle modification“, wobei es sich um eine langfristige Gewichtsreduktion sowie körperliche Aktivität handelt [13,31]. Schon ein bescheidener Gewichtsverlust von 3% reicht aus, um die hepatische Steatose zu reduzieren. Um hingegen eine Regression der Entzündung und der Fibrose zu reduzieren, muss eine Gewichtsreduktion von bis zu 10% erfolgen [31]. Zu den heutigen wirksamen Therapieverfahren, die gute Ergebnisse bei der Verringerung der Krankheitsaktivität gezeigt haben, gehören Vitamin E und die Pioglitazone. Allerdings haben diese Medikamente keine konsistent zuverlässige Wirkung auf die Fibrose [31].

1.2 Definition und Applikation von suPAR

Die fibrinolyse Aktivierung besteht bei den Säugetieren aus dem inaktiven Plasminogen, was in das aktive Molekül Plasmin durch die Plasminogenaktivatoren umgewandelt wird. Die körpereigene Plasminogenaktivatoren sind das gewebespezifische Plasminogen (tPA) und die Urokinase (uPA oder CD87) [7]. Der „Urokinase-Plasminogen activator receptor“ (uPAR) ist ein Glycosylphosphoinositol verankertes Protein, was auf verschiedenen Zelltypen, wie Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, Bindegewebszellen und Epithelzellen exprimiert wird [7,34,40,43]. Zusätzlich zur Membran verankerten Form kommt uPAR auch als lösliche Form im Serum vor, welches, als „soluble urokinase-type plasminogen activator receptor“ (suPAR) bezeichnet wird [7].

Zahlreiche Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass man erhöhte Werte von suPAR in folgenden Pathologien finden kann: Krebs, infektiöse und immunvermittelte Krankheiten, Sepsis, HIV, Malaria, Tuberkulose, Arthritis, Leberfibrose und entzündliche Darmerkrankungen [3,7,36,43]. Die Konsequenz von erhöhtem suPAR ist, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Herz Kreislauf Erkrankungen, Typ 2 Diabetes mellitus und Krebs [7]. Darüber hinaus korreliert suPAR bei schwer kranken Patienten mit Biomarkern wie Cystatin C, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin und Albumin [36].

Eine aktuelle Studie von *Merino et al.* aus dem Jahr 2017 entdeckte, dass das uPA/uPAR/ LRP-1 (Lipoprotein receptor-related Protein-1)-System eine potentielle therapeutische Strategie zur axonalen Regeneration nach einer ZNS Verletzung darstellen könnte [28].

1.3 Aktuelle Studien zum Thema suPAR in Zusammenhang mit Lebererkrankungen

In Bezug auf die aktuelle Studienlage lässt sich zusammenfassend sagen, dass bereits Untersuchungen bezüglich suPAR und Lebererkrankungen existieren. Dennoch gibt es praktisch keine Studien, die sich direkt mit suPAR als prädiktiven Laborparameter für die Steatosis hepatis beschäftigen. Die aktuellen Studien können der Tabelle 2 entnommen werden.

1. Einleitung

Tabelle 2: Studien, die suPAR auf einen Zusammenhang mit Lebererkrankungen untersuchten

(APRI = AST/Thrombozyten-Ratio Index, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, bactDNA = Bakterielle DNA, BARD = AST/ALT Ratio Diabetes, BMI = Body Mass Index, CCL-x = CC-Chemokin-Ligand, FIB-4 = Index für Leberfibrose, GAPRI = Gamma-Glutamyltransferase/Thrombozyten-Ratio, GUCI = Göteborg University Cirrhosis Index, HAPRI = Hyaluronsäure/Prothrombinzeit-Ratio, IL-x = Interleukin, IP-10 = Interferon gamma-induced Protein-10, MELD = Model for End-Stage liver disease Index, PIIINP = N-Terminales Propeptid des Typ III Prokollagen, (s)uPAR = (soluble) urokinase-type Plasminogen Activator Receptor)

Autor	Land	Probandenkollektiv / Diagnostik	Studienfragestellung	Untersuchte Laborparameter	Ergebnis
Berres M.L. et al. (2012) [7]	Deutschland	- 146 Patienten mit HCV wovon: - 64 Probanden in der Screening Kohorte - 82 Probanden in der Validierungs Kohorte - Diagnostik: ELISA, Biopsie, nicht invasive Leberfibrose Marker	Assoziation von suPAR mit der Schwere der Leberfibrose bei der HCV Infektion	- suPAR - Zusätzliche Werte: - APRI	- suPAR Serumspiegel in beiden Kohorten stark mit dem histologischen Stadium der Leberfibrose korreliert - suPAR Werte hatten eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung von leichter/mittelgradiger Fibrose von einer schweren Fibrose - suPAR Werte korrelieren stark mit den APRI Werte
Zimmermann HW. et al. (2012) [43]	Deutschland	- 159 Patienten mit chronischer Lebererkrankung (61 ohne, 98 mit etablierter Zirrhose) - 43 gesunde Probanden - Diagnostik: ELISA, Lumineszenz Leser, Leberbiopsie	Evaluation von suPAR als prognostischer und diagnostischer Biomarker bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung	- suPAR - Tumornekrosefaktor - IL-6 - IL-8 - IL-10 - CCL-2 - CCL-4 - Zusätzliche Werte: - AST/ALT Verhältnis - APRI - GAPRI - HAPRI - Fibrometer - FIB-4 Score - MELD Score	- Patienten mit chronischer Lebererkrankung hatten signifikant höhere suPAR Werte als die Kontrollgruppe - zirrhotische Patienten hatten höhere suPAR Werte als nicht zirrhotische - suPAR identifizierte die alkoholische Ursache genauere im Vergleich zu den klassischen Alkoholismus Indikatoren
Tuomi H. et al. (2014) [40]	Finnland	- 63 Patienten mit AFLD - 57 schwere Trinker ohne offensichtliche Lebererkrankung - 39 gesunde Probanden - Diagnostik : ELISA, Radioimmunoassay	Zusammenhang von suPAR mit dem Schweregrad der Lebererkrankung, Fibrogenese und Alkoholkonsum	- suPAR - N-Terminal Propeptide of Type III Collagen (PIIINP) - Hyaluronsäure	- Höchste Serum suPAR Konzentrationen wurden in AFLD Patienten erhoben - Auch bei schweren Trinkern waren die suPAR Werte erhöht, im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe - Positive Korrelation von den suPAR Werte mit PNIINP und mit den klinischen und morphologischen Indizes der Lebererkrankung sowie auch dem Stadium der Fibrose
Sevgi DY et al. (2016) [34]	Türkei	- 28 Frauen und 48 Männer, mit HBV, die eine Leberbiopsie zwischen 2010-2013 hatten - Diagnostik: Blutbild, ELISA, Le-	Korrelation zwischen suPAR und IP-10 mit den Ergebnissen der Leberbiopsie, bei Patienten mit HBV	- suPAR - IP-10 - AST - ALT - Phosphatase - Albumin - Gamma- Gluta-	- suPAR, IP-10 und das mittlere Thrombozytenvolumen waren bei HBV Patienten signifikant erhöht - suPAR und IP-10 Werte waren bei Patienten mit

1. Einleitung

Autor	Land	Probandenkollektiv /Diagnostik	Studienfrage- stellung	Untersuchte Laborparameter	Ergebnis
		berbiopsie	Infektion	myltranferase - Gesamt Bilirubin - Prothrombin-zeit Zusätzliche Werte: - APRI	Leberfibrose signifikant höher im Vergleich zu Probanden mit milder Fibrose
Sjöwall C. et al. (2015) [36]	Schweden	- 82 Patienten mit NAFLD - 38 Patienten mit HCV - Diagnostik: Körper- liche Untersuchung, Leberbiopsie, La- boruntersuchungen	Einigung von suPAR als nichtinvasiven Test für die Leberfibrose Erkennung	- suPAR - AST - ALT Zusätzliche Werte: - APRI - AST/ALT Verhältnis - BMI Index - BARD Score - GUCI Index	- Erhöhte suPAR Werte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im Vergleich zu Gesunden - Patienten mit HCV hatten höhere suPAR Konzentra- tionen als diejenigen mit NAFLD - suPAR Werte sind mit der Schwere der Fibrose korreliert - suPAR war im wesentli- chen genau so gut wie die üblichen nichtinvasiven Parameter
Koch A. et al. (2014) [23]	Deutsch- land	- 48 Patienten mit akutem Lebervers- agen - 62 gesunde Pro- banden - Diagnostik: FACS, qPCR, ELISA, Im- munbiochemie, Leberbiopsie	Klinische Rele- vanz von uPAR und suPAR bei akutem Leber- versagen	- suPAR Zusätzliche Werte: - MELD Score - uPAR mRNA Ex- pression	- Patienten mit akutem Leberversagen haben signifikant höhere suPAR Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe - suPAR Serumkonzentra- tionen korrelieren eng mit Parameter welche die Leberzellverletzung, die verminderte Leberinfekti- on und den MELD Score widerspiegeln
Zimmer- mann HW. et al. (2013) [44]	Deutsch- land	- 162 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose - Diagnostik: Körper- liche Untersuchung, Zellen der Aszites Flüssigkeit, großes Blutbild, ELISA, PCR	Prognostische Relevanz erhöh- ter Konzentra- tionen von suPAR bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose	- suPAR - IL-6 - IL-10 - Tumornekrose-faktor Zusätzliche Werte: - bactDNA	- Erhöhte suPAR Werte in Patienten mit dekompen- sierte Zirrhose - Korrelation von suPAR mit der schwere der Leber- funktionsstörung und der Entzündung

1.4 Fragestellung und Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist, anhand der Daten der EMIL-Querschnittstudie, den Zusammenhang von suPAR mit einer nicht alkoholischen Fettleber zu untersuchen. Es stellt sich dabei die Frage, ob suPAR als diagnostischer Biomarker zur Selektion von Risikopatienten angewendet werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studienrahmen und Ethikvotum

Die EMIL-I-Studie (**E**chinococcus **M**ultilocularis in **L**eutkirch) wurde in Leutkirch, Baden-Württemberg, vom 04. November 2002 bis zum 07. Dezember 2002 durchgeführt. Die Studie formulierte zwei Hauptziele. Das Erste war die Untersuchung der Prävalenz von positiven Antikörpern gegen Echinococcus multilocularis in der Stadtbevölkerung von Leutkirch. Das zweite entsprechende Ziel war die Bestimmung der Prävalenz positiver Antikörper gegen Frühsommermeningoenzephalitis (FSME). Als Nebenziele wurden auch andere internistische Erkrankungen berücksichtigt [15]. Die EMIL-II-Studie war eine prospektive Follow-up Studie, die als Nachuntersuchung von Probanden mit und ohne Steatosis hepatis diente. An der Studie beteiligt waren das Landesgesundheitsamt Stuttgart, das Gesundheitsamt Ravensburg, die Außenstelle Leutkirch, die Abteilungen Innere Medizin I, II, und III, die Abteilungen Virologie, Klinische Chemie, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, die Sportmedizin und die Abteilung für Biometrie und medizinische Dokumentation des Universitätsklinikums Ulm sowie das Institut für Zoologie der Universität Hohenheim.

Beide Studien erhielten das positive Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer in Baden-Württemberg (EMIL-I Nr. 133-02, EMIL-II Nr.244/13).

2.2 Rekrutierung und Zusammensetzung des Studienkollektivs

Im Jahr 2002 zählte Leutkirch 22'093 Einwohner, wobei 12'475 im engeren Stadtgebiet wohnten. Für die geplante Querschnittstudie waren 2'600 Probanden geplant. Somit wurden aus dem Register des Einwohnermeldeamtes 4'000 Personen zwischen 10 und 65 Jahre zufälligerweise ausgewählt. Die Auserwählten erhielten per Post eine persönliche Einladung beinhaltend Informationen, Hintergründe, Ablauf und Ziel der Studie. Zusätzlich berichtete die lokale Presse ausführlich darüber und im Oktober 2002 fanden in Leutkirch drei Informationsveranstaltungen statt. Zusätzlich wurde eine Telefon-Hotline, für Fragen bezüglich der Studie, durch das Gesundheitsamt Leutkirch eingerichtet. Von den 4'000 angeschriebenen Personen wurden 107 aus diversen Gründen ausgeschlossen. Von den 3'893 restlichen Probanden bildeten 2'445 Personen (62,8 %) das Ausgangskollektiv der

EMIL-I Studie. Davon waren 51,7 % Frauen (n= 1265) und 48,3 % Männer (n= 1180). Aus diesem Kollektiv wurden nach dem ersten „cleaning“ Probanden mit einem zu hohen beziehungsweise einem zu niedrigen BMI ausgeschlossen, somit waren es schlussendlich 2'429 Studienteilnehmer. Diese Gruppe wurde in ein NAFLD-Kollektiv und in ein Kontroll-Kollektiv mit jeweils unterschiedlichen „BMI-Subgruppen“ unterteilt (Abbildung 1):

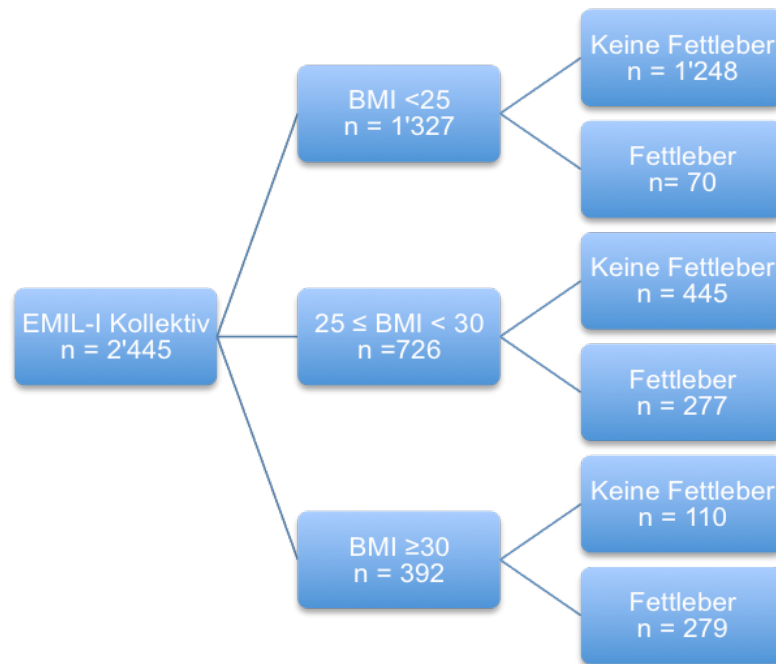


Abbildung 1: Echinococcus multilocularis in Leutkirch –I Studienkollektiv, im Jahr 2002 (BMI = Body Mass Index)

Folgende Teilnehmer wurden, aufgrund der Ausschlusskriterien, von der Studie ausgenommen:

Patienten mit bestehender oder fragwürdiger chronischen Hepatitis B und/oder C, hämochromatose Erkrankte, erhöhtem Alkoholkonsum (Frauen > 20 g/Tag, Männer > 40 g/Tag), Nüchtern Zeit < 4 Stunden und unvollständigen Datensatz.

Für die EMIL-II Studie vom Jahre 2013 kamen 999 Probanden aus dem Studienkollektiv von EMIL-I in Frage. Ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigen Daten und diejenigen aus der Subgruppe mit BMI < 25 ohne Fettleber. Das EMIL-II Kollektiv sah wie folgt aus (Abbildung 2):

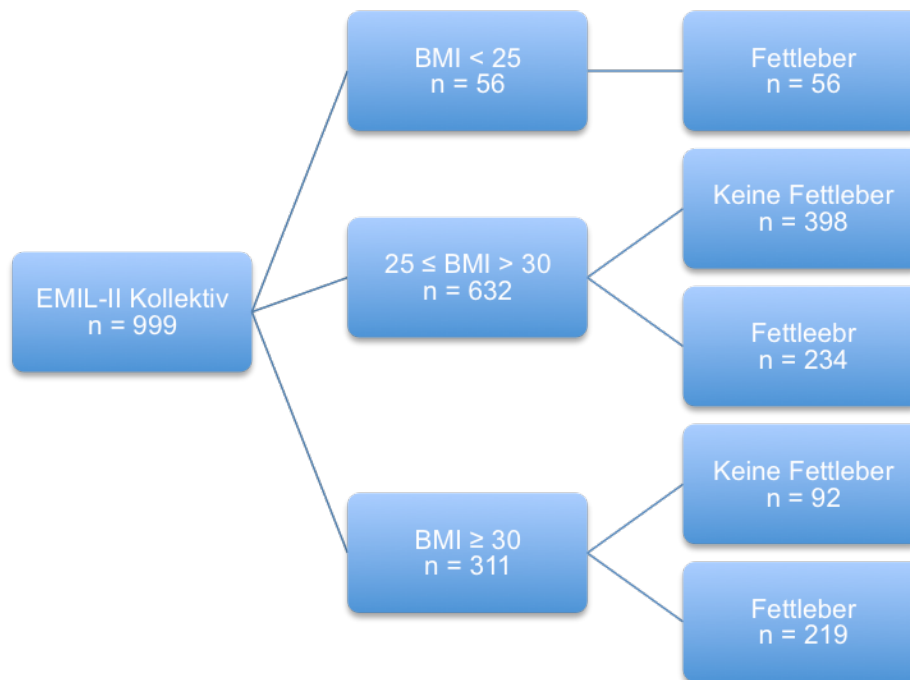


Abbildung 2: Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studienkollektiv aus dem Echinococcus multilocularis in Leutkirch -I Studienkollektiv, im Jahr 2013 (BMI = Body Mass Index)

Letztendlich nahmen 484 Personen (48,4 %) an der Studie teil; 38 Probanden waren verstorben sowie 477 nahmen an der Studie nicht teil, aufgrund fehlendem Interessen oder weil sie nicht erreicht werden konnten.

2.2.1 Kollektivzusammensetzung zur Nachbestimmung von suPAR

Um suPAR zu messen, was nachträglich von der Universität Ulm bestimmt wurde, wurden aus der EMIL-I Studie ein Subkollektiv von 484 Probanden ausgewählt. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien bestand das analysierende Kollektiv schlussendlich aus 407 Personen, gemäß Abbildung 3:

1. Fehlende Laborparameter
2. Fehlende anthropometrische Daten
3. Erhöhter Alkoholkonsum
4. HBV, HCV
5. Hämochromatose

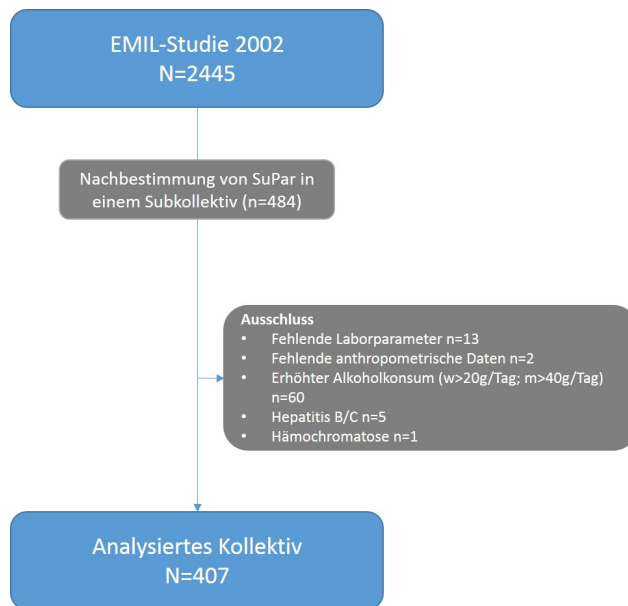


Abbildung 3: Kollektiv der soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor Bestimmung aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -I Studie, aus 2002

2.3 Studienablauf

2.3.1 Organisation

Zwischen November und Dezember 2002 wurden täglich um die 100-120 Probanden ins Gesundheitsamt Leutkirch einbestellt. Von jedem Teilnehmer wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme sowie die Erlaubnis zur Verwertung der generierten Daten eingefordert. Bei Minderjährigen wurde deren Zustimmung sowie deren Eltern oder gesetzlich Verantwortlichen verlangt. Die Unterlagen wurden mittels Nummern anonymisiert, die aber im Falle eines signifikanten Zufallsbefundes wieder entanonymisiert werden konnten, sofern die Patienten in der Einverständniserklärung für eine Entanonymisierung zugestimmt hatten. Die EMIL-II Studie fand in Räumen der Oberschwabenklinik statt.

2.3.2 Ablauf der Untersuchung

Der Untersuchungsablauf für die EMIL-I Studie dauerte ca. 60 Minuten und lief folgendermaßen ab:

1. Information und Aufklärung
2. Blutentnahme
3. Standardisierter Fragebogen zur Erfassung der Anamnese
4. Körperliche Untersuchung
5. Ultraschall Untersuchung

Auch die EMIL-II Studie nahm etwa 60 Minuten pro Patient in Anspruch. Die einzelnen Arbeitsschritte waren:

1. Information und Aufklärung
2. Blutentnahme
3. Standardisierter Fragebogen zur Erfassung der Anamnese
4. Körperliche Untersuchung
5. Bestimmung des HOMA-IR Index
6. Ultraschall Untersuchung
7. Untersuchung der Stuhlprobe
8. Aufklärung des Ernährungsfragebogen

2.3.2.1 Information und Aufklärung

Sowohl in der EMIL-I als auch in der EMIL-II Studie wurde jeder einzelne Proband nochmals über den Ablauf und das Ziel der Studie aufgeklärt. Mit seiner Unterschrift willigte er der Studie und den Datenschutzrichtlinien ein.

2.3.2.2 Blutentnahme

In der EMIL-II Studie wurde jedem Studienteilnehmer mit einem Butterfly etwa 60 ml venöses Vollblut aus einer Cubitalvene oder alternativ aus dem Handrücken entnommen. Die 60 ml teilten sich in eine Serum-Gel Monovette (10ml), eine Citrat Monovette (2,5ml), eine Lithium Heparin Monovette (10ml) und zwei kleine EDTA Monovetten (jeweils 2,7ml), die für Auswertungen an die Klinische Chemie der Universität Ulm überstellt wurden. Eine zweite Serum-Gel Monovette und drei große EDTA Monovetten (jeweils 7,5 ml) gingen an die Innere Medizin I, der Universitätsklinik Ulm. Im eingerichteten Labor im Gesundheitsamt von Leutkirch, wurden die Serumproben 30 Minuten lang zur Gerinnung stehen gelassen und danach für minimum sieben Minuten bei 3'500 rpm zentrifugiert (Labofuge GL, Heraeus CHRIST). Das daraus gewonnene Plasma, aus der Serum-Gel Monovette und den großen EDTA Monovetten, wurde abpipettiert und im dortigen Gefrierschrank (Heraeus, Kendro: Typ HFU 486 Basic) bei -80° Grad eingefroren; Nach Abschluss der Studie wurde das gewonnene Material nach Ulm transportiert. Die Citrat und EDTA Röhrchen wurden ebenfalls bei 3'500 rpm zentrifugiert. Der Blut Überstand der großen EDTA und der Citrat Monovetten, wurde in Eppendorf Röhrchen abpipettiert, und bei -20° Grad in Leutkirch abgelagert, bis sie nach Ulm

transportiert wurden. Auch der bleibende Blutkuchen der Seurm-Gel Monovetten wurde abpipettiert und bis zum Abtransport bei 4°Grad gelagert. Im Anschluss der Lithium Heparin Monovetten wurde bei diesen einen Serum/Plasma Trennfilter ausgelegt und bis zum Transport nach Ulm bei 4°Grad gelagert. Die 2,5 ml EDTA Monovetten wurden nicht zentrifugiert, sondern direkt bei 4°Grad gelagert. Jeden Abend wurden die Eppendorf Röhrchen, die Lithium Heparin Monovetten und die 2,5 ml EDTA Monovetten, für die weitere Verarbeitung, nach Ulm transportiert. Die Eppendorf Röhrchen gingen an die Kardiologie und die anderen zwei Monovetten an die Klinische Chemie. Die Bestimmung der HBV/HCV Serologie erfolgte aus der Lithium Heparin Monovette und wurden unter anderem auch an das Virologische Institut der Universität Ulm geschickt. Nachträglich wurden an der Universität Ulm die suPAR Parameter aus dem Serum mittels ELISA bestimmt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die für die Fragestellung relevanten Laborparameter der E-MIL-II Studie:

Tabelle 3: Einheit, Methodik und Material der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie an der Universität Ulm, aus 2013

(BCS= Behring Coagulation System, g/l= Gramm pro Liter, Li-Hep= Lithium-Heparin, µg/l= Mikrogramm pro Liter, mg/dl= Milligramm pro Deziliter, pg/ml= Picogramm pro Milliliter, suPAR= soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor, U/l= Units pro Liter)

Laborwert	Einheit	Methodik	Material
Alanin-Aminotransferase	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Aspartat-Aminotransferase	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Gamma Glutamyl Transferase	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Alkalische Phosphatase	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Coeruloplasmin	g/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Albumin	g/l	Photometrische Messung am Cobas 8000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Fibrinogen	g/l	Clotting Test, Gerinnungszeitmessung mit turbidimetrischer Detektion am BCS (Siemens)	Citrat
Ferritin	µg/l	Immunturbidimetrische Messung am Cobas 6000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Transferrin	g/l	Partikelverstärkte Immunturbidimetrie Messung am Cobas 8000 (Roche) mit Reagenz der Firma Roche	Li-Hep
Glukose	mg/dl	Photometrische Hexokinase-Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche.	Li-Hep
suPAR	pg/ml	ELISA der Firma R&D Systems	Serum

Darüber hinaus wurden Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, MTV, Lymphozyten (relativ/absolut), Monozyten (relativ/absolut), Eosinophile (relativ/absolut), Basophile (relativ/absolut), Neutrophile (relativ/absolut), Eisen, LDL-Cholesterin, Cholesterin, löslicher Transferrinrezeptor, TSH, Gesamt T3, Gesamt T4, Thyreoperoxidase-Antikörper, Insulin, Proinsulin, HbA1c (NGSP), HbA1c (IFCC) und Sex Hormone-Binding Globulin bestimmt [20].

Nach Abschluss der Studie erhielten die Teilnehmer die Resultate ihrer Blutergebnisse.

2.3.2.3 Standardisierter Fragebogen

Die Probanden wurden bezüglich ihrer Anamnese durch einen standardisierten Fragebogen befragt. Dieser Fragebogen war sehr ähnlich wie der von der EMIL-I Studie.

Das Interview beinhaltete folgende Fragen:

- Auskunft über den Studienteilnehmer:
Alter, Geschlecht, Familienstand, Nationalität, Schulabschluss, Beruf
- Freizeitverhalten
Sportliche Aktivität, Hobbies im Freien (z.B. Wald, Garten), Tierhaltung
- Nahrungsgewohnheiten und Genussmittel
Alkohol, Nikotin
- Krankengeschichte
- Familienkrankengeschichte
- Medikamenteneinnahme
- Nur bei Frauen
Kontrazeptiva, Menstruation, Anzahl bisherigen Schwangerschaften

2.3.2.4 Körperliche Untersuchung

Das Gewicht, die Größe, die Taille und der Hüftumfang wurden gemessen. Für die Bestimmung des Körpergewichtes wurde eine ganz normale Personenwaage benutzt. Die Probanden mussten schwere Kleidungsstücke (z.B. Jacke, Schuhe, Gürtel) ausziehen, sowie auch schwere Gegenstände die sie auf sich trugen ablegen. Das Gewicht wurde in kg angegeben und bis auf zwei Kommastellen ermit-

telt. Jedem Probanden wurden zwei Kilo abgezogen, damit das Gewicht der angezogenen Kleidung berücksichtigt wurde.

Die Größenmessung erfolgte dank einem Meterstab der an der Wand hing, es wurde millimetergenau gemessen.

Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle ermittelt. Zur Messung des Taillenumfangs in cm, maß man mit einem Maßstab den Umfang zwischen der letzten tastbaren Rippe und dem Beckenkamm.

Nachdem erfolgte die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) und des Waist-to-Hip-Ratio (WHR) mit folgenden Formeln:

$$\text{BMI: } \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

$$\text{WHR: } \frac{\text{Waist (Taillenumfang)(cm)}}{\text{Hip (Hüftumfang)(cm)}}$$

2.3.2.5 Bestimmung des HOMA-IR Index

Der HOMA-IR Index ist ein zuverlässiger Nachweis einer Insulinsensitivität bei nicht diabetischen Personen [21]. Zur Bestimmung der Nüchtern-Glukose und des Insulins mussten die Probanden 12 Stunden fasten; hierzu wurden folgende Formeln angewendet:

$$\text{HOMA-IR-Index: } \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}) \cdot \text{Blutzucker (nüchtern, } \frac{\text{mg}}{\text{dl}})}{405}$$

$$\text{HOMA-IR-Index: } \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}) \cdot \text{Blutzucker (nüchtern, } \frac{\text{mmol}}{\text{l}})}{22,5}$$

2.3.2.6 Ultraschall Untersuchung

Für die Untersuchungen der EMIL-I Studie wurden vier Sonografiegeräte der Marke HDI 5000 (ALT Ultrasound, Philips Medical Systems, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA) benutzt. Um bei jeder Untersuchung die gleichen Bedingungen zu garantieren, wurden zwei Schallkopfeinstellungen erstellt. Für die quantitativen Bestimmungen wurde die „HSCT“ Einstellung verwendet. Für die quantitative Datenerfassung wurde die Einstellung „HDILA“ und die Software Software HDI-Lab eingesetzt (SD Version 1.91c, AT Ultrasound, Philips, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA). Die Untersuchung fand in zwei Räumen des Gesundheitsamtes in Leutkirch statt. Die Probanden wurden im Voraus informiert, nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen. Folgende Organe wurden beurteilt : Leber (Beurteilbarkeit, Größe in MCL, Echogenität, Steatosis hepatis, Fokale Leberläsionen, Gefäßveränderungen), die Gallenblase (Z.n. Cholezystektomie, Größe, Wandauffälligkeiten, Gallenblasensteine, Gallenblasensludge, Gallenblasenpolypen, Gallengang), die Nieren (Größe, sonstige Auffälligkeiten), die Milz (größter kraniokaudaler Durchmesser, sonstige Auffälligkeiten), die Aorta (Aortensklerose ja/nein) und das Pankreas (Pankreaslipomatose ja/nein). Die Befunde wurden in einem Protokoll dokumentiert [20]. Die Ultraschall Untersuchung der EMIL-II Studie war gleichartig wie die der EMIL-I Studie. Die Geräte die zum Einsatz kamen, waren zwei von Philips (Philips IU22, Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, Hamburg, Germany). Die Befunde wurden den Studienteilnehmer sofort mitgeteilt. Bei undeutlichen Befunden wurden diese von einem erfahrenen Supervisor oder dem Studienleiter nochmals untersucht.

2.3.2.7 Aufklärung zur Stuhlprobe

Die Probanden erhielten vier Gefäße nach Hause, Handschuhe sowie einen Stuhlfänger. Drei dieser Gefäße sollten aus drei verschiedenen Stuhlproben aus drei verschiedenen Tagen gefüllt werden. Das vierte Gefäß war als Reserve gedacht. Die Stuhlproben sollten im Gefrierschrank von zuhause zwischengelagert werden, bis sie anschließend bei den Probanden abgeholt und im Gefrierschrank des dortigen eingerichteten Labors (Heraeus, Kendro: Typ HFU 486 Basic) eingelagert wurden. Am Ende der Studie gingen die Proben an das Forschungslabor der Innere Medizin I der Universität Ulm.

2.3.2.8 Aufklärung des Ernährungsfragebogen

Der standardisierte Fragebogen der DEGS (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) des Robert Koch-Instituts wurde eingesetzt. Die Multiple Choice Fragen sollten einen Überblick über die Ess- und Trinkgewohnheiten des vorherigen Monats erstellen. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern zuhause ausgefüllt und zurückgesandt (mittels einem frankierten beiliegendem Umschlag).

2.4 Risiken der Studie

Sowohl die EMIL-I Studie als auch die EMIL-II Studie hatten keine relevante Risiken für die Studienteilnehmer. Das einzige Risiko war die Entstehung eines Bluthämatoms oder Kreislaufbeschwerden (Schwindel, Übelkeit) bei der Blutentnahme. Der Wunsch des Probanden die Blutabnahme abubrechen wurde immer respektiert.

2.5 Datenschutz

Alle erhobenen Daten wurden unter anonymisierter Form weiterverarbeitet. Dementsprechend konnten diese nicht mehr mit der jeweiligen Person in Verbindung gebracht werden. Die beteiligten Mitarbeiter unterstanden der ärztlichen Schweigepflicht. Sie waren auch die Einzigen, die den Einblick in die Originalunterlagen hatten.

Die Teilnehmer wurden ausführlich über die Weiterverarbeitung der Daten aufgeklärt und unterschrieben auf freiwilliger Basis die Einverständnis- und Einwilligungserklärung.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit der Statistik Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) berechnet. Als erstes erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten. Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum wurden für alle stetigen Merkmale bestimmt. Nominale und ordinalskalierte Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Das Boxplot Diagramm ermöglichte die graphische Veranschaulichung der Lage und Streuungsmaße. Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test. Für nicht-normalverteilte Daten wurde bei zwei Gruppen

der Wilcoxon-Rangsummen-Test und bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Die Korrelation der Parameter wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Bei verbundenen Daten wurde der Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests durchgeführt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha=5\%$.

3. Ergebnisse

Im ersten Teil der Ergebnisanalyse werden die Daten aus der EMIL II Studie im Jahre 2013 besprochen. Der zweite Teil der Analyse beschäftigt sich mit dem Vergleich der Daten aus der EMIL I Studie mit den Daten aus der aktuellen EMIL II Studie 2013.

3.1 Ergebnisse EMIL-II Studie aus 2013

3.1.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1.1 Allgemeines

Von den insgesamt 407 in der Studie eingeschlossenen Probanden waren 193 Frauen (47,42%) sowie 214 Männer (52,58%). Das Durchschnittsalter betrug $58,12 \pm 11,33$ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) Jahre. Der Mittelwert des Body Maß Index (BMI) lag bei $30,24 \pm 4,93$. Wie man von den p-Werten aus Tabelle 4 ablesen kann, gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den BMI, sowie auch bei den Waist-to-Hip Ratio Werten zwischen Frauen und Männern. Werte die kleiner als $p < 0,05$ sind, gelten als signifikant für den jeweiligen Parameter. P-Werte kleiner als $< 0,0001$ gelten als hoch signifikant. Eine Steatosis hepatis zeigte sich bei 209 Probanden (51,35%), wobei 198 (48,65%) keine Fettleber aufzeigten. Davon waren 97 Frauen (50,26 %) sowie 112 Männer (52,24%) mit einer Steatosis hepatis betroffen. Im Gesamtkollektiv waren 46 Probanden (11,30%) mit einem Diabetes erkrankt, wovon 23 Frauen (11,92%) und 23 Männer (10,75%). Eine Hypertonie erwiesen 94 Frauen (48,70%) und 89 Männer (41,59%) auf. Insgesamt waren es 183 Hypertoniker (44,96%). Wenn man das Gesamtkollektiv nach Nationalitäten aufteilte, waren 383 Deutsche Staatsbürger (94,11%), 6 Türkische Staatsbürger (1,94%) und 18 gehörten einer anderen Nationalität (4,43%) an. Die unten stehende Tabelle 4 zeigt die Probecharakteristika zu den Daten vom Jahre 2013 auf.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Allgemeine Probencharakteristika zu den Daten der Echinococcus multilocularis in Leutkirch-II Studie, aus 2013

	Gesamt (n=407)	Frauen (n=193; 47,42%)	Männer (n=214; 52,58%)	
	Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)			p-Wert
Alter	58,12 $\pm$ 11,33 59,0 (26,0-75,0)	59,01 $\pm$ 11,50 61,0 (27,0-75,0)	57,31 $\pm$ 11,14 58,0 (26,0-75,0)	0,0898
Body Mass Index	30,24 $\pm$ 4,93 29,20 (20,55-60,20)	31,25 $\pm$ 5,61 30,46 (20,55-60,20)	29,32 $\pm$ 4,02 28,63 (22,23-43,37)	0,0002
Waist-to-Hip-Ratio	0,92 $\pm$ 0,09 0,92 (0,66-1,76)	0,88 $\pm$ 0,10 0,87 (0,66-1,76)	0,96 $\pm$ 0,06 0,95 (0,81-1,18)	<.0001
Steatosis hepatis				
<i>nein</i>	198 (48,65%)	96 (49,74%)	102 (47,66%)	0,6754
<i>ja</i>	209 (51,35%)	97 (50,26%)	112 (52,34%)	
Diabetes				
<i>nein</i>	360 (88,45%)	169 (87,56%)	191 (89,25%)	0,6384
<i>ja</i>	46 (11,30%)	23 (11,92%)	23 (10,75%)	
<i>keine Angabe</i>	1 (0,25%)	1 (0,52%)	0	
Hypertonie				
<i>nein</i>	219 (53,81%)	96 (49,74%)	123 (57,48%)	0,2433
<i>ja</i>	183 (44,96%)	94 (48,70%)	89 (41,59%)	
<i>keine Angabe</i>	5 (1,33%)	3 (1,55%)	2 (0,93%)	
Nationalität				
<i>deutsch</i>	383 (94,11%)	181 (93,78%)	202 (94,39%)	0,6884
<i>türkisch</i>	6 (1,48%)	4 (2,07%)	2 (0,93%)	
<i>andere</i>	18 (4,43%)	8 (4,15%)	10 (4,68%)	

3.1.1.2 Laborwerte

suPAR: Im Gesamtkollektiv wurde ein durchschnittlicher Wert von 2471,95 $\pm$ 609,68 pg/ml (MW $\pm$ SD) gemessen. Das weibliche Kollektiv wies mit 2694,13 $\pm$ 603,18 pg/ml (MW $\pm$ SD) hoch signifikant ($p < 0,0001$) niedrigere Werte auf als das männliche Kollektiv mit 2271,57 $\pm$ 543,59 pg/ml (MW $\pm$ SD).

Triglyceride: Triglyceride lagen im Durchschnitt bei 2,69 $\pm$ 0,40 mmol/L (MW $\pm$ SD). Der Triglyceride Spiegel der Frauen lag bei 2,72 $\pm$ 0,42 mmol/L (MW $\pm$ SD) und derjenige der Männer lag bei 2,66 $\pm$ 0,39 mmol/L (MW $\pm$ SD). Der Unterschied blieb nicht signifikant.

3. Ergebnisse

HDL: Der HDL Spiegel im Gesamtkollektiv betrug $1,49 \pm 0,42$ mmol/L (MW $\pm$ SD). Dabei nahm HDL bei dem weiblichen Kollektiv mit $1,66 \pm 0,42$ mmol/L (MW $\pm$ SD) höhere Werte an als bei den Männer mit $1,33 \pm 0,36$ mmol/L (MW $\pm$ SD). Dieser Unterschied war mit $p < 0,0001$ signifikant.

HOMA: Der HOMA Index betrug einen Mittelwert von $3,33 \pm 3,60$ (MW $\pm$ SD) wobei er bei den Frauen $3,37 \pm 3,69$ (MW $\pm$ SD) und bei den Männer $3,29 \pm 3,53$ (MW $\pm$ SD) betrug. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant.

Randomglukose: Es erwies sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Frauen mit $100,65 \pm 20,56$ mg/dl (MW $\pm$ SD) und den Männern mit $101,55 \pm 17,76$ mg/dl (MW $\pm$ SD). Der Mittelwert war bei $101,12 \pm 19,12$ mg/dl (MW $\pm$ SD) (Tab.5).

Tabelle 5: Laborwerte zu den Daten der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Gesamt (n=407)	Frauen (n=193; 47,42%)	Männer (n=214; 52,58%)	
	Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)			p-Wert
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	$2471,95 \pm 609,68$ 2371,50 (906,0-4956,0)	$2694,13 \pm 603,18$ 2651,0 (1046,0-4956,0)	$2271,57 \pm 543,59$ 2199,0 (906,0-3969,0)	<.0001
Triglyceride	$2,69 \pm 0,40$ 2,60 (1,80-4,40)	$2,72 \pm 0,42$ 2,70 (1,80-4,0)	$2,66 \pm 0,39$ 2,60 (1,90-4,4)	0,1704
High Density Lipoprotein	$1,49 \pm 0,42$ 1,40 (0,60-3,30)	$1,66 \pm 0,42$ 1,70 (0,80-3,30)	$1,33 \pm 0,36$ 1,30 (0,60-2,60)	<.0001
Homeostasis Model Assessment Index	$3,33 \pm 3,60$ 2,42 (0,50-40,17)	$3,37 \pm 3,69$ 2,47 (0,61-40,17)	$3,29 \pm 3,53$ 2,36 (0,50-36,98)	0,4333
Randomglukose	$101,12 \pm 19,12$ 97,0 (73,0-293,0)	$100,65 \pm 20,56$ 97,0 (77,0-293,0)	$101,55 \pm 17,76$ 98,0 (73,0-199,0)	0,4269

3.2 Bivariate Analyse

Bei der bivariaten Analyse wurden in Tabelle 6 aufgeführten Parameter, Vergleich der Parameter der Gruppe mit und ohne Fettleber, hinsichtlich der Signifikanz

überprüft. Die Signifikanz lässt sich an den P-Werten in Tabelle 6 ablesen. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass sich bezüglich Alter, Diabetes Erkrankung, su-PAR, und Randomglukose Signifikanzwerte von $p < 0,05$ darstellen ließen. Bei su-PAR ließ sich eine Signifikanz von 0,0114 darstellen, indem die „Fettleber Probanden“ einen Mittelwert von $2539,46 \pm 612,46$ (MW $\pm$ SD) erreichten und die Probanden ohne Fettleber Werte von $2400,69 \pm 599,75$ (MW $\pm$ SD) hatten. Probanden mit einer Fettleber hatten in 16,27% der Fälle auch eine Diabetes Erkrankung, wobei es bei den nicht Fettleber Probanden 6,06% der Probanden waren.

Hohe Signifikanzwerte finden sich bei dem BMI: Probanden mit einer Fettleber hatten einen Mittelwert von $31,73 \pm 5,17$ (MW $\pm$ SD), hingegen die ohne Fettleber hatten einen BMI von $28,66 \pm 4,12$ (MW $\pm$ SD).

Auch bei der WHR unterschieden sich die beiden Gruppen hoch signifikant.

54,55% der Patienten die eine Steatosis hepatis hatten, erwiesen auch eine Hypertonie. Wohingegen nur 34,85% der Probanden mit einer gesunden Leber eine vorhandene Hypertonie erwiesen. Dieser Unterschied stellte sich mit einem p-Wert von $< 0,0001$ als hoch signifikant dar.

Bezüglich dem Laborwert HDL und dem HOMA-Index unterschieden sich beide Gruppen hoch signifikant. Bei den restlichen Werten konnte keine bzw. keine hohe Signifikanz festgestellt werden.

3. Ergebnisse

Tabelle 6: Separate Betrachtung der Probandencharakteristika aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

2013	Fettleber nein (n=198; 48,65%)	Fettleber ja (n=209; 51,35%)	
	Mittelwert ± STD Median (Min-Max)		p-Wert
Alter	56,61 ± 11,67 57,0 (26,0-75,0)	59,55 ± 10,83 61,0 (27,0-75,0)	0,0109
Body Mass Index	28,66 ± 4,12 28,07 (20,55-46,48)	31,73 ± 5,17 30,74 (22,96-60,20)	<.0001
Waist-to-Hip-Ratio	0,89 ± 0,08 0,90 (0,66-1,18)	0,95 ± 0,09 0,95 (0,76-1,76)	<.0001
Geschlecht			
<i>weiblich</i>	96 (48,48%)	97 (46,41%)	0,6754
<i>männlich</i>	102 (51,52%)	112 (53,59%)	
Diabetes			
<i>nein</i>	186 (93,94%)	174 (83,25%)	0,0012
<i>ja</i>	12 (6,06%)	34 (16,27%)	
<i>keine Angabe</i>	0	1 (0,48%)	
Hypertonie			
<i>nein</i>	128 (64,65%)	91 (43,54%)	<.0001
<i>ja</i>	69 (34,85%)	114 (54,55%)	
<i>keine Angabe</i>	1 (0,51)	4 (1,91%)	
Nationalität			
<i>deutsch</i>	188 (94,95%)	195 (93,30%)	0,3411
<i>türkisch</i>	1 (0,51%)	5 (2,39%)	
<i>andere</i>	9 (4,55%)	9 (4,31%)	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	2400,69 ± 599,75 2315,5 (1046,0-4956,0)	2539,46 ± 612,46 2442,0 (906,0-4479,0)	0,0114
Triglyceride	2,65 ± 0,39 2,60 (2,00-4,40)	2,72 ± 0,41 2,60 (1,80-4,20)	0,0691
High Density Lipoprotein	1,59 ± 0,40 1,60 (0,70-2,70)	1,39 ± 0,42 1,30 (0,60-3,30)	<.0001
Homeostasis Model Assessment Index	2,25 ± 1,59 1,75 (0,50-14,44)	4,36 ± 4,56 3,24 (0,83-40,17)	<.0001
Randomglukose	97,48 ± 13,46 96,0 (75,0-182,0)	104,57 ± 22,74 99,0 (73,0-293,0)	0,0005

3.3 suPAR-Wert bezüglich verschiedenen Probandencharakteristika

3.3.1 suPAR-Wert in Abhängigkeit des Steatose Grades

Aus der EMIL-II Studie wurden die erhaltenen suPAR Werte mit der Verfettung der Leber verglichen.

Probanden ohne Fettleber erreichten Mittelwerte von $2400,69 \pm 599,75$ pg/ml (MW $\pm$ SD). Probanden mit einer Steatosis hepatis Grad I hatten suPAR Mittelwerte von $2436,38 \pm 546,95$ pg/ml (MW $\pm$ SD). Hingegen diejenigen die eine Fettleber von Grad II/III aufwiesen, hatten auch die höchsten erhobenen Mittelwerte von $2645,54 \pm 659,75$ pg/ml (MW $\pm$ SD) gemäß Tabelle 7 und Abbildung 4.

Bei einem Vergleich zwischen den suPAR Werten bei den Probanden ohne Fettleber und denen die eine Fettleber Grad I erwiesen, ergibt sich ein nicht signifikanter p-Wert von $p = 0,3473$. Werden die Werte der gesunden Leber mit den Werten der Fettleber Grad II/III verglichen, erhält man einen signifikanten p-Wert von $p = 0,0012$. Einen aussagekräftigen p-Wert von $p = 0,0295$ bekam man auch bei dem Vergleich von den Werten aus Fettleber Grad I mit den Werten aus der Fettleber Grad II/III. Der erhaltene p-Wert, zwischen den drei Gruppen der Fettleber Unterteilung, war mit $p = 0,0045$ signifikant.

Tabelle 7: Wert des Biomarkers suPAR in Abhängigkeit des Steatose-Grades aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Keine Fettleber (n=198)	Fettleber Grad I (n=106)	Fettleber Grad II/III (n=103)	p-Wert
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	$2400,69 \pm 599,75$ 2315,50 (1046,0-4956,0)	$2436,38 \pm 546,95$ 2364,5 (906,0-4116,0)	$2645,54 \pm 659,75$ 2567,0 (1171,0-4479,0)	0,0045

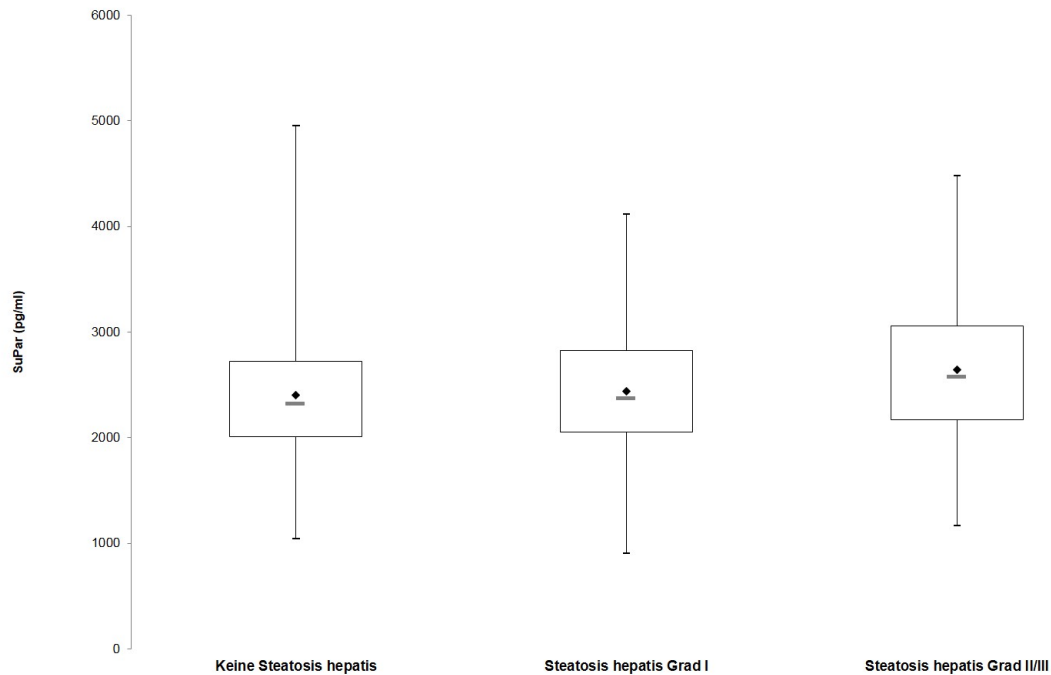


Abbildung 4: Verteilung des Biomarkers soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor je nach Graden der Steatosis hepatis aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

3.3.2 suPAR-Wert in Abhängigkeit von BMI

Der BMI wurde in die folgenden drei Gruppen (Tab.8) unterteilt, die laut WHO bei den Erwachsenen folgende Definitionen erhalten:

- BMI < 25, Normalgewicht
- 25 < BMI < 30, Übergewicht
- BMI > 30, Adipositas

Probanden mit einem niedrigeren BMI hatten auch niedrigere suPAR Mittelwerte, mit $2282,69 \pm 554,91$ pg/ml (MW $\pm$ SD), im Vergleich zu den höheren BMI, die Werte von $2364,05 \pm 618,17$ pg/ml (MW $\pm$ SD) bei $25 < \text{BMI} < 30$ und von $2625,30 \pm 577,50$ pg/ml (MW $\pm$ SD) bei BMI > 30 erhielten. Beim Vergleich der Werte des BMI < 25 versus $25 < \text{BMI} < 30$ erhielt man einen nicht signifikanten p-Wert von $p = 0,3803$. Hingegen bei dem Vergleich mit den Werten von BMI < 25 mit BMI > 30 und dem Vergleich der Werte zwischen $25 < \text{BMI} < 30$ mit BMI > 30 erhielt man signifikante Werte, jeweils mit $p = 0,0005$ und $p = < 0,0001$. Der erhaltene gemeinsame p-Wert lag bei einem hoch signifikanten Niveau von $p < 0,0001$.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Wert des Biomarkers suPAR in Abhängigkeit vom Body Mass Index (BMI) aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	BMI<25 (n=35)	25<BMI<30 (n=193)	BMI>30 (n=179)	p-Wert
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	2282,69 ± 554,91 2201,0 (1302,0-3918,0)	2364,05 ± 618,17 2281,0 (906,0-4956,0)	2625,30 ± 577,50 2577,0 (1171,0-4479,0)	<.0001

3.3.3 suPAR-Werte differenziert nach Geschlecht und Steatosis hepatis:

Bei dem weiblichen Geschlecht erwies sich einen signifikanten Unterschied, $p = 0,0041$, bezüglich den suPAR Werten je nachdem ob die Probandin eine Fettleber hatte oder nicht.

Auch bei dem männlichen Geschlecht konnte man einen Unterschied zwischen den Probanden mit Fettleber und ohne Fettleber feststellen, jedoch war diese Differenz bei einem p -Wert von $p = 0,1859$ nicht signifikant gemäß Tabelle 9.

Tabelle 9: Biomarker suPAR differenziert nach Geschlecht und Steatosis hepatis aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	Fettleber nein Mittelwert ± SD Median (Min-Max)	Fettleber ja Mittelwert ± SD Median (Min-Max)	p-Wert
Weiblich (n=193; FL nein=96; FL ja=97)	2583,52 ± 613,55 2548,50 (1046,60-4956,0)	2803,60 ± 575,15 2761,0 (1510,0-4479,0)	0,0041
Männlich (n=214; FL nein=102; FL ja=112)	2228,62 ± 534,65 2165,50 (1302,0-3795,0)	2310,70 ± 551,07 2165,50 (906,0-3969,0)	0,1859

3.3.4 suPAR-Werte differenziert nach Alter

Die suPAR-Werte bezüglich dem Alter und dem Vorhandensein einer Fettleber oder nicht haben auch die suPAR Werte beeinflusst, jedoch nicht in signifikanter Weise. Somit erhielten Probanden die jünger als 50 Jahre alt waren, ohne das Vorhandensein einer Fettleber, suPAR Werte von $2130,05 \pm 500,41$ pg/ml (MW ± SD). Diejenigen die hingegen in dieser Altersgruppe eine Fettleber erwiesen, hatten suPAR Werte von $2285,81 \pm 556,33$ pg/ml (MW ± SD). Probanden die älter

als 50 Jahre alt waren, wiesen allgemein höhere suPAR Werte als Probanden der jüngeren Altersgruppe auf. Die Werte betrugen bei dem Vorhandensein einer Fettleber $2594,02 \pm 612,06$ pg/ml (MW $\pm$ SD), bei einer gesunden Leber waren sie niedriger mit $2504,78 \pm 603,75$ pg/ml (MW $\pm$ SD) (Tab.10).

Tabelle 10: Biomarker suPAR differenziert nach Alter aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	Fettleber nein Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	Fettleber ja Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	p-Wert
< 50 Jahre (n=92; FL nein=55; FL ja=37)	$2130,05 \pm 500,41$ 2045,0 (1046,0-3550,0)	$2285,81 \pm 556,33$ 2281,0 (1258,0-4269,0)	0,2354
≥ 50 Jahre (n=315; FL nein=143; FL ja=172)	$2504,78 \pm 603,75$ 2430,0 (1331,0-4956,0)	$2594,02 \pm 612,06$ 2539,00 (906,0-4479,0)	0,1032

3.4 Univariate Korrelationsmatrix

Es wurden Zusammenhänge zwischen Steatosis hepatis und verschiedenen Probandenmerkmalen sowie auch Laborwerte geprüft. Der Korrelationskoeffizient drückt die Stärke der Korrelation aus. Ein Wert nahe +1 spricht für einen starken positiven Zusammenhang. Hierbei sind ebenfalls Werte über 0,8 sehr gut. Werte zwischen 0,8 und 0,6 wurden als gut bewertet, Werte zwischen 0,6 und 0,4 als ausreichend und Werte unter 0,4 als schwach beurteilt. Ein negativer Korrelationskoeffizient deutet immer auf keinen Zusammenhang hin. Wie man gemäß Tabelle 11 entnehmen kann, ist die Korrelation zwischen Steatosis hepatis und suPAR mit einem Wert von 0,012556, sehr schwach. Der p-Wert mit $p = 0,0112$ ist zwar signifikant, jedoch ergab sich der Korrelationskoeffizient als so gering, dass man die Korrelation vernachlässigen kann. Die höchste Korrelation mit 0,44129 wurde zwischen der Fettleber und dem HOMA-Index nachgewiesen. Dieses Resultat war mit $p < 0,0001$ hoch signifikant.

Positive schwache Korrelationskoeffiziente, mit einem ebenfalls hoch signifikanten p-Wert, erhielt man auch bei BMI und WHR. Ein negativer Zusammenhang mit der Fettleber hatten die HDL Werte, der ebenso als hoch signifikant bewertet wurde.

Alter und Randomglukose hatten einen schwachen Zusammenhang mit Steatosis hepatis, die p-Werte resultierten signifikant mit $p < 0,05$. Der schwächste positive Korrelationskoeffizient, 0,09022, der jedoch nicht signifikant war, $p = 0,0690$, erschien bei den Triglyceride.

Tabelle 11: Assoziation zwischen Anthropometrische Daten und Laborwerte der Probanden mit Steatosis hepatis aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Steatosis hepatis Korrelationskoeffizient p-Wert
Alter	0,12632 0,0097
Body Mass Index	0,33924 <.0001
Waist-to-hip-Ratio	0,32778 <.0001
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,12556 0,0112
Triglyceride	0,09022 0,0690
High Density Lipoprotein	-0,26306 <.0001
Homeostasis Model Assessment Index	0,44129 <.0001
Randomglukose	0,17223 0,0005

3.5 Partielle Korrelation

Unter partieller Korrelation versteht man den Zusammenhang zwischen Steatosis hepatis und einigen Laborwerte (gemäß Tabelle 12) unter der Berücksichtigung folgender Variablen: Alter, Geschlecht, BMI und WHR. Es resultierte ein positiv schwacher Korrelationskoeffizient von 0,00864 zwischen suPAR und der Fettleber, jedoch war der p-Wert mit $p = 0,8627$ nicht signifikant. Bei der Randomglukose zeigte sich auch keine signifikante Korrelation. Positiv schwache Zusammenhänge mit einem signifikanten p-Wert konnte man bei den Triglyceride und bei dem HOMA-Index feststellen. Kein Korrelationskoeffizient mit -0,10694 zeigte sich bei den HDL Werten. Dieses Resultat war signifikant mit einem p-Wert von $p = 0,0319$.

3. Ergebnisse

Tabelle 12: Assoziation zwischen Laborwerte der Probanden mit Steatosis hepatis, unter Berücksichtigung von Anthropometrische Daten der Probanden aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Steatosis hepatis Korrelationskoeffizient p-Wert
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,00864 0,8627
Triglyceride	0,09816 0,0489
High Density Lipoprotein	-0,10694 0,0319
Homeostasis Model Assessment Index	0,18093 0,0003
Randomglukose	0,05819 0,2438

3.6 Korrelation von suPAR mit unterschiedlichen Probandencharakteristika

3.6.1 Korrelation von suPAR mit BMI

Es stellte sich ein hoch signifikanter p-Wert, $p < 0,0001$, mit einem jedoch vernachlässigbarem kleinem Korrelationskoeffizient von 0,24745 zwischen BMI und suPAR heraus. Auch die partielle Korrelation unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und WHR resultierte signifikant, aber von einem sehr schwachen Koeffizient (Tab.13).

Tabelle 13: Korrelation des Biomarkers suPAR mit dem Body Mass Index aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Body Mass Index Korrelationskoeffizient p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,24745 <.0001
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Waist-to-hip-Ratio)</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,14034 0,0047

3.6.2 Korrelation von suPAR mit Waist-to-hip Ratio

Es erschien ein insignifikanter Wert von der praktisch inexistenten positiven Korrelation von 0,02425, von suPAR mit der WHR. Zieht man aber das Ergebnis der partiellen Korrelation gemäß Tabelle 14 in Erwägung, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI, so resultiert ein schwach signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 14: Korrelation des Biomarkers suPAR mit der Waist-to-hip Ratio aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Waist-to-hip-Ratio Korrelationskoeffizient p-Wert
Univariate Korrelationsmatrix	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,02425 0,6257
Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index)	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,12176 0,0143

3.6.3 Korrelation von suPAR mit dem Alter

Sowohl beim univariaten Korrelationsmatrix als auch bei der partiellen Korrelation erschienen schwach positive Zusammenhänge, jeweils mit 0,32339 und 0,27173, die sich auch als hoch signifikant darstellten (Tab.15).

Tabelle 15: Zusammenhang des Biomarkers suPAR mit dem Alter aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Alter Korrelationskoeffizient p-Wert
Univariate Korrelationsmatrix	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,32339 <.0001
Partielle Korrelation (berücksichtigt Waist-to-hip-Ratio, Geschlecht, Body Mass Index)	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,27173 <.0001

3.6.4 Korrelation von suPAR mit Hypertonie

Würde man ausschließlich die univariate Korrelationsmatrix in Betracht ziehen, könnte der Eindruck entstehen, dass es eine signifikante und schwache Korrelation zwischen der Hypertonie und den suPAR Werte geben würde. Schaut man allerdings die partielle Korrelation unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechtes und BMI an, kann man feststellen, dass es einen negativen Zusammenhang gibt, der jedoch mit einem p-Wert von $p = 0,6961$ als nicht signifikant beurteilbar ist (Tab.16).

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen dem Biomarker suPAR und dem Bluthochdruck aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

	Hypertonie Korrelationskoeffizient p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,18096 0,0002
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index)</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	-0,01951 0,6961

3.6.5 Korrelation von suPAR mit dem HOMA-Index

Die Korrelation von suPAR mit dem HOMA-Index wurde zwei Mal beurteilt. Das erste Mal ohne Berücksichtigung der nüchtern Zeit der Probanden, das zweite Mal wurden nur Daten von Probanden mit einer nüchtern Zeit > 6 Stunden verwertet, dies ergab ein Kollektiv von $n = 313$ Personen. Gemäß Tabelle 17 erwiesen sich schwache Zusammenhänge, sowohl bei der univariate Korrelationsmatrix, als auch bei der partielle Korrelationsmatrix unter Berücksichtigung des Alters, Geschlecht, BMI und WHR. Unter Berücksichtigung der nüchtern Zeit stellte sich, sowohl bei der univariate als auch bei der partiellen Korrelationsmatrix ein höherer signifikanten Wert des Korrelationskoeffizientes dar, auch wenn er trotzdem noch unter 0,4 war, also als vernachlässigbarer Koeffizient beurteilbar ist.

Tabelle 17: Der Biomarker suPAR in Korrelation mit dem Homeostasis Model Assessment Index ohne (Tab.17.1) und mit (Tab.17.2) Berücksichtigung der nüchtern Zeit aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

Tab.17.1	Homeostasis Model Assessment Index	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,22441	<.0001
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,09597	0,0542

Tab.17.2	Homeostasis Model Assessment Index	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,34436	<.0001
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,14401	0,0113

3.6.6 Korrelation von suPAR mit Glukose

Auch bei der Beurteilung des Zusammenhanges der Glukose Konzentration mit suPAR wurde die nüchtern Zeit zum ersten Mal nicht berücksichtigt und bei der zweiten Evaluation das Probandenkollektiv so ausgewählt, dass die nüchtern Zeit > 6 Stunden war, das Kollektiv betrug n = 313 Probanden. Die partielle Korrelation unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechtes, BMI und Waist-to-hip Ratio war sowohl ohne, als auch mit Berücksichtigung der nüchtern Zeit negativ, das heißt, es resultierte kein Zusammenhang zwischen der Glukose und dem suPAR Wert. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Nicht signifikante Resultate ergaben sich auch bei der Bewertung der univariate Korrelationsmatrix gemäß Tabelle 18.

3. Ergebnisse

Tabelle 18: Korrelation des Biomarkers suPAR mit der Glukose Konzentration ohne (Tab.18.1) und mit (Tab.18.2) Berücksichtigung der nüchtern Zeit aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

Tab.18.1		Randomglukose Korrelationskoeffizient p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)		0,06443 0,1945
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)		-0,05940 0,2341

Tab.18.2		Glukose Korrelationskoeffizient p-Wert
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)		0,08606 0,1287
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>		
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)		-0,02500 0,6616

3.6.7 Korrelation von suPAR mit HDL

In Tabelle 19, bei der Beurteilung der univariate Korrelationsmatrix zeigte sich ein insignifikanter sehr schwacher Zusammenhang mit 0,06364 mit den HDL Laborwerten. Die partielle Korrelation unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, BMI und WHR zeigte jedoch, dass es keinen positiven Zusammenhang zwischen HDL und suPAR gibt.

3. Ergebnisse

Tabelle 19: Korrelation des Biomarkers suPAR mit High Density Lipoprotein aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

High Density Lipoprotein Korrelationskoeffizient p-Wert	
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,06364 0,2001
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	-0,03051 0,5414

3.6.8 Korrelation von suPAR mit Triglyceride

Laut Tabelle 20 erwiesen sich sowohl bei der univariate Korrelationsmatrix, als auch bei der partiellen Korrelation keine signifikante Zusammenhänge von suPAR mit der Triglyceride Konzentration.

Tabelle 20: Korrelation des Biomarkers suPAR mit Triglyceride aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie, aus 2013

Triglyceride Korrelationskoeffizient p-Wert	
<i>Univariate Korrelationsmatrix</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,02637 0,5958
<i>Partielle Korrelation (berücksichtigt Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Waist-to-hip-Ratio)</i>	
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)	0,05096 0,3075

3.7 Vergleich der Ergebnisse EMIL-I Studie aus 2002 und EMIL-II Studie aus 2013

3.7.1 Allgemeines

Im Jahr 2002 betrug der Anteil der Probanden mit einer Fettleber 54,55%, also n = 222 Probanden von einem Gesamtkollektiv von n = 407 Personen. Dasselbe Kollektiv wurde im Jahr 2013 nochmals evaluiert. Von den Probanden die im 2002

eine Steatosis hepatis hatten, waren es in der Follow-up Studie noch $n = 161$ Probanden (72,5%), die restlichen $n = 61$ (27,5%) hatten das Stadium einer gesunden Leber erreicht. Im Jahre 2002 waren es $n = 185$ Probanden (45,45%), die eine gesunde Leber hatten. Von denjenigen waren 2013 immer noch $n = 137$ (74,1%) gesund, wohingegen $n = 48$ (25,9%) eine Leberverfettung erlitten gemäß Abbildung 5.

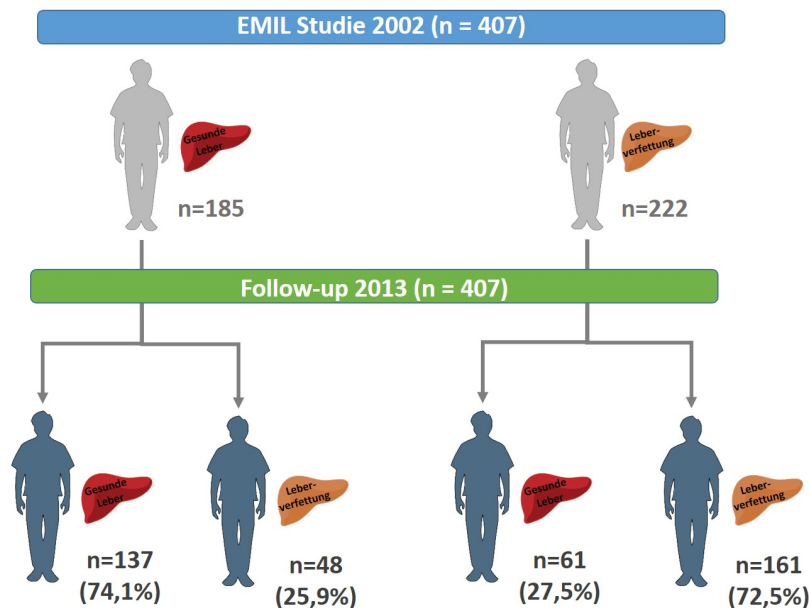


Abbildung 5: Follow-up aus 2013 von der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -I Studie aus dem Jahr 2002

3.7.2 Vergleich Probandencharakteristika aus dem Jahr 2002 und 2013

Elf Jahre nach der EMIL-I Studie, bestimmte man 2013 in der EMIL-II Studie erneut die gleichen Parameter. Es erwiesen sich hoch signifikante Unterschiede zwischen dem BMI, so war der Mittelwert 2002 bei $29,06 \pm 4,20$ (MW $\pm$ SD), im Verlauf der Jahre hatten die Probanden mit einem mittelwertigen BMI von $30,24 \pm 4,93$ (MW $\pm$ SD) zugenommen. Dementsprechend ist der Mittelwert der WHR erhöht. Was natürlich die Zunahme des BMI und der WHR erklären könnte, ist das Altern der Probanden. Das Durchschnittsalter im Jahre 2013 lag bei $58,12 \pm 11,33$ Jahre (MW $\pm$ SD).

In 2002 waren es 10 Personen (2,46%) mit einem Diabetes mellitus, in 2013 betraf es 46 Probanden (11,30 %), auch dies stellte sich als hoch signifikante Veränderung dar.

3. Ergebnisse

Die Hypertonie zeigt einen ähnlichen hoch signifikanten Verlauf: und zwar waren im Jahre 2002, 102 Personen (25,06%) betroffen; 2013 waren es 183 (44,96%).

Bei den Laborwerten konnte man hoch signifikante Veränderungen bei den Triglyceride, dem HOMA-Index und der Randomglukose feststellen. Auch die HDL Werte stiegen mit den Jahren, von $1,45 \pm 0,40$ mmol/L (MW $\pm$ SD) auf $1,49 \pm 0,42$ mmol/L (MW $\pm$ SD), signifikant an. Die Steatosis hepatis gemäß Tabelle 21, nahm mit der Zeit signifikant ab: 2002 waren es 222 Personen (54,55%), 2013 hingegen nur noch 209 Personen (51,35%).

Tabelle 21: Vergleich der Probandencharakteristika von 2002 mit den Daten aus 2013, aus der Echinococcus multilocularis in Leutkirch Studie in Leutkirch

	2002 Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	2013 Mittelwert $\pm$ SD Median (Min-Max)	p-Wert
Alter	47,43 $\pm$ 11,35 49,0 (15,0-64,0)	58,12 $\pm$ 11,33 59,0 (26,0-75,0)	<.0001
Body Mass Index	29,06 $\pm$ 4,20 27,87 (21,40-52,62)	30,24 $\pm$ 4,93 29,20 (20,55-60,20)	<.0001
Waist-to-Hip-Ratio	0,88 $\pm$ 0,07 0,88 (0,69-1,16)	0,92 $\pm$ 0,09 0,92 (0,66-1,76)	<.0001
Steatosis hepatis			0,2503
<i>nein</i>	185 (45,45%)	198 (48,65%)	
<i>ja</i>	222 (54,55%)	209 (51,35%)	
Diabetes			
<i>nein</i>	395 (97,05%)	360 (88,45%)	
<i>ja</i>	10 (2,46%)	46 (11,30%)	<.0001
<i>keine Angabe</i>	2 (0,49%)	1 (0,25%)	
Hypertonie			
<i>nein</i>	296 (72,73%)	219 (53,81%)	
<i>ja</i>	102 (25,06%)	183 (44,96%)	<.0001
<i>keine Angabe</i>	9 (2,21%)	5 (1,33%)	
Triglyceride	1,94 $\pm$ 1,43 1,50 (0,50-14,0)	2,69 $\pm$ 0,40 2,60 (1,80-4,40)	<.0001
High Density Lipoprotein	1,45 $\pm$ 0,40 1,40 (0,50-3,20)	1,49 $\pm$ 0,42 1,40 (0,60-3,30)	0,0036
Homeostasis Model Assessment Index	2,80 $\pm$ 3,56 1,93 (0,34-42,72)	3,33 $\pm$ 3,60 2,42 (0,50-40,17)	<.0001
Randomglukose	96,17 $\pm$ 15,20 93,0 (67,0-240,0)	101,12 $\pm$ 19,12 97,0 (73,0-293,0)	<.0001

3.7.3 Vergleich der suPAR Werte aus 2002 mit den Werten aus 2013, je nach Leberklassifikation

Von den 407 getesteten Probanden auf suPAR lag der Mittelwert im Jahre 2002 bei $2273,69 \pm 529,05$ pg/ml (MW $\pm$ SD). Im Jahre 2013 stieg der Mittelwert hoch signifikant auf $2471,95 \pm 609,68$ pg/ml (MW $\pm$ SD). Vergleicht man die Werte bei Probanden die in beiden EMIL Studien keine Fettleber hatten, kann man feststellen, dass der suPAR Wert von $2262,41 \pm 551,69$ pg/ml (MW $\pm$ SD) auf $2376,15 \pm 599,68$ pg/ml (MW $\pm$ SD) mit einem Signifikanzwert von 0,0016 steigt. Ein signifikanter Anstieg mit 0,0002 beobachtet man bei den Probanden die 2002 keine Fettleber hatten, bei denen aber 2013 eine Fettleber vorhanden war. Die suPAR Mittelwerte stiegen von $2265,73 \pm 513,52$ pg/ml (MW $\pm$ SD) auf $2532,48 \pm 660,88$ pg/ml (MW $\pm$ SD) an.

Signifikante Unterschiede sah man auch bei dem Gegenbeispiel, das heißt, bei Probanden die 2002 eine Fettleber hatten und 2013 keine mehr hatten. Die suPAR Mittelwerte stiegen auch hier von $2252,0 \pm 439,37$ pg/ml (MW $\pm$ SD) auf $2455,80 \pm 601,18$ pg/ml (MW $\pm$ SD) an.

Vergleicht man die suPAR Mittelwerte bei Probanden die sowohl 2002 als auch 2013 eine Fettleber hatten, konnte man hoch signifikante Unterschiede feststellen und zwar veränderte sich suPAR von $2293,87 \pm 548,59$ pg/ml (MW $\pm$ SD) auf $2541,54 \pm 599,81$ pg/ml (MW $\pm$ SD) gemäß Tabelle 22.

3. Ergebnisse

Tabelle 22: Veränderungen des Biomarkers suPAR Verglichen mit der EMIL-I Studie aus 2002 und der Echinococcus multilocularis in Leutkirch -II Studie aus 2013 in Abhängigkeit der Leberklassifikation

	2002 Mittelwert ± SD Median (Min-Max)	2013 Mittelwert ± SD Median (Min-Max)	p-Wert
soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) (n=407)	2273,69 ± 529,05 2217,0 (651,0-4072,0)	2471,95 ± 609,68 2371,0 (906,0-4956,0)	<.0001
Vergleich suPAR bei Probanden die <u>2002</u> und <u>2013</u> <u>keine Fettleber</u> hatten (n=137)	2262,41 ± 551,69 2143,0 (1349,0-4072,0)	2376,15 ± 599,68 2300,0 (1302,0-4956,0)	0,0016
Vergleich suPAR bei Probanden die <u>2002</u> <u>keine Fettleber</u> hatten aber <u>2013</u> eine <u>Fettleber</u> entwickelt haben (n=48)	2265,73 ± 513,52 2207,50 (1118,0-3439,0)	2532,48 ± 660,88 2308,0 (1258,0-4116,0)	0,0002
Vergleich suPAR bei Probanden die <u>2002</u> eine <u>Fettleber</u> hatten aber <u>2013</u> <u>keine</u> mehr (n=61)	2252,0 ± 439,37 2196,0 (1024,0-3305,0)	2455,80 ± 601,18 2328,0 (1046,0-4037,0)	0,0019
Vergleich suPAR bei Probanden die <u>2002</u> und <u>2013</u> eine <u>Fettleber</u> hatten (n=161)	2293,87 ± 548,59 2262,0 (651,0-3976,0)	2541,54 ± 599,81 2482,0 (906,0-4479,0)	<.0001

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den suPAR Werten und einer Steatosis hepatis zu untersuchen. Die Frage nach einer möglichen Assoziation von suPAR mit Lebererkrankungen ist auch ein hoch aktuelles Thema der Forschung, da sich die nicht alkoholische Fettleber in den letzten Jahren zu einer der häufigsten Erkrankungen weltweit entwickelt hat [6,13]. Um die Frage einer möglichen Korrelation zu klären, wurde untersucht, wie sich die suPAR Werte im Langzeitlauf von über 11 Jahren in einem zufälligen Probandenkollektiv in Bezug auf die Steatosis hepatis verhalten.

4.1 Diskussion zu Patienten und Methoden

In dieser prospektiven Langzeitstudie konnte man 407 Studienteilnehmer rekrutieren und an zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten die suPAR Werte bei Probanden mit und ohne Fettleber erheben. Dadurch gelang es, eine mögliche Veränderung der suPAR Werte bei Personen mit oder ohne Fettleber in einer Zeitspanne über 11 Jahren zu dokumentieren. Im Gegensatz dazu wurden die meisten vergleichbaren Studien als Querschnittstudien durchgeführt [7,23,34,36,40,43,44]. Eine ähnliche prospektive Studie die den Zusammenhang zwischen suPAR und Steatosis hepatis misst, gibt es in der jetzigen Literatur nicht.

Dennoch gibt es eine Follow-up Studie die dem Studiendesign der EMIL Studie am nächsten kommt. Es handelt sich um die Studie von A. Chounta *et al.* Ziel der Studie war es zu beweisen, dass suPAR ein Prädiktor für HCC sei. Hierbei wurde anfänglich bei 23 Probanden ein prospektives Test-Set durchgeführt. Danach wurde bei 267 Probanden, die in der Bildgebung keine Auffälligkeiten für ein HCC aufwiesen, in einem Zeitraum von 2006 bis 2012 verfolgt. Die Patienten wurden nach den EASL-Kriterien in zwei Gruppen aufgeteilt: einerseits jene die ein geringes und andererseits denjenigen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC haben. suPAR wurde zu Beginn des Follow-up bestimmt und es wurde beobachtet, welche Probanden je nach suPAR Wert ein HCC entwickeln, um zu ermitteln ob der suPAR Wert einen für prädikativen Zusammenhang geeignet ist. Als Ergebnis stellte sich heraus, dass bei den 23 Patienten, des Trainings-Sets, suPAR bei den Probanden mit HCC signifikant höhere Werte einnahm als bei Patienten, die eine Fettleber hatten. In der Hochrisiko EASL Gruppe zeigte sich, dass

suPAR Werte $> 9,56$ ng/ml eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 90,4% für eine HCC Entwicklung erwies. Beendend bewies diese Follow-up Studie, dass suPAR ein potentieller diagnostischer Marker für HCC ist, bei Patienten die bereits eine chronische Lebererkrankung haben [11]. Von den ursprünglich 2'445 Probanden, welche das Ausgangskollektiv der EMIL Studie darstellten, bildeten 407 Probanden das Studienkollektiv. Demnach ist die Anzahl der Studienteilnehmer der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Vorhergehenden hoch [7,11,23,34,36,40,43,44].

Eine größere Anzahl an Probanden findet sich beispielweise bei der Studie von *L.J. Hartmann Rasmussen et al.*, welche ein Studienkollektiv von 4'343 aufweisen konnte und bei der Studie von *Haupt et al.* mit 5'538 Teilnehmer [17,32]. Ein Vorteil unserer Studie stellt die Auswahl der Probanden anhand einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe dar, dies lässt hoffentlich eine bessere Anwendung der Ergebnisse an die Allgemeinheit zu. Das Alter der Studienteilnehmer der EMIL-II Studie variierte dabei zwischen 26 und 75 Jahren mit einem Durchschnittswert von $58,12 \pm 11,33$ Jahren (MW $\pm$ SD), für die EMIL-I Studie lag der Mittelwert bei $47,43 \pm 11,35$ Jahren (MW $\pm$ SD). Die EMIL Studie steht somit repräsentativ für die Grundgesamtheit und untersuchte dabei prinzipiell Teilnehmer mittleren Alters. Bei anderen Studien wurden häufig entweder nur Patienten als Probanden rekrutiert [7,36,44], oder es wurden Fall-Kontrolle Studien durchgeführt [23,34,40,43]. Dadurch fand schon zu Beginn eine gewisse Selektierung des Studienkollektivs statt, welches dadurch auch in engerem Sinne nicht die Grundgesamtheit repräsentierte.

Im Jahre 2017 untersuchten *Schulz et al.* in ihrer Studie pensionierte Bewohner der Stadt Malmö mit Geburtsjahren von 1923 bis 1950. Zwischen 1991 und 1994 sammelte man die suPAR Daten, die dann nach einem Mittelwert von 16,6 Jahren nachbeobachtet wurden. Bei dieser Studie wurden die suPAR Daten vor allem bei der älteren Bevölkerungsschicht untersucht [33].

Bei der vorliegenden Studie wurde mittels Sonografie überprüft, ob bei den Probanden eine NAFLD vorlag. Jedoch wird als derzeitiger Goldstandard in der Diagnostik einer NAFLD die Leberbiopsie angesehen [4,5,13,42]. Da die Sonografie eine Untersucher abhängige Methode ist, könnten in dieser Studie nicht alle Probanden mit einer Steatosis hepatis erfasst worden sein. Dennoch wäre es auf-

grund der Invasivität dieser diagnostischen Methode [4,5,13] nicht möglich gewesen, die Allgemeinbevölkerung dieser Untersuchung zu unterziehen. *Bei einigen Studien unterzog man Probanden trotzdem einer Leberbiopsie [4,7,13,23,34,36,43].*

4.2 Diskussion über die erhaltenen suPAR Werte

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Univariaten sowie auch in der partiellen Korrelation kein starker und signifikanter Korrelationskoeffizient zwischen dem suPAR Wert und einer Steatosis hepatis. Wie bereits erwähnt, gibt es in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur kaum Studien, welche die Korrelation zwischen Steatosis hepatis und der suPAR Konzentration analysierten. Jedoch bestehen zahlreiche Studien die suPAR mit anderen Merkmalen evaluierten, die wir zum Teil auch erhoben haben.

Die Studie von *Sjöwall et al.* zeigte, dass die suPAR Werte vor allem bei Patienten mit einer Steatosis hepatis mit dem Schweregrad einer Fibrose korrelieren [36]. In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den suPAR Werten beider Geschlechter sowie beim Vorliegen oder nicht einer Fettleber gab. Bezugnehmend auf die Ergebnisse der EMIL-II Studie ergab sich ein hoch signifikanter p-Wert $p < 0,001$ beim Vergleich der suPAR Werte bei unterschiedlichen BMI Werten (gem. 3.3.2).

In einer Studie von *Kosecic et al.* ergab sich hingegen mittels dem mittleren suPAR Niveau bei einer Gruppe fettleibiger Jugendlicher im Vergleich zur Kontrollgruppe kein statistischer Unterschied [24]. Unsere Studienergebnisse würden somit die obige Studie laut Tabelle 13 bezüglich fehlender Korrelation zwischen suPAR und dem BMI Wert bestätigen.

Die Studie von *Lyngbaek et al.* behauptete wiederum, dass der BMI nicht rauchender Frauen positiv mit den suPAR Werten zusammenhängt [26].

Haupt et al. erläuterten im Weiteren einen positiven Zusammenhang der Adiposität mit dem suPAR Serum Spiegel [17]. Dieses Resultat konnten wir in der EMIL Studie laut Tabelle 8 auch nachweisen: desto höher der Probanden BMI war, desto höher war der gemessene suPAR Wert.

Ein interessantes Ergebnis kann man in einer Studie von *Heraclides et al.* feststellen [18]: es wurde eine Assoziation zwischen den suPAR Werten und Diabetes mellitus Typ 2 eruiert, dies vor allem bei adipösen Patienten. Diese Studie steht wiederum im Kontrast zum obigen genannten Resultat von *Kosecic et al.* In der EMIL-II Studie wurde nicht direkt untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen suPAR und Diabetes mellitus Typ 2 besteht, dennoch wurde eine Korrelation von suPAR mit den Glukose Werten gesucht mit und ohne Berücksichtigung der nüchtern Zeit. Es resultiert kein signifikanter Zusammenhang, deswegen kann man auch davon ausgehen, dass es laut der EMIL-II Studie keinen Zusammenhang von suPAR mit Diabetes Typ 2 gibt, denn ansonsten würde es sehr wahrscheinlich schon eine positive signifikante Korrelation mit erhöhten Glukose Werten in Tabelle 18 (Korrelation von suPAR mit der Glukose Konzentration mit und ohne Berücksichtigung der nüchtern Zeit) zeigen, was aber nicht der Fall war. Eine Korrelation zwischen den Glukose Konzentration Veränderungen und den suPAR Werten ergab sich im Gegensatz zu den erzielten Resultaten in einer Studie von *Andersen et al.*, wobei es sich hier um HIV infizierte Patienten unter HAART Therapie handelte [2]. In der EMIL Studie handelte es sich um ein kausales Populationskollektiv. Dies könnte durchaus eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Resultate sein. Wie auch in der EMIL-Studie zeigte sich auch in der Studie von *Haupt et al.* [17], dass Frauen im allgemeineren höhere suPAR Werte erhielten als die männlichen Teilnehmer. Diese Beobachtung wurde schon in zahlreichen Studien festgestellt [17,18,32,37]. Eine entsprechende wissenschaftliche Untersuchung ist bis dato noch ausstehend.

Über suPAR gibt es viele andere wissenschaftliche Studien die sich mit vielfältigen Fragestellungen befassen. Darunter gibt es zum Beispiel die Studie von *Vasarhelyi B. et al.* die sich mit der Frage befasst ob suPAR als Biomarker zur Beurteilung des allgemeinen entzündlichen Zustandes bei Patienten mit Autoimmunen Bindegewebserkrankungen geeignet wäre. Die Resultate zeigten bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis die klinische Symptome aufwiesen erhöhte suPAR Werte, während die üblichen Entzündungsparameter normal waren. Somit kam man zur Schlussfolgerung, dass suPAR beim beschriebenen Patientenkollektiv ein guter Biomarker ist [41].

Eine andere interessante Studie von *Ni et al.* behauptet, dass suPAR auch zur Diagnose und Prognose bakterieller Infektionen geeignet sein könnte, allerdings nicht zur Unterscheidung der Sepsis und SIRS [29].

Die vor kurzem publizierte Studie von *Can et al.* zeigte auf, dass suPAR als Biomarker zur Identifizierung von systemischen subklinischen Entzündungen und Immunaktivierung im Zusammenhang mit jugendlicher Fettleibigkeit angewendet werden kann [10].

4.3 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann man die ursprüngliche Fragestellung wie folgt beantworten: es besteht keine stark positive signifikante Korrelation zwischen den suPAR Werten und einer Steatosis hepatis.

Diesbezüglich eignet sich suPAR nicht als besonders guter Biomarker, um eine Steatosis hepatis diagnostizieren zu können.

Hingegen kann suPAR, wie oben bereits erwähnt, in vielen anderweitigen diagnostischen Bereichen angewendet werden.

4.4 Limitationen

Ein Schwachpunkt aus der Allgäuer Studie ist die sonografische Erhebung einer Fettleber, da der heutige Goldstandard in der Diagnostik einer NAFLD von der Leberbiopsie dargestellt wird. Da jedoch die Leberpunktion bei Probanden aus einem willkürlichen Bevölkerungskollektiv ethisch nicht vertretbar ist, wurde auf eine histologische Sicherung der NAFLD verzichtet. Somit ist zu erwarten, dass nicht alle Teilnehmer mit einer Steatosis hepatis richtig erfasst wurden. Die Frage nach dem Alkoholkonsum wurde mittels Fragebogen erfasst. Diesbezüglich könnten die Teilnehmer falsche Angaben gemacht haben, was wiederum zu einem falschen oder nicht Ausschluss geführt haben könnte. Der Ausschluss lag für Frauen > 20 g/Tag und für Männer bei > 40 g/Tag. Es fanden während des 11 jährigen Studienzeitraumes ausschließlich zwei Untersuchungen der Probanden statt: zu Beginn der EMIL-I Studie im Jahr 2002 und im Rahmen der Follow-up Untersuchung der EMIL-II Studie im Jahr 2013. Es wäre idealer gewesen, wenn die Pro-

banden jährlich untersucht worden wären, um den Gesundheitsverlauf und die Lifestyle Veränderungen besser detektieren zu können.

5. Zusammenfassung

Da sich die Steatosis hepatis in den letzten Jahren rasant zu einer der häufigsten Lebererkrankungen in den westlichen Ländern entwickelt hat, ist es von besonderer Bedeutung frühzeitig Faktoren ausfindig zu machen, die zu einer Entstehung oder Progression der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) führen können. In der wissenschaftlichen Literatur ist soluble urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) schon seit einigen Jahren ein Bestandteil der Forschung. suPAR wird bezüglich der Leber häufig in wissenschaftlichen Artikel genannt, jedoch konnte ich zur aktuellen Literatur keine ähnliche Studie wie die **Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL)** finden, die explizit über den Zusammenhang von suPAR mit einer Steatosis hepatis schreibt. Ließe sich eine Assoziation zwischen den beiden Entitäten finden, könnte man suPAR als Screening und Diagnostik Mittel verwenden, um die Entwicklung einer Steatosis hepatis zu verhindern bzw. zu stoppen. Zusätzlich könnte man eventuell bei einer Früherkennung neue Behandlungsmaßnahmen entwickeln. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde im Langzeitverlauf von 11 Jahre einen Zusammenhang zwischen suPAR und in Bezug auf eine NAFLD erforscht. Ausgangspunkt der Arbeit stellte die EMIL-I Studie aus dem Jahr 2002 dar mit einem Studienkollektiv von 2'445 Probanden dar. Die Personen Rekrutierung fand anhand einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe statt. Die EMIL-II Studie aus dem Jahr 2013 diente zur Nachuntersuchung der Probanden aus der EMIL-I Studie, wobei von 484 Studienteilnehmer 407 für die statistische Auswertung berücksichtigt werden konnten. Das Alter der EMIL-I Studienteilnehmer variierte von 15 bis 64 Jahren wobei der Mittelwert bei $47,43 \pm 11,35$ Jahren (MW $\pm$ SD) lag, während bei der EMIL-II Studie das mittlere Alter $58 \pm 11,33$ Jahren (MW $\pm$ SD) betrug. Eine Steatosis hepatis erreichten im Jahr 2002, 222 Probanden (54,55 %), im Jahr 2013 waren es hingegen 209 Teilnehmer (51,35 %). In der vorliegenden Studie konnte man keinen statistisch signifikanten Zusammenhang von suPAR mit einer Steatosis hepatis bestätigen. Bei der univariante Korrelationsmatrix konnte man jedoch eine sehr schwache Korrelation, von 0,12556, zwischen suPAR und einer Steatosis hepatis feststellen. Sogar der p-Wert war mit $p = 0,0112$ signifikant. Jedoch wurde die Korrelation vernachlässigt, da dieser viel zu schwach ist. Durch die Follow-up Studie gelang es den suPAR Wert in einem Zeitraum von 11 Jahren in Bezug einer NAFLD darzustellen. Während dieser Zeit zeigten 298 Probanden (73,22%) von 407 Teil-

nehmer eine unveränderte Leber. Wohingegen sich bei 48 des Gesamtkollektivs (11,80%) eine Fettleber entwickelte und bei 61 Probanden (14,99%) zurückentwickelte. Aus den statistischen Daten von 2013 konnte man feststellen, dass es signifikante suPAR-Werte in Abhängigkeit des Steatose Grades ($p = 0,0045$), sowie auch des BMI ($p < 0,0001$) gab. Letztere Abhängigkeit von suPAR mit dem Body Mass Index wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Ein Nachteil der meist zitierten Studien ist, dass es sich um Querschnittstudien handelt, Langzeitdaten oft fehlen und lediglich Momentaufnahmen abgebildet werden können. Wie bereits erwähnt, konnte man in dieser Studie nicht beweisen, dass suPAR ein geeigneter Marker ist, um eine NAFLD festzustellen. Jedoch kann suPAR, wie andere Studien beweisen, in vielen anderweitigen diagnostischen Bereichen angewendet werden.

Um präzisere Studiendaten zu erhalten, sind insbesondere Längsschnittstudien mit jährlichen Untersuchungen nötig, um damit einen wichtigen Beitrag für entsprechende Präventionsmaßnahmen leisten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams Leon A., Angulo P., Lindor Keith D.: Nonalcoholic fatty liver disease. Canadian Med. Ass. J. 172: 899-905 (2005)
2. Andersen O., Eugen-Olsen J., Kofoed K., Iversen J., Haugaard S.B.: suPAR associates to glucose metabolic aberration during glucose stimulation in HIV-infected patients on HAART. J. Infect. 57:55-63 (2008)
3. Backes Y., van der Sluijs K.F., Mackie D.P., Tacke F., Koch A., Tenhunen J.J., Schultz M.J.: Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. Intensive Care Med. 38:1418-1428 (2012)
4. Bedossa P.: Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 1:85-89 (2017)
5. Bedossa P.: Histological Assessment of NAFLD. Dig. Dis. Sci. 61:1348-1355 (2016)
6. Bellentani S.: The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 1:81-84 (2017)
7. Berres M.L., Schlosser B., Berg T., Trautwein C., Wasmuth H.E.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. J. Clin. Gastroenterol. 46:334-338 (2012)
8. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander-Tetri B.A.: The NAS and The Histopathologic Diagnosis in NAFLD: Distinct Clinicopathologic Meanings. Hepatology 53:810-820 (2011)
9. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A.: The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 65:1038-1048 (2016)
10. Can U., Buyukinan M., Yerlikaya F.H.: Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor as a new inflammatory marker in adolescent obesity. Indian J. Med. Res. 145:327-333 (2017)
11. Chounta A., Ellinas C., Tzanetakou V., Pliarhopoulou F., Mplani V., Oikonomou A., Leventogiannis K., Giamarellos-Bourboulis E.J.: Serum solu-

- ble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 35: 601-607 (2015)
12. Day C.P., James O.F.: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114:842-845 (1998)
 13. Duncan M., Zong W., Biank V.F., Hageman J.R.: Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Pediatrics. *Pediatr. Ann.* 45: e54-58 (2016)
 14. Ferraioli G., Calcaterra V., Lissandrin R., Guazzotti M., Maiocchi L., Tinelli C., De Silvestri A., Regalbuto C., Pelizzo G., Larizza D., Filice C.: Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterol.* 17:61-69 (2017)
 15. Haenle M.M., Brockmann S.O., Kron M., Bertling U., Mason R.A., Steinbach G., Boehm B.O., Koenig W., Kern P., Piechotowski I., Kratzer W.; EMIL-Study group: Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults. *BMC Public Health* 6:233-244 (2006)
 16. Han M.A., Saouaf R., Ayoub W., Todo T., Mena E., Nouredin M.: Magnetic resonance imaging and transient elastography in the management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 10:379-390 (2017)
 17. Haupt H.T., Kallemose T., Ladelund S., Rasmussen L.J.H., Thorball W.C., Andersen O., Pisinger C., Eugen-Olsen J.: Risk Factors Associated with Serum Levels of the Inflammatory Biomarker Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in a General Population. *Biomarker Insights* 9:91-100 (2014)
 18. Heraclides A., Jensen T.M., Rasmussen S.S., Eugen-Olsen J., Haugaard S.B., Borch-Johnsen K., Sandbæk A., Lauritzen T., Witte D.R.: The pro-inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with incident type 2 diabetes among overweight but not obese individuals with impaired glucose regulation: effect modification by smoking and body weight status. *Diabetologia* 56:1542-1546 (2013)

19. Herold G. und Mitarbeiter: Innere Medizin 2016. Gerd Herold Verlag, Köln, S.545 (2016)
20. Iftikhar N.: Akute Phase Proteine und Transaminasen bei Probanden mit Steatosis hepatis: Eine Follow-Up Untersuchung über 11 Jahre an einem zufälligen Bevölkerungskollektiv. Med. Dissertation, Universität Ulm (2014)
21. Isokuortti E., Zhou Y., Peltonen M., Bugianesi E., Clement K., Bonnefont-Rousselot D., Lacorte J.M., Gastaldelli A., Schuppan D., Schattenberg J.M., Hakkarainen A., Lundbom N., Jousilahti P., Männistö S., Keinänen-Kiukaanniemi S., Saltevo J., Anstee Q.M., Yki-Järvinen H.: Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia* 60:1873-1882 (2017)
22. Kim J.J., Kim D., Yim J.Y., Kang J.H., Han K.H., Kim S.M., Hwang K.R., Ku S.Y., Suh C.S., Kim S.H., Choi Y.M.: Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 45:1403-1412 (2017)
23. Koch A., Zimmermann H.W., Gassler N., Jochum C., Weiskirchen R., Bruns J., Buendgens L., Dückers H., Bruns T., Gerken G., Neumann U.P., Adams D.H., Trautwein C., Canbay A., Tacke F.: Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int.* 34:1330-1339 (2014)
24. Kosecik M., Dervisoglu P., Koroglu M., Isguven P., Elmas B., Demiray T., Altindis M.: Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an inflammatory biomarker in obese children. *Int. J. Cardiol.* 228:158-161 (2017)
25. Lade A., Noon L.A., Friedman S.L.: Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1:100-107(2014)
26. Lyngbæk S., Sehestedt T., Marott J.L., Hansen T.W., Olsen M.H., Andersen O., Linneberg A., Madsbad S., Haugaard S.B., Eugen-Olsen J., Jeppesen J.: CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. *Int. J. Cardiol.* 167: 781-785 (2013)

27. Martin-Rodriguez J.L., Gonzalez-Cantero J., Gonzalez-Cantero A., Arrebola J.P., Gonzalez-Calvin J.L.: Diagnostic accuracy of serum alanine aminotransferase as biomarker for nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in healthy subjects, using 3T MR spectroscopy. *Medicine (Baltimore)* 96: e6770-6778(2017)
28. Merino P., Diaz A., Jeanneret V., Wu F., Torre E., Cheng L., Yepes M.: Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Binding to the uPA Receptor (uPAR) Promotes Axonal Regeneration in the Central Nervous System. *J. Biol. Chem.* 292: 2741-2753 (2017)
29. Ni W., Han Y., Zhao J., Cui J., Wang K., Wang R., Liu Y.: Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 6:39481-39488 (2016)
30. Nseir W., Abu-Rahmeh Z., Tsipis A., Mograbi J., Mahamid M.: Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Breast Cancer. *Isr. Med. Assoc. J.* 19:242-245 (2017)
31. Oseini A.M., Sanyal A.J.: Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 1:97-103 (2017)
32. Rasmussen L.J., Ladelund S., Haupt T.H., Ellekilde G., Poulsen J.H., Iversen K., Eugen-Olsen J., Andersen O.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg. Med. Journal* 33:769- 775 (2016)
33. Schulz C.A., Persson M., Christensson A., Hindy G., Almgren P., Nilsson P.M., Melander O., Engström G., Orho-Melander M.: Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and Impaired Kidney Function in the Population-based Malmö Diet and Cancer Study. *Kidney Int. Rep.* 2:239-247 (2017)

34. Sevgi D.Y., Bayraktar B., Gündüz A., Özgüven B.Y., Togay A., Bulut E., Uzun N., Dökmetaş İ.: Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon- γ -induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wiener Klinische Wochenschrift* 128:28-33 (2016)
35. Singh S., Muir A.J., Dieterich D.T., Falck-Ytter Y.T.: American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 152:1544-1577 (2017)
36. Sjöwall C., Martinsson K., Cardell K., Ekstedt M., Kechagias S.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Transl. Res.* 165: 658-666 (2015)
37. Sørensen M.H., Gerke O., Eugen-Olsen J., Munkholm H., Lambrechtsen J., Sand N.P., Mickley H., Rasmussen L.M., Olsen M.H., Diederichsen A.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor is in contrast to high-sensitive C-reactive-protein associated with coronary artery calcifications in healthy middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 237:60-66 (2014)
38. Tapper E.B., Afdhal N.H.: Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterology* 31:192-198 (2015)
39. Temple J.L., Cordero P., Li J., Nguyen V., Oben J.A.: A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 17:947-982 (2016)
40. Tuomi H., Kultti J., Danielsson J., Kangastupa P., Akerman K., Niemelä O.: Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor in alcoholics: relation to liver disease severity, fibrogenesis, and alcohol use. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29:1991-1995 (2014)
41. Vasarhelyi B., Toldi G., Balog A.: The Clinical Value of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in Autoimmune Connective Tissue Disorders. *The electronic J. of the Int. Fed. of Clin. Chem. and Lab. Med.* 27:122-129 (2016)

42. Verdelho Machado M., Cortez-Pinto H.: Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J. Gast.* 20: 12956-12980 (2014)
43. Zimmermann H.W., Koch A., Seidler S., Trautwein C., Tacke F.: Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.* 32:500-509 (2012)
44. Zimmermann H.W., Reuken P.A., Koch A., Bartneck M., Adams D.H., Trautwein C., Stallmach A., Tacke F., Bruns T.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J. Intern. Med.* 274: 86-100 (2013)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Curriculum Vitae

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.