



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Welchen Einfluss hat eine Vitamin-D-Supplementation auf die Alanin-Aminotransferase (ALT) in der Therapie einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) bei Erwachsenen?

Bachelorarbeit

Vorgelegt von

Merle Wilms

████████████████████

Tag der Abgabe:

5. Juli 2022

Gutachterinnen: Prof. Dr. Nina Riedel (HAW Hamburg)

Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Glossar.....	VII
Zusammenfassung.....	9
Abstract	10
1 Theoretischer Hintergrund	11
1.1 Nicht-alkoholische Fettleber	11
1.1.1 Funktion der Leber	11
1.1.2 Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettleber	12
1.1.3 Entstehung und Folgen einer nicht-alkoholischen Fettleber	12
1.1.4 Diagnose.....	14
1.1.5 Therapie.....	16
1.2 Vitamin D.....	17
1.2.1 Synthese und Funktion	17
1.2.2 Vitamin-D-Status und Mangel	18
1.3 Zusammenhang zwischen der nicht-alkoholischen Fettleber und Vitamin D.....	20
2 Methodik	21
2.1 Beschreibung des Recherchevorgangs	21
2.2 Search Flow Chart.....	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Ergebnisse der Studien	24
3.2 PICOR-Tabelle.....	28
4 Diskussion	31
4.1 Methodendiskussion.....	31
4.2 Ergebnisdiskussion.....	32
4.2.1 Allgemeine Ergebnisdiskussion	32
4.2.2 Diskussion der einzelnen Studien.....	33

4.2.3	Vergleich der Studien.....	36
5	Fazit.....	37
	Literaturverzeichnis.....	39
	Eidesstattliche Erklärung.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Leberblutwerte Normalbereich (Deutsche Leberstiftung, 2016)	15
Tabelle 2: Vitamin-D-Werte (Robert-Koch-Institut, 2019)	19
Tabelle 3: Übersicht der Suchbegriffe	22
Tabelle 4: Übersicht der ausgewählten Studien	24
Tabelle 5: PICOR-Tabelle.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Search Flow Chart.....	23
-------------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃
7-DHC	7-Dehydrocholesterin
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholecalciferol
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ALT / ALAT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase
AST/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
BMI	body mass index
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DBP	Vitamin-D-Bindeprotein
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008-2011)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
E %	% der Energiezufuhr
FDR	Falscherkennungsrate, Englisch: false discovery rate
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
HAW Hamburg	Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
IE/IU	Internationale Einheit, Englisch: international unit
INR-Wert	Quick-Test
IOM	Institute of Medicine
KI	Konfidenzintervall
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber, Englisch: non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis, Englisch: non-alcoholic steatohepatitis
NFS	NAFLD Fibrosis Score

PICOR	Population – Intervention – Control – Outcome – Result
POCS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
RKI	Robert-Koch-Institut (RKI)
RCT	randomisierte, kontrollierte Studien, Englisch: randomized, controlled trial
S2k-Leitlinie	konsensbasierte Leitlinie
WHO	World Health Organization

Anmerkung

In dieser Bachelorarbeit sind die Texte in einer männlichen oder einer genderneutralen Schreibweise formuliert. Dies dient der besseren Lesbarkeit und einem höheren Textverständnis. Alle Bezeichnungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

Glossar

Alpha-1-Fetoprotein

Alpha-1-Fetoprotein ist ein Tumormarker für Leberkrebs (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 32).

Bilirubin

Ein Leberwert, bei dem die Erhöhung auf eine eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Leber oder Gallenstau hindeutet (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 32).

Boolesche Operatoren

Mithilfe der Booleschen Operatoren können mehrere Suchbegriffe miteinander kombiniert werden. Gängige Operatoren sind AND, "+", OR, NOT und "-" (Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, 2022).

Elastographie

Ein Verfahren zur Feststellung einer Leberzirrhose (Zanko et al., 2020).

Falscherkennungsrate/False discovery rate

Ein Testverfahren, welches die fälschlich zurückgewiesenen Nullhypothesen zu den gesamt zurückgewiesenen Nullhypothesen definiert (Benjamini & Hochberg, 1995, S. 291).

Fibrose

Fibrose definiert eine krankhafte Vermehrung von Narbengewebe in einem Organ. Dies kann passieren, wenn geschädigte Zellen repariert und ersetzt werden (Civan, 2019).

Hydroxylierung

Hydroxylierung beschreibt eine chemische Reaktion, bei der eine oder mehrere Hydroxygruppen in ein Molekül eingeführt werden (Duden, 2022).

Hypervitaminose

Hypervitaminose beschreibt die Symptome, die bei einer übermäßigen Zufuhr von Vitaminen auftreten (DEBInet, 2022).

Insulin-Sensitizer

Machen die Muskel- und Fettzellen empfindlicher für das körpereigene Insulin. Dadurch wird die Insulinresistenz verbessert und der Körper reagiert wieder mehr auf das eigene Insulin (Erdmann & Scherbaum, 2022).

Konfidenzintervall

Ein Bereich, in dem der wahre Wert mit einer hohen Wahrscheinlichkeit liegt (TU Dresden, 2022).

Leberbiopsie

Ein chirurgischer Eingriff, bei dem eine Probe des Lebergewebes entnommen wird (Lindenmeyer, 2020).

Metabolisches Syndrom

Das „metabolisches Syndrom“ ist definiert als das Zusammentreffen der Risikofaktoren viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz und eventuell auch einer gestörten Glukoseregulation (Fischer-Posovsky et al., 2012, S. 277).

Nephrokalzinose

Eine Verkalkung in Nierenmark und -rinde aufgrund verschiedener Erkrankungen (Morath, Ritz & Andrassy, 2011).

Pioglitazon

Ein Insulin-Sensitizer, der als orales Antidiabetikum für die von Diabetes mellitus Typ II verwendet wird (Böhm, 2000, S. A3119).

Polyurie

Polyurie beschreibt die vermehrte Harnproduktion > 3 l pro Tag (Krebs, 2018, S. 104).

Quick-Test

Auch INR-Wert genannt, zeigt Blutgerinnung und indirekt die Leistungsfähigkeit der Leber (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 32).

Renale 1 α -Hydroxylierung

Eine in der Niere stattfindende Hydroxylierung an der 1 α -Position des Moleküls (Lehmann, 2012, S. 6).

Zusammenfassung

Die nicht-alkoholische Fettleber ist eine weit verbreitete Lebererkrankung, vor allem in Wohlstandsnationen. Risikofaktoren dafür sind das metabolische Syndrom sowie Bewegungsmangel. Ein Teil der Vitamin-D-Synthese findet in der Leber statt. Durch die Verfettung der Leber kann diese Synthese gestört sein. Deshalb geht mit der nicht-alkoholischen Fettleber häufig ein Vitamin-D-Mangel einher.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob durch eine Vitamin-D-Supplementation die nicht-alkoholische Fettleber verbessert werden kann. Der Erfolg der Therapie soll anhand der Alanin-Aminotransferase (ALT) gemessen werden.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct* und *Scopus* durchgeführt. Es wurden fünf RCT Studien eingeschlossen.

Die Ergebnisse der ausgewählten Literatur zeigen, dass die Dosis der Vitamin-D-Supplementation sowie die zusätzliche Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber (bestehend aus einer Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung und mehr Bewegung) von Bedeutung ist. So konnte bei einer Dosis von 50.000 IE pro Woche eine signifikante Senkung des ALT-Wertes in zwei Studien festgestellt werden. Bei einer täglichen Supplementierung von 1.000 IE mit und ohne zusätzlicher Lebensstilintervention wurden keine signifikanten Senkungen vom ALT festgestellt.

Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass aufgrund des häufigen Vitamin-D-Mangels bei dieser Erkrankung eine Supplementierung des Vitamins sinnvoll ist, um den Vitamin-D-Spiegel zu erhöhen, selbst wenn dies keinen Einfluss auf die nicht-alkoholische Fettleber hat.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver is a widespread liver disease, especially in affluent nations. Risk factors are the metabolic syndrome and lack of exercise. Part of the vitamin D synthesis takes place in the liver. Due to fatty degeneration of the liver, this synthesis can be disturbed. This is why non-alcoholic fatty liver is often accompanied by a vitamin D deficiency.

The aim of this study is to find out whether vitamin D supplementation can improve non-alcoholic fatty liver. The success of the therapy will be measured by the alanine aminotransferase (ALT).

The systematic literature search was conducted on Google Scholar, PubMed, Science Direct and Scopus. Five RCT studies were included.

The results of the selected literature show that the dose of vitamin D supplementation as well as the additional therapy of non-alcoholic fatty liver (consisting of weight reduction, dietary changes and more exercise) is important. Thus, at a dose of 50,000 IU per week, a significant reduction of the ALT value was found in two studies. With a daily supplementation of 1,000 IU with and without additional lifestyle intervention, no significant reductions in ALT were found.

In conclusion, it can be assumed that due to the frequent vitamin D deficiency in this disease, supplementation of the vitamin is useful to increase vitamin D levels, even if this has no influence on non-alcoholic fatty liver.

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Nicht-alkoholische Fettleber

1.1.1 Funktion der Leber

Die Leber ist mit 1,2 bis 1,8 kg Gewicht die größte Drüse und das schwerste Organ unseres Körpers (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 10; Wilk, 2013, S. 15). Als Drüse sekretiert sie bis zu einen Liter Gallensaft pro Tag (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 15).

Außerdem ist die Leber an den Stoffwechselfvorgängen der drei Makronährstoffe Kohlenhydrate, Fett und Proteine beteiligt. So werden beispielsweise im Proteinstoffwechsel durch die Leber einzelne Aminosäuren abgebaut und die Harnstoffsynthese in Form der Ammoniak-Entgiftung durchgeführt. Im Kohlenhydratstoffwechsel bildet sie unter anderem in der Glukoneogenese neue Glukose für den ganzen Körper, verstoffwechselt Fruktose zu Galaktose und speichert überschüssige Glukose in der Speicherform Glykogen (Föller, 2021, S. 29). Im Fettstoffwechsel ist die Leber am Umbau der Fettsäuren zu den Ketonkörpern Azetazetat und β -Hydroxybutyrat und an der Cholesterolsynthese beteiligt. In der Plasmaproteinsynthese werden Gerinnungsfaktoren, Lipoproteine, Transferrin und weitere Stoffe in der Leber gebildet (Wilk, 2013, S. 20).

Weitere Stoffwechselfaufgaben der Leber sind die Filterung des Blutes und die Biotransformation, bei der körpereigene oder körperfremde (z. B. Medikamente) lipophile Substanzen aus dem Blut in wasserlösliche Stoffe umgewandelt werden und über die Galle, Niere und schließlich mit dem Urin ausgeschieden werden (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 14; Wilk, 2013, S. 20).

Neben diesen Stoffwechselfaufgaben ist die Leber ein großes Speicherorgan für Nährstoffe. So kann sie neben Glykogen auch Fette, Eisen und die fettlöslichen Vitamine A, D, E, K und das wasserlösliche Vitamin B₁₂ bei Bedarf über längere Zeit speichern (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 13 f.).

Auch Hormone werden in der Leber synthetisiert, unter anderem findet die Hydroxylierung von Vitamin D in der Leber statt (Wilk, 2013, S. 20).

Die Leber verfügt über eine außergewöhnliche Regenerationsfähigkeit. So kann sie sich innerhalb weniger Monate in kompletter Größe nachbilden, wenn sie vorher zur Hälfte aufgrund einer Erkrankung entfernt wurde. Die Regenerationsfähigkeit ist abhängig von der Schwere der Lebererkrankung. Eine Umstellung der Ernährung sowie der Verzicht auf Alkohol kann schnell zu einer Verbesserung der Fettleber führen (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 18).

1.1.2 Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettleber

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Englisch: non-alcoholic fatty liver disease, kurz NAFLD) ist mittlerweile die häufigste Lebererkrankung in Deutschland. Nach Schätzungen ist jede dritte erwachsene Person an der nicht-alkoholischen Verfettung der Leber erkrankt. Meistens sind Erkrankte zwischen 55 und 75 Jahre alt. Aber auch Kinder erkranken immer häufiger, sodass mittlerweile jedes 3. übergewichtige Kind eine Fettleber hat (Deutsche Leberstiftung, 2022; Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 20). Die Tendenz ist steigend. Ergebnisse einer aktuellen Bevölkerungsstudie aus England zeigen, dass jede fünfte Person (20 %) ab 20 Jahren eine nicht-alkoholische Fettleber hat. Sechs Jahre vorher lag der Anteil in derselben Kohorte bei 2,5 % (Deutsche Leberstiftung, 2022).

Die geschätzte weltweite Prävalenz beträgt 20 %. Gerade in den Wohlstandsnationen wie den USA ist eine nicht-alkoholische Fettleber bei 70 % der Patienten mit einem metabolischen Syndrom zu finden und somit eine typische Wohlstandskrankheit (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 131). Neben einer genetischen Prädisposition können eine energiereiche Ernährung und Bewegungsmangel Ursachen des metabolischen Syndroms sein (Fischer-Posovsky et al., 2012, S. 277).

In der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS) 2008-2011 erreichten nur 25,4 % der Männer und 15,5 % der Frauen die Bewegungsempfehlungen von 2,5 Stunden Aktivität pro Woche, die die *World Health Organization* (WHO) für einen gesundheitlichen Nutzen empfiehlt. Mit steigendem Alter werden die WHO Empfehlungen aufgrund von sinkendem Aktivitäts- und Sportniveau seltener erreicht (Krug, Jordan & Lampert, 2013, S. 985). Nach aktuellen Zahlen aus dem Jahr 2019 haben 60 % der deutschen Bevölkerung einen BMI (body mass index) von über 25 kg/m² und sind somit übergewichtig bzw. adipös (OECD, 2021).

Auf Grundlage der Prävalenz von Adipositas und des Bewegungsmangels ist davon auszugehen, dass die nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen weiterhin zunehmen und bis 2030 einen Großteil der Leberzirrhosen bedingen wird (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 20 f.).

1.1.3 Entstehung und Folgen einer nicht-alkoholischen Fettleber

Eine Fettleber kann durch einen übermäßigen Alkoholkonsum entstehen, ist aber auch ohne einen hohen Alkoholkonsum möglich. Bei letzterer Ursache wird zwischen der nicht-alkoholischen Fettleber, bei der keine relevanten Leberschädigungen eintreten, und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (Englisch: non-alcoholic steatohepatitis (NASH)) unterschieden, die mit Leberzellschäden, Entzündungen und Fibrose einhergeht (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 130; Deutsche Leberstiftung, 2022).

Bis zu 70 % der Personen, die an einem metabolischen Syndrom erkrankt sind, haben ebenfalls eine nicht-alkoholische Fettleber. Neben Überernährung und dem metabolischen Syndrom sind ein höheres Alter, das männliche Geschlecht und die lateinamerikanische Abstammung, aufgrund einer ethnischen Prädisposition, zusätzliche Risikofaktoren (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 131; Rau, Weiss & Geier, 2017, S. 2). Wenn sich bei Übergewicht bzw. Adipositas die vermehrte Fettansammlung vor allem im Bauchraum befindet, ist das Risiko für eine Leberverfettung erhöht. Das Fett lagert sich nicht nur außen am Bauch an, sondern ebenfalls in den Organen im Unterleib und somit auch in der Leber (Deutsche Leberstiftung, 2022).

Wie bereits im Unterabschnitt *1.1.1 Funktion der Leber* erläutert, ist die Leber, neben zahlreichen anderen Aufgaben im Körper, auch ein Speicherorgan. Bei einer hochkalorischen Ernährung mit einem dauerhaften Bewegungsmangel speichert sie die überschüssig aufgenommene Energie in ihren Zellen ein. Neben fettreichen Lebensmitteln, sind vor allem auch zuckerreiche Lebensmittel und zuckerreiche Getränke Faktoren bei der Entstehung der nicht-alkoholischen Fettleber (Deutsche Leberstiftung, 2022).

Bei übermäßiger Fetteinlagerung in den Leberzellen werden die Stoffwechselfvorgänge in der Leber eingeschränkt. Außerdem vergrößert sich die Leber und das Gewicht kann sich, verglichen mit dem gesunden Organ, verdoppeln. Auch die Farbe ändert sich, von dunkelrot wird sie fettig gelb. Freigewordene Fettsäuren aus dem Unterhautfettgewebe können Entzündungen hervorrufen, die in einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis enden können (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 20 ff.; Kacerovsky & Roden, 2007, S. 178). Bei weiterer Verfettung können die Leberzellen vernarben und verhärten, eine Fibrose bildet sich. Die Funktion ist dadurch noch weiter eingeschränkt und es kann sich eine Leberzirrhose bilden, die zu Leberzelltumoren neigen (Deutsche Leberstiftung, 2022).

Die Verfettung der Leber geht häufig ohne Symptome einher und oft kommt es erst bei einer dekompensierten Leberzirrhose zu leberspezifischen Symptomen. Deshalb sollte bei allen Patienten mit einem metabolischen Syndrom eine Untersuchung der Leber durchgeführt werden, um eine mögliche, nicht-alkoholische Fettleber diagnostizieren und behandeln zu können (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 131). Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen können unter anderem Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gelbfärbung der Augen, eine hochrote Zunge, Juckreiz, Schmerzen im rechten Oberbauch und fleckige Rötungen der Handinnenflächen Anzeichen für eine geschädigte Leber sein (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 28).

1.1.4 Diagnose

Um eine Fettlebererkrankung zu diagnostizieren, sollten vorher andere Lebererkrankungen, wie Virusinfektionen, ausgeschlossen werden (Deutsche Leberstiftung, 2022). Neben einer Anamnese wird eine Bilddiagnostik (z.B. Ultraschalluntersuchung) durchgeführt, mit der die Verfettung der Leber festgestellt werden kann. Ab einer makrovesikulären Verfettung von > 5 % der Leberzellen spricht man von einer nicht-alkoholischen Fettleber (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 130). Die Leberbiopsie ist der Goldstandard zur Diagnose der nicht-alkoholischen Fettleber. Durch diese lassen sich Aktivität, Verfettung, Ursache und das Stadium der Lebererkrankung feststellen und andere chronische Lebererkrankungen ausschließen (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 37 f.; Schattenberg, 2015, S. M97). Aufgrund der nicht gleichmäßigen Veränderung des Lebergewebes kann es bei einer Biopsie zu einer Über- oder Unterschätzung der Entzündung und des Fibrosegrades kommen (Schattenberg, 2015, S. M97). Der invasive Eingriff der Leberbiopsie birgt höhere Risiken und Mehrkosten als eine nicht-invasive Untersuchung wie der Ultraschall und wird deswegen nicht immer zur Diagnose verwendet (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 37 f.).

Mithilfe des *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) und einer Ultraschalluntersuchung kann der Fortschritt der Erkrankung bestimmt und die Entscheidung getroffen werden, ob eine Leberbiopsie zur genaueren Diagnostik und Feststellung des Fibrosegrades nötig ist (Schattenberg, 2015, S. M97; Schumacher & Tacke, 2017, S. 28). Der NFS wird mithilfe einer Formel aus den Werten des Alters, BMI, Transaminasen, Thrombozyten, Albumin und dem Vorliegen von einem Prä-/Diabetes bestimmt (Schumacher & Tacke, 2017, S. 28).

Um die Diagnose einer nicht-alkoholischen Fettleber zu stützen, wird zusätzlich zu dem NFS und den bildgebenden Untersuchungen eine Laboruntersuchung der Blutwerte durchgeführt. Sind die Leberenzyme erhöht im Blut vorhanden, deutet dies auf eine Leberzellenschädigung hin. Je nach Erhöhung eines bestimmten Leberenzymes, kann dieses auf die Erkrankung der Leber hindeuten (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 29).

Die wichtigsten Leberwerte in der Diagnostik sind die Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST, auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)) und die Alanin-Aminotransferase (ALT/ALAT, auch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)). Das Enzym Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und die alkalische Phosphatase (AP) werden ebenfalls bei der Laboruntersuchung des Blutes bestimmt (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 29).

ALT ist hauptsächlich in der Leber vorhanden und wird schon bei leichten Leberschädigungen ins Blut freigesetzt. So weist bereits eine leichte Erhöhung dieses Wertes auf eine Schädigung der Leber hin. Liegt der AST-Wert über dem ALT-Wert, ist die Leber meistens schon stark geschädigt. γ -GT ist ein Enzym, welches sich in den kleinen Gallenwegen und Organen wie den Nieren, dem Pankreas, dem Herz, den Lungen, dem Dünndarm und dem Gehirn befindet (Deutsche Apotheker Zeitung,

2011, S. 60; Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 29). Eine Erhöhung dieses Wertes ist in Kombination mit einer ALT und AST Erhöhung auf eine Leberschädigung zurückzuführen. Allerdings kann γ -GT auch durch Medikamente, Alkohol oder Gallenstau erhöht sein (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 29).

Das Enzym AP ist ebenfalls bei Gallenstau oder Gallenwegserkrankungen erhöht. Dementsprechend sollten immer ALT und AST in die Diagnose mit einbezogen werden, um die erhöhten γ -GT und AP Werte auf eine Lebererkrankung zurückführen zu können (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 30).

Weitere Werte in der Diagnostik einer Fettlebererkrankung sind Bilirubin, Quick-Test (INR-Wert) sowie Alpha-1-Fetoprotein (AFP) (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 32).

Oft wird neben einem erhöhten γ -GT eine Hypertriglyceridämie, erhöhtes HbA1c und Nüchternblutzucker festgestellt (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 131). So haben Personen mit Diabetes mellitus Typ II, einer Insulinresistenz, Übergewicht oder Adipositas ein erhöhtes Risiko, an einer nicht-alkoholischen Fettleber zu erkranken (Schumacher & Tacke, 2017, S. 26).

Tabelle 1 zeigt den Normalbereich der Leberwerte ALT, AST, γ -GT und AP. Die Werte unterscheiden sich zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht. Außerdem sind diese Angaben nur als Richtwerte zu verstehen, da jedes Labor seine eigenen Eingrenzungen hat (Deutsche Leberstiftung, 2016).

Im Verlauf dieser Arbeit wird vor allem auf den ALT-Wert eingegangen und deren Erhöhung bei den Patienten der Studien. Dementsprechend dient diese Tabelle als Einordnung der ALT-Werte.

Blutwert	Normalwert, variiert je nach Labor
ALT/GPT	Frauen: 10 - 35 U/l bei 37°C Männer: 10 - 50 U/l bei 37°C
AST/GOT	Frauen: 10 - 35 U/l bei 37°C Männer: 10 - 50 U/l bei 37°C
γ -GT	Frauen: < 40 U/l bei 37°C Männer: < 60 U/l bei 37°C
AP	Frauen: 35 – 105 U/l Männer: 40 – 130 U/l

Tabelle 1: Übersicht Leberblutwerte Normalbereich (Deutsche Leberstiftung, 2016)

Mittels einer Labordiagnostik lässt sich im Allgemeinen nicht eindeutig zwischen einer alkoholischen Fettleber und einer nicht-alkoholischen Fettleber differenzieren. Hierzu ist zusätzlich eine Anamnese durchzuführen, um die alkoholische Fettleber anhand des erfragten Alkoholkonsums auszuschließen. Bei der alkoholischen Fettleber sind die Transaminasen, γ -GT und GPT erhöht, während AP im Normalbereich ist. Bei der nicht-alkoholischen Fettleber kann sich die GPT-

Konzentration im Blut im Vergleich zur GOT-Konzentration verdoppeln. Zusätzlich können Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie, Hyperurikämie und Hyperlipoproteinämie vorhanden sein (MMW - Fortschritte der Medizin, 2012, S. 31).

1.1.5 Therapie

Normalerweise führt eine einfache, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung nicht zu einer klinisch relevanten Leberschädigung (Wilk, 2013, S. 20). Trotzdem sollte sie, sobald sie diagnostiziert wurde, schnellstmöglich therapiert werden. Eine medikamentöse Behandlung für die nicht-alkoholische Fettleber ist nach aktuellem Stand nicht vorhanden (Roeb et al., 2022, S. 62).

Aufgrund der guten Regenerationskraft der Leber, ist eine Rückbildung von symptomarmen Lebererkrankungen unter Änderung des Lebensstils oft gut und schnell möglich. Die Lebensstiländerung beinhaltet eine kontrollierte Gewichtsreduktion einhergehend mit einer Ernährungsumstellung, mehr Bewegung sowie Einschränkung des Alkoholkonsums, auch bei moderatem Konsum (Deutsche Leberstiftung, 2022; Roeb et al., 2022, S. 61).

Die Zugabe von dem Insulin-Sensitizer Pioglitazon oder des Antioxidans Vitamin E, kann zu einer Verminderung der Lebersteatose und der histologischen Entzündungsaktivität führen. Die Transaminasen können dadurch in den Normbereich gesenkt werden. Mit einem höheren Anteil von Omega-3 Fettsäuren durch Fisch oder pflanzliche Lebensmittel und Vermeidung von Fruktose und Alkohol wird häufig eine schnelle Besserung der Leber erreicht (Bertogg-Seegers & Kuntzen, 2013, S. 131).

In der S2k-Leitlinie für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der *Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* (DGVS) wird die starke Empfehlung ausgesprochen, bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5 % zu erreichen. Diese sollte durch eine hypokalorische Ernährung (500-700 kcal Defizit pro Tag) gemäß den Empfehlungen der S3 Leitlinie Adipositas von der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) durchgeführt werden (Roeb et al., 2022, S. 57 f.; Schumacher & Tacke, 2017, S. 28). Zusätzlich werden pro Woche drei Stunden aerobes Training bei moderater bis mittlerer Intensität empfohlen (Roeb et al., 2022, S. 57 f.).

Um einer nicht-alkoholischen Leberverfettung nach erfolgreicher Therapie vorzubeugen bzw. gar nicht erst entstehen zu lassen, ist eine gesunde, dem Bewegungsmaß kalorisch angepasste Ernährung, ausreichend Bewegung und Sport sowie moderater Alkoholkonsum (20 g Männer, 10 g Frauen pro Tag) zu empfehlen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., 2000; Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 24 f.).

1.2 Vitamin D

Der Begriff Vitamin definiert einen Stoff, der von außen dem Körper zugeführt werden muss, weil er nicht selbst gebildet werden kann (Reichrath et al., 2018, S. 54). Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin und wird als Oberbegriff für Vitamin D₂ und Vitamin D₃ verwendet (Jomaa, 2019, S. 2472). Synonyme für Vitamin D₃ sind Cholecalciferol (kurz Calcio) und Cholecalciferol. Vitamin D₂ wird auch Ergocalciferol genannt (Jomaa, 2019, S. 2471). Vitamin D₃ ist die Form, die mit UV-B-Strahlung in der Haut gebildet oder mit der Nahrung durch tierische Produkte aufgenommen wird. Vitamin D₂ ist nur in pflanzlichen Lebensmitteln vorhanden und wird nicht selbst hergestellt. Demnach ist der Begriff Vitamin für Vitamin D₃ nicht ganz passend, da Vitamine vom Körper nicht selber hergestellt werden können (Reichrath et al., 2018, S. 54).

1.2.1 Synthese und Funktion

Provitamin D ist in der Zellmembran als 7-Dehydrocholesterin (7-DHC) eingelagert und wird in der Basal- und Stachelzellschicht der Haut mit ultravioletter Strahlung (UV-B, Wellenlänge: 290 bis 315 nm) nach mehreren Vorgängen zu Cholecalciferol/Vitamin D₃ metabolisiert (Reichrath et al., 2018, S. 54). Vitamin D₃ wird an das Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) gebunden und gelangt über die Blutbahn zur Leber. Der Maximalwert von Vitamin D im Plasma tritt ca. 24 bis 48 Stunden nach der UV-Exposition auf. In der Leber findet eine Hydroxylierung von Vitamin D₃ zu 25-Hydroxycholecalciferol, auch 25(OH)D₃ genannt, statt (Jomaa, 2019, S. 2472).

25(OH)D₃ ist die Hauptform der Vitamin-D-Metaboliten und wird zur Bestimmung des Vitamin D Gehaltes im Blut untersucht. Als Speicherform kann 25(OH)D₃ im Fettgewebe bis zu zwei Monate gespeichert werden (Jomaa, 2019, S. 2472; Reichrath et al., 2018, S. 54). Wieder an das Vitamin-D-Bindeprotein gebunden, wird das 25(OH)D₃ über die Blutbahn in die Nieren und viele weitere Organe transportiert. Dort findet die letzte Umwandlung, eine renale 1 α -Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃/Calcitriol), statt. Dieser Schritt wird auch als Hormonaktivierung bezeichnet, da so das aktive Vitamin-D-Hormon entsteht. Das in der Niere gebildete 1,25(OH)₂D₃ wird wieder hauptsächlich in die Blutbahn abgegeben (Reichrath et al., 2018, S. 54).

In tierischen Produkten, wie fettem Fisch und Schrimps, befindet sich eine hohe Konzentration an Vitamin D₃. Bei der Nahrungsaufnahme und -verdauung wird das Vitamin D₃ im Ileum aufgenommen (Resorptionsrate 62 – 91 %) und anschließend in den Chylomikronen eingelagert und ins Blut gegeben (Jomaa, 2019, S. 2472).

Die Funktion von dem aktivierten Vitamin D₃ (Calcitriol) als klassisches Steroidhormon ist sehr vielfältig. Hauptsächlich reguliert Vitamin D₃ den Calciumhaushalt sowie das Knochenwachstum und

den Knochenstoffwechsel (Jomaa, 2019, S. 2472; Reichrath et al., 2018, S. 56). Außerdem unterstützt die aktive Form $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ das Immunsystem, die Funktionen vieler Organe, das Pankreas, die Muskeln, das Herz-Kreislauf-System, das Gehirn sowie den Zellzyklus und die Zelldifferenzierung (Jomaa, 2019, S. 2472; Lange, 2012, S. 360).

1.2.2 Vitamin-D-Status und Mangel

Die Vitamin-D-Versorgung ist zum Großteil abhängig von der endogenen Synthese (80 – 90 %), die je nach Hautfarbe, Jahreszeit bzw. UV-Licht Exposition, Sonnenschutzmitteln, Körperbedeckungen und Alter variiert (Jomaa, 2019, S. 2474; Rabenberg & Mensink, 2016, S. 36 f.). In Deutschland ist die UV-B-Strahlung zwischen März und Oktober stark genug, um über die endogene Synthese Vitamin D_3 zu produzieren. Im Fett- und Muskelgewebe können Reserven für den Winter gespeichert werden. Aufgrund nicht genügend langer Sonnenexposition im Sommer ist die Speicherung allerdings oft nicht ausreichend (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 37). Die *Deutsche Gesellschaft für Ernährung* (DGE) empfiehlt für Jugendliche und Erwachsene (15 – 65 Jahre) eine $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l. Durch eine Ernährung mit üblicher Lebensmittelauswahl kann dieser Wert nicht erreicht werden. Durchschnittlich werden durch die Ernährung 2 – 4 μg pro Tag aufgenommen. Es müssten allerdings täglich 20 μg aufgenommen werden, um den Zielwert von 50 nmol/l im Blut zu erreichen. Die Differenz kann durch endogene Synthese (bei häufiger Sonnenexposition) oder ein Vitamin-D-Präparat ausgeglichen werden. Bei fehlender endogener Synthese liegt die Supplementationsempfehlung für Erwachsene bei 20 μg am Tag, das entspricht 800 IE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012).

Durch Ernährung oder Sonnenexposition sind keine Fälle einer Hypervitaminose bekannt. Eine Supplementationsdosis von über 500-1000 μg pro Tag bei Erwachsenen über einen längeren Zeitraum sollte nicht überschritten werden, da sonst eine Hypervitaminose drohen kann. Toxische Effekte können Hyperkalzämie, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Kopfschmerzen, Durchfall, Lähmungserscheinungen, Nervosität, Nephrokalzinose, Polyurie und Osteoporose sein (Jomaa, 2019, S. 2474).

Die DEGS untersuchte die Vitamin-D-Versorgung in der Bevölkerung. Dabei wurde gezeigt, dass 30,2 % eine mangelhafte Versorgung ($25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumkonzentrationen < 30 nmol/l), 31,3 % eine suboptimale Versorgung ($25(\text{OH})\text{D}_3$ 30-50 nmol/l) und 38,4 % der Bevölkerung eine ausreichende Versorgung ($25(\text{OH})\text{D}_3 > 50$ nmol/l) hatten. Außerdem konnten starke saisonale Schwankungen festgestellt werden. Im Sommer waren 65,8 % ausreichend versorgt, im Winter hingegen nur 17,6 % der deutschen Bevölkerung. So kann speziell in den Wintermonaten von einer Vitamin-D-Unterversorgung ausgegangen werden (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 39).

Der Versorgungsstatus von Vitamin D wird anhand einer Serum- oder Plasmauntersuchung erhoben. Das Vitamin D aus der Nahrung und der endogenen Synthese wird durch die 25(OH)D₃-Konzentration untersucht. Durch die Untersuchung von 1,25(OH)₂D₃ können Metabolisierungsstörungen im Vitamin-D-Stoffwechsel erkannt werden. In Europa wird vor allem Cholecalciferol (Vitamin D₃) supplementiert (Jomaa, 2019, S. 2474).

Für die Beurteilung des Vitamin-D-Status orientiert sich das *Robert-Koch-Institut* (RKI) an den häufig genutzten Klassifikationen des US-amerikanischen *Institute of Medicine* (IOM), deren Referenzwerte sich auf die Knochengesundheit beziehen. Die Konzentration im Blutserum kann in nmol/l oder µg/l angegeben werden. Da in den folgenden Studien beide Einheiten verwendet werden, sind in *Tabelle 2* auch beide aufgelistet. Der nmol/l Wert ist das 2,5-fache von dem µg/ml Wert (Robert-Koch-Institut, 2019).

25(OH)D ₃ in nmol/l	25(OH)D ₃ in µg/ml	Interpretation
< 30	< 12	Mangelhafte Versorgung mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten wie Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose
30 – < 50	12 – < 20	Suboptimale Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit
50 – < 75	20 – < 30	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit
75 – 125	30 – < 50	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit ohne weiteren Zusatznutzen für die Gesundheit
≥ 125	≥ 50	Mögliche Überversorgung, die für den Körper negative gesundheitliche Folgen haben kann, zum Beispiel Hyperkalzämien, die zu Herzrhythmusstörungen oder Nierensteinen führen können

Tabelle 2: Vitamin-D-Werte (Robert-Koch-Institut, 2019)

Ein Vitamin-D-Mangel bei Erwachsenen führt vor allem zu erhöhter Knochenweichheit und Verformung des Skeletts und kann schließlich zu Osteomalazie und Osteoporose führen (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 37; Reichrath et al., 2018, S. 57).

1.3 Zusammenhang zwischen der nicht-alkoholischen Fettleber und Vitamin D

Personen mit einer chronischen Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Vitamin-D-Mangel (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 37). Vitamin D hat immunmodulatorische, entzündungshemmende und antifibrotische Eigenschaften. Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einer nicht-alkoholischen Fettleber besteht (Taghvaei et al., 2018, S. 415 f.) und ein Vitamin-D-Mangel die nicht-alkoholische Fettleber fördert (Rabienejad, Khoshbaten & Narimani, 2021, S. 20696 f.).

Der Mechanismus zwischen Vitamin D und der nicht-alkoholischen Fettleber ist nach aktuellem Stand noch nicht vollständig erforscht. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Vitamin D den oxidativen Stress reguliert, proinflammatorische Zytokine produziert und eine wichtige Rolle in der Apoptose der Hepatozyten und Leberfibrose spielt (Taghvaei et al., 2018, S. 416).

Aufgrund dieser Hintergründe stellt sich die Frage, ob eine Vitamin-D-Supplementation die Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber beeinflussen kann. Zum einen, um einen Vitamin-D-Mangel und deren Folgen zu vermeiden und zum anderen, um die Verfettung der Leber zu reduzieren. Als Messwert wurde die Alanin-Aminotransferase verwendet, da dies ein wichtiger Messwert für Lebererkrankungen ist und bereits bei kleinsten Leberschädigungen ein erhöhter Wert erkennbar ist (Deutsche Leberstiftung (HRSH.), 2021, S. 29).

Durch eine Lebensstilintervention kann die Leber schnell wieder regenerieren. Das kann auch an den Leberwerten gesehen werden, die innerhalb von zwei bis drei Monaten wieder im Normalbereich liegen können (Hohmann, 2008). Die Alanin-Aminotransferase eignet sich dementsprechend als Messparameter des Erfolges der Therapie.

So ergibt sich folgende Forschungsfrage, die in dieser Arbeit beantwortet werden soll:

Welchen Einfluss hat eine Vitamin-D-Supplementation auf die Alanin-Aminotransferase (ALT) in der Therapie einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) bei Erwachsenen?

2 Methodik

2.1 Beschreibung des Recherchevorgangs

Für die systematische Literaturrecherche wurden die wissenschaftliche Suchmaschine *Google Scholar* sowie die Datenbanken *PubMed*, *Scopus* und *Science Direct* vom 13. bis 23. Mai 2022 nach Primärliteratur durchsucht.

Die Kriterien für die Suche waren aktuelle, randomisierte, (placebo-) kontrollierte Interventionsstudien (RCTs) der letzten fünf Jahre, die Personen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber eine Vitamin-D-Supplementation verabreichten. Zusätzlich musste der ALT-Wert vor und nach der Intervention gemessen werden. Durch Titel- und Abstractscreening wurden Studien aufgrund folgender Kriterien ausgeschlossen:

- Studienteilnehmende, die gleichzeitig eine Begleiterkrankung hatten und diese Krankheit in der Studie gleichzeitig untersucht, z.B. das Polyzystische Ovarialsyndrom (POCS) (Komorbiditäten),
- Tierstudien,
- Reviews und Meta-Analysen,
- Studien mit Probanden unter 18 und über 60 Jahren (nicht übereinstimmende Altersgruppe),
- Studien, auf die es trotz des *open access* Filters kein Zugriff gab (kein freier Zugriff),
- Studien, bei denen die Teilnehmenden neben der Vitamin-D-Supplementation andere Supplementationen erhalten, z. B. Omega-3-Fettsäuren (zusätzliche andere Supplementation),
- Studien, bei der die Zielstellung einen anderen Parameter wie z.B. die Insulinresistenz untersucht (Zielstellung untersucht andere Parameter),
- Studien, bei denen ALT nicht als Laborparameter bestimmt wird (ALT nicht untersucht)

Bei *Google Scholar* wurden zuerst die Suchbegriffe *nafld AND vitamin d supplementation* für die Suche verwendet. Aufgrund der hohen Ergebnisanzahl wurden die Suchbegriffe mit „allintitle“ ergänzt, wodurch so nur Ergebnisse mit genau dieser Wortgruppe gezeigt werden. Außerdem wurden die Suchbegriffe "*nafld vitamin d supplementation*" und "*Non-alkoholic Fatty Liver Disease vitamin d supplementation*" verwendet. Filter wurden nur bezüglich des Veröffentlichungsdatums gesetzt. Bei allen drei Suchvorgängen wurden durch Titel- und Abstractscreening unter den bereits erwähnten Kriterien weitere Studien ausgeschlossen und fünf Studien in der Volltextprüfung gelesen.

In der Datenbank *PubMed* wurden die Suchbegriffe *nafld vitamin d supplementation*, *non-alkoholic fatty liver disease vitamin d supplementation* und *nafld cholecalciferol supplementation* angegeben.

Zusätzlich wurde ein Filter für das Veröffentlichungsdatum und den Artikel Typ gesetzt. Daraufhin folgte ein Titel- und Abstractscreening. Der Volltext von neun Studien wurde gelesen.

Die Datenbank *Scopus* wurde mit den Begriffen "*non-alcoholic fatty liver disease*" AND "*vitamin d supplementation*" und "*nafl*" AND "*vitamin d supplementation*" durchsucht und mit Veröffentlichung ab 2017 und Open Access Zugriff durchgeführt. Nach Titel- und Abstractscreening wurden die zwei Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, im Volltext gelesen.

In der Datenbank *Science Direct* wurden mit den Suchbegriffen *nafl cholecalciferol supplementation* gesucht. Zusätzlich wurde in der Filterkategorie *article type* die Auswahl bei *research article* und unter der Filterkategorie *access type* die Markierungen bei *open access & open archive* gesetzt. Die Ergebnisse wurden nach Titel- und Abstractscreening alle aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in den weiteren Prüfvorgang eingeschlossen.

Nach dem Lesen aller Volltexte der bisher eingeschlossenen Studien wurden Weitere aufgrund nicht übereinstimmender Altersgruppen (ab 12 Jahren und über 65 Jahren, die erst im Volltext zu sehen waren), Komorbiditäten und nicht randomisierter Studien ausgeschlossen. Duplikate wurden entfernt und fünf Studien in die Übersichtarbeit eingeschlossen.

Tabelle 3 zeigt eine Darstellung der Suchbegriffe und Datenbanken mit der Trefferanzahl ohne Filter.

Suchbegriffe	Nummer Suchbegriffe	Ergebnisse			
		Google Scholar	PubMed	Scopus	Science Direct
<i>nafl vitamin d supplementation</i>	1	18.600	85	-	-
" <i>nafl vitamin d supplementation</i> "	2	23	-	-	-
" <i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease vitamin d supplementation</i> "	3	1	-	-	-
<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease vitamin d supplementation</i>	4	-	79	-	-
<i>nafl cholecalciferol supplementation</i>	5	-	22	-	6
" <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> " AND " <i>vitamin d supplementation</i> "	6	-	-	56	-
" <i>nafl</i> " AND " <i>vitamin d supplementation</i> "	7	-	-	53	-

Tabelle 3: Übersicht der Suchbegriffe

2.2 Search Flow Chart

Das folgende Search Flow Chart in *Abbildung 1* verbildlicht den Vorgang der Recherche. Es zeigt außerdem die Anzahl der weiteren Ergebnisse, nachdem datenbankspezifisch die Filter gesetzt

wurden und die Anzahl der Studien, die nach Titel- und Abstractscreening aufgrund der angegebenen Kriterien ausgeschlossen wurden.

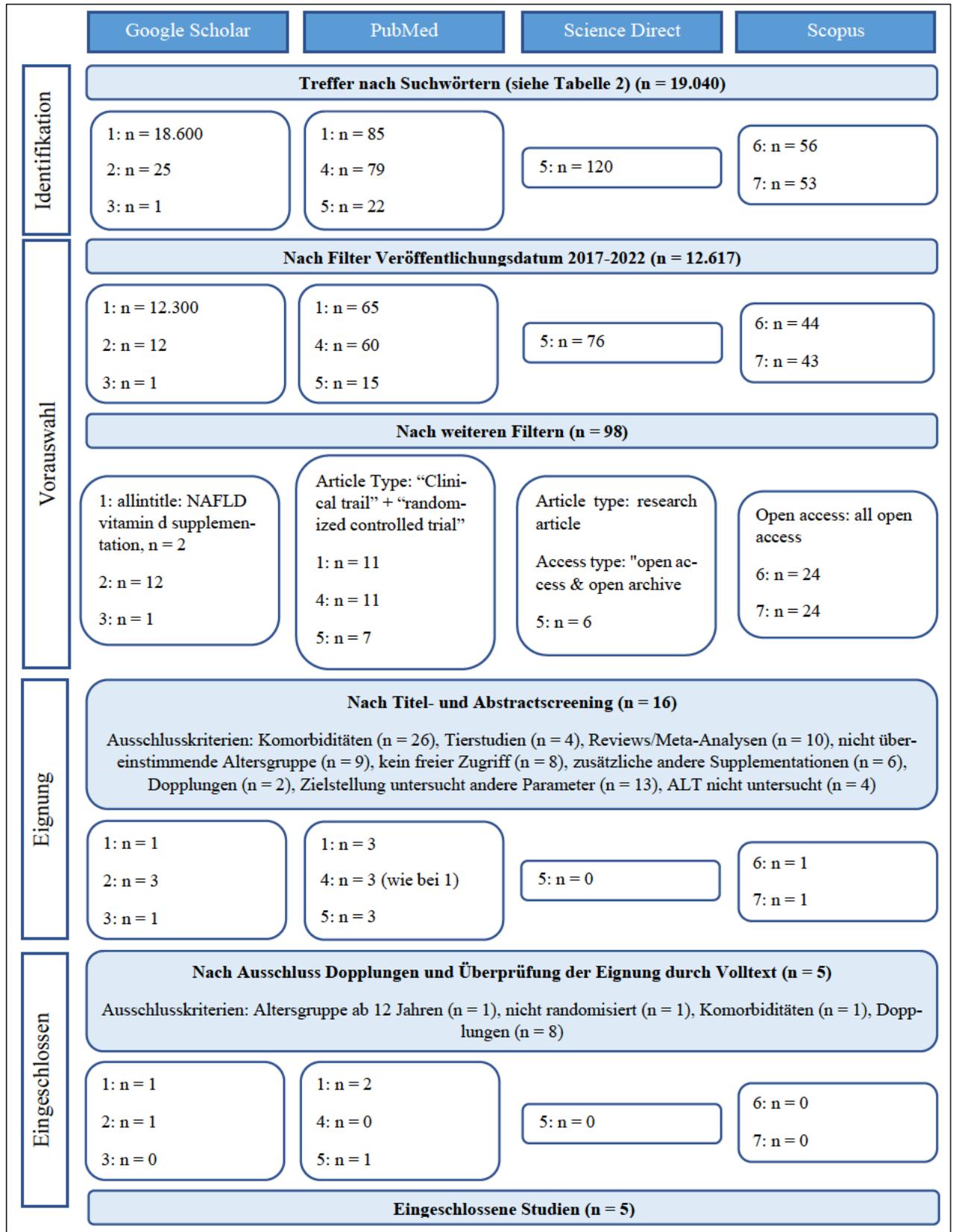


Abbildung 1: Search Flow Chart

3 Ergebnisse

Die fünf ausgewählten Studien werden in *Tabelle 4* mit Titel, Erscheinungsjahr und Verfasser dargestellt. Die Reihenfolge ist sortiert nach Erscheinungen in den Datenbanken.

Titel	Erscheinungsjahr	Verfasser
Effects of vitamin D supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	2018	Taghvaei et al.
The Impact of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in the Recovery of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-blind Randomized Clinical Trial Study	2021	Rabienejad, Khoshbaten & Narimani
Effect of vitamin D supplementation on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients	2019	Hussain et al.
Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	2020	Zanko et al.
Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial	2017	Amiri et al.

Tabelle 4: Übersicht der ausgewählten Studien

3.1 Ergebnisse der Studien

Effects of vitamin D supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Ziel dieser Interventionsstudie aus 2018 von Taghvaei et al. war es, die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementation an Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber zu untersuchen. Dafür wurden 40 Personen mit dieser Diagnose über eine Ultraschalluntersuchung rekrutiert.

Die Patienten wurden randomisiert anhand einer Zufallszahlentabelle in zwei Gruppen (n je Gruppe = 20, 10 männlich, 10 weiblich) eingeteilt. Beide Gruppen erhielten eine Lebensstilintervention über

12 Wochen, bestehend aus einer Diät mit 2000-2500 kcal am Tag. Die Interventionsgruppe supplementierte zusätzlich eine 50.000 IE Vitamin-D₃-Perle pro Woche unter doppelter Verblindung.

Vor der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Parametern und dem ALT-Wert zwischen den Gruppen. Der ALT-Wert bei der Kontrollgruppe reduzierte sich signifikant ($p = 0,001$) während der Intervention ($58,35 \pm 20,42$ IU/l vor Intervention vs. $39,75 \pm 10,41$ IU/l nach Intervention). In der Interventionsgruppe erfolgte ebenfalls eine signifikante ($p = 0,001$) Reduktion des ALT-Wertes ($71,15 \pm 35,54$ IU/l vor Intervention vs. $43,60 \pm 19,26$ IU/l nach Intervention). Zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion des ALT-Wertes gemessen werden ($p = 0,437$).

Der Vitamin-D-Gehalt hat sich in beiden Gruppen nach der Intervention signifikant erhöht (Kontrollgruppe $19,78 \pm 4,35$ mg/dl zu $20,85 \pm 2,49$ mg/dl, $p = 0,028$; Interventionsgruppe $19,16 \pm 5,49$ mg/dl zu $34,40 \pm 4,28$ mg/dl, $p < 0,001$).

The Impact of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in the Recovery of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-blind Randomized Clinical Trial Study

In der 2021 veröffentlichten Interventionsstudie von Rabienejad, Khoshbaten & Narimani wurde untersucht, wie sich eine Vitamin-D-Supplementation auf die Behandlung bei Patienten einer nicht-alkoholischen Fettleber mit gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel ($< 24 \mu\text{g/ml}$) auswirkt. Dafür wurden die Teilnehmenden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe ($n = 98$) erhielt eine „gewöhnliche Behandlung“, deren Inhalte nicht weiter erläutert wurden. Die Interventionsgruppe ($n = 100$) erhielt zusätzlich eine Supplementation von wöchentlich einer 50.000 IE Vitamin-D-Perle. Vor Beginn der Intervention wurde eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt und das Stadium der Fettleber bestimmt. Nach 12 Wochen wurde die Intervention beendet.

Vor Beginn der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Variablen und dem ALT-Wert zwischen den beiden Gruppen. In beiden Gruppen sank der ALT-Wert signifikant ($p = 0,001$; Kontrollgruppe: $39,60 \pm 17,39$ IU/l vs. $34,78 \pm 11,73$ IU/l; Interventionsgruppe $41,14 \pm 22,64$ IU/l vs. $30,46 \pm 15,67$ IU/l), in der Interventionsgruppe sogar um die Hälfte.

Die Vitamin-D-Spiegel-Veränderung vor und nach der Intervention in der Kontrollgruppe ist nicht signifikant ($11,65 \pm 4,22 \mu\text{g/ml}$ vs. $11,71 \pm 3,31 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,812$), während sie in der Interventionsgruppe signifikant ($p = 0,001$) anstieg und den optimalen Bereich erreichte ($11,64 \pm 4,41 \mu\text{g/ml}$ vs. $33,08 \pm 12,55 \mu\text{g/ml}$).

Im Vergleich der Leberenzyme sowie dem Vitamin-D-Spiegel zeigten sich nach der Intervention signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,001$). Bei dem Vergleich der

Mittelwerte konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der Leberenzyme in der Interventionsgruppe stärker war als in der Kontrollgruppe.

Effect of vitamin D supplementation on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients

In dieser doppelt verblindeten, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie von Hussain et al. von 2019 wurde die Wirkung einer oralen Vitamin-D-Supplementation bei Personen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber bezüglich verschiedener Parameter untersucht.

Es wurden 102 Patienten mit einer über Ultraschall festgestellten Fettleber, einem BMI über 28 m²/kg und mäßigem Anstieg der Leberenzyme in zwei Gruppen aufgeteilt. In beiden Gruppen wurde eine Änderung des Lebensstils durch körperliche Aktivität und eine Einschränkung von kohlenhydrat- und fettreicher Ernährung vorgenommen. Die Interventionsgruppe (n = 51) erhielt zusätzlich einmal pro Woche eine Vitamin-D₃-Kapsel mit 50.000 IE. Die Placebogruppe (n = 51) erhielt eine identische Placebo Kapsel. Die Intervention wurde über 12 Wochen durchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurden keine signifikanten Unterschiede im ALT-Wert und in den demographischen Parametern festgestellt. In der Interventionsgruppe gab es eine signifikante (p = 0,001) Reduktion des ALT (72 ± 17,6 IU/l zu 54,5 ± 14,5 IU/l), während in der Placebo Gruppe keine signifikanten (p = 0,63) Unterschiede gemessen wurden (76 ± 18,6 IU/l zu 74 ± 12,2 IU/l). Im Vergleich zwischen beiden Gruppen ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen (p = 0,04). Auch der Vitamin-D-Gehalt der Interventionsgruppe erhöhte sich im Gegensatz zur Placebogruppe signifikant (p = 0,003).

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass die Supplementation von der erwähnten Dosis Vitamin D₃ neben dem Vitamin-D-Gehalt auch die ALT-Serumwerte signifikant verbessern konnte.

Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Diese Studie von Zanko et al. aus 2020 untersuchte die Auswirkung einer Vitamin-D-Supplementation auf die Werte einer transienten Elastographie und Fibrose bei Erwachsenen mit einer nicht-alkoholischen Fettleber.

Dafür supplementierten über 12 Monate die randomisiert zugeteilten Teilnehmenden in der Interventionsgruppe (n = 201) täglich 1000 IE Vitamin D₃ in flüssiger Form. Die Placebogruppe (n = 110) erhielt identische Placebo Tropfen. Die Supplementation wurde doppelt verblindet durchgeführt.

Bei der ersten Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Werten und dem ALT-Wert in der Studienpopulation gefunden werden.

Der ALT-Wert war vor Beginn der Intervention bei 26 IU/l in der Interventionsgruppe und 22,5 IU/l in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen vor und nach der Intervention betrug in der Interventionsgruppe -2,0 IU/l und in der Placebogruppe +1,3 IU/l. Die Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) betrug 3,3 IU/l. Dieser Unterschied war nicht signifikant (raw $p = 0,1893$, FDR (false discovery rate) bereinigt $p = 0,4922$).

Der Vitamin-D-Gehalt der Interventionsgruppe war nach Abschluss der Intervention im Vergleich mit der Placebogruppe um 77 % höher.

Es gab keine Hinweise auf Auswirkungen auf den ALT-Wert. Trotzdem deuten die Ergebnisse der Surrogatmarker der Leberhistologie (Steatose, Fibrose) darauf hin, dass eine Vitamin-D-Supplementierung in niedriger bis moderater Dosierung den Schweregrad der nicht-alkoholischen Fettleber verringern kann.

Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial

In dieser doppelt verblindeten RCT Studie aus 2017 von Amiri et al. wurde die Vitamin-D-Supplementierung mit und ohne Calcium Supplementation an Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber verglichen.

Dafür wurden die Teilnehmenden mit der Diagnose der nicht-alkoholischen Fettleber über eine Ultraschalluntersuchung randomisiert in drei Gruppen geteilt. Eine Gruppe ($n = 37$) erhielt eine Vitamin-D-Supplementation (1000 IE Vitamin D₃, 25 mg als Calcitriol) und Calciumcarbonat Placebo (25 mg/d als Laktose) pro Tag (D + P). Die zweite Gruppe ($n = 37$) bekamen täglich eine Tablette mit 1000 IE Vitamin D₃ (25 mg/d als Calcitriol) und zusätzlich eine 500 mg Calciumtablette (500 mg/d als Calciumcarbonat) (D + C). Die dritte Gruppe ($n = 36$) erhielt eine Vitamin-D₃-Placebo und Calciumcarbonat Placebo Tablette pro Tag. Die Placebo Tabletten und die Verpackungen unterschieden sich nicht von den Vitamin D₃ und Calcium Präparaten.

Die Intervention wurde über 12 Wochen durchgeführt. Alle drei Gruppen nahmen zusätzlich an einem Gewichtsreduktionsprogramm mit -500 kcal am Tag bestehend aus 55 % der Energiezufuhr (E %) Kohlenhydrate, 15 E % Eiweiß und 30 E % Fett teil. Außerdem sollte die Sonnenlichtexposition auf weniger als eine Stunde pro Tag gehalten werden.

Vor Beginn der Intervention wurden keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Parametern sowie im ALT-Wert zwischen den drei Gruppen ($p = 0,44$) festgestellt. Nach der Intervention wurde bei allen drei Gruppen ein signifikanter Rückgang der ALT nachgewiesen. In der Gruppe mit Vitamin D und Calciumcarbonat war die Senkung ($50,2 \mu\text{mol/l} \pm 2,6$ zu $35,8 \mu\text{mol/l} \pm 1,4$; Unterschied $-14,4 \mu\text{mol/l} \pm 1,7$) im Vergleich mit der Placebo + Placebo Gruppe ($46,5 \mu\text{mol/l} \pm 3,0$ zu $47,3 \mu\text{mol/l} \pm 2,6$; Unterschied $0,5 \mu\text{mol/l} \pm 2,06$) und der Vitamin D + Placebo Gruppe ($45,9 \mu\text{mol/l} \pm 2,4$ zu $42,4 \mu\text{mol/l} \pm 2,6$; Unterschied $-3,5 \mu\text{mol/l} \pm 1,8$) am stärksten.

Nach der Intervention unterschieden sich die ALT-Werte der drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$) voneinander. Dieser Unterschied war zwischen der Gruppe mit Vitamin D + Calcium Supplementation und der kompletten Placebogruppe sowie auch zwischen der Vitamin D + Calcium Suppletionsgruppe und Vitamin D + Calcium Placebo vorhanden ($p < 0,001$). Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen der Vitamin-D-Supplementation + Calcium Placebo und der reinen Placebogruppe.

Auch die Verbesserung des Stadiums der nicht-alkoholischen Fettleber war signifikant höher in der Gruppe mit Vitamin D + Calcium Supplementation und der Gruppe mit Vitamin-D-Supplementation + Calcium Placebo als in der reinen Placebogruppe ($p < 0,001$).

3.2 PICOR-Tabelle

Die PICOR-Tabelle (Population – Intervention – Control – Outcome – Result) in *Tabelle 5* fasst die wichtigsten Aspekte der zuvor beschriebenen Studien in kurzer Form zusammen.

Die Studien sind in der gleichen Reihenfolge aufgelistet, wie sie zuvor beschrieben wurden. Außerdem wird in der Tabelle die Studienpopulation der Interventions- und Kontrollgruppe sowie die Interventionen an beiden Gruppen dargestellt. Unter der Spalte *Outcome* sind die ALT-Werte aller Gruppen vor und nach der Intervention zusammengefasst. Für eine verbesserte Übersichtlichkeit wird der Pfeil „→“ als Symbol für „nach der Intervention“ verwendet. In der letzten Spalte wird kurz zusammengefasst, welche signifikanten Unterschiede in den ALT-Werten nach der Intervention zwischen den Gruppen gemessen wurden.

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
Effects of vitamin D supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (Taghvaei et al., 2018)				
<ul style="list-style-type: none"> RCT, doppelt verblindet NAFLD mit Ultraschalldiagnose N = 40 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer: 12 Wochen 2 Gruppen 1. <u>Interventionsgruppe: Lebensstilintervention</u> (Diät mit 2000-2500 kcal/d) + 50.000 IE Vitamin D₃ Perlen/Woche N = 20 	<ul style="list-style-type: none"> 2. <u>Kontrollgruppe: Lebensstilintervention</u> (Diät mit 2000-2500 kcal/d) N = 20 	<ul style="list-style-type: none"> ALT Kontrollgruppe: 58,35 IU/l → 39,75 IU/l; p < 0,001 Interventionsgruppe: 71,15 IU/l → 43,6 IU/l; p < 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> Signifikante Senkung des ALT in beiden Gruppen Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe keine signifikanten Unterschiede (p = 0,437)
The Impact of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in the Recovery of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-blind Randomized Clinical Trial Study (Rabienejad, Khoshbaten & Narimani, 2021)				
<ul style="list-style-type: none"> RCT, doppelt verblindet Patienten mit Fettleber über Ultraschalldiagnose und Vitamin D Mangel (< 24 g/ml) N = 198 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer: 12 Wochen 2 Gruppen 1. <u>Interventionsgruppe: Gewöhnliche Behandlung</u> + 50.000 IE/Woche Vitamin D N = 100 	<ul style="list-style-type: none"> 1. <u>Kontrollgruppe: Gewöhnliche Behandlung</u> N = 98 	<ul style="list-style-type: none"> ALT Kontrollgruppe: 39,6 IU/l → 34,78 IU/l; p = 0,001 Interventionsgruppe 41,14 IU/l → 30,46 IU/l; p = 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> Signifikante Senkung des ALT in beiden Gruppen ALT nach Intervention signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p = 0,001) Vergleich der Mittelwerte zeigte, dass der Rückgang der Leberenzyme in der Interventionsgruppe 2-mal stärker war als in der Kontrollgruppe
Effect of vitamin D supplementation on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients (Hussain et al., 2019)				
<ul style="list-style-type: none"> RCT, doppelt verblindet NAFLD mit Ultraschalldiagnose und BMI > 28 m²/kg und mäßiger Anstieg der Leberenzyme N = 102 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer: 12 Wochen 2 Gruppen 1. <u>Interventionsgruppe: Lebensstilintervention</u> (körperliche Aktivität und Einschränkung von kohlenhydrat- und fettreicher Ernährung) + Vitamin-D₃-Kapsel mit 50.000 IE/Woche N = 51 	<ul style="list-style-type: none"> 2. <u>Kontrollgruppe: Lebensstilintervention</u> (körperliche Aktivität und Einschränkung von kohlenhydrat- und fettreicher Ernährung) N = 51 	<ul style="list-style-type: none"> ALT Placebogruppe: 76 IU/l → 74 IU/l Interventionsgruppe: 72 IU/l → 54,5 IU/l 	<ul style="list-style-type: none"> In Placebogruppe keine signifikanten (p = 0,63) ALT Unterschiede vor und nach Intervention gemessen In Interventionsgruppe gab es eine signifikante (p = 0,001) Reduktion des ALT

Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Zanko et al., 2020)			
<ul style="list-style-type: none"> RCT, doppelt verblindet NAFLD durch Ultraschalldiagnose 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer: 12 Monate 2 Gruppen 1. <u>Interventionsgruppe:</u> 1000 IE Vitamin-D₃-Tropfen am Tag N = 201 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Placebogruppe:</u> Identische Placebo Tropfen N = 110 	<ul style="list-style-type: none"> ALT Placebogruppe: 22,5 IU/l + 1,3 IU/l Interventionsgruppe: 26 IU/l – 2,0 IU/l Keine Hinweise auf Auswirkungen auf ALT durch Vitamin-D-Supplementation Hinweise darauf, dass niedrige bis moderate Vitamin-D-Supplementierung den Schweregrad der NAFLD verringern kann Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mit 95 % KI 3,3 IU/l, raw p = 0,1893, FDR p = 0,4922 ALT Senkung im Gruppenunterschied nicht signifikant
Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial (Amiri et al., 2017)			
<ul style="list-style-type: none"> RCT, doppelt verblindet NAFLD durch Ultraschalluntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> Dauer: 12 Wochen 3 Gruppen 1. <u>Interventionsgruppe (D + P): Vitamin-D₃-Supplementation (1000 IE (25 mg/d als Calcitriol)) und Calciumcarbonat Placebo</u> N = 37 2. <u>Interventionsgruppe (D + C): Vitamin D₃ (1000 IE (25 mg/d als Calcitriol)) und Calciumcarbonat (500 mg Calciumcarbonat)</u> N = 37 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Placebogruppe (P + P): Vitamin D Placebo und Calciumcarbonat</u> <u>Placebo Tablette</u> N = 36 	<ul style="list-style-type: none"> Nach Intervention signifikanter Unterschied von ALT zwischen D + C und P + P sowie zwischen Ca +D und D + P (p < 0,001) Kein signifikanter Unterschied zwischen D + P und P + P
<p>Für alle Gruppen: Gewichtsreduktionsprogramm mit -500 kcal/d (55 E% Kohlenhydrate, 15 E% Eiweiß und 30 E% Fett) + Sonnenlichtexposition wenn möglich < 1h/Tag</p>			

Tabelle 5: PICOR-Tabelle

4 Diskussion

4.1 Methodendiskussion

Die Recherche/Methode unterliegt mehreren Limitationen. Es wurden nur Artikel in die Arbeit mit einbezogen, die mit dem Zugang der *Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg* (HAW Hamburg) verfügbar waren. Außerdem wurde die Suche nur in vier Suchmaschinen bzw. Datenbanken durchgeführt und andere Datenbanken mit möglicherweise relevanten Ergebnissen wurden nicht in die Recherche eingeschlossen.

Eine weitere Limitation der Recherche besteht darin, dass nicht alle Suchwörter in den verwendeten Datenbanken eingegeben wurden. So wären durch weitere Kombinationen von Synonymen der Suchwörter oder anderen Booleschen Operatoren möglicherweise weitere relevante Studien recherchiert worden. Unter Umständen hätten auch noch weitere Synonyme oder eine breitere Auswahl der Schlagworte Treffer für passende Primärliteratur erzielen können. Davon wurde aber aufgrund der bereits guten Ergebnisse und zeitlicher Limitation abgesehen.

Für die Erkrankung der nicht-alkoholischen Fettleber wurde die englische Bezeichnung *non-alcoholic fatty liver disease* und die Abkürzung *nafl* verwendet. Für die Vitamin-D-Supplementation wurde das Synonym *Cholecalciferol* anstelle von *Vitamin D* verwendet, um mehr wissenschaftlich fundierte Ergebnisse zu erhalten.

Um die genannten Limitationen in einem weiteren, größer angelegten Recherchevorgang weitestgehend auszuschließen, könnten alle Synonyme in jeder Kombination in den gängigen Suchmaschinen und Datenbanken verwendet werden. Eine bessere Lizenz für den Zugriff auf die gesamte Literatur der Datenbanken wäre ebenfalls eine Möglichkeit, die Recherche qualitativ zu verbessern.

Die Sprache der Literatur ist eine weitere Schwäche der Recherche. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache verfasst sind. Zwar ist die meiste Primärliteratur in englischer Sprache veröffentlicht, doch einige Ergebnisse waren in Sprachen, die aufgrund unzureichender Sprachkenntnisse der Autorin nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Stärken der Methode ist die Aktualität der Ergebnisse. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die seit 2017 veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse entsprechen somit dem aktuellen Forschungsstand. Außerdem wurde die Suche auf RTC Studien begrenzt.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Allgemeine Ergebnisdiskussion

Der ausgewählten Primärliteratur ist ein hoher Evidenzgrad von 1b zuzuordnen (Wolfram et al., 2014, S. 5). Alle Studiendesigns sind randomisiert, kontrolliert (teilweise mit Placebokontrolle) und doppelt verblindete Interventionsstudien. Durch dieses qualitativ hochwertige Studiendesign werden mögliche Bias minimiert und die Ergebnisse weniger anfällig für Verzerrungen (Wolfram et al., 2014, S. 8). Eine Kontrollgruppe war bei allen Studien vorhanden, wodurch geprüft werden konnte, ob die Vitamin-D-Supplementation einen Unterschied im Verlauf der Therapie aufgezeigt hat.

Eine Limitation der ausgewählten Studien ist, dass die jeweiligen Diagnosen mittels einer Ultraschalluntersuchung gestellt wurden. Der Goldstandard für die Diagnose der nicht-alkoholischen Fettleber ist aber, wie in *Unterabschnitt 1.1.4* erwähnt, eine Leberbiopsie. Häufig wird allerdings von diesem invasiven Eingriff abgesehen und die Ultraschalluntersuchung zusammen mit der Erhebung von den Leberwerten als ausreichend angesehen. Bei unklaren Befunden oder zum Ausschluss einer anderen Lebererkrankung kann die Biopsie in Betracht gezogen werden (Schumacher & Tacke, 2017, S. 27).

Als Vitamin-D-Supplementation wurden in drei Studien 50.000 IE pro Woche eingenommen und eine Veränderung des Lebensstils begonnen (Taghvaei et al., 2018; Rabienejad, Khoshbaten & Narimani, 2021; Hussain et al., 2019). In der Studie von Zanko et al. (2020) gab es eine tägliche Vitamin-D₃-Dosis von 1000 IE und keine weiteren Interventionen. Amiri et al. (2017) führte zusätzlich in der Interventions- und Kontrollgruppe eine Lebensstilintervention durch.

In den Studien von Taghvaei et al. (2018), Hussain et al. (2019), Zanko et al. (2020) und Amiri et al. (2017) wurde Vitamin D₃ supplementiert, in der Studie von Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) gab es keine genauere Angabe zu der Vitamin-D-Form.

In allen Studien wurden vor Beginn der Intervention keine signifikanten Unterschiede in den demographischen sowie klinischen Parametern gezeigt. Somit können die Unterschiede zwischen den Gruppen in den ALT Werten gut verglichen werden.

Manche der Teilnehmenden wiesen bei Beginn der Intervention eine mangelhafte Versorgung an Vitamin D auf, auch wenn dies nicht explizit eine Voraussetzung war. Dies bestätigt die Hinweise, dass mit der nicht-alkoholischen Fettleber ein Vitamin-D-Mangel einhergehen kann.

Da die Synthese von Vitamin D saisonal sehr stark schwanken kann, ist es möglich, dass auch bei der Kontrollgruppe ein Vitamin-D-Anstieg vorkommen kann, wenn die Studie zu einer Jahreszeit

mit wenig Sonnenexposition beginnt und mit einer hohen Sonnenexposition endet. Auf diese Thematik wird in der Diskussion der einzelnen Studien in *Unterabschnitt 4.2.2* im Detail eingegangen.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien wurde bei allen Interventionen eine Vitamin-D-Supplementierung durchgeführt, bei drei Studien eine wöchentliche Einheit Vitamin D und in den Interventions- und Kontrollgruppen zusätzlich eine Lebensstilintervention mit energiereduzierter Kost und Bewegungsförderung (Taghvaei et al., 2018; Rabienejad, Khoshbaten & Narimani, 2021; Hussain et al., 2019). In den anderen beiden Studien wurden nur die Supplementierungen von einer täglichen Vitamin-D-Einheit oder Placebo Kapseln durchgeführt (Zanko et al., 2020), bei Amiri et al. (2017) aber auch eine Lebensstilintervention. Die Interventionen der Studien unterscheiden sich demnach hinsichtlich der Vitamin-D-Dosis. Eine Studie ist ohne Lebensstilinterventionen, sodass sich nicht alle fünf gut miteinander vergleichen lassen. Die Studien mit der wöchentlichen 50.000 IE Vitamin-D₃-Supplementierung und Lebensstilinterventionen von Taghvaei et al. (2018), Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) und Hussain et al. (2019) sind gut vergleichbar.

Die Interventionsdauer variiert zwischen 12 Wochen (Taghvaei et al., 2018; Rabienejad, Khoshbaten & Narimani, 2021; Hussain et al., 2019; Amiri et al., 2017) und 12 Monaten (Zanko et al., 2020). Da die Leberwerte innerhalb weniger Wochen Therapie deutlich sinken, kann auch die Dauer von 12 Wochen als ausreichend gedeutet werden.

Die Stadien der nicht-alkoholischen Fettleber waren nicht bei allen Teilnehmenden der Studien gleich. In der folgenden Diskussion der einzelnen Studien wird gezeigt, dass der Unterschied des Schweregrades zwischen den Teilnehmenden in einer Studie stark schwankt, aber auch von Studie zu Studie.

4.2.2 Diskussion der einzelnen Studien

Effects of vitamin D supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Die Studie von Taghvaei et al. (2018) kam zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Reduktion des ALT-Wertes gab. Die Limitationen der Studie sind zum einen die geringe Stichprobengröße (n = 20 pro Gruppe). Zum anderen erfolgte die zweite Messung der klinischen Werte zu einer Zeit, als die Sonnenexposition am Tag länger war, was zu der signifikanten Steigerung des Vitamins-D-Gehaltes in der Kontrollgruppe geführt haben kann. Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen Inaktivität und reduzierter Sonnenexposition und somit dem Vitamin-D-Gehalt. Durch die Lebensstilintervention, die womöglich auch draußen unter Sonnenexposition stattgefunden hat, kann die Vitamin-D-Synthese stärker gewesen sein als vor der Intervention mit wenig Bewegung. Eine Studie mit größerer Stichprobe wird empfohlen.

The Impact of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in the Recovery of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-blind Randomized Clinical Trial Study

In der Studie von Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) war der Rückgang der Lebertransaminase ALT in der Interventionsgruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe.

Beide Gruppen erhielten eine „gewöhnliche Behandlung“, die Interventionsgruppe zusätzlich die Vitamin-D-Supplementation. Es wurde nicht angegeben, welche Interventionen die gewöhnliche Therapie genau beinhaltete. Nach Einschätzungen der Autorin ist davon auszugehen, dass es sich um Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und mehr Bewegung handelte. Genaue Informationen und messbare Parameter für die Interventionen wie z.B. die Kalorienzufuhr oder die Bewegungsdauer wurden nicht angegeben.

Die Stichprobengröße war mit ca. 100 Personen pro Gruppe als ausreichend anzusehen und die Ergebnisse sind repräsentativ.

Beim Großteil der Teilnehmenden war die nicht-alkoholische Fettleber noch nicht so weit fortgeschritten. Die Studienpopulation befand sich vor Beginn der Intervention im 1. (67,3 %) oder 2. (32,7 %) Stadium der nicht-alkoholischen Fettleber, das 3. Stadium war nicht vertreten.

Alle Teilnehmenden in dieser Studie hatten einen Vitamin-D-Mangel, da dies ein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war. Der Mangel kann möglicherweise auf zu wenig Sonnenexposition und gleichzeitig zu wenig Bewegung zurückzuführen sein.

Effect of vitamin D supplementation on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients

Durch die Studie von Hussain et al. (2019) konnte gezeigt werden, dass die Supplementation der verwendeten Dosis Vitamin D₃ neben dem Vitamin-D-Gehalt auch die ALT-Serumwerte signifikant verbessern konnte. Zusätzlich konnte eine signifikante Verbesserung der metabolischen, chemischen und entzündlichen Parameter festgestellt werden.

Die Stichprobengröße wurde mittels Fallzahlberechnung vor der Studie berechnet. Mit je 51 Personen pro Gruppe lag die Teilnahmebeteiligung über der errechneten Fallzahl (40 Personen pro Gruppe) und die Daten können so repräsentativ verwendet werden.

In der Studie wurden Bias wie wechselnde Sonnenexposition durch Studiendurchführung im Winter weitestgehend ausgeschlossen, die körperliche Aktivität und Sonnenexposition wurde dokumentiert.

Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Die Studie von Zanko et al. (2020) wurde als Einzige im Vergleich zu den anderen über 12 Monate durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Reduktionen in ALT, jedoch waren die Werte bereits vor Beginn der Intervention durchschnittlich im unteren Bereich. In der Interventionsgruppe konnte allerdings eine Verbesserung der Lebersteatose und Fibrose gemessen werden. So scheint die niedrig-mitteldosierte Vitamin-D-Supplementation zwar keinen Einfluss auf den ALT-Wert zu haben, aber das Krankheitsbild der nicht-alkoholischen Fettleber an sich zu verbessern. Die Stichprobengröße wurde vor Beginn der Intervention mittels Fallzahlberechnung ermittelt. Es wurde eine Studienpopulation von 300 Personen benötigt und für die Studie konnten 311 Personen rekrutiert werden. Die Stichprobengröße entspricht der benötigten Personenmenge und die Ergebnisse sind aussagekräftig.

Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial

Die Studie von Amiri et al. (2017) wurde trotz weiterer Supplementation von Calcium mit eingeschlossen, da es eine Vergleichsgruppe mit reiner Placebosupplementation und eine Gruppe mit nur Vitamin-D-Supplementierung gab. Die Ergebnisse der Gruppe mit Vitamin D und Calcium Supplementation werden in der Ergebnisdiskussion dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da diese Gruppe dem Ausschlusskriterium „weitere Supplementation“ entsprechen. Zwischen der Vitamin D und Calcium Placebo Gruppe und der reinen Placebogruppe konnte kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des ALT-Wertes festgestellt werden. Dies kann daran liegen, dass der ALT Serum Gehalt bereits vor Intervention relativ gering bzw. im Normalbereich war. Auch die Verfettung der Leber war noch nicht weit fortgeschritten, > 90 % der Teilnehmenden befanden sich im Stadium 1 oder 2.

Auf Grundlage ähnlicher Studien wurde die Populationsgröße pro Gruppe auf 36 Personen festgelegt, um signifikante Unterschiede messen zu können. Diese Anzahl wurde in allen Gruppen erreicht. Die Ergebnisse können somit als aussagekräftig gewertet werden.

4.2.3 Vergleich der Studien

Die Populationen der ausgewählten Studien bestätigten, dass mit einer nicht-alkoholischen Fettleber oft auch eine mangelnde Versorgung von Vitamin D einhergeht (Taghvaei et al., 2018; Hussain et al., 2019; Amiri et al., 2017).

In den Studien von Zanko et al. (2020) und Amiri et al. (2017) wurde den Interventionsgruppen jeweils eine tägliche Vitamin-D₃-Supplementation und der Kontrollgruppe wurde ein Placebo verabreicht. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede im ALT-Wert zwischen den beiden Gruppen.

In den Studien von Taghvaei et al. (2018), Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) und Hussain et al. (2019) wurde neben der Vitamin-D-Supplementierung in der Interventionsgruppe auch eine Lebensstilintervention in beiden Gruppen durchgeführt. Bei Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) und Hussain et al. (2019) wurden signifikante Unterschiede im ALT-Wert zwischen den Gruppen festgestellt. Die Studie von Taghvaei et al. (2018) verzeichnete in beiden Gruppen eine signifikante Senkung von ALT, allerdings nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden. Aufgrund der bereits ausgeführten Limitationen des Messzeitpunktes der 2. Messung mit mehr Sonnenexposition und geringer Populationsgröße ist diese Studie als nicht so aussagekräftig wie die von Rabienejad, Khoshbaten & Narimani (2021) und Hussain et al. (2019) anzusehen.

Es konnte nicht geklärt werden, ob die wöchentliche Vitamin-D₃-Supplementation wirksamer ist als die tägliche Supplementation von 1.000 IE, da bei nur vier der fünf Studien eine Lebensstilintervention durchgeführt wurde. Da die Lebensstilintervention eine wichtige Maßnahme gegen die Verfettung der Leber ist, kann die Reduktion des ALT-Wertes auch dadurch passiert sein. Um den Aspekt der Vitamin-D-Dosis und täglicher oder wöchentlicher Supplementierung zu klären, könnte eine Intervention mit Lebensstilveränderungen und zusätzlicher Vitamin-D₃-Supplementation von 1.000 IE und einer Kontrollgruppe mit Placebo durchgeführt werden. Außerdem wäre eine Diagnose durch eine Leberbiopsie von Vorteil, um auf den Grad der Fettlebererkrankung schließen zu können.

5 Fazit

Die nicht-alkoholische Fettleber bezeichnet eine Verfettung der Leber, hauptsächlich hervorgerufen durch den Lebensstil mit einer hyperkalorischen, zuckerreichen Ernährung und wenig Bewegung. Diese betrifft einen Großteil der Bevölkerung ab 55 Jahren. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist das metabolische Syndrom.

Oft geht mit einer nicht-alkoholischen Fettleber auch ein Vitamin-D-Mangel einher. Ursache dafür kann sein, dass ein Teil der Vitamin-D-Synthese in der Leber stattfindet. Durch die Verfettung des Organs sind seine Funktionen gestört und die Aufgaben der Leber werden nicht mehr ausreichend ausgeführt. Außerdem wird die nicht-alkoholische Fettleber durch wenig Bewegung begünstigt, was ebenfalls mit einem Vitamin-D-Mangel durch zu wenig Sonnenexposition assoziiert ist.

Die Standardtherapie der nicht-alkoholischen Fettleber ist eine Lebensstilintervention mit einer kontrollierten Gewichtsreduktion, einer Ernährungsumstellung sowie mehr Bewegung.

Diese Arbeit untersucht die Fragestellung, ob eine Vitamin-D-Supplementation einen Einfluss auf die Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber hat, gemessen an dem Leberwert Alanin-Aminotransferase (ALT).

Die Ergebnisse der für diese Arbeit ausgewählten Studien zeigten kein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich der Frage, ob eine Vitamin-D-Supplementation die Therapie der nicht-alkoholischen Fettleber beeinflusst. Eine tägliche Vitamin-D-Supplementation von 1.000 IE Vitamin D₃ ohne gleichzeitige Lebensstilintervention zeigte keine signifikante Verbesserung von ALT, aber auch mit einer Lebensstilintervention wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Intervention- und Kontrollgruppe im ALT-Wert festgestellt.

Zwei der drei Studien, in denen neben einer wöchentlichen Dosis an Vitamin D₃ eine Lebensstilintervention durchgeführt wurde, zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe im Rückgang des ALT-Wertes. Auch der Vitamin-D-Gehalt stieg in dieser Studienpopulation mehrfach in den optimalen Bereich.

Auch wenn in der Leitlinie zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettleber der DGVS keine Supplementationsempfehlung für Vitamin D gegeben wird, kann diese Supplementation in Betracht gezogen werden. Häufig liegt ein Vitamin-D-Mangel vor und dieser sollte durch eine Blutuntersuchung abgeklärt und bei Bedarf eine Vitamin-D-Supplementation begonnen werden. Auch wenn nicht alle Studien einen positiven Effekt auf ALT gezeigt haben, kann so der Vitamin-D-Spiegel an sich gesteigert werden.

Um klar differenzieren zu können, ob die Dosis bei der Supplementierung von Vitamin D eine Rolle spielt, sollten weitere RCT Studien mit unterschiedlicher Vitamin-D-Dosis (täglich und wöchentlich) neben der Lebensstilintervention durchgeführt werden. So kann zum einen die Vitamin-D-Supplementation von 1.000 IE pro Tag mit einer größeren Studienpopulation mit erhöhten Leberenzymen durchgeführt werden. Denn sowohl bei Zanko et al. (2020) als auch bei Amiri et al. (2017), die diese Vitamin Dosierung verwendeten, war der ALT-Wert der Studienpopulation bereits zu Beginn nicht stark erhöht. Außerdem wäre eine Kombination von dieser Dosierung mit einer Lebensstilintervention aufschlussreich. In weiteren Studien kann darauf geachtet werden, die Bias so gering wie möglich zu halten. Bias, wie die erhöhte Sonnenlichtexposition, können durch die Dokumentation der Zeit in der Sonne minimiert werden. Auch bei der Vitamin-D-Dosierung von wöchentlich 50.000 IE kann noch weiter geforscht werden, um mehr Literatur für dieses Thema zu Verfügung zu haben.

Trotz der bereits qualitativ hochwertigen Studien konnte in dieser Arbeit kein klares Ergebnis geliefert werden, ob eine Vitamin-D-Supplementation die Therapie einer nicht-alkoholischen Fettleber beeinflusst. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass durch eine signifikante Verbesserungen der Leberwerte und der Leberverfettung erreicht werden.

Literaturverzeichnis

- Amiri, H. L., Agah, S., Azar, J. T., Hosseini, S., Shidfar, F., & Mousavi, S. N. (1. Dezember 2017). Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clinical Nutrition*, 36(2), S. 1490-1497. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.020
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society*(57), S. 289-300.
- Bertogg-Seegers, K., & Kuntzen, T. (2013). Lebererkrankungen. In T. Lüscher, & J. Steffel (Hrsg.), *Magen-Darm-Trakt* (S. 130-131). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. Abgerufen am 30. Mai 2022
- Böhm, S. (17. November 2000). Insulinsensitizer beim Typ-2-Diabetes: Pioglitazon wirkt auch kardioprotektiv. *Deutsches Ärzteblatt*, 97(46), S. A3119. Von <https://www.aerzteblatt.de/archiv/25137/Insulinsensitizer-beim-Typ-2-Diabetes-Pioglitazon-wirkt-auch-kardioprotektiv-abgerufen>
- Civan, J. M. (Dezember 2019). *Leberfibrose*. Abgerufen am 3. Juli 2022 von MSD Manual Ausgabe für Patienten: <https://www.msmanuals.com/de/heim/leber-und-gallenst%C3%B6rungen/fibrose-und-zirrhose-der-leber/leberfibrose>
- DEBInet. (2022). *Hypervitaminose*. Abgerufen am 3. Juli 2022 von DEBInet: <https://www.ernaehrung.de/lexikon/ernaehrung/h/Hypervitaminose.php>
- Deutsche Apotheker Zeitung. (20. Oktober 2011). Erhöhte GGT-Werte – was steckt dahinter? *Deutsche Apotheker Zeitung*(42), S. 60. Abgerufen am 3. Juli 2022 von <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2011/daz-42-2011/erhoehte-ggt-werte-was-steckt-dahinter>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2000). *Alkohol*. Abgerufen am 20. Juni 2022 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/alkohol/?L=0>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2012). *Vitamin D (Calciferole)*. Abgerufen am 8. Juni 2022 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/?L=0>

- Deutsche Leberstiftung (HRSH.). (2021). *Das Leber-Buch: Wie halte ich meine Leber gesund? Neue Therapien und Stand der Forschung. Die Leber von A bis Z* (4., aktualisierte und erweiterte Ausg.). o. O.: humboldt.
- Deutsche Leberstiftung. (April 2016). *Leber und Leberwerte*. Abgerufen am 20. Juni 2022 von Deutsche Leberstiftung: https://www.deutsche-leberstiftung.de/downloads/faltblaetter/faltblatt-leber-und-leberwerte_april-2016
- Deutsche Leberstiftung. (3. März 2022). *Fettleberentzündung (Steatohepatitis) – häufigste Lebererkrankung in Deutschland*. Abgerufen am 7. Juni 2022 von Deutsche Leberstiftung: <https://www.deutsche-leberstiftung.de/presse/pressemappe/lebererkrankungen/fettleber/>
- Deutsche Leberstiftung. (4. April 2022). *Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) – Platz eins der Fettleber-Diagnosen*. Abgerufen am 7. Juni 2022 von Deutsche Leberstiftung: <https://www.deutsche-leberstiftung.de/presse/pressemappe/lebererkrankungen/fettleber/nicht-alkoholische-fettleber/>
- Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften. (2022). *Kombination von Suchbegriffen mit Booleschen Operatoren*. Abgerufen am 4. Juli 2022 von Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften: <https://www.drze.de/belit/hilfe/hilfuefer-anfragesprache/4-boolean-operators>
- Duden. (2022). *Hydroxylierung*. Abgerufen am 4. Juli 2022 von Duden: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Hydroxylierung>
- Erdmann, G., & Scherbaum, W. (2022). *Behandlung mit Tabletten -- Insulinsensitizer (Glitazone)*. Abgerufen am 4. Juli 2022 von Diabetes-Deutschland.de: https://www.diabetes-deutschland.de/archiv/archiv_2579.htm#:~:text=Insulinsensitizer%20sind%20sogenannte%20%22Empfindlichmacher%22%2C,Typ%2D2%2DDiabetes%20darstellt.
- Fischer-Posovsky, P., Wabitsch, M., Moss, A., & Denzer, C. (4. März 2012). Das metabolische Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 160, S. 277-292. doi:10.1007/s00112-012-2623-7
- Föller, M. (2021). Physiologie des Verdauungstraktes. In M. Föller, & G. I. Stangl, *Ernährung – Physiologische und Praktische Grundlagen* (S. 29-31). Berlin: Springer Spektrum.
- Hohmann, C. (8. April 2008). *Aussagekräftige Enzyme*. Abgerufen am 27. Juni 2022 von Pharmazeutische Zeitung: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-122008/aussagekraeftige->

<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/153908/umfrage/fettleibigkeit-unter-erwachsenen-in-oecd-laendern/>

- Rabenberg, M., & Mensink, G. B. (16. Dezember 2016). Vitamin-D-Status in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 1(2), S. 36-42. doi:10.17886/RKI-GBE-2016-036
- Rabienejad, N., Khoshbaten, M., & Narimani, M. (1. April 2021). The Impact of Vitamin D as an Adjuvant Therapy in the Recovery of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Double-blind Randomized Clinical Trial Study. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(4), S. 20697-20706. Abgerufen am 17. Mai 2022 von PubMed Central: <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/9559>
- Rau, M., Weiss, J., & Geier, A. (21. Januar 2017). Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). *DGIM Innere Medizin*, S. 1-7. doi:10.1007/978-3-642-54676-1_153-1
- Reichrath, J., Reichrath, S., Saternus, R., & Vogt, T. (2018). Die Haut als Hormonfabrik: eine kurze Übersicht über die Vitamin-D-Versorgung in Deutschland. *Aktuelle Dermatologie*, 44(01/02), S. 53-81. doi:10.1055/s-0043-121203
- Robert-Koch-Institut. (25. Januar 2019). *Wie wird der Vitamin-D-Status bestimmt und beurteilt?* Abgerufen am 3. Juli 2022 von Robert-Koch-Institut: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html#:~:text=Die%20Bestimmung%20des%20Vitamin%20DD,Wert%20durch%20%2C5\).](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html#:~:text=Die%20Bestimmung%20des%20Vitamin%20DD,Wert%20durch%20%2C5).)
- Roeb, E., Canbay, A., Bantel, H., Bojunga, J., Laffolie, J. d., Demir, M., . . . Tacke, F. (April 2022). *Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. Abgerufen am 20. Juni 2022 von Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/06/LL-NAFLD_deutsch_final_08.06.22.pdf
- Schattenberg, J. M. (13. Februar 2015). Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH): Pathophysiologie und Ernährungsaspekte. *Ernährungs Umschau*, S. M92-M100. Abgerufen am 20. Juni 2022 von https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2015/02_15/EU02_2015_M92_M100.pdf
- Schumacher, F., & Tacke, F. (Januar 2017). Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. *Hepatitis & more*, S. 26-31. Abgerufen am 20. Juni 2022 von Hepatitis & more : https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2017-1/Hep_m1_17_FoBi_SchumTacke.pdf

- Taghvaei, T., Akha, O., Mouodi, M., Fakheri, H. T., Kashi, Z., Maleki, I., & Mohammadpour, R. (2018, Januar). Effects of vitamin d supplementation on patients with non-alcoholic fatty liver disease (nafld). *Acta Medica Mediterranea*, 34(2), pp. 415-422. doi:0.19193/0393-6384_2018_2_66
- TU Dresden. (2022). *Konfidenzintervalle*. Abgerufen am 3. Juli 2022 von TU Dresden: <https://tu-dresden.de/gsw/phil/iso/mes/ressourcen/dateien/prof/lehre/sem/folder-2008-10-21-4097135900/Konfidenzintervalle.pdf?lang=de>
- Wilk, M. (2013). Magen-Darm-Trakt. In T. Lüscher, & J. S. (Hrsg.), *Magen-Darm-Trakt* (S. 15-21). Berlin Heidelberg: Springer Verlag. Abgerufen am Mai. 30 2022
- Wolfram, P. D., Bechthold, D. o., Boeing, P. D., Dinter, D. o., Ellinger, P. D., Hauner, P. D., (2014). *Evidenzbasierte DGE-Leitlinien zur Prävention chronischer Krankheiten - Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise*. Abgerufen am 30. Mai 2022 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung - Leitlinien: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/Allgemeine-methodische-Vorgehensweise-DGE-Leitlinien.pdf>
- Zanko, V. L., Domislovic, V., Trkulja, V., Krznaric-Zrnic, I., Turk-Wensveen, T., Krznaric, Z., Dinjar-Kujundzic, P. (5. August 2020). Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(11), S. 2097-2106. doi:10.1111/dom.14129

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Merle Wilms

Hamburg, den 5. Juli 2022