

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

**Thyreoidale Dysfunktion und Steatosis hepatis bei
übergewichtigen Kindern und Jugendlichen**

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

vorgelegt von
Daniela Holzner
Nürtingen
2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Tag der Promotion: 16.06.2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Die nichtalkoholische Fettleber.....	1
1.1.1 <i>Definition</i>	1
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	2
1.1.3 <i>Pathogenese und Risikofaktoren</i>	4
1.1.4 <i>Histologie</i>	6
1.1.5 <i>Diagnostik</i>	7
1.2 Die thyreoidale Dysfunktion.....	9
1.2.1 <i>Die Hypothyreose</i>	10
1.4 Hinführung zur Thematik	11
1.5 Zielsetzung	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Studienrahmen.....	14
2.2 Studienkollektiv	15
2.2.1 <i>Auswahl der Probanden</i>	15
2.2.2 <i>Zusammensetzung des Studienkollektivs</i>	15
2.3 Datenerhebung und Untersuchungsablauf	17
2.3.1 <i>Anamnese</i>	17
2.3.2 <i>Körperliche Untersuchung</i>	17
2.3.4 <i>Ultraschalluntersuchung</i>	18
2.3.6 <i>Blutentnahme</i>	19
2.4 Labormethoden.....	20
2.5 Diagnostische Kriterien	24
2.6 Statistische Auswertungen	25
2.7 Referenzwerte.....	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Deskriptive Datenanalyse.....	28
3.2 Steatosis hepatis und mögliche Einflussfaktoren.....	31
3.3 Steatosis hepatis und thyreoidale Dysfunktion	35

3.4 Metabolisches Syndrom und mögliche Einflussfaktoren	36
3.5 Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit von Pubertätsstadium, BMI und Geschlecht ..	38
3.6 Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom Grad der Steatose	40
4. Diskussion.....	44
4.1. Prävalenzen	44
4.2 Steatosis hepatis und thyreoidale Dysfunktion	45
4.3 Steatosis hepatis und pubertäre Stadien	46
4.4. Schilddrüsenparameter, pubertäre Stadien und Geschlecht.....	47
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Abbildungsverzeichnis	60
8. Tabellenverzeichnis	61
Danksagung	63
Lebenslauf.....	64
Urheberrecht	65

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	BMI-Standard-Deviation-Score
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
Erw.	Erwachsene
et al.	et alii (und andere)
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HDL	High-Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, Insulin-Resistenz-Index
IDF	International Diabetes Federation
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAFL	Non-alcoholic fatty liver (Nichtalkoholische Fettleber)
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease (Nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	Non-alcoholic Steatohepatitis (Nichtalkoholische Steatohepatitis)
OR	Odds Ratio
Pubstad.	Pubertätsstadium
Q1-Q4	Quartile 1-4
Ref.	Referenzwert
regelm.	regelmäßig

SD	Standard deviation (Standardabweichung)
Steatosis hep.	Steatosis hepatis
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
U	Unit
übergew.	übergewichtig
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein
WHR	Waist-to-Hip Ratio
♂, männl.	männlich
♀, weibl.	weiblich

1. Einleitung

1.1 Die nichtalkoholische Fettleber

1.1.1 Definition

Per Definition ist die „Nichtalkoholische Fettleber“ (NAFL) eine hepatische Lipidakkumulation, die mehr als 5-10% des Feuchtgewichtes ausmacht. In der Praxis wird die Diagnose mikroskopisch durch das Abschätzen der Fettinfiltration in den Hepatozyten gestellt [68]. Sind mehr als 5% der Hepatozyten von dieser Fettinfiltration betroffen, spricht man bei Ausschluss von übermäßigem Alkoholkonsum sowie anderen spezifischen Ursachen wie viralen, autoimmunen oder drogeninduzierten Schädigungen von einer Nichtalkoholischen Fettleber [36, 62].

Einige Forscher differenzieren zwischen einer primären Form unklarer Pathogenese und einer sekundären Form, beim Vorliegen bekannter Risikofaktoren [74].

Die Erstbeschreibung der „Non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) erfolgte 1980 durch Ludwig et al. [56]. 1983 wurde von den ersten Fällen von Kindern mit nichtalkoholischer Steatohepatitis (Non-alcoholic Steatohepatitis, NASH) berichtet [65].

Das klinisch-pathologische Erkrankungsspektrum der NAFLD umfasst die einfache Fettleber (Steatosis hepatis) sowie die Steatohepatitis. Die einfache Steatose ist charakterisiert durch die Akkumulation großer Triglyceridtropfen in den Hepatozyten [29]. Sie ist in der Regel nicht progressiv [96] und scheint eine relativ benigne Erkrankung zu sein [51, 63]. Die NASH zeigt neben der Steatose eine lobuläre Infiltration mit Entzündungszellen, eine Ballonierung und Nekrose der Hepatozyten, Mallory-Körperchen sowie eine perisinusoidale Fibrose oder Zirrhose [63]. Die NASH ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose [29]. Dementsprechend ist mit der NASH auch das Risiko der malignen Entartung zum hepatozellulären Karzinom erhöht. Die Zirrhose ist hierfür der wichtigste Einzelrisikofaktor [90].

1.1.2 Epidemiologie

Schätzungen, basierend auf bildgebenden Verfahren und Autopsien in verschiedenen Studien, gehen von einer Prävalenz der Steatose zwischen 20% und 30% innerhalb der adulten westlichen Bevölkerung aus [68]. Damit ist die NAFLD heute die häufigste (chronische) Lebererkrankung in der westlichen Welt [6, 67], was vor allem auf das steigende Vorkommen des Übergewichts und den damit einhergehenden Risikofaktoren zurückzuführen ist. Bei adipösen Patienten erhöht sich die Prävalenz der NAFLD auf bis zu 75% [52]. Allerdings spielt nicht nur die Fettleibigkeit selbst, sondern auch die Fettverteilung eine Rolle. So begünstigt eine zentrale und daher auch viszerale Fettverteilung sowohl bei Fettleibigen als auch bei Normalgewichtigen die Entstehung einer NAFLD [82].

Durch die enge Assoziation der NAFLD mit Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Diabetes Typ 2 [6], Hypertension und kardiovaskulären Erkrankungen [4], die alle auch mit dem metabolischen Syndrom in Zusammenhang stehen [58], wird die NAFLD als dessen hepatische Manifestation beschrieben [6]. Auch das metabolische Syndrom nimmt zu [21].

Das Durchschnittsalter derer, die an einer NAFL erkranken, liegt zwischen 44 und 50 Jahren [99]. Die Prävalenz [41] und die Wahrscheinlichkeit zur Progression oder Mortalität nehmen im Alter zu. Dies lässt sich allerdings nicht zwangsläufig auf das Alter, sondern eventuell auch auf die Dauer der Erkrankung zurückführen [96].

In einer amerikanischen populationsbasierten Studie von 2004 sowie zwei großen chinesischen Studien mit 26527 bzw. 7152 Probanden konnte ein erhöhtes Vorkommen bei Männern nachgewiesen werden [10, 16, 41], wobei die Assoziation mit dem Geschlecht auch kontrovers gesehen wird [6].

Neben Alter und Geschlecht findet sich ein Zusammenhang mit der Ethnizität [10, 96], wobei die hispanische Bevölkerung die höchste Prävalenz aufweist.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer NASH entwickelt eine Fibrose, bei 15% entsteht eine Zirrhose und bei 3% schreitet die Erkrankung möglicherweise bis zu einem Leberversagen fort [58]. Das Endstadium einer NASH ist für 30-75% aller Fälle einer kryptogenen Zirrhose verantwortlich [22]. Wieso nur ein Teil der Risikopatienten eine Steatose entwickelt und ein noch kleinerer Teil davon eine NASH, ist bisher

unklar [10].

Dunn et al. [28] konnten 2008 darüber hinaus zeigen, dass es sich bei der NAFLD um einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle handelt. Auch Ekstedt et al. [30] zeigten, dass die erhöhte Mortalität bei NASH-Patienten primär ein Ergebnis kardiovaskulärer Erkrankungen ist und nur zu einem kleineren Teil im Zusammenhang mit der Leber steht.

Nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern und Jugendlichen ist die NAFLD die häufigste (chronische) Lebererkrankung [3, 5, 13, 69, 84, 87], was hier ebenfalls auf die steigenden Zahlen der Adipositas [69, 79] und des metabolischen Syndroms zurückzuführen ist [3]. Daten aus dem letzten National Health Nutrition Examination Survey zeigen, dass 17% aller Kinder in den westlichen Ländern übergewichtig sind und 70% bis 80% von ihnen eine NAFLD haben. [36]. Die genaue Prävalenz der NAFLD ist auf Grund fehlender populationsbasierter Studien bzw. brauchbarer Screeningmethoden unklar [3, 5, 84]. Eine Autopsiestudie mit 742 Kindern zwischen 2 und 19 Jahren in San Diego geht von einer Prävalenz von 9,6% generell und 38% für Fettleibige aus [84]. Auch bei der pädiatrischen NAFLD konnte ein Zusammenhang zur Ethnizität und dem Geschlecht gezeigt werden. Zusätzlich spielt hier die pubertäre Entwicklung bzw. das Alter eine Rolle [2, 69, 84]. Eine Studie von Suzuki et al. [91] weist darauf hin, dass die pubertätsbedingten biophysiologischen Veränderungen in Kombination mit dem Geschlecht die Schwere der Steatose beeinflussen könnten. Der genaue Mechanismus ist nicht klar.

Obwohl bei den meisten Kindern eine nicht-progressive Form vorliegt, ist auch bei ihnen ein Fortschreiten mit entsprechendem Risiko einer Zirrhose und ihrer Komplikationen möglich [12]. Feldstein et al. konnten in einem Follow-up mit 66 Kindern mit NAFLD über 20 Jahre sowohl die mögliche Progression bis zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation, als auch eine signifikant verkürzte Überlebensrate der Patienten, verglichen mit der Gesamtpopulation gleichen Alters und Geschlechts, nachweisen [33].

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung und Progression der NAFLD [5]. Das genaue Zusammenspiel dieser Faktoren ist bisher aber nur unvollständig verstanden [24]. Als Hauptrisikofaktoren werden Adipositas und Insulinresistenz angegeben, deren Prävalenz steigt [83].

Die NAFLD entsteht, wenn Synthese und Aufnahme freier Fettsäuren in die Leber die Oxidation und Resekretion übersteigen. Mögliche Mechanismen sind ein Überfluss von Fettsäuren aus der Nahrung, die Lipolyse von Fettgeweben, die hepatische *de novo* Lipogenese sowie eine gestörte Elimination der Fettsäuren durch Oxidation oder Sekretion via Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL) [67]. In den Hepatozyten werden die Fettsäuren dann mit Glycerol zu Triglyceriden verestert [27] und gespeichert.

Nach einer Studie von Donnelly et al. [26] stammen die Fettsäuren mit 59% größtenteils aus der Lipolyse von Fettgewebe, 26% entstehen durch die hepatische *de novo* Lipogenese und 15% stammen direkt aus der Nahrung.

Auf die Entstehung des Ungleichgewichtes im Fettstoffwechsel scheint die Insulinresistenz einen maßgeblichen Einfluss zu haben. Sie zeigt sich üblicherweise bei Patienten mit einer NAFLD [82] und spielt in deren Pathogenese eine zentrale Rolle [5, 14].

Die Entstehung einer Insulinresistenz wird wiederum entscheidend durch die Adipositas bestimmt und ist essentiell für die Entstehung der adipositasassoziierten Komplikationen, die neben der NAFLD auch Diabetes Mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen umfassen [3]. Vor allem der stammbetonten und somit auch viszeralen Fettleibigkeit kommt hier eine große Bedeutung zu. Sie korreliert mit der Insulinresistenz, den Faktoren des metabolischen Syndroms und der NAFLD [2]. Da die viszerale Adipositas einen höheren Stellenwert für die Vorhersage einer Steatosis hepatis besitzt als die Körpermasse an sich [34], kommt der Bestimmung des viszeralen Fettgehaltes über die abdominelle Tiefe eine wichtige Bedeutung zu. Das erhöhte Risiko für eine Steatose bei viszeraler

Fettleibigkeit kann unter anderem über die Möglichkeit des direkten Transportes der freien Fettsäuren über die Portalvene zur Leber erklärt werden [34].

Das Fettgewebe bei adipösen Patienten ist charakterisiert durch den Zustand einer geringgradigen chronischen Entzündung mit Akkumulation von Makrophagen und der Freisetzung inflammatorischer Zytokine einschließlich Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-6 [3]. Diese Entzündung trägt durch die Aktivierung von Januskinase, welches die Insulinwirkung durch Phosphorylierung der Rezeptorsubstrate inhibiert, entscheidend zur Entstehung der Insulinresistenz bei [3]. Die Insulinresistenz wird zunächst durch eine Hyperinsulinämie kompensiert. Insulin begünstigt die Lipidakkumulation über eine verminderte Oxidation und Sekretion sowie eine erhöhte Fettsäuresynthese und Esterifikation [29].

Auch für das Metabolische Syndrom, eine Konstellation kardiovaskulärer Risikofaktoren bestehend aus viszeraler Fettleibigkeit, Dyslipidämie, Hyperglycämie und Hypertonie [1], stellt die Insulinresistenz in der Pathogenese einen essentiellen verursachenden Faktor dar [46]. Es ist eng mit der NAFLD assoziiert [4], die auf Grund dessen auch als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms [8, 17, 59, 71], oder als ein weiterer Faktor dieser Erkrankung angesehen wird. Man weiß inzwischen, dass die NAFLD unabhängig vom Metabolischen Syndrom und seinen Faktoren einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [3].

Die einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms sowie das Vollbild der Erkrankung können zunehmend auch bei Kindern festgestellt werden. Atherogene Dyslipidämie, charakterisiert durch hohe Triglyceridwerte und niedrige High-Density Lipoprotein (HDL)-Konzentrationen und auch erhöhte Level für Low-Density Lipoprotein (LDL) scheinen häufig [3]. Auch hier findet sich eine signifikante Assoziation zur NAFLD bei übergewichtigen oder adipösen Kindern [69, 85].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Prävalenz der NAFLD bei Jugendlichen höher liegt, als bei Kindern, was auf hormonelle Veränderungen, die Insulinresistenz und Fettakkumulation in den Hepatozyten begünstigen, sowie auf ungesündere Ernährung und eine eher sitzende Tätigkeit zurückgeführt wird [69].

Unter welchen Bedingungen es bei manchen Patienten bei einer einfachen Steatose bleibt, während andere eine Steatohepatitis entwickeln, ist nicht abschließend geklärt. Day et al. [23] beschrieben 1998 erstmals die Theorie der „two hits“ bei der Entstehung und Progression der NAFLD. Dem ersten „hit“, der Steatose, folgt demnach ein zweiter „hit“, der für die Weiterentwicklung zur Steatohepatitis verantwortlich ist. Dieser zweite „hit“ muss Inflammation, Nekrose und Fibrose begünstigen. Als mögliche Faktoren kommen oxidativer Stress und eine mitochondriale Dysfunktion in Betracht [24]. Die resultierende Bildung von Sauerstoffradikalen führt zur Lipidperoxidation und Nekrose sowie der Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen und Adipokinen.

Inzwischen weiß man aber, dass es sich bei der Pathogenese der NAFLD um ein multifaktorielles Geschehen, also eher ein „multiple hit-model“ handelt. So fördern beispielsweise auch freie Fettsäuren die Leberschädigung [27].

1.1.4 Histologie

Das histologische Hauptcharakteristikum der NAFLD ist die Akkumulation von Fett in Form von Triglyceriden in den Hepatozyten. Üblicherweise ist die Steatose makrovesikulär mit einem großen oder kleineren gut definierten Fetttropfen, die den Nukleus in die Peripherie drücken [100].

Die minimalen Kriterien zur Diagnose einer NASH umfassen neben der Steatose eine Schädigung der Hepatozyten üblicherweise in Form einer Ballonierung sowie die lobuläre Entzündung [68, 100] mit oder ohne portale Entzündung. Außerdem finden sich häufig eine Zone 3 perisinusoidal-perizelluläre Fibrose, Mallory-Körperchen (Mallory's hyalin), Megamitochondrien, azidophile Körperchen, Eisen in den Hepatozyten und sinusoidale Zellen [13].

Man unterscheidet zwei Typen der NASH:

- Typ 1: Steatose mit ballonierender Degeneration und lobulärer Entzündung und/oder perisinusoidaler Fibrose hauptsächlich lokalisiert in der Azinuszone 3 [70]
- Typ 2: Steatose, portale Entzündung und/oder Fibrose ohne ballonierende Degeneration und perisinusoidale Fibrose [83]

Das histologische Bild der NASH kann sich bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden [5, 68, 69], was für die Diagnostik eine wichtige Rolle spielen kann. Die pädiatrische NAFLD ist hauptsächlich charakterisiert durch das Vorhandensein einer überwiegend portalbasierten Schädigung [13]. Die portale Entzündung/Fibrose ist hier prominenter als bei Erwachsenen [11], bei denen die perisinusoidale Fibrose im Vordergrund steht [68].

Die nichtalkoholische Fettleber lässt sich weder histologisch, noch laborchemisch oder über bildgebende Verfahren sicher von der alkoholischen Fettleber unterscheiden [27]. Die Diagnose kann daher nur in Abwesenheit eines signifikanten Alkoholkonsums gestellt werden. Definitionsgemäß liegt dieser bei > 10 g/d bei Frauen und > 20 g/d bei Männern [67], wobei hierüber keine einheitliche Meinung besteht [97]. So könnte bei Patienten mit metabolischen Risikofaktoren, wie Fettleibigkeit und Diabetes bereits ein geringerer Alkoholkonsum die Entstehung einer Fettleber begünstigen [97].

1.1.5 Diagnostik

Klinik

Der Großteil der Patienten mit einer NAFLD ist asymptomatisch [2, 16, 22, 35, 97] oder zeigt unspezifische Lebersymptome wie Erschöpfung und Oberbauchbeschwerden [50]. Daher handelt es sich bei der NAFLD häufig um einen Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen.

Biopsie

Auf Grund der unterschiedlichen Prognose und der möglichen Progression zur Zirrhose und leberassoziierten Todesfällen, im Besonderen bei Patienten mit einer NASH [63], ist eine Erkennung und Differenzierung der unterschiedlichen Formen der NAFLD wichtig. Weder klinische, noch radiologische oder laborchemische Parameter ermöglichen aber die Diagnose oder den Ausschluss einer NASH. Die Differentialdiagnose ist nur über eine Leberbiopsie möglich [67, 78], die den Goldstandard bei der Diagnosesicherung darstellt [2, 11, 69].

Nachteile der Biopsie sind neben der Tatsache, dass nur eine relativ geringe, eventuell nicht repräsentative Gewebemenge entnommen wird („sampling error“), ihre Invasivität und die damit verbundenen Risikofaktoren. Als Screeningtool ist die Biopsie daher nicht geeignet [18].

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) haben ebenfalls einen Stellenwert in der Diagnostik [69]. Sie sind exzellent in der Erkennung einer Steatose, können aber nicht zuverlässig eine NASH oder Fibrose feststellen [22]. Auf Grund mangelnder Verfügbarkeit und hoher Kosten sowie der Strahlenbelastung beim CT, sind CT und MRT zum Screening, insbesondere bei Kindern, ungeeignet. Eine Alternative stellt die Sonographie dar. Neben der routinemäßigen Verfügbarkeit und der Sicherheit liefert sie einen schnellen Überblick über die gesamte Lebermorphologie [80] und zeigt auch bei Kindern eine gute Korrelation mit den histologischen Ergebnissen [87]. In einer Metaanalyse von 2001 wird die Sensitivität der Sonographie mit 85%, die Spezifität mit 94% angegeben [40]. Entsprechende Werte für Kinder sind nicht bekannt [69]. Limitationen der Sonographie sind, dass eine Diagnose erst ab einem Fettgehalt von >30% möglich wird, die Sensitivität mit steigendem BMI (Body Mass Index) sinkt und ein negativer Befund eine NAFLD nicht unbedingt ausschließt [69]. Saadeh et al. [78] konnten zeigen, dass sich die Schwere der hepatischen Steatose nur dann akkurat radiologisch bestimmen lässt, wenn eine moderate oder schwere Fettinfiltration vorhanden ist. Eine Differentialdiagnose zwischen Steatosis hepatis

und Steatohepatitis ist wie gesagt nicht möglich [78, 87].

Laborparameter

Laborwerte wie die Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase (ALT, AST) spielen in der Diagnostik eine eher untergeordnete Rolle. Sie haben nur einen schwachen prognostischen Wert, was das Vorhandensein und die Schwere einer NAFLD angeht [87]. Sorrentino et al. [89] konnten in einer Studie mit 80 adipösen Patienten mit metabolischem Syndrom und normalen Leberenzymen bei 97,5% eine symptomlose NAFLD nachweisen. Ein erhöhter Alanin-Aminotransferase-Wert gilt zwar als Prädiktor, allerdings variiert dieser in Patienten mit NAFLD zwischen normal und 10-fach erhöht [69]. Der Wert sollte daher nicht als Screeningtool gesehen werden [101]. Auch handelt es sich bei der ALT nicht um einen spezifischen Marker für Lebererkrankungen, sondern für den Zelltod im Allgemeinen [44]. Ersatzmarker, wie die Transaminasen oder Fibrosemarker eignen sich daher nicht für die definitive Abklärung [68].

1.2 Die thyreoidale Dysfunktion

Schilddrüsenhormone werden auf Grund ihres lipophilen Charakters im Blut an Transportproteine gekoppelt und gelangen transmembranär oder carriervermittelt in ihre Zielzellen. Hier wirken sie über ihren nukleären Rezeptor, einen ligandaktivierten Transkriptionsfaktor [42]. Sie beeinflussen fast alle großen Stoffwechselwege [71, 76], passen den Stoffwechsel durch die Regulation des Grundumsatzes über den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel an Umweltbedingungen an und beeinflussen Wachstumsprozesse und die Thermogenese.

Da nach wie vor unklar ist, wieso nur ein Teil der Risikopatienten eine NAFLD entwickelt und das Vorhandensein einer Fettleber nicht notwendigerweise mit dem Grad der Adipositas korreliert [48], kommt der Identifizierung weiterer Einflussfaktoren eine wichtige Bedeutung zu.

Die Schilddrüsenfunktion könnte einer der vielen Faktoren sein, die bei der Entstehung der hepatischen Schädigung zusammenspielen [77].

Da Adipositas, hoher Blutdruck, Diabetes und Hypertriglyceridämie traditionelle Risikofaktoren für die NAFLD sind und Schilddrüsenhormone eine wichtige Rolle in der Regulation des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels spielen, könnte die thyreoidale Dysfunktion an der Entstehung der NAFLD beteiligt sein [102].

1.2.1 Die Hypothyreose

Als Hypothyreose wird der Zustand der unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen bezeichnet. Es wird differenziert zwischen einer subklinischen Hypothyreose, bei der ein erhöhter Wert für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) vorliegt, die Schilddrüsenhormone aber noch im Referenzbereich liegen [43] und einer manifesten Hypothyreose, bei der eine Kompensation der Unterfunktion durch Erhöhung des TSH nicht mehr gelingt.

Ein Bericht des National Health and Nutrition Examination Survey deutet auf eine Prävalenz von 7,9% für 12-79 jährige und 12,1% für 80 jährige oder ältere hin [39].

Bei der Hypothyreose kommt es zu einer verminderten Stoffwechselaktivität vor allem des Fettstoffwechsels mit resultierender Hypertriglyzeridämie, vermindertem Sauerstoffverbrauch, vermindertem Grundumsatz sowie Gewichtszunahme. Diese Assoziation zwischen manifester Hypothyreose und metabolischen sowie anthropometrischen Störungen ist altbekannt [15]. So finden sich Assoziationen zwischen einer veränderten Schilddrüsenfunktion, bzw. veränderten Schilddrüsenwerten und dem metabolischen Syndrom [15, 99] sowie seinen Parametern und der Insulinresistenz [44], außerdem zwischen niedrigen Werten von freiem Tetrajodthyronin (fT4) und Hypertriglyceridämie und Fettleibigkeit [99].

Ein Zusammenhang erscheint daher auf Grund gemeinsamer klinischer und laborchemischer Merkmale, vor allem zwischen der hypothyreoten Stoffwechsellage und der NAFLD, plausibel [35, 71, 88]. Die hypothyreote Stoffwechsellage ist assoziiert mit Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Dyslipidämie; Faktoren, die auch bei der Entstehung der NAFLD eine entscheidende Rolle spielen [71].

Maratou et al. [57] konnten zeigen, dass auch Patienten mit subklinischer

Hypothyreose eine Insulinresistenz aufweisen, vergleichbar zu der bei klinisch hypothyreoten Patienten.

Die Assoziation zwischen der Hypothyreose und der NASH kann über die zugrunde liegende Hyperlipidämie, verminderte Fettsäureoxidation, Insulinresistenz und Lipidperoxidation erklärt werden. Alle diese Faktoren erhöhen die Anfälligkeit für chronische Entzündungen, DNA-Schäden und die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms [39].

1.4 Hinführung zur Thematik

Liangpunsakul et al. [54] beschrieben 2003 erstmals den möglichen Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD. Die Studie verglich 174 Patienten mit einer NASH mit zwei Kontrollgruppen - einer gesunden und einer mit anderen Lebererkrankungen - und konnte eine erhöhte Prävalenz der Hypothyreose in der NASH-Gruppe feststellen. Seither wurden einige Studien veröffentlicht, die sich mit dieser Frage beschäftigen.

Ittermann et al. [44] konnten in einer populationsbasierten Studie mit 3661 Probanden eine inverse Assoziation zwischen der Fettleber und dem fT4 feststellen, eine Assoziation zu freiem Trijodthyronin (fT3) und zum TSH fand sich nicht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine deutsche Querschnittstudie an einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe mit 1703 Probanden [37]. In den Studien von Xu et al. und Chung et al. [17, 99] konnten neben der inversen Assoziation mit dem fT4 auch eine positive Assoziation der NAFLD mit dem TSH gezeigt werden. Targher et al. [93] konnten eine entsprechende Assoziation mit den Leberenzymen ALT und GGT (Gamma-Glutamyltransferase) nachweisen. Neben der erhöhten Prävalenz der Hypothyreose bei Patienten mit NAFLD [17, 73, 75] konnte außerdem gezeigt werden, dass der TSH-Wert ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer NAFLD ist [17]. Zhang et al. [102] fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem TSH, Adipositas und der NAFLD bei Frauen. Allerdings handelt es sich hier beim TSH nicht um einen unabhängigen Risikofaktor für eine NAFLD. Auch Moustafa et al. [66] fanden in ihrer Studie höhere TSH-Level bei Patienten mit NASH verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Carulli et al. [15] konnten in einer kleineren

Querschnittstudie zeigen, dass sich eine Assoziation sogar bei hochnormalen TSH-Werten bei euthyroiden Probanden findet. Die Patienten mit einer NASH zeigten hier höhere TSH-Werte als die Vergleichsgruppe mit einer einfachen Steatose. Auch Tao et al. konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Fettleber und den Schilddrüsenwerten TSH und T4 sogar in deren Referenzbereich besteht. [92] Des Weiteren zeigten Silveira et al. [88] in ihrer Studie zur thyreoidalen Dysfunktion bei verschiedenen Lebererkrankungen eine hohe Prävalenz in der NAFLD-Gruppe. Pagadala et al. [73] zeigten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie außerdem, dass Patienten mit einer Hypothyreose eher eine NASH entwickeln.

Gardner [35] zeigte darüber hinaus in einem Fall-Report, dass sich bei Behandlung einer zufällig festgestellten Hypothyreose bei einem Patienten mit NAFLD Lebermarker und Lipidprofil normalisieren und neben einem Gewichtsverlust auch das Leberfett kleiner wird, was als Indiz für die Auflösung der NAFL gesehen wird.

Eshragian et al. [32] konnten dagegen keine signifikante Korrelation zwischen der NAFLD und Formen der thyreoidalen Dysfunktion zeigen, ein Zusammenhang fand sich nur mit der zentralen Fettleibigkeit. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Mazo et al. [64] in einer retrospektiven Studie. Auch hier gab es keine direkte Assoziation zwischen der Hypothyreose und der NAFL oder der NASH, allerdings fand sich eine Assoziation der Hypothyreose mit der Glukose-Homöostase, dem ALT-Wert und den Triglyceriden, die eng mit der NAFLD in Zusammenhang stehen.

Zum Zusammenhang der thyreoidalen Dysfunktion mit der pädiatrischen NAFLD existieren bisher lediglich drei Studien. Pacifico et al. [71] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Fettleber und der Schilddrüsenfunktion in einer Querschnittstudie mit 402 übergewichtigen, bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren, bei denen keine nachweisbare Schilddrüsenproblematik vorlag. Sie fanden eine Assoziation zwischen der Steatose und erhöhten TSH-Werten sowie erhöhten ALT- und total-Cholesteroll-Werten, der Hypertriglyceridämie, der Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom. Der erhöhte TSH-Wert war also assoziiert mit entsprechenden metabolischen Risikofaktoren der Fettleber und

das unabhängig vom Grad des Übergewichtes. Für die fT3- und fT4-Werte fand sich dagegen keine Assoziation mit der Steatose. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Torun et al. [94] in einer Querschnittstudie mit 109 fettleibigen und 44 gesunden, alters- und geschlechtsentsprechenden normalgewichtigen Probanden im Alter zwischen 9 und 15 Jahren. Hier konnte ein steigender TSH-Wert mit einem steigenden Steatosegrad assoziiert werden. Des Weiteren fand sich eine Assoziation zu ALT, BMI und BMI-SDS (BMI-Standard-Deviation-Score). Ein Zusammenhang mit den fT3- und fT4-Werten bestand hier ebenfalls nicht. Bilgin et al. [9] konnten in einer Studie mit 60 adipösen Jugendlichen, eingeteilt in eine Gruppe mit und eine ohne Steatose sowie 40 gesunden Kontrollprobanden zwischen 10 und 15 Jahren eine erhöhte fT3/fT4-Ratio in der Steatose-Gruppe zeigen. Außerdem korrelierte die fT3/fT4-Ratio in der Steatose-Gruppe positiv mit dem Seruminsulinlevel. Die hohe Konversionsrate von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) bei Steatosepatienten wird in der Studie auf eine erhöhte Deiodinaseaktivität im Rahmen eines Kompensationsmechanismus zurückgeführt.

1.5 Zielsetzung

Für die pädiatrische Population existieren bisher nur wenige uneinheitliche Daten zum Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 334 fettleibigen Kindern und Jugendlichen zu überprüfen, ob eine Assoziation zwischen dem Schilddrüsenhormonstatus und dem Risiko für das Auftreten einer NAFLD bei adipösen Kindern und Jugendlichen unabhängig von möglichen anderen Einflussfaktoren besteht und ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Fettleber und den T3-, T4- und TSH-Werten zeigt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine Assoziation der NAFLD mit den Tanner-Stadien besteht.

2. Material und Methoden

2.1 Studienrahmen

Zwischen Februar 2000 und Mai 2001 wurde in der Fachklinik für Kinder und Jugendliche Hochried in Murnau, unter Beteiligung der Kliniken Kinder- und Jugendmedizin sowie Innere Medizin I der Universität Ulm und des Ärzteteams der Klinik Hochried in Murnau unter der Leitung von Chefarzt Dr. Mayer, eine klinisch prospektive Querschnittstudie durchgeführt.

Zentraler Punkt der Studie war die sonographische Untersuchung der übergewichtigen oder adipösen Kinder und Jugendlichen.

Im Rahmen der vorliegenden Querschnittsstudie sollten die damals erhobenen Daten retrospektiv genutzt werden um eine mögliche Assoziation zwischen der NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion zu untersuchen.

Dem Studienkonzept wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Ulm ein positives Votum erteilt.

Da die Daten nicht selbst erfasst werden konnten, sind einige Informationen zu Studienrahmen und Studienkollektiv sowie Datenerhebung, Untersuchungsablauf und Labormethoden den Dissertationen von Keßler A: Gallenblasensteinprävalenz bei Kindern und Jugendlichen – Wertigkeit unterschiedlicher Risikofaktoren. Med Dissertation, Universität Ulm (2006) [49] und Schlieske C: Sonographische und anthropometrische Fettparameter als Prädiktoren eines Metabolischen Syndroms und einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen. Med Dissertation, Universität Ulm (2013) [81] sowie dem Paper von Denzer C et al. [25]: Gender-Specific Prevalence of Fatty Liver in Obese Children and Adolescents: Roles of Body Fat Distribution, Sex Steroids, and Insulin Resistance. J Clin Endocrinol Metab. (2009) entnommen.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Auswahl der Probanden

In der Fachklinik Hochried in Murnau werden jeweils in einem sechswöchigen Zyklus übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche in ein Programm zur Gewichtsreduktion aufgenommen. Den Familien der Kinder und Jugendlichen wurden im Zeitraum der Studie, bereits vor der Aufnahme in die Klinik, zusammen mit den Anmeldeformularen erste, die Studie betreffende Informationen zugesandt. Am entsprechenden Aufnahmetag hatten dann sowohl die betroffenen Kinder und Jugendlichen, als auch deren Eltern oder Erziehungsberechtigte die Möglichkeit, sich in einem Aufklärungsgespräch mit den Mitarbeitern der Studie noch einmal ausführlich über diese zu informieren.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Alter zwischen 8 und 20 Jahren
- stationäre Aufnahme in der Klinik Hochried in Murnau zur Gewichtsreduktion
- schriftliche Einverständniserklärung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten nach Aufklärung
- eine der Untersuchung vorausgehende Nüchtern-Periode von mindestens 5 Stunden

Durch die stationäre Aufnahme konnte neben einem einheitlichen Untersuchungsablauf auch das Einhalten der notwendigen Nüchtern-Perioden vor Ultraschall und Blutabnahme gewährleistet werden.

Kinder mit Erkrankungen, die eine fünfstündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz nicht ermöglichten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.2 Zusammensetzung des Studienkollektivs

Es wurden zunächst 617 Kinder und Jugendliche in die vorliegende Studie aufgenommen. Probanden, bei denen Werte fehlten ($n = 144$), die regelmäßig Alkohol konsumierten ($n = 17$) oder Medikamente einnahmen ($n = 141$), wurden ausgeschlossen. Auch Kinder unter zehn Jahren fanden keine Berücksichtigung ($n = 30$), da für diese Probanden keine Definition des metabolischen Syndroms

vorliegt. Ein weiterer Proband wurde ausgeschlossen, da er fälschlicherweise dem Pubertätsstadium 6 zugeordnet wurde. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden die Daten von $n = 334$ Kindern und Jugendlichen ausgewertet (Abbildung 1). Davon waren 171 Mädchen und 163 Jungen.

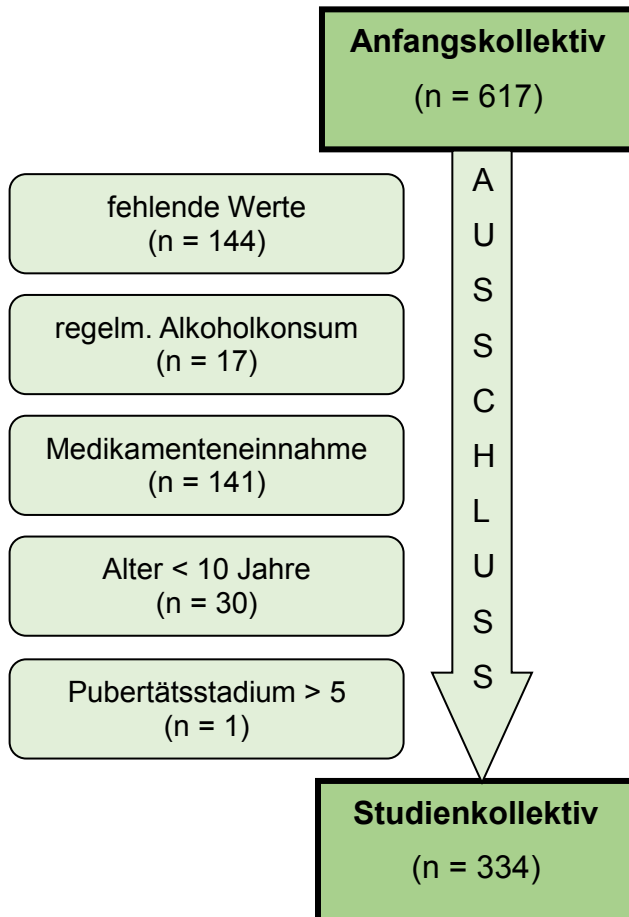


Abbildung 1: Definition des Studienkollektivs der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in der Fachklinik Hochried in Murnau von 2000 bis 2001

(regelm. = regelmäßig)

2.3 Datenerhebung und Untersuchungsablauf

2.3.1 Anamnese

Während der ersten Woche des stationären Aufenthaltes wurden die an der Studie beteiligten Kinder und Jugendlichen mit Hilfe eines Anamnesebogens zu folgenden Einflussgrößen befragt:

- Geschlecht
- Alter
- Nationalität
- Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Magen-Darm-Erkrankungen, sonstige Erkrankungen
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme
- Diäten- insbesondere kurz vor dem Kuraufenthalt
- Rauchen
- Alkohol

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen einer Aufnahmeuntersuchung durch den jeweiligen Stationsarzt wurden die folgenden Daten erhoben:

- Gewicht in kg, auf eine Nachkommastelle gerundet (nüchtern, mit Unterwäsche bekleidet)
- Größe in cm, auf eine Nachkommastelle gerundet (im Stehen ohne Schuhe)
- Die Pubesstadien (P1 - P5) der Kinder und Jugendlichen wurde nach Tanner bestimmt [60, 61] und die Probanden danach in eine präpubertäre (Tanner 1), eine intrapubertäre (Tanner 2-3) und eine postpubertäre (Tanner 4-5) Gruppe eingeteilt.
- Blutdruck in mmHg nach Riva Rocci (im Sitzen)
- Puls in Schlägen/min

- Körperumfänge, jeweils in cm und in der Horizontalen gemessen an:
 - Taille, in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Spina iliaca anterior superior
 - Hüfte, an der breitesten Stelle
 - Linker Oberschenkel, unterhalb der Glutealfalte

Aus diesen Werten wurden außerdem die WHR (Waist-to-Hip Ratio), der BMI sowie der BMI-SDS wie folgt bestimmt:

- $$WHR = \frac{\text{waist(Taillenumfang,cm)}}{\text{hip(Hüftumfang,cm)}}$$
- $$BMI = \frac{\text{Körpergewicht(kg)}}{(\text{Körpergröße(m)})^2}$$
- BMI-SDS = Der BMI-Standard-Deviation-Score wurde basierend auf der LMS Methode nach Cole ermittelt [19]. Er gibt an, um ein wie viel faches ein individueller Wert über oder unter der alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Medianen liegt und erlaubt dessen Einordnung in die Verteilung der Referenzgruppe. Ein BMI-SDS = 0 entspricht hierbei dem Mittelwert, ein BMI-SDS > 2 einem BMI, der alters- und geschlechtsentsprechend über zwei Standardabweichungen erhöht ist.

2.3.4 Ultraschalluntersuchung

Bei allen an der Studie teilnehmenden Kindern und Jugendlichen wurde eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Diese erfolgte bei allen Studienteilnehmern durch den gleichen, in der Sonographie erfahrenen Arzt (DEGUM-Ausbilder) und wurde nach einer fünfstündigen Nüchtern-Periode (kein Essen, keine Getränke, keine Kaugummis, keine Zigaretten) durchgeführt, um möglichst optimale Bedingungen für die sonographische Beurteilung des Oberbauches zu haben. Der Zeitpunkt der Untersuchung war im Durchschnitt 6,3 Tage nach der Aufnahme, spätestens jedoch am 10. Tag danach.

Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um ein Versa Plus der Firma Siemens, Erlangen. Zum Einsatz kamen ein 3,5 MHz Multikonvexschallkopf und ein 9 MHz

Linearschallkopf sowie das Wasserfuhr Ultraschall-Kontaktgel der Firma Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland.

Untersuchung der Leber

Zur sonographischen Untersuchung der Leber wurde der 3,5 MHz Multikonvexschallkopf verwendet. Die Studienteilnehmer befanden sich in Rückenlage. Um den Abstand zwischen Rippenbogen und Beckenkamm zu vergrößern und optimalen Überblick zu erhalten, wurde der rechte Arm über den Kopf gelegt. Die retroflektierte Leber wurde bei tiefer Inspiration und entspannter Bauchdecke jeweils in Längs-, Quer- und Schrägschnitten untersucht. Dadurch war es dem Untersucher möglich, sich ein dreidimensionales Bild zu verschaffen.

Die Diagnose einer Steatose wurde auf Grund der nach Saverymuttu et al. [80] definierten Merkmale gestellt. Entsprechend dieser diagnostischen Kriterien lässt sich die Leberverfettung im Vergleich zur Niere und anhand der dorsalen Schallabschwächung sowie dem Verlust der Echos aus den Wänden der Portalgefäße beurteilen und in drei Grade einteilen.

- Grad 1: „mild“: geringer Anstieg der Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zum Nierenparenchym, relativer Erhalt der Echos aus den Portalgefäßen.
- Grad 2: „moderat“: deutlichere Hyperechogenität des Leberparenchyms verglichen mit dem Nierenparenchym sowie eine größere dorsale Schallabschwächung, Echoverlust der Portalvenen mit strukturlosem Aussehen der Leber.
- Grad 3: „schwer“: große Diskrepanz zwischen hepatischen und renalen Echos, größere dorsale Schallabschwächung, Verlust der Echos aus den meisten Portalvenen inklusive der Hauptäste.

2.3.6 Blutentnahme

Innerhalb der ersten drei Tage des stationären Aufenthaltes der Kinder und Jugendlichen fanden morgens zwischen 7.00 und 8.00 Uhr nach einer zwölfstündigen

Nahrungskarenz routinemäßige Blutabnahmen durch die entsprechenden Stationsärzte statt. Es wurde bei jedem Studienteilnehmer 20 ml Vollblut primär aus einer Cubitalvene, alternativ aus einer Handrückenvene entnommen. 10 ml waren für die im Rahmen der Studie zusätzlich vorgenommenen Laboruntersuchungen vorgesehen.

Das gewonnene Blut wurde für die HBA1c-Bestimmung sowie die routinemäßige Bestimmung des Blutbildes in der Klinik Hochried in EDTA-Monovetten und für die weiteren labortechnischen Untersuchungen in Serum-Monovetten portioniert.

Des Weiteren erfolgte bei jedem Probanden eine kapilläre Blutentnahme. Hierbei wurden 50 µl Blut entnommen, welche in einem Reagenzglas mit 500 µl Trichloressigsäure vermischt 10 Minuten zentrifugiert wurden. Anschließend wurde daraus der Nüchtern-Blutzuckerwert bestimmt.

2.4 Labormethoden

Im Anschluss an die Blutentnahme wurden die Serum-Monovetten in einer Tischzentrifuge vom Typ Universal 2S der Firma Hettich, Jena für 10 Minuten bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und der Überstand weiterverarbeitet. LDL, HDL, Gesamtcholesterin und Triglyceride wurden direkt im Labor der Klinik Hochried bestimmt. Das Restserum wurde bei -20°C eingefroren und auf Trockeneis an die Universität Ulm gebracht. Zur Weiterverarbeitung wurde das Serum im Kühlschrank aufgetaut, portioniert und an die Labore verteilt.

Labor Klinische Chemie der Universität Ulm

Im Labor Klinische Chemie der Universität Ulm wurden die Leberparameter AST, ALT und GGT mit dem Dimension RxL System (Dade Behring, Eschborn) bestimmt.

AST: Dimension Clinical Chemistry System

Methode: AST-Methode (von der IFCC empfohlen)

Reagenzien: MDH, LDH, NADH, P5P, Puffer, Asparaginsäure, α -Ketoglutarat

Firma: DuPont, Delaware, USA

ALT: Dimension Clinical Chemistry System
Methode: ALT-Methode (von der IFCC und Bergmeyer empfohlen)
Reagenzien: LDH, NADH, P5P, α -Ketoglutarat, Alanin, TRis-Puffer
Firma: DuPont, Delaware, USA

GGT: Dimension Clinical Chemistry System
Methode: GGT-Methode (von der IFCC empfohlen)
Reagenzien: GCNA, Glycylglycerin
Firma: DuPont, Delaware, USA

Bei allen Probanden, die erhöhte Werte für ALT, AST oder GGT aufwiesen, wurde das Vorliegen einer Hepatitis B, einer Hepatitis C oder einer Hämochromatose abgeklärt. Diese Untersuchungen waren bei allen Betroffenen ohne pathologischen Befund.

Labor der Klinik Hochried

Die Lipide LDL, HDL, Cholesterin und Triglyceride sowie die Glucose wurden im Labor der Klinik Hochried mit dem Laborsystem LP 700 (Dr. Lange, GmbH, Berlin), bestehend aus LP 700 Photometer, LTV 014 Universal-Thermostat, LTV 015 Wechsler-(Rack-)Thermostat und LQV 016 Absaugeinrichtung, bestimmt. Die photometrischen Messungen wurden bei 546 nm durchgeführt.

LDL: LDL-Fällungsreagenz BCZ 026
Methode: Fällung von LDL mit Polyanionen und Berechnung von LDL-Cholesterin aus Gesamt-Cholesterin und Cholesterin im Präzipitationsüberstand
Reagenzien: LDL-Fällungsreagenz
Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

HDL: HDL-Fällungsreagenz BCZ 526

Methode: Präzipitation mit Dextransulfat/Magnesiumchlorid,
Cholesterinbestimmung nach der CHOD-PAP-Methode

Reagenzien: HDL-Fällungsreagenz

Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

Cholesterin: Dr. Lange Test LCN 026/LCN 526

Methode: Enzymatischer Farbtest, CHOD-PAP-Methode

Reagenzien: Lyophilisat, Puffer-Lösung, HDL-Fällungsreagenz

Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

Triglyceride: Dr. Lange Test LCN 027

Methode: Enzymatischer Farbtest, GPO-PAP-Methode ohne Berücksichtigung des
freien Glycerins

Reagenzien: Lyophilisat, Puffer-Lösung

Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

Glucose: Dr. Lange Test LCN 300/400

Methode: Enzymatischer Farbtest, GOD-PAP-Methode

Reagenzien: LCN 300, LCN 400, Glucose-Harnstoff-Standard, Trichloressigsäure

Firma: Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, Deutschland

Labor Kinderklinik Ulm

Der Insulinwert wurde im Labor der Kinderklinik Ulm bestimmt. Für die Zentrifugation wurden die Eppendorf Zentrifuge Hermle Z 360 K, die Zentrifuge Heraeus-Christ Typ 4123, Fabrik-Nr. 92930 und die Zentrifuge Hermuth-Vetter Typ RC-5 Serien-Nr. 7500688 eingesetzt. Anschließend erfolgte die Auswertung mit Hilfe des Multi-Crystal Counter LB 2104 der Berthold München GmbH. Die Zentrifugationsdauer, die Umdrehungszahl, die Temperatur sowie der Wellenlängenbereich und besondere Einstellungen erfolgten entsprechend der Vorgaben in den Anleitungen.

Insulin: Pharmacia Insulin RIA 100

Methode: Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay

Reagenzien: Insulin-Standards, Meerschweinchen-Antikörper, 125-J-Insulin, Dekantiersuspension (Sephacel®-Anti-Meerschweinchen-IgG vom Schaf)

Firma: Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA

HOMA-IR: Zur Bestimmung einer möglichen Insulinresistenz wurde aus den Insulin- und Glukosewerten der HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment, Insulin Resistance Index) nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{HOMA} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \frac{\text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

Labor München

Die Schilddrüsenparameter TSH, T3 und T4 wurden im Labor Bieger in München bestimmt.

TSH/T3: Elecsys 2010

Methode: ElektroChemiLumineszenzImmunoAssay „ECLIA“

Reagenzien: TSH, Elecsys Reagenz-Packung, Streptavidin beschichtete Mikropartikel, Anti-TSH-AK-Biotin, Anti-SH-AKRu(bpy)₂/3, Phosphatpuffer

Firma: Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland

T4: Hitachi 917

Methode: CEDIA T4-Test (homogener Enzym-Immunotest)

Reagenzien: Anti-Thyroxin-Antikörper (EA Reagenz), Thyroxinkonjugat (ED Reagenz), Niedrigkalibrator (Rinderserumalbumin), Hochkalibrator (Rinderserumalbumin), Phosphat-Puffer

Firma: Boehringer Mannheim

2.5 Diagnostische Kriterien

Metabolisches Syndrom

Die Diagnose eines Metabolischen Syndroms wurde bei den Probanden auf Grundlage der Angaben der International Diabetes Federation (IDF) von 2007 [103] gestellt.

Die Kriterien für die Diagnose eines metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen sind hier in Abhängigkeit vom Alter wie folgt angegeben:

Alter: 6 - 10 Jahre:

Übergewicht: Taillenumfang > 90. Perzentile

Ein metabolisches Syndrom kann nicht diagnostiziert werden, aber weitere Parameter sollten bestimmt werden, wenn in der Familie das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie oder Adipositas vorkamen.

Alter: 10 - 16 Jahre:

Übergewicht: Taillenumfang > 90. Perzentile (oder Definition für Erwachsene falls niedriger)

Triglyceride: > 1,7 mmol/l

HDL-Cholesterol: < 1,03 mmol/l

Blutdruck: > 130 mmHg systolisch oder > 85mmHg diastolisch

Glucose: > 5,6 mmol/l oder bekannter Diabetes mellitus Typ 2

Alter: älter als 16 Jahre:

Entsprechend der Kriterien für Erwachsene müssen für die Diagnose das Kriterium zentrales Übergewicht und zwei weitere der vier restlichen Faktoren zusammen vorliegen.

Übergewicht: für Europa Taillenumfang ♂ > 94 cm, ♀ > 80 cm

Triglyceride: > 150 mg/dL (1,7 mmol/l) (oder Behandlung der abnormen Lipide)

HDL-Cholesterol: ♂ < 40 mg/dL (1,03mmol/l), ♀ < 50mg/dL (1,29mmol/l) oder

	entsprechende Behandlung
<i>Blutdruck:</i>	> 130 mmHg systolisch oder > 85 mmHg diastolisch oder Behandlung früher diagnostizierter Hypertonie
<i>Glucose:</i>	> 100 mg/dL (5,6mmol/l) oder früher diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2

Der Faktor „*Übergewicht*“ wurde auf Grundlage der Perzentilenkurven für den Taillenumfang nach Kromeyer-Hauschild et al. [53] definiert, die in den Jahren 2005 und 2006 aus den Daten von 2544 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 18 Jahren Perzentilenkurven für Jungen und Mädchen erstellten.

Übergewicht und Adipositas

Die Einteilung der Kinder und Jugendlichen anhand ihres BMIs in eine übergewichtige und eine adipöse Gruppe wurde auf Grundlage der Definition von Cole et al. [20] vorgenommen. Die für die erwachsene Bevölkerung weit verbreiteten Cut-off-Werte von 25 und 30 kg/m² für Übergewicht beziehungsweise Adipositas wurden hier auf ein Altersspektrum zwischen 2 und 18 Jahren angepasst, um alters- und geschlechtsspezifische Werte zur Verfügung zu stellen.

2.6 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistik- Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Für stetige Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) berechnet. Die Darstellung kategorialer Merkmale erfolgte mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

Um Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne NAFLD aufzuzeigen, wurde für stetige Variablen der Wilcoxon-Rangsummen-Test und für kategoriale Variablen der χ^2 -Test (Chi-Square Test) angewendet, bzw. bei zu kleinen Fallzahlen der exakte Test von Fischer.

Mit Hilfe der bivariaten logistischen Regression wurden TSH-, T4- und T3-Spiegel (stetig und klassiert) sowie andere Einflussgrößen auf einen Zusammenhang mit der NAFLD bzw. dem Metabolischen Syndrom geprüft. Für die multivariate Analyse wurde die schrittweise logistische Regression angewendet um die Assoziation zwischen den Schilddrüsenparametern und anderen Einflussgrößen mit einer NAFLD bzw. dem Metabolischen Syndrom zu untersuchen.

In einer weiteren Analyse wurden TSH, T4 und T3 in vier gleich große Gruppen (Quartile) eingeteilt. Die Quartile wurden wie folgt gebildet (Tabelle 1):

Tabelle 1: Einteilung der Schilddrüsenparameter TSH, T4 und T3 in vier gleich große Quartile in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(Q1 = Quartil 1, Q2= Quartil 2, Q3= Quartil 3, Q4 = Quartil 4, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

	Q1	Q2	Q3	Q4
TSH	< 1,72 µU/ml	1,73-2,33 µU/ml	2,34-3,37 µU/ml	> 3,38 µU/ml
T3	< 1,43 nmol/l	1,44-1,63 nmol/l	1,64-1,86 nmol/l	> 1,87 nmol/l
T4	< 7,10 nmol/l	7,10-8,10 nmol/l	8,20-9,20 nmol/l	> 9,30 nmol/l

Um Unterschiede zwischen den vier Gruppen aufzuzeigen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Des Weiteren wurden die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit von Pubertätsstadium, BMI und Geschlecht untersucht. Hierbei wurde bei kategorialen Parametern (Geschlecht, Pubertätsstadium, BMI-Klassen) der χ^2 -Test angewendet, bei stetigen Parametern (BMI) wurde die Korrelation nach dem Rangkorrelationsverfahren von Spearman ermittelt.

In einer Subanalyse (getrennt für die einzelnen Pubertätsstadien, das Geschlecht, und die BMI-Klassen) wurden die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom Steatosegrad untersucht. Um Unterschiede innerhalb der Steatosegrade aufzuzeigen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Für alle statistischen Auswertungen wurden p-Werte kleiner 0,05 aus zweiseitigen Tests als signifikant angesehen.

2.7 Referenzwerte

Tabelle 2: Referenzwerte für die Leberparameter ALT, AST und GGT in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(GGT = Gamma-Glutamytransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase)

ALT	AST	GGT
♂ 0 - 23 U/l, ♀ 0 - 19 U/l	♂ 0 - 19 U/l, ♀ 0 - 15 U/l	bis 14 Jahre ♂/♀ < 17 U/l ab 14 Jahre ♂ < 23 U/l, ♀ < 19 U/l

Tabelle 3: Schilddrüsennormwerte für Kinder und Jugendliche in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(Erw. =Erwachsene, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)
98% Perzentile für Staffeung

	TSH		T3		T4	
Alter (Jahre)	Unter- grenze (mIU/l)	Ober- grenze (mIU/l)	Unter- grenze (nmol/l)	Ober- grenze (nmol/l)	Unter- grenze (nmol/l)	Ober- grenze (nmol/l)
0	0,810	7,490	2,15	3,85	69,2	152,8
1	0,870	7,310	2,12	3,80	68,6	149,7
2	0,840	7,140	2,09	3,75	67,8	146,7
3	0,800	6,970	2,06	3,70	67,2	143,6
4	0,770	6,810	2,04	3,66	66,5	140,7
5	0,740	6,640	2,01	3,61	65,9	137,7
6	0,710	6,480	1,98	3,56	65,3	134,7
7	0,680	6,330	1,96	3,52	64,6	131,8
8	0,650	6,170	1,93	3,47	64,0	128,8
9	0,620	6,020	1,90	2,43	63,3	126,0
10	0,600	5,870	1,88	3,38	62,7	123,0
11	0,570	5,730	1,85	3,34	62,0	120,2
12	0,550	5,590	1,83	3,30	61,4	117,2
13	0,520	5,440	1,81	3,25	60,7	114,4
14	0,500	5,310	1,78	3,21	60,1	111,6
15	0,480	5,170	1,77	3,17	59,5	108,8
Erw.	0,465	4,680	1,49	2,60	71,2	141,0

(Normwertstudie Universitätsklinikum Ulm, Prof. Loos in Kooperation mit Johnson & Johnson, unpublished own data Prof. Loos; Normal values of TSH in children and adolescents, 1993)[55]

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

Es wurden die Daten von 334 Kindern und Jugendlichen ausgewertet. Davon waren 163 (48,8%) männlich und 171 (51,2%) weiblich. Der Mittelwert des Alters im Gesamtkollektiv lag bei $14,0 \pm 1,8$ Jahren, wobei der jüngste Proband 10 Jahre und der älteste 19 Jahre alt waren. Getrennt nach Geschlechtern lag das mittlere Alter im männlichen Kollektiv bei $13,8 \pm 1,8$ Jahren, im weiblichen bei $14,1 \pm 1,8$ Jahren.

Die pubertären Gruppen in Abhängigkeit von den Tanner-Stadien setzten sich wie folgt zusammen: Die präpubertäre Gruppe umfasste 58 Probanden, die intrapubertäre 155 und die postpubertäre 121. In der prä- und in der postpubertären Gruppe lag eine ungleiche Verteilung zwischen den Geschlechtern vor. So waren die männlichen Probanden den weiblichen in der präpubertären Gruppe zahlenmäßig überlegen. In der postpubertären Gruppe verhielt es sich umgekehrt.

Steatosis hepatis

Eine Steatosis hepatis konnte sonographisch bei 29,6% der Probanden ($n = 99$) festgestellt werden. Mit 66 (66,7%) männlichen und 33 (33,3%) weiblichen betroffenen Probanden zeigte sich eine deutliche Prävalenz für das männliche Geschlecht ($p < 0,001$). Entsprechend der Diagnose einer Steatosis hepatis wurden die Probanden in eine Gruppe mit ($n = 99$) und eine Gruppe ohne ($n = 235$) NAFLD eingeteilt und die Gruppen miteinander verglichen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation im Gesamtkollektiv sowie in der NAFLD- und der nicht-NAFLD-Gruppe der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, BMI = Body Mass Index, GGT = Gamma-Glutamytransferase, HDL = high density lipoprotein, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, LDL = low density lipoprotein, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, SD = Standardabweichung, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 = Thyroxin, WHR = Waist-to-Hip Ratio)

Parameter	Probanden ohne NAFLD (n=235) Mittelwert (± SD)	Probanden mit NAFLD (n=99) Mittelwert (± SD)	Gesamt (n=334)	p-Wert
Geschlecht, n (%)				
<i>männlich</i>	97 (41,3%)	66 (66,7%)	163 (48,8%)	<.0001
<i>weiblich</i>	138 (58,7%)	33 (33,3%)	171 (51,2%)	
Alter (Jahre)	13,9 ± 1,8	14,1 ± 1,9	14,0 ± 1,8	0,4307
BMI (kg/m ²)	31,8 ± 5,0	34,6 ± 5,2	32,6 ± 5,2	<.0001
WHR	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	<.0001
AST (U/l)	12,7 ± 3,2	18,3 ± 8,6	14,3 ± 6,0	<.0001
ALT (U/l)	11,4 ± 4,1	21,3 ± 15,4	14,3 ± 10,1	<.0001
GGT (U/l)	12,2 ± 3,8	18,8 ± 11,9	14,2 ± 7,8	<.0001
LDL (mg/dl)	118,9 ± 32,9	125,8 ± 33,0	121,0 ± 33,0	0,0875
HDL (mg/dl)	46,1 ± 8,9	45,0 ± 8,7	45,8 ± 8,8	0,3582
Cholesterin (mg/dl)	185,3 ± 32,3	195,1 ± 34,8	188,2 ± 33,3	0,0203
Triglyceride (mg/dl)	98,1 ± 46,1	130,1 ± 67,8	107,6 ± 55,3	<.0001
Insulin	15,1 ± 8,1	23,0 ± 14,2	17,4 ± 10,9	<.0001
Leptin	31,0 ± 18,9	33,7 ± 17,5	31,8 ± 18,5	0,0751
HOMA-IR	3,2 ± 1,9	5,1 ± 3,6	3,8 ± 2,7	<.0001
Blutdruck				
<i>Systolisch</i>	125,4 ± 12,0	129,3 ± 10,9	126,6 ± 11,8	0,0011
<i>Diastolisch</i>	76,4 ± 8,9	78,7 ± 10,6	77,1 ± 9,4	0,0562
Metabolisches Syndrom, n(%)				
<i>Nein</i>	178 (75,7%)	66 (66,7%)	244 (73,1%)	0,0877
<i>ja</i>	57 (24,3%)	33 (33,3%)	90 (27,0%)	
T3 (nmol/l)	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,3861
T4 (nmol/l)	8,0 ± 1,6	8,0 ± 1,4	8,0 ± 1,5	0,7848
TSH (mIU/l)	2,6 ± 2,3	2,8 ± 1,1	2,7 ± 2,0	0,0009

Körpergewicht

Der Mittelwert für das Körpergewicht lag im Gesamtkollektiv bei $90,6 \pm 20,7$ kg, der für die Körpergröße bei $165,9 \pm 9,9$ cm. Für den BMI konnte ein Wert von $32,6 \pm 5,2$ kg/m² errechnet werden. Für den BMI-SDS ergab sich ein durchschnittlicher Wert von $2,6 \pm 0,5$. Der Mittelwert für den Taillen- und Hüftumfang lag im Gesamtkollektiv bei $104,5 \pm 14,4$ cm bzw. $112,1 \pm 13,5$ cm. Daraus konnte für die WHR ein Mittelwert von $0,9 (\pm 0,1)$ errechnen werden. Die Gruppe mit NAFLD zeigte sowohl für den BMI, als auch die WHR mit $43,6 (\pm 5,2)$ kg/m² bzw. $1,0 (\pm 0,1)$ signifikant höhere Werte ($p < 0,0001$) als die Vergleichsgruppe ohne NAFLD.

Leberenzyme

Die Leberenzyme AST, ALT und GGT waren in der Gruppe mit NAFLD mit Werten von $18,3 (\pm 8,6)$ mg/dl, $21,3 (\pm 15,4)$ mg/dl und $18,8 (\pm 11,9)$ mg/dl signifikant höher ($p < 0,0001$), als in der Gruppe ohne NAFLD.

Lipidstoffwechsel

Bei den Lipiden fanden sich signifikante Unterschiede nur beim Cholesterin ($p = 0,0203$) und den Triglyceride ($p < 0,0001$) mit Werten von $195,1 (\pm 34,8)$ mg/dl und $130,1 (\pm 67,8)$ mg/dl in der Gruppe mit Steatose. LDL und HDL unterschieden sich dagegen in den Gruppen nicht signifikant. Hier lag der Mittelwert im Gesamtkollektiv bei $121,0 (\pm 33,0)$ mg/dl bzw. $45,8 (\pm 8,8)$ mg/dl. Für Nüchterninsulin und HOMA-IR konnte ein signifikanter Unterschied bestimmt werden ($p < 0,0001$).

Blutdruck

Für den Blutdruck konnten systolische Werte von $125,4 (\pm 12,0)$ mmHg in der Gruppe ohne und $129,3 (\pm 10,9)$ mmHg in der Gruppe mit NAFLD ermittelt werden und somit ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0011$). Der diastolische Blutdruck unterschied sich dagegen nicht signifikant.

Metabolisches Syndrom

Die Diagnose eines Metabolischen Syndroms wurde anhand der Kriterien der IDF bei 90 (27,0%) der Probanden gestellt. Die Prävalenz in der Gruppe ohne NAFLD lag bei 24,3%, in der Gruppe mit NAFLD bei 33,3%. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,0877$). Betroffen waren 42 (46,7%) männliche und 48 (53,3%) weibliche Probanden.

Hypothyreose

Erhöhte TSH-Werte fanden sich im Gesamtkollektiv bei 5,98% ($n = 20$) der Kinder und Jugendlichen. Bei 1,49% ($n = 5$) der Betroffenen waren außerdem T3 und T4 erniedrigt, und es konnte die Diagnose einer klinischen Hypothyreose gestellt werden. Bei allen anderen Probanden ließen die T3- und T4-Werte keine eindeutige Diagnose zu. So zeigten 1,49% ($n = 5$) neben erniedrigten T4-Werten normale T3-Werte. 0,6% ($n = 2$) zeigten erhöhte T4-Werte und normale T3-Werte und 0,9% ($n = 3$) erhöhte T4-Werte und erniedrigte T3-Werte.

Bei Betrachtung der Gruppe mit und ohne Steatosis hepatis fand sich ein signifikanter Unterschied bei den Schilddrüsenwerten nur für das TSH, das mit einem Mittelwert von $2,8 (\pm 1,1)$ mIU/l in der Gruppe mit NAFLD signifikant ($p = 0,0009$) über dem Wert der Vergleichsgruppe lag. Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 waren dagegen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

3.2 Steatosis hepatis und mögliche Einflussfaktoren

Die bivariate Analyse zeigte eine signifikante Assoziation der NAFLD mit dem Geschlecht mit einer erhöhten Prävalenz bei den männlichen Probanden ($p < 0,0001$).

Außerdem fand sich eine signifikante Assoziation mit den anthropometrischen Parametern BMI ($p < 0,0001$), BMI-SDS ($p = 0,0002$) und WHR ($p = 0,0024$).

Bei den laborchemischen Parametern waren die untersuchten Leberwerte AST, ALT und GGT signifikant mit der Steatosis hepatis assoziiert ($p < 0,0001$), von den Parametern des Fettstoffwechsels das Cholesterin ($p = 0,0153$) und die Triglyceride ($p < 0,0001$). Eine Assoziation mit den LDL- und HDL-Werten fand sich dagegen

nicht. Eine weitere signifikante Assoziation zeigte sich mit dem Insulinwert und dem HOMA-IR ($p < 0,0001$).

Das metabolische Syndrom zeigte dagegen keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,0889$).

Die Schilddrüsenparameter T3, T4 und TSH waren ebenfalls nicht signifikant mit der Fettleber assoziiert. Auch ein Zusammenhang mit unterschiedlichen pubertären Stadien ließ sich hier nicht erkennen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bivariate Analyse für den Zusammenhang der NAFLD mit verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, BMI = Body Mass Index, BMI-SDS = BMI-Standard-Deviation-Score, GGT = Gamma-Glutamytransferase, HDL = high density lipoprotein, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, KI = Konfidenzintervall, LDL = low density lipoprotein, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, OR = Odds Ratio, Ref. = Referenzwert, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 = Thyroxin, WHR = Waist-to-Hip Ratio)

Variablen		OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht		Ref.	
	<i>weiblich</i>	2,845 (1,740 -4,654)	<.0001
	<i>männlich</i>		
Alter		1,059 (0,932-1,205)	0,3791
BMI		1,106 (1,056-1,159)	<.0001
BMI-SDS		2,419 (1,513-3,867)	0,0002
WHR		58,896 (4,246-816,864)	0,0024
BMI-Einteilung nach Cole		Ref.	
	<i>Übergewichtig</i>	2,119 (0,909-4,944)	0,0822
	<i>adipös</i>		
ALT		1,201 (1,139-1,268)	<.0001
AST		1,266 (1,179-1,359)	<.0001
GGT		1,208 (1,139-1,281)	<.0001
LDL		1,006 (0,999-1,014)	0,0859
HDL		0,986 (0,960-1,014)	0,1067
Cholesterin		1,009 (1,002-1,016)	0,0153
Triglyceride		1,010 (1,006-1,015)	<.0001
Insulin		1,070 (1,044-1,097)	<.0001
Leptin		1,008 (0,995-1,020)	0,2215
HOMA-IR		1,321 (1,188-1,470)	<.0001
Metabolisches Syndrom			
	<i>ja vs. nein</i>	1,561 (0,934-2,609)	0,0889
Pubertätsstadium		Ref.	
	<i>I</i>		
	<i>II</i>	0,826 (0,372-1,834)	0,6386
	<i>III</i>	0,617 (0,217-1,407)	0,2514
	<i>IV</i>	1,830 (0,869-3,855)	0,1120
	<i>V</i>	1,338 (0,563-3,177)	0,5095
TSH		1,052 (0,940-1,178)	0,3772
T3		1,201 (0,674-2,139)	0,5337
T4		1,029 (0,880-1,202)	0,7208

Nach Anwendung der schrittweisen multiplen logistischen Regression, konnte für das Geschlecht ($p=0,0186$) und den ALT-Wert ($p=0,0035$) eine signifikante Assoziation mit der NAFLD gezeigt werden. Die männlichen Teilnehmer der Studie zeigten im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmern ein 2,2-fach erhöhtes Risiko an einer Steatosis hepatis zu erkranken. Mit Zunahme des ALT-Wertes um ein U/l stieg das Risiko für eine Steatosis hepatis um das 1,1-fache. Für die anderen untersuchten Parameter ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Ein signifikanter Zusammenhang der NAFLD zum TSH-Wert, wie in der deskriptiven Analyse zeigte sich hier nicht mehr. (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen der NAFLD und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, BMI = Body Mass Index, GGT = Gamma-Glutamytransferase, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, KI = Konfidenzintervall, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, OR = Odds Ratio, Ref. = Referenzwert, WHR = Waist-to-Hip Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	Ref.	
weiblich		
männlich	2,178 (1,139-4,164)	0,0186
BMI	1,030 (0,970-1,095)	0,3309
WHR	2,615 (0,228-29,950)	0,4397
AST	1,050 (0,942-1,170)	0,3814
ALT	1,132 (1,042-1,231)	0,0035
GGT	1,012 (0,934-1,097)	0,7625
Cholesterin	1,004 (0,994-1,013)	0,4366
Triglyceride	1,003 (0,996-1,009)	0,3988
Insulin	1,066 (0,912-1,247)	0,4220
HOMA-IR	0,902 (0,470-1,732)	0,7566

3.3 Steatosis hepatis und thyreoidale Dysfunktion

Um die Assoziation zwischen der NAFLD und den Schilddrüsenparametern besser untersuchen zu können, wurden die Probanden für jeden der drei Werte T3, T4 und TSH jeweils in vier gleich große Quartile eingeteilt und die entsprechende Prävalenz der NAFLD in diesen Quartilen ermittelt (Abbildung 2).

Durch diese Einteilung lässt sich eine steigende Prävalenz der NAFLD bei steigenden TSH-Werten in den ersten drei Quartilen erkennen. Für T4 ist ein ähnlicher Trend erkennbar, allerdings erreicht dieser keinen statistisch signifikanten Level. Für T3 lässt sich ein derartiger Trend nicht ablesen. (Abbildung 2, Tabelle 7).

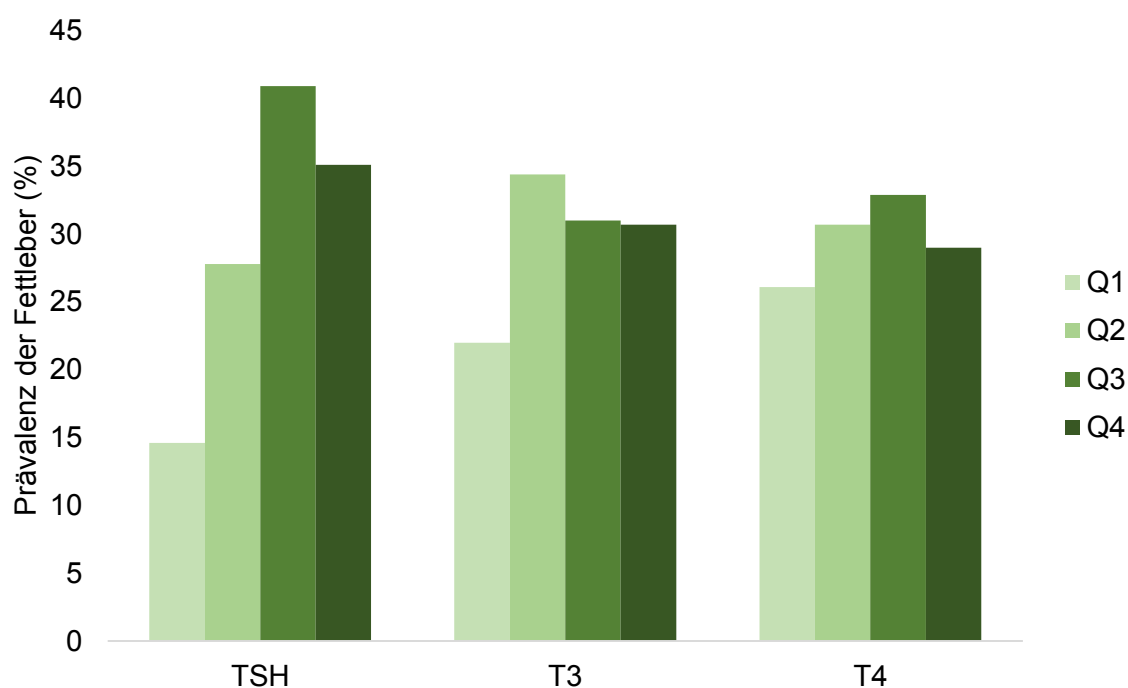


Abbildung 2: Prävalenz der NAFLD betrachtet in Abhängigkeit zu den Schilddrüsenparametern T3, T4 und TSH, eingeteilt in Quartile (Q1 bis Q4) der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, Q1-4= Quartile 1-4, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

Tabelle 7: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Schilddrüsenhormonen (klassiert in Quartile) der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(KI = Konfidenzintervall, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease, OR = Odds Ratio, Q1-4= Quartile 1-4, Ref. = Referenzwert, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

Variablen		OR (95%-KI)	p-Wert
TSH	Q1	Ref.	
	Q2	2,244 (1,042-4,829)	0,0388
	Q3	4,038 (1,916-8,510)	0,0002
	Q4	3,160 (1,454-6,868)	0,0037
T3	Q1	Ref.	
	Q2	1,868 (0,946-3,686)	0,0718
	Q3	1,599 (0,800-3,197)	0,1838
	Q4	1,572 (0,767-3,221)	0,2163
T4	Q1	Ref.	
	Q2	1,254 (0,655-2,401)	0,4944
	Q3	1,392 (0,727-2,663)	0,3180
	Q4	1,156 (0,576-2,324)	0,6831

3.4 Metabolisches Syndrom und mögliche Einflussfaktoren

Für das Metabolische Syndrom zeigten sich in der bivariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit dem Alter ($p = 0,0024$), dem BMI und dem BMI-SDS ($p < 0,0001$), den Leberenzymen ALT, AST und GGT, den Fettstoffwechselfparametern HDL und Triglyceride ($p < 0,0001$) sowie zu Leptin ($p = 0,0129$), Nüchterninsulin und HOMA-IR ($p < 0,0001$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Bivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen

Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, BMI = Body Mass Index, BMI-SDS = BMI-Standard-Deviation-Score, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, HDL = high density lipoprotein, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, KI = Konfidenzintervall, LDL = low density lipoprotein, OR = Odds Ratio, Ref. = Referenzwert, TSH = Thyroid-stimulating hormone T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin, WHR = Waist-to-Hip Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	Ref.	
<i>weiblich</i>	0,889 (0,548-1,444)	0,6354
<i>männlich</i>		
Alter	1,234 (1,077-1,413)	0,0024
BMI	1,126 (1,073-1,181)	<.0001
BMI-SDS	3,181 (1,930-5,244)	<.0001
WHR	4,421 (0,573-34,089)	0,1538
ALT	1,027 (1,003-1,052)	0,0260
AST	1,048 (1,008-1,090)	0,0183
GGT	1,052 (1,016-1,088)	0,0039
LDL	1,002 (0,995-1,009)	0,6208
HDL	0,836 (0,797-0,876)	<.0001
Cholesterin	0,999 (0,992-1,007)	0,8523
Triglyceride	1,018 (1,013-1,024)	<.0001
Insulin	1,084 (1,055-1,113)	<.0001
Leptin	1,016 (1,003-1,029)	0,0129
HOMA-IR	1,396 (1,244-1,566)	<.0001
TSH	1,021 (0,911-1,145)	0,7176
T3	1,557 (0,866-2,797)	0,1390
T4	1,096 (0,931-1,291)	0,2717

Nach der multivariaten Analyse bleibt die Assoziation mit dem metabolischen Syndrom für das Alter ($p = 0,0444$), den HDL-Wert ($p < 0,0001$) und die Triglyceride ($p = 0,0004$) signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, BMI = Body Mass Index, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, HDL = high density lipoprotein, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Wert
Alter	1,238 (1,005-1,525)	0,0444
BMI	1,012 (0,931-1,100)	0,7867
AST	1,039 (0,927-1,164)	0,5107
ALT	0,973 (0,905-1,045)	0,4494
GGT	0,976 (0,917-1,039)	0,4512
HDL	0,835 (0,789-0,884)	<.0001
Triglyceride	1,012 (1,006-1,019)	0,0004
Insulin	0,984 (0,850-1,139)	0,8266
Leptin	1,010 (0,990-1,031)	0,3352
HOMA-IR	1,351 (0,733-2,493)	0,3550

3.5 Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit von Pubertätsstadium, BMI und Geschlecht

Beim Vergleich der Mittelwerte der Schilddrüsenparameter TSH, T3 und T4 zwischen den unterschiedlichen pubertären Stadien zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Stadien sowohl für T3 als auch T4 ($p < 0,0001$). Das Mittel der TSH-Werte war dagegen nicht signifikant verschieden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom pubertären Stadium in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(Pubstad = Pubertätsstadium, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

TSH		T3		T4	
Pubstad. I	3,28 ± 3,66	Pubstad. I	1,83 ± 0,34	Pubstad. I	8,52 ± 1,70
Pubstad. II	2,56 ± 1,22	Pubstad. II	1,76 ± 0,33	Pubstad. II	7,80 ± 1,19
Pubstad. III	2,38 ± 0,90	Pubstad. III	1,65 ± 0,46	Pubstad. III	7,39 ± 1,47
Pubstad. IV	2,78 ± 1,83	Pubstad. IV	1,57 ± 0,42	Pubstad. IV	8,26 ± 1,62
Pubstad. V	2,44 ± 1,50	Pubstad. V	1,50 ± 0,31	Pubstad. V	8,25 ± 1,32
p-Wert	0,0826	p-Wert	<.0001	p-Wert	<.0001

Beim Vergleich der mittleren Schilddrüsenwerten von übergewichtigen und adipösen Probanden – Übergewicht und Adipositas definiert in Abhängigkeit vom BMI – fand sich bei alle drei Schilddrüsenparameter kein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom BMI in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(BMI = Body Mass Index, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin, übergew. = übergewichtig)

TSH		T3		T4	
BMI	2,91 ± 4,24	BMI	1,60 ± 0,31	BMI	7,81 ± 1,21
übergew.		übergew.		übergew.	
BMI	2,64 ± 1,38	BMI	1,68 ± 0,41	BMI	8,02 ± 1,56
adipös		adipös		adipös	
p-Wert	0,1510	p-Wert	0,2511	p-Wert	0,3126

Eine Korrelation mit dem BMI fand sich bei den Schilddrüsenparametern nur mit dem T3-Wert:

TSH: p = 0,1556; r = 0,07788

T3: p = 0,0247; r = 0,12291

T4: p = 0,4341; r = 0,04294

Beim Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden fand sich für alle Schilddrüsenparameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Tabelle 12).

Tabelle 12: Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

TSH		T3		T4	
männlich	2,96 ± 2,41	männlich	1,73 ± 0,33	männlich	7,86 ± 1,40
weiblich	2,40 ± 1,45	weiblich	1,61 ± 0,45	weiblich	8,12 ± 1,62
p-Wert	<.0001	p-Wert	<.0001	p-Wert	0,0485

3.6 Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom Grad der Steatose

In einer weiteren Analyse wurden die Probanden in Abhängigkeit des Steatosegrades in Gruppen eingeteilt. Es wurde unterschieden zwischen einer Gruppe ohne Steatosis hepatis (n = 253), einer Gruppe mit Steatosis hepatis Grad I (n = 64), einer Gruppe mit Steatosis hepatis Grad II und III (n = 35) sowie dem Gesamtkollektiv (n = 334). Innerhalb dieser Gruppen wurden Unterschiede in den Schilddrüsenparametern TSH, T3 und T4 untersucht.

Die Analyse wurde für das gesamte Kollektiv, unabhängig von pubertärem Status und Gewicht, für jedes pubertäre Stadium von I – V im Einzelnen sowie in Abhängigkeit vom BMI für übergewichtige oder adipöse Probanden und in Abhängigkeit vom Geschlecht für männliche und weibliche Probanden durchgeführt.

Es zeigte sich beim Vergleich der Steatose-Gruppen ein signifikanter Unterschied für den TSH-Wert (p = 0,0034) im Gesamtkollektiv. Das TSH differierte hier signifikant zwischen den Gruppen ohne Steatose und Steatose Grad I (p = 0,0090) beziehungsweise Steatose Grad II/III (p = 0,0119). Signifikante Unterschiede fanden sich außerdem in der adipösen Untersuchungsgruppe ebenfalls für den TSH-Wert (p = 0,0073). Auch hier war der Unterschied im Vergleich zwischen der Gruppe ohne

Steatose und den Gruppen mit Steatose Grad I ($p = 0,0148$) beziehungsweise Grad II/III ($p = 0,0175$) signifikant. Ein ähnlicher Zusammenhang mit dem TSH zeigte sich, wenn man die pubertären Stadien II, III und IV zusammenfasste. Auch hier fanden sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Steatose und der Gruppe mit Steatose Grad I ($p = 0,0433$) beziehungsweise Grad II/III ($p = 0,0116$). Innerhalb aller anderen Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede für das TSH in Abhängigkeit vom Grad der Steatose. Auch für die Schilddrüsenhormone T3 und T4 konnte in keiner der Untersuchungsgruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 13 und 14).

Tabelle 13: Vergleich der Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichen Steatosegraden innerhalb des Gesamtkollektives und in unterschiedlichen Pubertätsstadien in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(Pubstad. = Pubertätsstadium, Steatosis hep. = Steatosis hepatis, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 =Thyroxin)

	Keine Steatosis hep. (n=235)	Steatosis hep. Grad I (n=64)	Steatosis hep. Grad II/III (n=35)	Gesamt (n=334)	p-Wert
Gesamt					
TSH	2,61 ± 2,26	2,76 ± 1,09	2,96 ± 1,25	2,68 ± 1,99	0,0034
T3	1,66 ± 0,41	1,70 ± 0,33	1,67 ± 0,41	1,67 ± 0,40	0,4825
T4	7,97 ± 1,56	7,92 ± 1,52	8,25 ± 1,27	7,99 ± 1,52	0,6067
Pubstad. I	(n=39)	(n=14)	(n=5)		
TSH	3,40 ± 4,45	3,06 ± 0,74	2,93 ± 1,02	3,28 ± 3,66	0,2937
T3	1,78 ± 0,30	1,86 ± 0,36	2,14 ± 0,45	1,83 ± 0,34	0,2018
T4	8,48 ± 1,82	8,41 ± 1,49	9,12 ± 1,40	8,52 ± 1,70	0,7372
Pubstad. II	(n=47)	(n=18)	(n=11)		
TSH	2,35 ± 1,09	2,96 ± 1,30	2,82 ± 1,49	2,56 ± 1,22	0,1032
T3	1,79 ± 0,31	1,73 ± 0,30	1,67 ± 0,42	1,76 ± 0,33	0,2438
T4	7,71 ± 1,16	7,72 ± 1,25	8,36 ± 1,19	7,80 ± 1,19	0,3028
Pubstad. III	(n=58)	(n=13)	(n=8)		
TSH	2,32 ± 0,94	2,46 ± 0,69	2,70 ± 0,87	2,38 ± 0,90	0,4387
T3	1,65 ± 0,50	1,65 ± 0,39	1,59 ± 0,31	1,65 ± 0,46	0,9635
T4	7,38 ± 1,45	7,32 ± 1,76	7,55 ± 1,24	7,39 ± 1,47	0,9824
Pubstad. IV	(n=54)	(n=15)	(n=8)		
TSH	2,83 ± 2,07	2,40 ± 0,87	3,17 ± 1,41	2,78 ± 1,83	0,6218
T3	1,57 ± 0,47	1,61 ± 0,30	1,52 ± 0,29	1,57 ± 0,42	0,5535
T4	8,24 ± 1,74	8,08 ± 1,49	8,77 ± 0,95	8,26 ± 1,62	0,5382
Pubstad. V	(n=37)	(n=4)	(n=3)		
TSH	2,26 ± 1,36	3,19 ± 2,37	3,69 ± 1,58	2,44 ± 1,50	0,1840
T3	1,50 ± 0,32	1,51 ± 0,25	1,44 ± 0,38	1,50 ± 0,31	0,9724
T4	8,32 ± 1,27	8,50 ± 1,87	6,97 ± 0,49	8,25 ± 1,32	0,1681
Pubstad. I	(n=39)	(n=14)	(n=5)		
TSH	3,40 ± 4,45	3,06 ± 0,74	2,93 ± 1,02		
T3	1,78 ± 0,30	1,86 ± 0,36	2,14 ± 0,45		
T4	8,48 ± 1,82	8,41 ± 1,49	9,12 ± 1,40		
Pubstad. II-V	(n=196)	(n=50)	(n=30)		
TSH	2,45 ± 1,45	2,68 ± 1,16	2,97 ± 1,30	2,55 ± 1,39	0,0102
T3	1,63 ± 0,43	1,66 ± 0,32	1,59 ± 0,35	1,63 ± 0,40	0,5431
T4	7,87 ± 1,48	7,78 ± 1,51	8,11 ± 1,21	7,88 ± 1,46	0,6689

Tabelle 14: Vergleich der Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichen Steatosegraden in Abhängigkeit von BMI und Geschlecht in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001

(BMI = Body Mass Index, männl. = männlich, Steatosis hep. = Steatosis hepatis, TSH = Thyroid-stimulating hormone, T3 = Triiodthyronin, T4 = Thyroxin, übergew. = übergewichtig, weibl. = weiblich)

	Keine Steatosis hep. (n=235)	Steatosis hep. Grad I (n=64)	Steatosis hep. Grad II/III (n=35)	Gesamt (n=334)	p-Wert
BMI übergew.	(n=39)	(n=5)	(n=0)		
TSH	2,98 ± 4,50	2,37 ± 0,35	-	2,91 ± 4,24	0,4374
T3	1,59 ± 0,31	1,67 ± 0,33	-	1,60 ± 0,31	0,3179
T4	7,70 ± 1,18	2,68 ± 1,22	-	7,81 ± 1,21	0,0997
BMI adipös	(n=196)	(n=59)	(n=35)		
TSH	2,54 ± 1,46	2,80 ± 1,12	2,96 ± 1,25	2,64 ± 1,38	0,0073
T3	1,67 ± 0,43	1,70 ± 0,34	1,67 ± 0,41	1,68 ± 0,41	0,6723
T4	8,03 ± 1,62	7,86 ± 1,53	8,25 ± 1,27	8,02 ± 1,56	0,4957
Geschlecht männl.	(n=97)	(n=40)	(n=26)		
TSH	2,94 ± 2,97	3,01 ± 1,21	2,99 ± 1,19	2,96 ± 2,41	0,1693
T3	1,75 ± 0,32	1,72 ± 0,31	1,65 ± 0,41	1,73 ± 0,33	0,2686
T4	7,83 ± 1,30	7,73 ± 1,61	8,19 ± 1,39	7,86 ± 1,40	0,5519
Geschlecht weibl.	(n=138)	(n=24)	(n=9)		
TSH	2,38 ± 1,54	2,35 ± 0,70	2,89 ± 1,51	2,40 ± 1,45	0,2482
T3	1,59 ± 0,46	1,67 ± 0,38	1,71 ± 0,44	1,61 ± 0,45	0,3649
T4	8,08 ± 1,71	8,24 ± 1,32	8,45 ± 0,85	8,12 ± 1,62	0,7851

4. Diskussion

Durch die steigende Prävalenz von Adipositas und NAFLD auch im Kindesalter rückt der Zusammenhang zwischen der pädiatrischen NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion als potentielltem Einflussfaktor in der Pathogenese der Fettleber weiter ins Zentrum des Interesses.

Da bisher nur wenige uneinheitliche Daten zu dieser Thematik existieren, war das Ziel der vorliegenden Studie festzustellen, ob eine Assoziation zwischen den Schilddrüsenparametern, den Tanner Stadien und der NAFLD existiert. Außerdem sollte ein möglicher Zusammenhang des Fettleberschweregrades mit den T3-, T4- und TSH-Werten abgeklärt werden.

4.1. Prävalenzen

Die Häufigkeit der Steatosis hepatis lag im untersuchten Studienkollektiv bei 29,6% und damit unter dem für ein übergewichtiges oder adipöses pädiatrisches Kollektiv erwarteten Wert. Hier wird von einer Prävalenz zwischen 70 und 80% ausgegangen [7]. Eine mögliche Erklärung für die differenten Resultate könnte die fehlende histologische Sicherung in der vorliegenden Studie sein. Da eine sonographische Diagnosestellung erst bei einer Fettinfiltration von >30% möglich ist, könnten einige Studienteilnehmer falsch negativ getestet worden sein [69].

Dass ein Zusammenhang zwischen der NAFLD und dem metabolischen Syndrom besteht, konnte in der adulten Bevölkerung in zahlreichen Studien gezeigt werden [38, 58]. 90% der Patienten mit einer NAFLD zeigen hier mindestens eine Komponente der Erkrankung und etwa 33% das Vollbild [72]. Studien mit pädiatrischen Kollektiven weisen ebenfalls auf diesen Zusammenhang hin [85]. Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 27%. Auch andere Studien zeigen, dass nur 10-30% der übergewichtigen oder adipösen Kinder die Kriterien eines metabolischen Syndroms erfüllen [85].

Bestätigt werden können bisherige Studien, die eine erhöhte Prävalenz der Steatosis hepatis bei männlichen Probanden zeigen [83, 98].

4.2 Steatosis hepatis und thyreoidale Dysfunktion

Bei der Untersuchung von Zusammenhängen der Steatosis hepatis mit den Schilddrüsenparametern konnte die vorliegende Studie in der deskriptiven Analyse erhöhte TSH-Werte in der Steatose-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Steatosis hepatis zeigen. Der Zusammenhang zwischen der Steatose und dem TSH bleibt allerdings bei Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren nicht signifikant. In einer weiteren Analyse konnte außerdem für steigende TSH-Werte, eingeteilt in Quartile, eine steigende Prävalenz der NAFLD gezeigt werden. Bei der Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen den Schilddrüsenhormonen und dem Schweregrad der Steatose konnte ebenfalls eine Assoziation der Fettleber mit dem TSH gezeigt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse können damit die bisher veröffentlichten Daten zum Zusammenhang zwischen der pädiatrischen NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion teilweise bestätigen. Zum bisherigen Zeitpunkt existieren hierzu jedoch lediglich drei Studien die sich in Methodik und Statistik unterscheiden.

Pacifico et al. [71] zeigten in ihrer Querschnittsstudie mit 402 übergewichtigen bzw. adipösen Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren eine Assoziation zwischen der Steatosis hepatis und erhöhten TSH-Werten, unabhängig von metabolischen Risikofaktoren. Auch Torun et al. [94] fanden einen Zusammenhang zwischen der Steatose und dem TSH. Sie konnten im Rahmen einer Querschnittsstudie mit 109 fettleibigen und 44 gesunden normalgewichtigen Probanden im Alter zwischen 9 und 15 Jahren eine Assoziation zwischen steigenden TSH-Werten und einem steigenden Grad der Steatose zeigen. Bilgin et al. [9] konnten in einer Studie mit 60 adipösen Jugendlichen, eingeteilt in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Steatose sowie 40 gesunden Kontrollprobanden zwischen 10 und 15 Jahren eine erhöhte fT3/fT4-Ratio in der Gruppe mit NAFLD zeigen, was auf eine erhöhte Deiodinaseaktivität im Rahmen eines Kompensationsmechanismus zurückgeführt wird.

Zahlreiche Studien mit erwachsenen Kollektiven weisen ebenfalls auf eine Assoziation zwischen der NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion hin [17, 99, 102]. Die vorliegenden Daten können die Ergebnisse von Torun et al. [94] zum

Zusammenhang des TSH mit dem Schweregrad der Fettleber bestätigen. Auch die vorliegende Studie zeigte beim Vergleich der TSH-Werte in Abhängigkeit vom Grad der Steatose signifikante Unterschiede. Allerdings stellt Torun et al. [94] nur einen Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen an, eine Auswertung des Zusammenhangs unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren fehlt. Die Studienergebnisse können daher nur teilweise mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.

Auch die Studie von Bilgin et al. [9] vergleicht nur verschiedene Gruppen. Eine multivariate Analyse wurde im Statistikteil zwar angekündigt aber letztlich nicht durchgeführt.

Die Studie von Pacifico et al. [71] berücksichtigt in einer multivariaten Analyse mögliche andere Einflussfaktoren, wobei der Zusammenhang zwischen TSH und Steatose hier signifikant bleibt. Die vorliegende Studie kann dieses Ergebnis nicht bestätigen. Ein signifikanter Zusammenhang der Steatose fand sich hier nur mit dem Geschlecht sowie dem ALT-Wert. Eine mögliche Erklärung für die differenten Ergebnisse ist, dass Pacifico et al. [71] andere, nicht altersadaptierte Referenzwerte für die Schilddrüsenparameter verwendeten. Als Norm werden hier TSH-Werte zwischen 0,4 und 4,0 mIU/L angegeben. Zahlreiche Studien weisen jedoch auf die Altersabhängigkeit dieser Werte hin [45, 47, 95], was in der vorliegenden Arbeit daher auch berücksichtigt wurde. Bei Anwendung eines Referenzbereiches zwischen 0,4 und 4,0 mIU/L auf unser Studienkollektiv, zeigten statt 4,5% mit 10,8% mehr als doppelt so viele der Kinder und Jugendlichen pathologische TSH-Werte. Dennoch zeigte sich im untersuchten Kollektiv auch unter diesen Vorgaben kein signifikanter Zusammenhang zur Steatosis hepatis.

Trotz allem sind eine Berücksichtigung des Alters bei der Referenzwertbestimmung sowie eine multivariate Auswertung der Ergebnisse sinnvoll und richtig und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

4.3 Steatosis hepatis und pubertäre Stadien

Einige Studien gehen davon aus, dass das Alter bzw. die pubertäre Entwicklung eine wichtige Rolle bei der Entstehung der NAFLD spielen und dass sich dieser Effekt

möglicherweise über Hormonveränderungen und die Insulinresistenz in der Pubertät erklären lässt [2, 69]. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang der NAFLD mit den unterschiedlichen Tanner-Stadien bzw. den unterschiedlichen pubertären Gruppen nachgewiesen werden. Pacifico et al. [71] hatten in ihrer Studie zwar die pubertären Stadien als potentielle Einflussfaktoren berücksichtigt, aber nicht die möglicherweise unterschiedliche Prävalenz der Steatose untersucht. Quirós-Tejeira et al. [77] konnten in einer Studie an übergewichtigen und fettleibigen hispanischen Kindern und Jugendlichen ebenfalls kein höheres Risiko für eine NAFLD (Diagnose durch ALT-Wert) bei älteren oder reiferen Kindern zeigen.

4.4. Schilddrüsenparameter, pubertäre Stadien und Geschlecht

Eine Assoziation fand sich in der vorliegenden Studie dagegen zwischen pubertären Stadien und den T3- und T4-Werten, was ein Hinweis auf die Altersabhängigkeit dieser Werte ist. Das TSH zeigte hier allerdings keinen signifikanten Unterschied.

Ebenfalls unterschieden sich alle drei Schilddrüsenparameter signifikant zwischen den Geschlechtern. Elmlinger et al. [31] konnten in einer Studie mit 762 Kindern keinen entsprechenden Zusammenhang finden; wobei die Daten hierzu widersprüchlich ausfallen. Auch eine Assoziation mit der sexuellen Entwicklung wird hier ausgeschlossen.

Auch die vorliegende Studie hat einige mögliche Limitationen. So ermöglicht das Design als Querschnittsstudie eine Untersuchung von Assoziationen, nicht aber von Kausalitäten. Des Weiteren handelte es sich bei dem Studienkollektiv nicht um ein populationsbasiertes pädiatrisches Kollektiv, sondern um Patienten der Klinik Hochried. Ein Übertragen der Ergebnisse auf die gesamte pädiatrische Bevölkerung ist somit nicht möglich. Außerdem wurde die Diagnose einer NAFLD und deren Schweregrad anhand einer Ultraschall-Untersuchung gestellt. Es erfolgte keine histologische Sicherung, die bei der Diagnostik der Fettleber den Goldstandard darstellt [2, 11, 69]. Allerdings konnte für die Sonographie in der Diagnostik der Steatosis hepatis in verschiedenen Studien eine hohe Sensitivität (85%) und Spezifität (94%) gezeigt werden [40]. Auch bei Kindern findet sich eine gute

Korrelation zwischen dem sonographisch bestimmten Steatosis-Score und dem histologischen Grad der Steatose [87].

Da die Pathogenese der NAFLD nach wie vor nicht vollständig verstanden ist [7, 27] und die Erkrankung auch bei Kindern mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [33], kommt der Identifizierung weiterer möglicher Einflussfaktoren eine wichtige Bedeutung zu, um eine kausale Behandlung zu ermöglichen [14] und Spätfolgen zu vermeiden.

Sert et al. [86] konnten in einer Studie mit 111 fettleibigen Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren, eingeteilt in eine Subgruppe mit Fettleber und erhöhter Transaminase und eine ohne Fettleber sowie 42 normalgewichtigen Jugendlichen zeigen, dass fettleibige Jugendliche mit NAFLD und subklinischer Hypothyreose ein ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil haben als die Vergleichsgruppen. Bisher ist keine effektive Behandlung der Fettleber verfügbar [7].

Angesichts der bisherigen Datenlage und der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien auf Grund von Unterschieden in Methodik und Statistik, wären weitere Studien an großen Kollektiven und ein Vergleich mit gesunden Probanden sinnvoll, um zu klären, ob der TSH-Wert einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung der Fettleber darstellt, inwieweit die thyreoidale Dysfunktion die Pathogenese der NAFLD beeinflusst und ob eine Behandlung der Schilddrüsenproblematik einen positiven Effekt auf diese hat.

5. Zusammenfassung

Die nichtalkoholische Fettleber (NAFL) gehört heute auch bei Kindern zu einer der häufigsten Lebererkrankungen weltweit. Auf Grund der steigenden Prävalenz, der mit der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) einhergehenden erhöhten Mortalität und den Unklarheiten in der Pathogenese kommt der Identifizierung weiterer Risikofaktoren eine wichtige Bedeutung zu. In der erwachsenen Bevölkerung konnte die thyreoidale Dysfunktion als ein solcher Einflussfaktor identifiziert werden. Die Daten für Kinder und Jugendliche beschränken sich bisher auf drei Studien.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher zu untersuchen, ob eine mögliche Assoziation zwischen den Schilddrüsenparametern, den Tanner-Stadien und einer NAFLD sowie zwischen dem Schweregrad der Steatose und den Trijodthyronin (T3)-, Thyroxin (T4)- und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werten besteht.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden zwischen 2000 und 2001 anamnestische, körperliche, sonographische und laborchemische Daten von übergewichtigen und fettleibigen Kindern und Jugendlichen der Kinderklinik Murnau erfasst.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 334 dieser Kinder und Jugendlichen retrospektiv ausgewertet.

Die Steatosis hepatis hatte im untersuchten Kollektiv eine Prävalenz von 29,6%. Es waren doppelt so viele männliche wie weibliche Probanden betroffen. Bei der Untersuchung von Zusammenhängen mit den Schilddrüsenparametern konnte eine Assoziation zwischen TSH und Steatosis hepatis sowie für steigende TSH-Werte (eingeteilt in Quartile) eine steigende Steatoseprävalenz gezeigt werden. Dieser Zusammenhang blieb allerdings bei Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren nicht signifikant. Eine signifikante Assoziation der Steatose zeigte sich nach der multivariaten Analyse lediglich mit dem Geschlecht und dem Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert.

In einer weiteren Untersuchung wurden die Probanden in Abhängigkeit des Schweregrades der Steatose in Gruppen eingeteilt (keine Steatosis hepatis, Steatosis hepatis Grad I, Steatosis hepatis Grad II und III, Gesamtkollektiv). Innerhalb dieser Gruppen wurden Unterschiede in den Schilddrüsenparametern untersucht. Die

Analyse wurde für das gesamte Kollektiv, für jedes einzelne pubertäre Stadium, für übergewichtige oder adipöse Probanden und in Abhängigkeit vom Geschlecht durchgeführt. Es zeigten sich beim Vergleich der verschiedenen Steatose-Gruppen signifikante Unterschiede für den TSH-Werte sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der adipösen Untergruppe.

Alle drei untersuchten Schilddrüsenwerte (TSH, T3 und T4) unterschieden sich außerdem signifikant in Abhängigkeit vom Geschlecht. Der T3- und T4-Wert waren des Weiteren mit dem pubertären Stadium assoziiert.

Die vorliegenden Ergebnisse können damit zum Teil die bisher veröffentlichten Daten bestätigen. Allerdings zeigen diese Studien Schwachpunkte in Statistik und Methodik und erschweren daher einen Vergleich.

Auch die vorliegende Studie kann keine Kausalitäten nachweisen, des Weiteren fehlen histologische Sicherungen der Diagnose und ein Vergleich zu gesunden Probanden. Es zeigt sich, dass die bisherige Datenlage nicht ausreicht, um eine gesicherte Aussage zum Zusammenhang zwischen der pädiatrischer NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion zu machen.

Weitere Studien mit großen Kollektiven und gesunden Kontrollgruppen sollten daher folgen, um den Zusammenhang zwischen NAFLD und thyreoidaler Dysfunktion im Kindes- und Jugendalter weiter zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Alberti K G, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366: 1059-1062(2005)
2. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J.Pediatr.*, 155: 469-474(2009)
3. Alkhouri N, Carter-Kent C, Elias M, Feldstein A E: Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin.Lipidol.*, 6: 305-314(2011)
4. Armstrong M J, Adams L A, Canbay A, Syn W K: Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 59: 1174-1197(2014)
5. Barshop N J, Sirlin C B, Schwimmer J B, Lavine J E: Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 28: 13-24(2008)
6. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S: Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 42: 44-52(2005)
7. Berardis S, Sokal E: Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur.J.Pediatr.*, 173: 131-139(2014)
8. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui J M, Saracco G, Adams L A, Charatcharoenwitthaya P, Topping J H, Bugianesi E, Day C P, George J: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*, 54: 1208-1216(2011)
9. Bilgin H, Pirgon O: Thyroid function in obese children with non-alcoholic Fatty liver disease. *J.Clin.Res.Pediatr.Endocrinol.*, 6: 152-157(2014)
10. Browning J D, Szczepaniak L S, Dobbins R, Nuremberg P, Horton J D, Cohen J C, Grundy S M, Hobbs H H: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40: 1387-1395(2004)
11. Brunt E M: Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin.Liver Dis.*, 21: 3-16(2001)
12. Carter-Kent C, Brunt E M, Yerian L M, Alkhouri N, Angulo P, Kohli R, Ling S C, Xanthakos S A, Whittington P F, Charatcharoenwitthaya P, Yap J, Lopez R, McCullough A J, Feldstein A E: Relations of steatosis type, grade, and zonation to

histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease.
J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., 52: 190-197(2011)

13. Carter-Kent C, Feldstein A E: Non-alcoholic steatohepatitis over multiple generations. Dig.Dis.Sci., 55: 1494-1497(2010)

14. Carter-Kent C, Zein N N, Feldstein A E: Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment.
Am.J.Gastroenterol., 103: 1036-1042(2008)

15. Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, Lami F, Violi E, Losi L, Bonilauri L, Verrone A M, Odoardi M R, Scaglioni F, Bertolotti M, Loria P: Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? Intern.Emerg.Med., 8: 297-305(2013)

16. Chen Z W, Chen L Y, Dai H L, Chen J H, Fang L Z: Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. J.Zhejiang Univ.Sci.B., 9: 616-622(2008)

17. Chung G E, Kim D, Kim W, Yim J Y, Park M J, Kim Y J, Yoon J H, Lee H S: Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. J.Hepatol., 57: 150-156(2012)

18. Cobbold J F, Anstee Q M, Taylor-Robinson S D: The importance of fatty liver disease in clinical practice. Proc.Nutr.Soc., 69: 518-527(2010)

19. Cole T J: The LMS method for constructing normalized growth standards.
Eur.J.Clin.Nutr., 44: 45-60(1990)

20. Cole T J, Bellizzi M C, Flegal K M, Dietz W H: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ, 320: 1240-1243(2000)

21. Cornier M A, Dabelea D, Hernandez T L, Lindstrom R C, Steig A J, Stob N R, Van Pelt R E, Wang H, Eckel R H: The metabolic syndrome. Endocr.Rev., 29: 777-822(2008)

22. Day C P: Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. Clin.Med., 11: 176-178(2011)

23. Day C P, James O F: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology, 114: 842-845(1998)

24. Denzer C: Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 56: 517-527(2013)

-
25. Denzer C, Thiere D, Muche R, Koenig W, Mayer H, Kratzer W, Wabitsch M: Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 94: 3872-3881(2009)
26. Donnelly K L, Smith C I, Schwarzenberg S J, Jessurun J, Boldt M D, Parks E J: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J.Clin.Invest.*, 115: 1343-1351(2005)
27. Dowman J K, Tomlinson J W, Newsome P N: Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 103: 71-83(2010)
28. Dunn W, Xu R, Wingard D L, Rogers C, Angulo P, Younossi Z M, Schwimmer J B: Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am.J.Gastroenterol.*, 103: 2263-2271(2008)
29. Edwards L, Wanless I R: Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol.*, 27: 471-483(2013)
30. Ekstedt M, Franzen L E, Mathiesen U L, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 44: 865-873(2006)
31. Elmlinger M W, Kuhnel W, Lambrecht H G, Ranke M B: Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin.Chem.Lab.Med.*, 39: 973-979(2001)
32. Eshraghian A, Dabbaghmanesh M H, Eshraghian H, Fattahi M R, Omrani G R: Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch.Iran.Med.*, 16: 584-589(2013)
33. Feldstein A E, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson J T, Enders F B, Angulo P: The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*, 58: 1538-1544(2009)
34. Fishbein M H, Mogren C, Gleason T, Stevens W R: Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 42: 83-88(2006)
35. Gardner C J, Richardson P, Wong C, Polavarapu N, Kemp G J, Cuthbertson D J: Hypothyroidism in a patient with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*, 342: c7199(2011)
36. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V: Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.*, 13: 40-2431-13-40(2013)

-
37. Greinert A: Thyreoidale Dysfunktion und Steatosis hepatis: Eine Untersuchung an 2445 Probanden einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe zwischen 18-65 Jahren. Med Dissertation, Universität Ulm (2012)
38. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K: The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann.Intern.Med.*, 143: 722-728(2005)
39. Hassan M M, Kaseb A, Li D, Patt Y Z, Vauthey J N, Thomas M B, Curley S A, Spitz M R, Sherman S I, Abdalla E K, Davila M, Lozano R D, Hassan D M, Chan W, Brown T D, Abbruzzese J L: Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *Hepatology*, 49: 1563-1570(2009)
40. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati F L, Guallar E, Clark J M: Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*, 54: 1082-1090(2011)
41. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, Gao Z, Yu X: Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol.*, 12: 123-230X-12-123(2012)
42. Huang Y Y, Gusdon A M, Qu S: Cross-talk between the thyroid and liver: a new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J.Gastroenterol.*, 19: 8238-8246(2013)
43. Ineck B A, Ng T M: Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann.Pharmacother.*, 37: 725-730(2003)
44. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister S E, Nauck M, Dorr M, Lerch M M, Meyer zu Schwabedissen H E, Roskopf D, Volzke H: Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*, 22: 568-574(2012)
45. Iwaku K, Noh J Y, Minagawa A, Kosuga Y, Suzuki M, Sekiya K, Matsumoto M, Ohye H, Kunii Y, Yoshihara A, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K: Determination of pediatric reference levels of FT3, FT4 and TSH measured with ECLusys kits. *Endocr.J.*, 60: 799-804(2013)
46. Iwen K A, Schroder E, Brabant G: Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. *Eur.Thyroid J.*, 2: 83-92(2013)
47. Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R: Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.*, 8: 15-6823-8-15(2008)

48. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M: The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 24: 317-321(1997)
49. Keßler A: Gallenblasensteinprävalenz bei Kindern und Jugendlichen – Wertigkeit unterschiedlicher Risikofaktoren. Med Dissertation, Universität Ulm (2006)
50. Kim C H, Younossi Z M: Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve.Clin.J.Med.*, 75: 721-728(2008)
51. Kim D, Kim W R, Kim H J, Therneau T M: Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*, 57: 1357-1365(2013)
52. Kratzer W, Akinli A S, Bommer M, Arnold F, Eggink S, Imhof A, Mason R A, Klaus J, Schuler A, Boehm B O, Haenle M M: Prevalence and risk factors of focal sparing in hepatic steatosis. *Ultraschall Med.*, 31: 37-42(2010)
53. Kromeyer-Hauschild K, Gläßer N, Zellner K: Perzentile für den Taillenumfang von Jenaer Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren. *Aktuel Ernährungsmed*, 116-122(2008)
54. Liangpunsakul S, Chalasani N: Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J.Clin.Gastroenterol.*, 37: 340-343(2003)
55. Loos U: Normal values of TSH in children and adolescents. Normwertstudie Universitätsklinikum Ulm in Kooperation mit Johnson&Johnson, (1993)
56. Ludwig J, Viggiano T R, McGill D B, Oh B J: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin.Proc.*, 55: 434-438(1980)
57. Maratou E, Hadjidakis D J, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzas D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis S A, Dimitriadis G: Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur.J.Endocrinol.*, 160: 785-790(2009)
58. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough A J, Natale S, Forlani G, Melchionda N: Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50: 1844-1850(2001)
59. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37: 917-923(2003)
60. Marshall W A, Tanner J M: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch.Dis.Child.*, 45: 13-23(1970)

61. Marshall W A, Tanner J M: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch.Dis.Child., 44: 291-303(1969)
62. Marzuillo P, Del Giudice E M, Santoro N: Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. World J.Hepatol., 6: 217-225(2014)
63. Matteoni C A, Younossi Z M, Gramlich T, Boparai N, Liu Y C, McCullough A J: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology, 116: 1413-1419(1999)
64. Mazo D F, Lima V M, Stefano J T, Rabelo F, Faintuch J, Oliveira C P: Glucolipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver disease. Arq.Gastroenterol., 48: 186-189(2011)
65. Moran J R, Ghishan F K, Halter S A, Greene H L: Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. Am.J.Gastroenterol., 78: 374-377(1983)
66. Moustafa A H, Ali E M, Mohamed T M, Abdou H I: Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. Eur.J.Intern.Med., 20: 703-708(2009)
67. Musso G, Gambino R, Cassader M: Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Prog.Lipid Res., 48: 1-26(2009)
68. Neuschwander-Tetri B A, Caldwell S H: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 37: 1202-1219(2003)
69. Nobili V, Pinzani M: Paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Gut, 59: 561-564(2010)
70. Ozturk Y, Soylu O B: Fatty liver in childhood. World J.Hepatol., 6: 33-40(2014)
71. Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C: Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children. Int.J.Endocrinol., 2013: 381014(2013)
72. Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. World J.Gastroenterol., 17: 3082-3091(2011)
73. Pagadala M R, Zein C O, Dasarathy S, Yerian L M, Lopez R, McCullough A J: Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. Dig.Dis.Sci., 57: 528-534(2012)

-
74. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M: Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 35: 367-372(2002)
75. Parikh P, Phadke A, Sawant P: Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease in patients attending a tertiary hospital in western India. *Indian J.Gastroenterol.*, 34: 169-173(2015)
76. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A: Thyroid and lipid metabolism. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, 24 Suppl 2: S109-12(2000)
77. Quiros-Tejeira R E, Rivera C A, Ziba T T, Mehta N, Smith C W, Butte N F: Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 44: 228-236(2007)
78. Saadeh S, Younossi Z M, Remer E M, Gramlich T, Ong J P, Hurley M, Mullen K D, Cooper J N, Sheridan M J: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123: 745-750(2002)
79. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S: Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr.*, 96: 1209-1213(2007)
80. Saverymuttu S H, Joseph A E, Maxwell J D: Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, 292: 13-15(1986)
81. Schlieske C: Sonographische und anthropometrische Fettparameter als Prädiktoren eines Metabolischen Syndroms und einer Steatosis hepatis bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen. *Med Dissertation, Universität Ulm* (2013)
82. Schwenger K J, Allard J P: Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J.Gastroenterol.*, 20: 1712-1723(2014)
83. Schwimmer J B, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork N J, Lavine J E: Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 42: 641-649(2005)
84. Schwimmer J B, Deutsch R, Kahen T, Lavine J E, Stanley C, Behling C: Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118: 1388-1393(2006)
85. Schwimmer J B, Pardee P E, Lavine J E, Blumkin A K, Cook S: Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*, 118: 277-283(2008)

-
86. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D: Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr.Cardiol.*, 34: 1166-1174(2013)
87. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, Feldstein A E, Nobili V: Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*, 53: 190-195(2011)
88. Silveira M G, Mendes F D, Diehl N N, Enders F T, Lindor K D: Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.*, 29: 1094-1100(2009)
89. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano M L, Vecchione R, Gargiulo G, Gennarelli N, Lobello R: Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J.Hepatol.*, 41: 751-757(2004)
90. Starley B Q, Calcagno C J, Harrison S A: Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 51: 1820-1832(2010)
91. Suzuki A, Abdelmalek M F, Schwimmer J B, Lavine J E, Scheimann A O, Unalp-Arida A, Yates K P, Sanyal A J, Guy C D, Diehl A M, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network: Association between puberty and features of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, 10: 786-794(2012)
92. Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J: Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr.Res.*, 40: 74-78(2015)
93. Targher G, Montagnana M, Salvagno G, Moghetti P, Zoppini G, Muggeo M, Lippi G: Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 68: 481-484(2008)
94. Torun E, Ozgen I T, Gokce S, Aydin S, Cesur Y: Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J.Clin.Res.Pediatr.Endocrinol.*, 6: 34-39(2014)
95. Verburg F A, Kirchgassner C, Hebestreit H, Steigerwald U, Lentjes E G, Ergezinger K, Grelle I, Reiners C, Luster M: Reference ranges for analytes of thyroid function in children. *Horm.Metab.Res.*, 43: 422-426(2011)
96. Vernon G, Baranova A, Younossi Z M: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 34: 274-285(2011)
97. Vuppalanchi R, Chalasani N: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49: 306-317(2009)

98. Wiegand S, Keller K M, Robl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl R W, APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas: Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int.J.Obes.(Lond)*, 34: 1468-1474(2010)
99. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y: Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 75: 240-246(2011)
100. Yeh M M, Brunt E M: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am.J.Clin.Pathol.*, 128: 837-847(2007)
101. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R: Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.*, 26: 856-863(2006)
102. Zhang J, Sun H, Chen L, Zheng J, Hu X, Wang S, Chen T: Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects. *J.Huazhong Univ.Sci.Technolog Med.Sci.*, 32: 47-52(2012)
103. Zimmet P, Alberti K G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S, IDF Consensus Group: The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr.Diabetes*, 8: 299-306(2007)

7. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Definition des Studienkollektivs der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in der Fachklinik Hochried in Murnau von 2000 bis 2001	16
<i>Abbildung 2:</i> Prävalenz der NAFLD betrachtet in Abhängigkeit zu den Schilddrüsenparametern T3, T4 und TSH, eingeteilt in Quartile (Q1 bis Q4) der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	35

8. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Einteilung der Schilddrüsenparameter TSH, T4 und T3 in vier gleich große Quartile in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	26
<i>Tabelle 2:</i> Referenzwerte für die Leberparameter ALT, AST und GGT in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	27
<i>Tabelle 3:</i> Schilddrüsennormwerte für Kinder und Jugendliche in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	27
<i>Tabelle 4:</i> Charakteristika der Studienpopulation im Gesamtkollektiv sowie in der NAFLD- und der nicht-NAFLD-Gruppe der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	29
<i>Tabelle 5:</i> Bivariate Analyse für den Zusammenhang der NAFLD mit verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	33
<i>Tabelle 6:</i> Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen der NAFLD und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	34
<i>Tabelle 7:</i> Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Schilddrüsenhormonen (klassiert in Quartile) der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	36
<i>Tabelle 8:</i> Bivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	37
<i>Tabelle 9:</i> Ergebnisse der multivariaten Analyse für den Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und verschiedenen Einflussgrößen der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	38
<i>Tabelle 10:</i> Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom pubertären Stadium in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in	

Murnau 2000-2001	39
<i>Tabelle 11:</i> Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom BMI in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	39
<i>Tabelle 12:</i> Die Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	40
<i>Tabelle 13:</i> Vergleich der Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichen Steatosegraden innerhalb des Gesamtkollektives und in unterschiedlichen Pubertätsstadien in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	42
<i>Tabelle 14:</i> Vergleich der Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichen Steatosegraden in Abhängigkeit von BMI und Geschlecht in der Studie zu übergewichtigen Kindern und Jugendlichen Fachklinik Hochried in Murnau 2000-2001	43

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Urheberrecht

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Kaltenbach TE, Graeter T, Oeztuerk S, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, Denzer C:
Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents.
Pediatr Obes., 2016 Feb 14. Epub ahead of print