

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

**Schilddrüsenparameter bei Probanden mit Steatosis hepatis:
Eine Follow-Up Untersuchung über 11 Jahre an einem zufälligen
Bevölkerungskollektiv**

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

vorgelegt von
Victoria Louise Mayer
Pforzheim
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Walcher

Tag der Promotion: 14.12.2017

Meinen Eltern Robert und Karola Mayer
Meiner Schwester Kristin Elena Mayer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	1
1.1.1 <i>Definition</i>	1
1.1.2 <i>Epidemiologie</i>	1
1.1.3 <i>Ätiologie</i>	2
1.1.4 <i>Klinik und Symptomatik</i>	3
1.1.5 <i>Diagnostik</i>	3
1.1.6 <i>Therapie</i>	4
1.2 Thyreoidale Dysfunktion und NAFLD	4
1.3 Aktuelle Studien	5
1.4 Fragestellung	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Studienrahmen und Ethikvotum	7
2.2 Studienkollektiv	7
2.3 Studienablauf	8
2.3.1 <i>Ort und Zeitraum</i>	8
2.3.2 <i>Organisation</i>	9
2.3.3 <i>Ablauf der Untersuchung</i>	9
2.4 Risiken der Studie	17
2.5 Ausschlusskriterien	17
2.6 Datenschutz	17
2.7 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Teil I – Ergebnisse EMIL-II 2013.....	19
3.1.1 <i>Deskriptive Auswertung</i>	19
3.1.2 <i>Univariate Korrelation</i>	23

3.1.3	<i>Partiale Korrelation</i>	23
3.1.4	<i>Bivariate Analyse</i>	24
3.2	Teil 2 – Vergleich der Ergebnisse EMIL-I 2002 mit EMIL-II 2013.....	27
3.2.1	<i>Allgemeines</i>	27
3.2.2	<i>Vergleich der Schilddrüsenparameter von EMIL-I 2002 mit EMIL-II 2013</i>	27
3.2.3	<i>Vergleich der Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne Fettleber im Rahmen der EMIL-I Studie 2002 und der EMIL-II Studie 2013</i>	28
3.2.4	<i>Vergleich der Schilddrüsenparameter bei Probanden mit Fettleber für das Jahr 2002 mit 2013 sowie bei Probanden ohne Fettleber für das Jahr 2002 und 2013</i>	31
3.2.5	<i>Veränderung des Befundes NAFLD im Verlauf von 2002 bis 2013</i>	33
4	Diskussion	36
4.1	Diskussion zu Patienten und Methoden	36
4.2	Assoziation zwischen dem T3-Wert und einer Steatosis hepatis	38
4.3	Assoziation zwischen dem T4-Wert und einer Steatosis hepatis	39
4.4	Assoziation zwischen dem TSH-Wert und einer Steatosis hepatis	40
4.5	Assoziation zwischen den TPO-Antikörpern und einer Steatosis hepatis	40
4.6	Diskussion der Assoziation einer Schilddrüsendysfunktion mit einer Steatosis hepatis.....	41
4.7	Das metabolische Syndrom als Verbindungsglied der thyreoidalen Dysfunktion und der Steatosis hepatis	44
4.8	Limitationen.....	45
4.9	Schlussfolgerung	46
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis	49
7	Abbildungsverzeichnis	55
8	Tabellenverzeichnis	56
9	Danksagung	58
10	Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
Anti-TG	Thyreoglobulin-Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMIL	Echinococcus multilocularis in Leutkirch
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
g/d	Gramm pro Tag
HbA1c	Hämoglobin A1c = Glykohämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IU/ml	International Unit pro Milliliter
LDL	Low Density Lipoprotein
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCL	Medioklavikularlinie
MCV	Mean Corpuscular Volume
ml	Milliliter
MTV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MW	Mittelwert
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
nmol/l	Nanomol pro Liter

NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
rpm	Revolutions per minute
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
U/l	Units pro Liter
$\mu\text{U/ml}$	Mikrounits (Mikroeinheiten) pro Milliliter
WHR	Waist-to-hip ratio

1 Einleitung

1.1 Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

1.1.1 Definition

Die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung beinhaltet ein Spektrum von Lebererkrankungen, welches eine leichte Steatose bis zu einer voll ausgebildeten Steatohepatitis umfasst [11,42]. Daher wird die NAFLD in eine einfache Steatose und in die Steatohepatitis (NASH) unterteilt [12,42]. Die Steatose zeichnet sich durch eine Fettinfiltration der Leber ohne Entzündungs- und Fibrosezeichen aus [3]. Die Steatohepatitis ist durch eine Steatose, lobuläre Inflammation, Ballonierung und Fibrose gekennzeichnet [42]. Während die einfache Steatose 80-90% der Fälle ausmacht, verbleiben für die NASH 10-20% der Fälle [12]. Man definiert die NAFLD als Fettleber mit einer Anhäufung von Lipiden in den Hepatozyten von über 5% des Lebergewichtes [2]. Dabei dürfen keine Hepatitis B- oder C Infektion sowie kein übermäßiger Alkoholkonsum (definiert als ein Alkoholkonsum > 20 g/d) vorliegen [2].

Während die Steatose häufig mit einer benignen Prognose assoziiert ist [2,3,6], kann die Steatohepatitis zu einer Zirrhose und möglicherweise zu einem Leberkarzinom fortschreiten [2]. Histologisch ähnelt die NAFLD einem alkohol-induzierten Leberschaden, tritt jedoch bei Personen mit minimalem Alkoholkonsum auf [4]. Sie gilt als eine der Hauptursachen für erhöhte Leberwerte und chronische Lebererkrankungen in der westlichen Welt [11,41,42].

1.1.2 Epidemiologie

Die NAFLD entwickelt sich zu einer der häufigsten Lebererkrankungen weltweit [2]. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz wurde sie zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem [13].

Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt ungefähr 20-30% [2,11,25,45]. Sie steigt mit zunehmendem Alter an, wobei Männer zwischen 40 und 65 Jahren eine erhöhte Prävalenz aufweisen [2]. Während die NASH früher häufiger bei Frauen mittleren Alters auftrat, besitzt die NAFLD heutzutage einen höheren Anteil bei Männern [2]. Die NAFLD findet sich in jeder Altersspanne und in jeder

ethnischen Gruppe [4], jedoch ergeben sich hinsichtlich ihrer Prävalenz ethnische Unterschiede (Vorkommen bei Hispanoamerikanern häufiger als bei Weißen mit europäischem Ursprung, niedrig bei Afroamerikanern) [13].

1.1.3 Ätiologie

Da die Pathogenese der NAFLD noch nicht abschließend geklärt worden ist, bleibt die „two-hit“ Hypothese, welche durch Day et al. postuliert wurde, die vorherrschende Theorie [25]. Beim „first hit“ kommt es zu einer Akkumulation von freien Fettsäuren und Triglyceriden innerhalb der Leber (Steatose) [25]. Das Voranschreiten einer Steatose zu einer Steatohepatitis (NASH) ist mit oxidativem Stress, mitochondrialer Schädigung, Lipidtoxizität, angeborener Immunität und inflammatorischen Zytokinen assoziiert und macht den „second hit“ aus [25].

Daneben sollen metabolische Störungen zu den hauptsächlichen Faktoren gehören, die zur Entwicklung einer NAFLD führen [1]. Die Insulinresistenz ist dabei ein Hauptfaktor dieser metabolischen Störungen [1]. Zudem sollen die Komponenten des metabolischen Syndroms in die Pathogenese des „two-hit“ Modells involviert sein [34]. So nimmt man an, dass die Insulinresistenz den „first hit“ beeinflusst [34]. Außerdem steht das metabolische Syndrom im Zusammenhang mit einer Entzündung und oxidativem Stress [34]. Zwei Faktoren, von denen man vermutet, dass sie die Progression zu einer NASH, Fibrose und Nekrose fördern [34]. Einen Zusammenhang der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung mit dem metabolischen Syndrom bestätigt die Studie von Chen et al. [6]. Bei dieser Studie wiesen Probanden mit NAFLD häufiger ein metabolisches Syndrom auf als Probanden ohne Fettleber [6]. Ebenso ergab sich, dass Studienteilnehmer mit Erfüllung der Kriterien des metabolischen Syndroms häufiger eine NAFLD präsentierten [6]. Die NAFLD wird daher auch nicht selten als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms bezeichnet [12,33,34,45]. Unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ wird eine Gruppe von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammengefasst wie Diabetes, Adipositas, Hypertonie und Hyperlipidämie [6].

1.1.4 Klinik und Symptomatik

Die Mehrheit der Patienten mit einer NAFLD ist asymptomatisch [8,34,42]. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens und in seltenen Fällen Trägheit [1]. Einer der häufigsten Untersuchungsbefunde ist eine milde oder mäßige Hepatomegalie [1]. Die Aminotransferasen sind mäßig erhöht mit einem AST/ALT Quotienten < 1 [1].

1.1.5 Diagnostik

Als derzeitiger Goldstandard für die Diagnostik der NAFLD gilt die Leberbiopsie [4,8,12,14,17,29,34,41,42]. Sie bietet die Möglichkeit, die Leber histologisch zu untersuchen und erlaubt somit die Differenzierung der hepatischen Steatose von einer Steatohepatitis [14]. Die Haupteinschränkung dieses Verfahrens liegt jedoch in seiner Invasivität begründet [29,34]. Weitere Einschränkungen im Gebrauch entstehen aufgrund der Kosten, der Stichprobenfehler und der Interobserver- und Intraobserver-Variabilität [14]. Bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie besitzen lediglich eine begrenzte Aussagekraft über die Histologie der Leber [42], da sie nicht in der Lage sind, eine benigne Steatose von einer NASH zu unterscheiden [1]. Die Sonographie wird zwar am häufigsten in der Diagnostik der NAFLD eingesetzt, jedoch unterschätzt sie häufig die Prävalenz der NAFLD [2]. So ist ihre Sensitivität bei einer Fetteinlagerung $< 33\%$ begrenzt [8]. In der Literatur bestehen widersprüchliche Angaben zur Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls [17,45]. Bei der Studie von Junior et al. ergaben sich für den Ultraschall niedrige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte [17]. Eine andere Studie berichtet von hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerten bei dem Nachweis einer Fettleber [45].

Eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase kann auf eine hepatische Steatose, Entzündung oder Fibrose hinweisen [14]. Jedoch ist ihr Nutzen in der Diagnostik aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität begrenzt [9,14].

Für die Diagnose „NAFLD“ werden folgende Kriterien benötigt:

- Nachweis einer hepatischen Steatose durch bildgebende- oder histologische Verfahren [14]

- Kein signifikanter Alkoholkonsum [14]
- Keine andere in Frage kommende Ätiologie für die hepatische Steatose [14]
- Keine anderen Ursachen für eine chronische Lebererkrankung [14]

1.1.6 Therapie

Es gibt derzeit keine etablierte Therapie der NAFLD [1]. Zu den Empfehlungen gehören die Verbesserung von Komorbiditäten wie Adipositas, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 sowie Änderungen des Lebensstils durch Gewichtsabnahme und sportliche Betätigung [1]. Zu den wirksamsten Therapieverfahren zählen bisher Insulin-modulierende Pharmaka und Gewichtsabnahme [34].

1.2 Thyreoidale Dysfunktion und NAFLD

Schilddrüsenhormone besitzen bei der Regulierung des hepatischen Lipid-, Cholesterin- und Glucosestoffwechsels eine entscheidende Funktion [38]. Thyreoidale Dysfunktionen begünstigen wahrscheinlich die Entstehung hepatobiliärer Erkrankungen [23]. Eine Hypothyreose führt zu Adipositas und Hyperlipidämie und kann zur Entwicklung einer Steatose beitragen [23]. Des Weiteren übt die Schilddrüsenfunktion einen entscheidenden Einfluss auf die Komponenten des metabolischen Syndroms aus [16,18,36]. So konnte eine Assoziation der Hypothyreose mit dem metabolischen Syndrom gezeigt werden [5,36], wobei Frauen ein erhöhtes Risiko für diesen Zusammenhang aufweisen [36]. Auch die Studie von Uzunlulu et al. zeigt den Zusammenhang des metabolischen Syndroms mit der subklinischen Hypothyreose vorwiegend bei Frauen [40]. Die Insulinresistenz, welche das pathophysiologische Merkmal des metabolischen Syndroms darstellt, kann dabei sowohl von einer Hyper- wie auch Hypothyreose verursacht werden [16]. Den Zusammenhang der Schilddrüsenfunktion mit der Insulinresistenz zeigt auch die Studie von Roos et al., bei der ein niedriger, aber noch im Referenzbereich liegender T4- Wert mit einer erhöhten Insulinresistenz assoziiert ist [35]. Endokrine Störungen wie eine Hypothyreose können aufgrund von metabolischen Veränderungen zur Entwicklung einer NASH führen [23]. Ebenso können nach neueren Erkenntnissen die NAFLD und der Diabetes mellitus Typ 2, welche im Zusammenhang mit einem dysregulierten hepatischen

Metabolismus stehen, zu einer veränderten intrazellulären Schilddrüsenfunktion führen [38].

1.3 Aktuelle Studien

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer Schilddrüsendysfunktion und der NAFLD ist aktuell Gegenstand der Wissenschaft. Die von Liangpunsakul und Chalasani durchgeführte Fall-Kontroll-Studie verglich 174 Patienten mit NASH mit 442 Kontrollpersonen [20]. Eine Hypothyreose zeigte sich signifikant häufiger bei Probanden mit NASH im Vergleich zur Kontrollgruppe, weshalb diese Studie eine Assoziation dieser beiden Erkrankungen nahelegte [20]. Die Fall-Kontroll-Studien von Pagadala et al. sowie Parikh et al. bestätigten ebenfalls den vermuteten Zusammenhang [30,31]. Bei der Studie von Pagadala et al. wurden 233 Probanden mit histologisch nachgewiesener NAFLD mit 430 Kontrollen verglichen. Hierbei trat eine Hypothyreose häufiger bei Probanden mit NAFLD im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf [30]. Darüber hinaus war eine Hypothyreose häufiger bei Patienten mit NASH zu beobachten als bei Patienten mit NAFLD aber ohne NASH [30].

Eine weitere Studie, die sich mit dem Zusammenhang einer Hypothyreose und der NAFLD beschäftigt, ist die Querschnittstudie von Chung et al. [7]. Mit einem Studienkollektiv von 4648 Probanden (2324 Probanden mit Hypothyreose und 2324 gesunde Kontrollen) konnte eine Assoziation der Hypothyreose mit der NAFLD gezeigt werden [7].

Die Studien von Ittermann et al., Xu et al. sowie Tao et al. konnten eine inverse Assoziation des Schilddrüsenparameters T4 mit einer Steatosis hepatis darlegen [15,39,44]. Bei Liu et al. wiesen Probanden mit NAFLD einen signifikant höheren T3-Wert auf als diejenigen ohne NAFLD [22]. Des Weiteren konnte eine Assoziation mit erhöhten, jedoch noch im Normbereich liegenden TSH-Werten und der NASH bestätigt werden [5]. In der Studie von Zhang et al. war bei weiblichen Probanden das TSH in der NAFLD-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe [46].

Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Studien, welche die gesuchte Assoziation nicht bestätigen konnten [10,19,27]. So ergab sich in der Querschnittstudie von Eshraghian et al. keine Korrelation einer Thyreoidalen Dysfunktion mit einer

Steatosis hepatis [10]. Ergänzend wurden auch in den Studien von Mazo et al. sowie Lee et al. keine Assoziation dieser beiden Entitäten gefunden [19,27].

1.4 Fragestellung

Die Studie nimmt Bezug auf die EMIL-I Studie aus dem Jahr 2002 sowie die 11 Jahre später stattfindende EMIL-II Studie, die der Nachuntersuchung der Probanden aus dem EMIL-I Kollektiv diente.

Es soll hierbei der Zusammenhang der Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK mit einer Steatosis hepatis untersucht werden. Analysiert wird die Frage nach einem Unterschied in den Schilddrüsenparametern bei Probanden mit und ohne Fettleber für das Jahr 2002 und 2013. Ebenso wird eine Veränderung der Schilddrüsenwerte im Untersuchungszeitraum von 11 Jahren für das NAFLD- und Kontrollkollektiv getrennt ermittelt. Des Weiteren wird die Veränderung des Befundes „NAFLD“ im Verlauf von 2002 bis 2013 sichtbar.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Frage einer Assoziation zwischen einer thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD zu klären.

2 Material und Methoden

2.1 Studienrahmen und Ethikvotum

Bei der EMIL-I Studie (**E**chinococcus **m**ultilocularis **I**n **L**eutkirch) handelte es sich um eine Querschnittstudie mit dem primären Ziel, die Prävalenz der Infektion mit *Echinococcus multilocularis* in einer Stadt im Südosten Baden-Württembergs zu erfassen. Daneben wurden auch andere internistische Erkrankungen in der Studie berücksichtigt. Die EMIL-II Studie war eine prospektive Follow-Up Studie, die auf der Grundlage der EMIL-I Studie basierte. Sie diente der Nachuntersuchung der Probanden mit und ohne Steatosis hepatis aus EMIL-I. Beide Studien erhielten das positive Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer in Baden-Württemberg (Antragsnummer für EMIL-I: 133/02, Antragsnummer für EMIL-II: 244/13).

2.2 Studienkollektiv

Für EMIL-I wurden im Jahr 2002 randomisiert 4000 Probanden im Alter zwischen 10 und 65 Jahren aus dem Einwohnermeldeamt der Stadt Leutkirch erfasst. Davon nahmen 2429 Probanden an der Studie teil und bildeten somit das Ausgangskollektiv der EMIL-I Studie. Dieses wurde in ein NAFLD-Kollektiv und in ein Kontrollkollektiv mit jeweils verschiedenen Subgruppen unterteilt:

1. Probanden *ohne* Fettleber (n = 1803)

- 1.1 BMI < 25 (n = 1248)
- 1.2 25 < BMI < 30 (n = 445)
- 1.3 BMI > 30 (n = 110)

2. Probanden *mit* Fettleber (n = 626)

- 2.1 BMI < 25 (n = 70)
- 2.2 25 < BMI < 30 (n = 277)
- 2.3 BMI > 30 (n = 279)

Aus der EMIL-I Studie kamen im Jahr 2013 999 Probanden für das EMIL-II Kollektiv in Frage. Ausgeschlossen wurden Probanden mit unvollständigen Datensätzen und die Subgruppe von Probanden ohne Fettleber mit BMI < 25. So sah das EMIL-II Kollektiv folgendermaßen aus:

1. Probanden *ohne* Fettleber (n = 490)
 - 1.1 25 < BMI < 30 (n = 398)
 - 1.2 BMI < 30 (n = 92)

2. Probanden *mit* Fettleber (n = 509)
 - 2.1 BMI < 25 (n = 56)
 - 2.2 25 < BMI < 30 (n = 234)
 - 2.3 BMI < 30 (n = 219)

Es nahmen insgesamt 484 Probanden an der EMIL-II Studie teil. 38 Probanden waren verstorben, wohingegen 477 Probanden kein Interesse mehr an der Studie begründeten oder sich kein Kontakt mehr herstellen ließ. Durch den Ausschluss von 131 Probanden betrug das Studienkollektiv von EMIL-II 353 Teilnehmer.

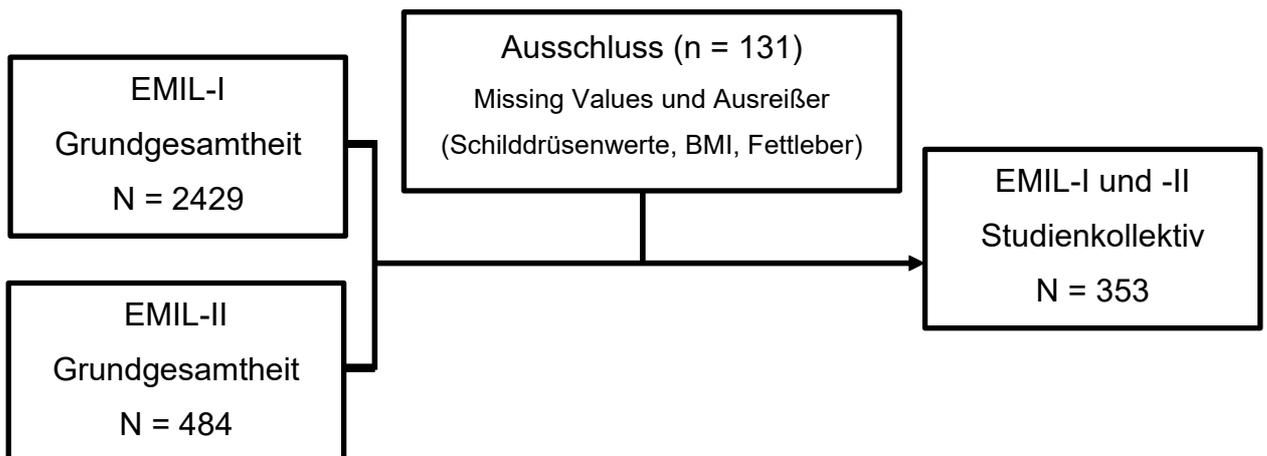


Abbildung 1: Flow-Chart zum Ein- und Ausschluss von Probanden in das Studienkollektiv der *Echinococcus Multilocularis* In Leutkirch-Studie 2002 und 2013 der Universität Ulm

2.3 Studienablauf

2.3.1 Ort und Zeitraum

Die EMIL-I Studie erfolgte in einem Zeitraum vom 4. November 2002 bis zum 7. Dezember 2002 in Leutkirch im Landkreis Ravensburg. Die für die Studie erforderlichen Untersuchungen wurden im Gesundheitsamt von Leutkirch durchgeführt. EMIL-II fand vom 17. Juni 2013 bis zum 26. September 2013 ebenfalls

in Leutkirch statt. Dabei erfolgten die Untersuchungen in Gebäuden der ehemaligen Oberschwabenklinik (Ottmannshoferstraße 44, 88299 Leutkirch).

2.3.2 Organisation

Bei beiden Studien wurden die Probanden telefonisch oder schriftlich über den Ablauf und das Ziel der jeweiligen Studie unterrichtet. Bei Interesse und Einverständnis der Probanden wurde ein Termin für die benötigten Untersuchungen vereinbart. Es erfolgte das schriftliche Einverständnis der Probanden zur Durchführung der Studie. Für die EMIL-II Studie wurden in den Räumen der Oberschwabenklinik zwei Untersuchungsräume und ein Raum, welcher als Labor und Lager diente, bezogen.

2.3.3 Ablauf der Untersuchung

Für die EMIL-I Studie gestaltete sich der Untersuchungsablauf, der 45 bis 60 Minuten für den jeweiligen Probanden in Anspruch nahm, folgendermaßen:

1. Information und Aufklärung
2. Standardisierter Fragebogen
3. Blutentnahme
4. Erhebung anthropometrischer Daten
5. Ultraschall-Untersuchung

Die Untersuchungen (Blut-, Stuhl- und Ultraschalluntersuchung) und Befragungen (standardisierter Fragebogen zur Erfassung anamnestischer Angaben) bei EMIL-II nahmen wie bei EMIL-I etwa 45 bis 60 Minuten pro Proband in Anspruch und erfolgten in folgenden Arbeitsschritten:

1. Information und Aufklärung
2. Blutentnahme
3. Standardisierter Fragebogen
4. Erhebung anthropometrischer Daten
5. Ultraschall-Untersuchung

6. Aufklärung zur Stuhlprobe
7. Aufklärung zum Ernährungsfragebogen

Aus Datenschutzgründen wurden die Behälter zur Blut- und Stuhluntersuchung sowie das Ultraschallprotokoll und die Fragebögen anonymisiert. Dabei wurden die Probanden einer entsprechenden Nummer zugeordnet.

2.3.3.1 Information und Aufklärung

Der Proband wurde nochmals ausführlich über die Studie informiert und aufgeklärt. Mit seiner Unterschrift willigte er der Studie und den Datenschutzrichtlinien ein.

2.3.3.2 Blutentnahme

Bei der EMIL-I Studie wurde den Probanden etwa 25 ml Blut aus einer Cubitalvene oder einer Vene des Handrückens abgenommen. Dabei waren maximal zwei Punktionsversuche erlaubt. Dieses Probeentnahmevolumen wurde dabei wie folgt auf die Blutentnahmeröhrchen verteilt: zwei EDTA-Monovetten (2,5 ml und 10 ml), eine Serum-Monovette (10 ml) und eine Lithium-Heparin-Monovette (10 ml). Von den Probenbehältnissen wurde nur das Citrat-Röhrchen vollständig gefüllt.

Die Verarbeitung der Proben fand in einem im Gesundheitsamt selbst eingerichteten Labor statt. Nach einer Gerinnungszeit von einer halben Stunde wurde das Serumröhrchen (10 ml) bei 3500 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde in neue Röhrchen abpipettiert und bei 4°C gelagert. Die Citrat- (2,5 ml) und EDTA-Röhrchen wurden ebenfalls bei 3500 rpm zentrifugiert, der Überstand in Eppendorf® abpipettiert und bei -20°C gelagert. Nach erfolgter Zentrifugation der Lithium-Heparin-Probe wurde diese bei 4°C gelagert. Die 2,5 ml EDTA-Proben wurden nicht zentrifugiert, sondern gleich bei Raumtemperatur gelagert. Die weitere Verarbeitung der Eppendorf®-Gefäße fand an der Kardiologie des Universitätsklinikums in Ulm statt. Jeden Abend wurden diese gekühlt nach Ulm transportiert und dort bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert. Die Lithium-Heparin-Röhrchen und die 2,5 ml EDTA-Proben wurden ebenfalls jeden Abend an die Klinische Chemie der Universität Ulm zur weiteren Verarbeitung transportiert. Die Bestimmung der Hepatitis-Serologie erfolgte aus den Lithium-Heparin-

Röhrchen. Die Schilddrüsenparameter wie T3, T4, TSH und TPO-AK wurden nachträglich an der Universität Ulm bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die für die Fragestellung relevanten Laborparameter der EMIL-I Studie:

Tabelle 1: Einheit und Methodik der erhobenen Blutwerte der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 der Universität Ulm

Laborwert	Einheit	Methodik
ALT	U/l	Gerät Dimension XL® (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.)
AST	U/l	Gerät Dimension XL® (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.)
GGT	U/l	Gerät Dimension XL® (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.)
AP	U/l	Gerät Dimension XL® (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.)
TSH	µU/ml	Gerät E2010 der Firma Roche, Testung mittels Wettbewerbsprinzip
T3	nmol/l	Gerät E2010 der Firma Roche, Testung mittels Wettbewerbsprinzip
T4	nmol/l	Gerät E2010 der Firma Roche, Testung mittels Wettbewerbsprinzip
TPO-AK	IU/ml	Gerät E2010 der Firma Roche, Testung mittels Wettbewerbsprinzip

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; AP = Alkalische Phosphatase; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; µU/ml = Mikrounits (Mikroeinheiten) pro Milliliter; nmol/l = Nanomol pro Liter; IU/ml = International Unit (Internationale Einheit) pro Milliliter; U/l = Units pro Liter

Darüber hinaus wurden für die Studie folgende Parameter bestimmt: Eisen, Transferrin, Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor, Triglyceride, Random Glucose, Cholesterin, HDL, CRP, Hepatitis-Serologie und Blutbild.

Bei EMIL-II wurden 60 ml Blut aus einer Cubitalvene oder einer Vene des Handrückens abgenommen. Hierbei waren maximal drei Punktionsversuche erlaubt. Das Probeentnahmevervolumen wurde dabei wie folgt auf die Blutentnahmeröhrchen verteilt: eine Serum-Gel-Monovette, eine Citrat-Monovette, eine Lithium-Heparin-Monovette und zwei kleine EDTA-Monovetten (jeweils 2,7 ml). Diese Probenbehältnisse wurden zur weiteren Auswertung an die Klinische Chemie der Universitätsklinik Ulm geschickt. Für das Forschungslabor der Inneren Medizin I der Universitätsklinik Ulm sind eine Serum-Gel-Monovette sowie drei große EDTA-Monovetten (jeweils 7,5 ml) abgenommen worden. Die Blutentnahmeröhrchen wurden bis auf die zwei kleinen EDTA-Proben nach einer halben Stunde bei 3500 rpm für 15 Minuten zentrifugiert (Labofuge GI, Heraeus CHRIST). Das Plasma der Serum-Gel-Monovette und der drei EDTA-Monovetten mit jeweils 7,5 ml wurde abpipettiert und bei -80°C im Gefrierschrank (Heraeus, Kendro: Typ HFU 486 Basic) eingefroren. Nach Abschluss der Studie wurden diese Röhrchen in das Forschungslabor nach Ulm transportiert. Das verbliebene Sediment der EDTA-Monovetten wurde am Ende des jeweiligen Abends in das Forschungslabor nach Ulm gebracht. Serum-Gel-Monovette, Citrat-Monovette und Lithium-Heparin-Monovette wurden bei 4-8°C gelagert und mit den zwei kleinen bei Raumtemperatur gelagerten EDTA-Monovetten jeden Abend zur Klinischen Chemie nach Ulm transportiert. Um Hepatitis B und C Serologien bestimmen zu können, wurden Proben auch an das Virologische Institut der Universität Ulm geschickt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die für die Fragestellung relevanten Laborparameter der EMIL-II Studie:

Tabelle 2: Einheit und Methodik der erhobenen Blutwerte der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Laborwert	Einheit	Methodik
ALT	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Firma Roche) mit Reagenz der Firma Roche
AST	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Firma Roche) mit Reagenz der Firma Roche
GGT	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Firma Roche) mit Reagenz der Firma Roche
AP	U/l	Photometrische Messung am Cobas 6000 (Firma Roche) mit Reagenz der Firma Roche
TSH	µU/ml	ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay („ECLIA“), Gerät: Roche Immunoassay Analyseautomat Cobas 8000
T3	nmol/l	ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay („ECLIA“), Gerät: Roche Immunoassay Analyseautomat Cobas 8000
T4	nmol/l	ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay („ECLIA“), Gerät: Roche Immunoassay Analyseautomat Cobas 8000
TPO-AK	IU/ml	ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay („ECLIA“) der Firma Roche, Gerät: Roche Immunoassay Analyseautomat Cobas

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; AP = Alkalische Phosphatase; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; µU/ml = Mikrounits (Mikroeinheiten) pro Milliliter; nmol/l = Nanomol pro Liter; IU/ml = International Unit (Internationale Einheit) pro Milliliter; U/l = Units pro Liter

Darüber hinaus wurden für die Studie folgende Parameter bestimmt: Coeruloplasmin, Albumin, Fibrinogen, Ferritin, Transferrin, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, MTV, Lymphozyten (relativ/absolut), Monozyten (relativ/absolut), Eosinophile

(relativ/absolut), Basophile (relativ/absolut), Neutrophile (relativ/absolut), Glukose, Eisen, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Cholesterin, Triglyceride, löslicher Transferrinrezeptor, Insulin, Proinsulin, HbA1c (NGSP), HbA1c (IFCC) und Sex Hormone-Binding Globulin.

2.3.3.3 Standardisierter Fragebogen

Die Anamnese der Studienteilnehmer wurde sowohl für die EMIL-I als auch für die EMIL-II Studie anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst.

Dieser umfasste Fragen

- zur Person (Geschlecht, Alter, Nationalität, Beruf)
- zum Freizeitverhalten (sportliche Aktivitäten, Tierhaltung, sonstige Aktivitäten)
- zur Krankengeschichte,
- zur Familienkrankengeschichte
- zum Ess-/Trinkverhalten
- zum Konsum von Genussmitteln
- zur Medikamenteneinnahme
- bei weiblichen Probanden: Fragen zu Menstruation, Kontrazeptiva-Einnahme und Schwangerschaften

2.3.3.4 Erhebung anthropometrischer Daten

Hierbei erfolgte die Bestimmung von Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang der Probanden. Für die Ermittlung des Körpergewichtes sollten Schuhe und schwere Gegenstände abgelegt werden. Das Gewicht wurde auf 100 Gramm genau ermittelt und in Kilogramm dokumentiert. Um das Gewicht der Kleidung zu berücksichtigen, wurden bei jedem Probanden zwei Kilogramm abgezogen. Die Körpergröße wurde mithilfe eines an der Wand angebrachten Meterstabes millimetergenau bestimmt und dokumentiert. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle des Gesäßes ermittelt. Die letzte tastbare Rippe und der Beckenkamm wurden zur Berechnung des Taillenumfanges herangezogen. Dabei wurden Hüft- und Taillenumfang in Zentimetern bestimmt und festgehalten. Nachdem Größe, Gewicht, Taillen- und

Hüftumfang bestimmt wurden, erfolgte die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) und der Waist-to-hip ratio (WHR) durch folgende Formeln:

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

$$WHR: \frac{\text{waist (Taillenumfang)(cm)}}{\text{hip (Hüftumfang)(cm)}}$$

2.3.3.5 Ultraschalluntersuchung

Es wurden vier Sonographiegeräte der Marke HDI 5000 (ALT Ultrasound, Philips Medical Systems, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA) für die Untersuchungen der EMIL-I Studie eingesetzt. Um die gleichen Bedingungen bei jeder Untersuchung zu gewährleisten, wurden zwei Schallkopfeinstellungen für die Geräte erstellt. Für die Untersuchungen und die quantitativen Bestimmungen wurde die Einstellung „HSCT“ gewählt. Die Ermittlung der quantitativen Datenerfassung erfolgte durch die Einstellung „HDILA“ und der Software HDI-Lab (SD Version 1.91c, AT Ultrasound, Philips, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA).

Die Ultraschalluntersuchungen fanden in zwei Räumen statt, welche in vier kleine Untersuchungskabinen unterteilt waren. Dabei befand sich in jeder Untersuchungskabine ein Ultraschallgerät mit Untersuchungsliege. Die Untersuchung des Abdomens erfolgte am liegenden Patienten, wobei jedes Organ in zwei Ebenen untersucht wurde. Beurteilt wurden folgende Organe:

- **Leber:** Beurteilbarkeit, Größe in MCL, Echogenität, Steatosis hepatis, Fokale Leberläsionen, Gefäßveränderungen
- **Gallenblase:** Zustand nach Cholezystektomie, Größe, Wandauffälligkeiten, Gallenblasensteine, Gallenblasensludge, Gallenblasenpolypen, Gallengang
- **Niere:** Größe, sonstige Auffälligkeiten
- **Milz:** größter kraniokaudaler Durchmesser, sonstige

Auffälligkeiten

- **Aorta:** Aortensklerose ja/nein
- **Pankreas:** Pankreaslipomatose ja/nein

Für die Untersuchungen des hepatobiliären Systems und der rechten Niere sollte zur Verbesserung der Schallbedingungen der rechte Arm des Patienten am Kopf abgestützt werden. Außerdem sollte die Untersuchung bei tiefer Inspiration sowie vorgewölbtem Bauch stattfinden. Bei schwierigen Schallbedingungen bediente man sich der Linksseitenlage.

Bei der EMIL-II Studie kamen zwei Ultraschallgeräte von Philips zum Einsatz. (Philips IU22, Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, Hamburg, Germany). Für die Ultraschalluntersuchungen, die analog wie bei EMIL-I verliefen, standen zwei Räume zur Verfügung.

Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen wurden bei beiden Studien im dafür vorgesehenen Ultraschallprotokoll dokumentiert. Vorhandene Pathologien oder unklare Befunde wurden durch einen Supervisor oder den Studienleiter nochmals abgeklärt.

2.3.3.6 Aufklärung zur Stuhlprobe

Den Studienteilnehmern wurden bei der EMIL-II Studie vier Probenbehältnisse für die Stuhluntersuchung mit nach Hause gegeben. In drei der Gefäße sollte die Stuhlprobe von jeweils unterschiedlichen Stuhlgängen gelagert werden. Das vierte Probenbehältnis war als Ersatz vorgesehen. Die Stuhlproben sollten anschließend im Gefrierschrank zwischengelagert werden und wurden einige Tage später bei den Probanden abgeholt. Nachdem erneut eine Lagerung im Gefrierschrank (Heraeus, Kendro: Typ HFU 486 Basic) erfolgt war, wurden sie am Ende der Studie an das Forschungslabor der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums in Ulm gebracht.

2.3.3.7 Aufklärung zum Ernährungsfragebogen

Ein Ernährungsfragebogen der DEGS (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) des Robert Koch-Instituts wurde für die Studienteilnehmer von EMIL-II mit dem Ziel eingesetzt, mehr Informationen über die Ess- und Trinkgewohnheiten der Probanden für die vergangenen vier Wochen zu erhalten. Der aus Multiple-Choice Fragen bestehende Fragebogen wurde von den Probanden zu Hause bearbeitet und mittels frankiertem Umschlag zurückgesendet.

2.4 Risiken der Studie

Weder die Studienteilnahme bei EMIL-I noch bei EMIL-II brachte ein Risiko für den jeweiligen Probanden mit sich. Lediglich bei der Blutabnahme konnten Komplikationen wie das Auftreten eines Hämatoms oder Kreislaufbeschwerden beobachtet werden.

2.5 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden folgende Teilnehmer:

Probanden mit

- Lebererkrankungen (auch bestehende chronische Hepatitis B und/oder C)
- Hämochromatose
- überhöhtem Alkoholkonsum (Frauen > 20 g/d, Männer > 40 g/d)
- positivem Fettleberbefund bei einem BMI < 25
- unvollständigem Datensatz

2.6 Datenschutz

Die im Verlauf der Studie erhobenen Daten der Probanden wurden anonymisiert und konnten somit nicht mehr mit der jeweiligen Person in Verbindung gebracht werden. Alle Mitarbeiter der Studie unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Statistik Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet. Für stetige Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Nominale und ordinalskalierte Daten wurden

mittels absoluten Häufigkeiten dargestellt. Eine graphische Veranschaulichung der Lage- und Streuungsmaße erfolgte durch Boxplot-Diagramme. Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test. Für normalverteilte Daten wurde der T-Test, für nicht-normalverteilte Daten der verteilungsfreie Wilcoxon-Test verwendet. Mittels des Wilcoxon-Tests wurden Unterschiede zwischen den Schilddrüsenparametern (T3, T4, TSH und TPO-AK) bei Probanden mit und ohne NAFLD geprüft. Des Weiteren wurden die Mittelwerte der Schilddrüsenparameter aus EMIL-I mit den Werten aus EMIL-II durch den T-Test miteinander verglichen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Analyse der Veränderung des Befundes NAFLD im Verlauf von 2002 bis 2013 erfolgte mit der Varianzanalyse (ANOVA). Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt. Entsprechend wurden p-Werte $< 0,05$ mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von fünf Prozent als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Der erste Teil der Ergebnisanalyse beschäftigt sich mit der Auswertung der Daten der EMIL-II Studie im Jahr 2013. Es erfolgt zunächst eine deskriptive Auswertung des Datensatzes, gefolgt von einer univariaten Korrelationsmatrix, einer partialen Korrelation und den bivariaten und multivariaten Analysen. Der zweite Teil widmet sich dem Vergleich der Ergebnisse der EMIL-I Studie aus dem Jahr 2002 mit der aktuellen EMIL-II Studie aus dem Jahr 2013.

3.1 Teil I – Ergebnisse EMIL-II 2013

3.1.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1.1 Allgemeines

Das Gesamtkollektiv der Studie setzte sich aus 353 Probanden zusammen. Dabei betrug der Anteil weiblicher Probanden 170 (48,16%), das männliche Kollektiv machte einen Anteil von 183 (51,84%) Probanden aus. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug $57,65 \pm 11,80$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Dabei variierte das Alter der Probanden für die EMIL-II Studie zwischen 26 und 75 Jahren. Eine Fettleber konnte bei 175 (49,58%) Probanden festgestellt werden, wohingegen 178 (50,42%) Studienteilnehmer keine Steatosis hepatis aufwiesen. Dabei zeigte sich bei 83 (47,42%) weiblichen und 92 (52,57%) männlichen Probanden eine Fettleber. Von den 175 Probanden, bei denen sich eine NAFLD feststellen ließ, zeigten 85 (24,08%) eine Fettleber Grad I. Des Weiteren wiesen 87 (24,65%) Probanden eine Fettleber Grad II und drei (0,85%) Probanden eine Fettleber Grad III auf.

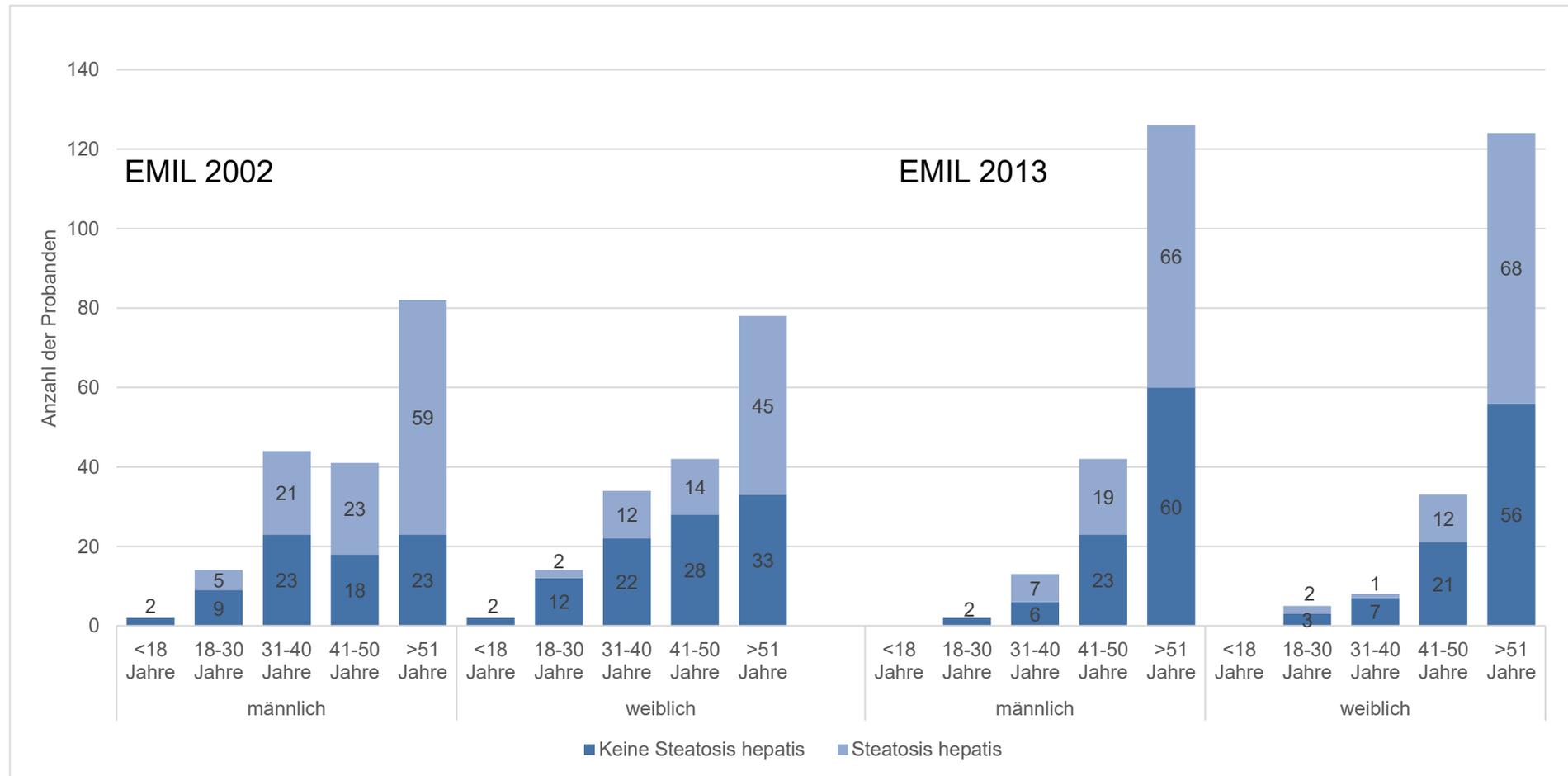


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Steatosis hepatis - Ergebnisse aus der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 und Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

3.1.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Einen BMI < 25 zeigte sich im Rahmen der EMIL-II Studie bei 33 (9,35%) Probanden. 171 (48,44%) Studienteilnehmer wiesen einen BMI zwischen 25 und 30 auf. Einen BMI > 30 ließ sich bei 149 (42,21%) Probanden feststellen.

3.1.1.3 Schilddrüsenparameter

T3: Der T3-Wert lag im Gesamtkollektiv im Durchschnitt bei $1,71 \pm 0,32$ nmol/l (MW \pm SD). Bei Probanden mit Fettleber betrug der durchschnittliche T3-Wert $1,71 \pm 0,27$ nmol/l (MW \pm SD), bei Probanden ohne Steatosis hepatis $1,70 \pm 0,35$ nmol/l (MW \pm SD).

T4: Im Gesamtkollektiv konnte ein durchschnittlicher T4-Wert von $104,32 \pm 20,15$ nmol/l (MW \pm SD) bestimmt werden. Dabei zeigten Probanden mit Steatosis hepatis einen durchschnittlichen Wert von $105,38 \pm 19,28$ nmol/l (MW \pm SD), wobei Probanden ohne NAFLD einen ähnlichen durchschnittlichen Wert von $103,18 \pm 21,01$ nmol/l (MW \pm SD) aufzeigten.

TSH: Das TSH im Gesamtkollektiv betrug durchschnittlich $1,62 \pm 0,84$ μ U/ml (MW \pm SD). Auch hier ähnelten sich die TSH-Konzentrationen bei Probanden mit und ohne Fettleber. Einen durchschnittlichen TSH-Wert von $1,60 \pm 0,82$ μ U/ml (MW \pm SD) zeigten Probanden mit einer Steatosis hepatis. Bei Probanden ohne NAFLD betrug er im Durchschnitt $1,64 \pm 0,86$ μ U/ml (MW \pm SD).

TPO-AK: Durchschnittlich lagen die TPO-AK bei $29,35 \pm 64,46$ IU/ml (MW \pm SD) im Gesamtkollektiv. Bei Probanden mit NAFLD betrug der Mittelwert $23,41 \pm 51,57$ IU/ml (MW \pm SD), bei Probanden ohne Fettleber betrug er $35,58 \pm 75,33$ IU/ml (MW \pm SD).

Die Mittelwerte für T3, T4 und TSH unterschieden sich bei beiden Gruppen (NAFLD- und Kontrollkollektiv) im Jahr 2013 nicht signifikant voneinander. Nur hinsichtlich der TPO-AK bestand zwischen beiden Gruppen ein statistisch geringer signifikanter Unterschied ($p = 0,0440$).

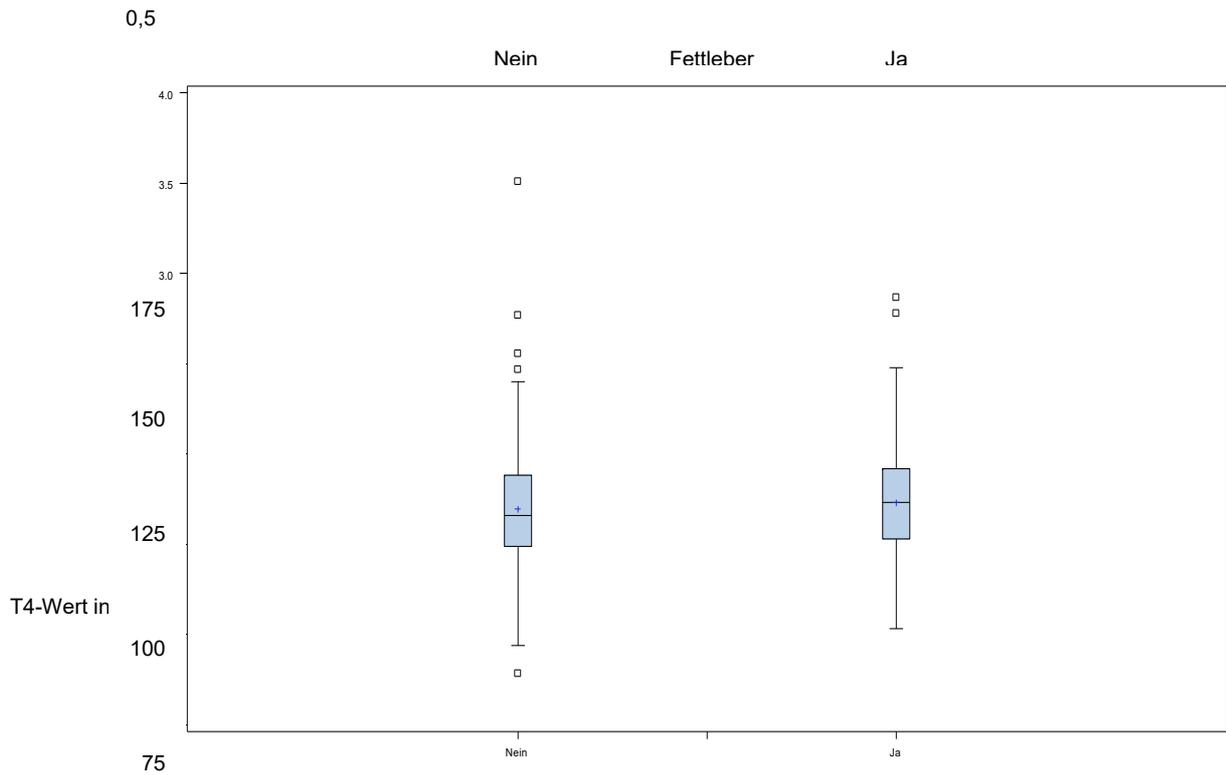


Abbildung 3: Verteilung des Trijodthyronin (T3) bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatica der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

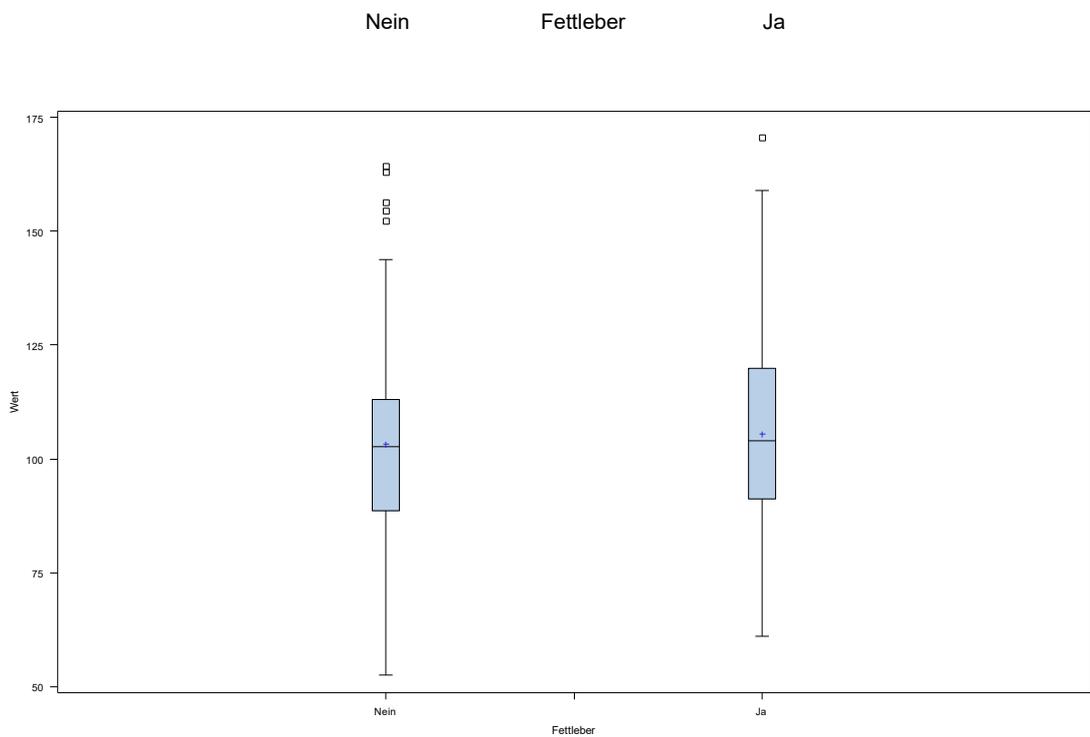


Abbildung 4: Verteilung des Tetrajodthyronin (T4) bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatica der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

3.1.2 Univariate Korrelation

Es wurde der Zusammenhang der Steatosis hepatis mit dem Alter, dem BMI und den Schilddrüsenparametern (T3, T4, TSH und TPO-AK) geprüft. Dabei zeigte sich eine Korrelation des Alters mit einer NAFLD. Diese Korrelation war statistisch signifikant ($p = 0,0001$). Auch der BMI zeigte eine Assoziation zur Fettleber, welche mit einem p-Wert von $< 0,0001$ statistisch signifikant war. Bei den Schilddrüsenparametern zeigten lediglich die TPO-AK eine negative Korrelation mit einer Steatosis hepatis. Mit einem Korrelationskoeffizienten r von $-0,12183$ entspricht dies jedoch einer geringen Korrelation. Die restlichen Schilddrüsenparameter wiesen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang hinsichtlich einer NAFLD auf.

3.1.3 Partiale Korrelation

Bei der partialen Korrelation wurde ein Zusammenhang der Schilddrüsenparameter (T3, T4, TSH und TPO-AK) mit einer Steatosis hepatis untersucht. Dabei wurden die in der univariaten Korrelation detektierten und bekannten Störgrößen Alter und BMI berücksichtigt.

Tabelle 3: Partiale Korrelation der Steatosis hepatis mit den Schilddrüsenparametern T3, T4, TSH und TPO-AK unter Kontrolle von Alter und BMI der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

	Steatosis hepatis	
Schilddrüsenparameter	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert
T3	0,09624	0,0722
T4	0,02326	0,6646
TPO-AK	-0,12444	0,0199
TSH	-0,06726	0,2094

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$

Auch hier ergab sich, wie schon bei der univariaten Korrelationsmatrix gezeigt, ein statistisch signifikanter Zusammenhang der TPO-AK mit einer Fettleber. Bei einem

Korrelationskoeffizienten von $r = -0,12444$ ist jedoch von einer geringen Korrelation und damit einem geringen Effekt auszugehen. Bei den restlichen Schilddrüsenparametern zeigte sich wieder kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich einer NAFLD.

3.1.4 Bivariate Analyse

Mittels bivariater Analyse wurde untersucht, ob sich die Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK bei Menschen mit und ohne Steatosis hepatis voneinander unterscheiden.

3.1.4.1 Bivariate Analyse ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht

In der Analyse ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern T3, T4, TSH und TPO-AK mit einer Fettleber.

Tabelle 4: Bivariate Analyse der Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Schilddrüsenparameter	p-Wert
T3	0,1532
T4	0,2687
TSH	0,5480
TPO-AK	0,4266

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.1.4.2 Bivariate Analyse differenziert nach Geschlecht

Mittels bivariater Analyse stratifiziert nach Geschlecht, zeigte sich ein statistisch geringer signifikanter Unterschied des T3-Wertes bei Frauen mit und ohne Fettleber ($p = 0,0486$). Die restlichen Schilddrüsenparameter (T4, TSH und TPO-AK) unterschieden sich bei Frauen mit und ohne Steatosis hepatis nicht signifikant. Bei

den Männern ergaben sich hinsichtlich des NAFLD- und Kontrollkollektivs keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten Schilddrüsenparametern (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Bivariate Analyse der Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK nach Geschlecht bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Schilddrüsenparameter	p-Wert	
	Frauen	Männer
T3	0,0486	0,9789
T4	0,2040	0,6618
TSH	0,9305	0,4027
TPO-AK	0,2116	0,8654

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.1.4.3 Bivariate Analyse differenziert nach Patientenalter weiblicher Patienten

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Alters zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied des T3-Wertes bei weiblichen Probanden in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren mit und ohne NAFLD ($p = 0,0111$). In den Altersgruppen 18 bis 30 Jahren sowie 31 bis 40 Jahren war aufgrund zu geringer Teilstichproben keine Analyse möglich. In der Altersgruppe über 51 Jahren ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Frauen mit und ohne Steatosis hepatis nachweisen.

Tabelle 6: Bivariate Analyse des T3-Wertes differenziert nach Patientenalter weiblicher Patienten der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Alter	p-Wert
18-30 Jahre	Keine Analyse möglich (n < 10)
31-40 Jahre	Keine Analyse möglich (n < 10)
41-50 Jahre	0,0111
> 51 Jahre	0,1052

Signifikanzniveau $p < 0,05$; n = Anzahl der Probanden

3.1.4.4 Bivariate Analyse differenziert nach BMI weiblicher Patienten

Im Kollektiv weiblicher Patienten mit einem BMI von 25 bis 30 zeigten sich die TPO-AK mit einem $p = 0,0370$ statistisch signifikant mit einer NAFLD.

Tabelle 7: Bivariate Analyse der TPO-AK differenziert nach dem BMI weiblicher Patienten der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

BMI	Schilddrüsenparameter	p-Wert
BMI 25-30	TPO-AK	0,0370

BMI = Body-Mass-Index; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.1.4.5 Bivariate Analyse differenziert nach Altersklassen und BMI weiblicher Patienten

Bei den weiblichen Probanden mit einem Alter über 51 Jahren und einem BMI zwischen 25 bis 30 erwiesen sich die TPO-AK als statistisch gering signifikant mit einer Steatosis hepatis ($p = 0,0469$). Des Weiteren bestand ein statistisch geringer signifikanter Unterschied des T3-Wertes bei weiblichen Probanden mit und ohne Fettleber in der Altersspanne zwischen 41 und 50 Jahren sowie einem BMI über 30 ($p = 0,0433$). Damit unterschieden sich die Schilddrüsenparameter T3 und TPO-AK signifikant bei Frauen mit und ohne Fettleber in dieser Altersgruppe und entsprechendem BMI.

Tabelle 8: Bivariate Analyse des T3-Wertes und der TPO-AK weiblicher Patienten differenziert nach Altersklassen und BMI der Echinococcus Multilocularis in Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

BMI und Alter	Schilddrüsenparameter	p-Wert
BMI 25-30 > 51 Jahre	TPO-AK	0,0469
BMI > 30 41-50 Jahre	T3	0,0433

T3 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; BMI = Body-Mass-Index; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.2 Teil 2 – Vergleich der Ergebnisse EMIL-I 2002 mit EMIL-II 2013

3.2.1 Allgemeines

Ausgehend von einem Gesamtkollektiv aus 353 Probanden betrug im Jahr 2002 der Anteil der Probanden mit einer Steatosis hepatis 181 (51,27%), wohingegen 172 (48,73%) Individuen keine Fettleber aufwiesen. Der Anteil an Probanden mit einer NAFLD verminderte sich im Jahr 2013 auf 175 (49,58%), wobei der Anteil der Probanden, die keine Fettleber zeigten, auf 178 (50,42%) anstieg.

3.2.2 Vergleich der Schilddrüsenparameter von EMIL-I 2002 mit EMIL-II 2013

T3: Während der T3-Wert im Jahr 2002 im Durchschnitt bei $1,60 \pm 0,33$ nmol/l lag (MW \pm SD), stieg er bei der EMIL-II Untersuchung 2013 auf $1,71 \pm 0,32$ nmol/l (MW \pm SD) an. Damit veränderte sich der T3-Wert im 11-jährigen Verlauf signifikant ($p < 0,0001$).

T4: Ebenso stieg der T4-Wert in einem Zeitraum von 11 Jahren signifikant an ($p < 0,0001$). Lag er im Jahr 2002 durchschnittlich bei $87,93 \pm 18,51$ nmol/l (MW \pm SD), so betrug er im Jahr 2013 $104,32 \pm 20,15$ nmol/l (MW \pm SD).

TSH: Der TSH-Wert veränderte sich während der EMIL-I und EMIL-II Studie nicht signifikant. Im Jahr 2002 lagen die Werte bei den Probanden im Durchschnitt bei

1,64 ± 1,06 µU/ml (MW ± SD) und blieben auch im Jahr 2013 mit einem Durchschnittswert von 1,62 ± 0,84 µU/ml (MW ± SD) fast identisch.

TPO-AK: Die TPO-AK veränderten sich im 11-jährigen Verlauf nicht signifikant. Durchschnittlich lagen sie im Jahr 2002 bei 28,67 ± 71,78 IU/ml (MW ± SD). Bei der EMIL-II Studie betragen sie im Durchschnitt 29,35 ± 64,46 IU/ml (MW ± SD).

Tabelle 9: Vergleich der Schilddrüsenparameter der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 mit der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Schilddrüsenparameter	EMIL-II 2013 Mittelwert ± SD	EMIL-I 2002 Mittelwert ± SD	t-Wert	p-Wert
T3	1,71 ± 0,32	1,60 ± 0,33	-5,67	< 0,0001
T4	104,32 ± 20,15	87,93 ± 18,51	-17,09	< 0,0001
TSH	1,62 ± 0,84	1,64 ± 1,06	0,25	0,8019
TPO-AK	29,35 ± 64,46	28,67 ± 71,78	0,22	0,8269

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; EMIL-I = Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie; EMIL-II = Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie; SD = Standard deviation (Standardabweichung); Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.2.3 Vergleich der Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne Fettleber im Rahmen der EMIL-I Studie 2002 und der EMIL-II Studie 2013

T3: Der T3-Wert unterschied sich im Jahr 2002 bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis nicht signifikant. So betrug er im Jahr 2002 bei Probanden mit NAFLD durchschnittlich 1,57 ± 0,30 nmol/l (MW ± SD), bei Probanden ohne NAFLD lag er im Durchschnitt bei 1,63 ± 0,36 nmol/l (MW ± SD). Ebenso zeigte sich bei der EMIL-II Studie 2013 bei Studienteilnehmern mit und ohne Fettleber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des T3-Wertes. Bei Probanden mit Steatosis hepatis betrug er im Jahr 2013 durchschnittlich 1,71 ± 0,27 nmol/l (MW ± SD) und

war beim Kontrollkollektiv mit einem T3-Wert von $1,70 \pm 0,35$ nmol/l nahezu identisch.

TPO-AK: Die TPO-AK unterschieden sich bei Teilnehmern mit und ohne Steatosis hepatis im Jahr 2002 nicht signifikant. Jedoch zeigte sich im Rahmen der EMIL-II Studie mit einem $p = 0,0440$ ein statistisch geringer signifikanter Unterschied der TPO-AK zwischen dem NAFLD- und Kontrollkollektiv.

Für die übrigen Schilddrüsenparameter wie T4 und TSH zeigte sich sowohl im Jahr 2002 als auch im Jahr 2013 kein signifikanter Unterschied bei Probanden mit und ohne Fettleber.

Tabelle 10: Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis im Rahmen der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 und der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

Schilddrüsenparameter	2002		Signifikanztest		2013		Signifikanztest	
	Fettleber	Keine Fettleber	t-Wert	p-Wert	Fettleber	Keine Fettleber	t-Wert	p-Wert
T3	1,57±0,30	1,63±0,36	1,68	0,0929	1,71±0,27	1,70±0,35	-1,10	0,2733
T4	87,53±17,25	88,34±19,78	0,41	0,6849	105,38±19,28	103,18±21,01	-1,08	0,2809
TSH	1,61±1,07	1,66±1,05	0,51	0,6110	1,60±0,82	1,64±0,86	1,01	0,3119
TPO-AK	25,76±65,34	31,72±78,06	0,51	0,6110	23,41±51,57	35,58±75,33	2,02	0,0440

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.2.4 Vergleich der Schilddrüsenparameter bei Probanden mit Fettleber für das Jahr 2002 mit 2013 sowie bei Probanden ohne Fettleber für das Jahr 2002 und 2013

T3: Der T3-Wert veränderte sich bei Probanden mit Steatosis hepatis in den Jahren 2002 bis 2013 mit einem p-Wert $< 0,0001$ signifikant. Des Weiteren zeigte sich auch im Kontrollkollektiv ein signifikanter Unterschied des T3-Wertes im 11-jährigen Untersuchungszeitraum.

T4: Bei Studienteilnehmern mit NAFLD zeigte sich eine signifikante Veränderung der T4-Werte im Verlauf der EMIL-I und EMIL-II Studie. Dieser signifikante Unterschied ließ sich auch bei Probanden ohne Fettleber nachweisen.

TSH: Hier zeigte sich bei Probanden mit Fettleber kein signifikanter Unterschied des TSH-Wertes im Vergleich der Jahre 2002 und 2013. Das Gleiche galt für Probanden ohne Fettleber.

TPO-AK: Auch die TPO-AK haben sich, ähnlich dem TSH-Wert, in der NAFLD-Gruppe in den Jahren 2002 bis 2013 nicht signifikant verändert. Dies galt ebenfalls für Probanden ohne NAFLD.

Tabelle 11: Schilddrüsenparameter bei Probanden mit Fettleber für das Jahr 2002 und 2013 sowie bei Probanden ohne Fettleber für das Jahr 2002 und 2013 im Rahmen der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I und -II Studie der Universität Ulm

Schilddrüsenparameter	Fettleber		Signifikanztest		Keine Fettleber		Signifikanztest	
	2002	2013	t-Wert	p-Wert	2002	2013	t-Wert	p-Wert
T3	1,57±0,30	1,71±0,27	-6,10	< 0,0001	1,63±0,36	1,70±0,35	-2,40	0,0174
T4	87,53±17,25	105,38±19,28	-15,74	< 0,0001	88,34±19,78	103,18±21,01	-9,52	< 0,0001
TSH	1,61±1,07	1,60±0,82	0,11	0,9146	1,66±1,05	1,64±0,86	0,24	0,8092
TPO-AK	25,76±65,34	23,41±51,57	0,68	0,4974	31,72±78,06	35,58±75,33	-0,73	0,4657

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$

3.2.5 Veränderung des Befundes NAFLD im Verlauf von 2002 bis 2013

Im 11-jährigen Untersuchungszeitraum ließen sich hinsichtlich der Veränderung des NAFLD-Befundes drei Subgruppen voneinander unterscheiden: „Unveränderter NAFLD-Befund“, „NAFLD entwickelt“ sowie „NAFLD zurückentwickelt“. Von den insgesamt 353 Studienteilnehmern zeigten 127 Probanden (35,98%) einen unveränderten NAFLD-Befund. In diesem Zeitraum entwickelten 48 Probanden (13,60%) eine Fettleber, wohingegen sich bei 54 Studienteilnehmern (15,30%) die Steatosis hepatis zurückentwickelte.

Vergleicht man die einzelnen Subgruppen hinsichtlich ihrer Schilddrüsenparameter

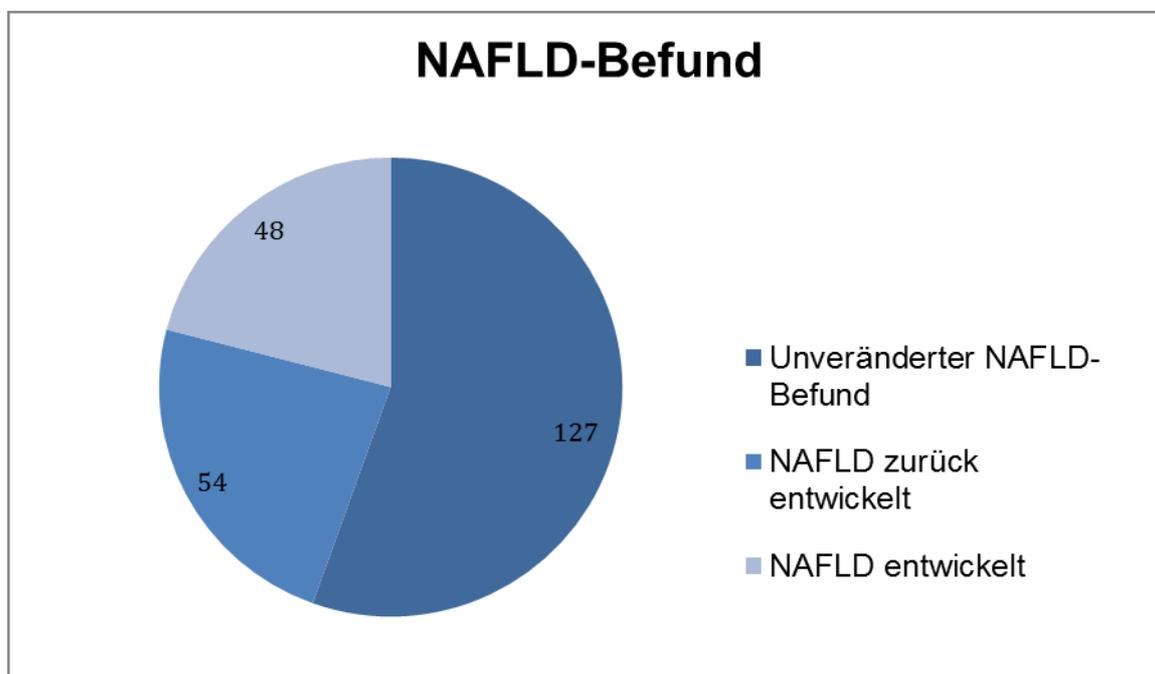


Abbildung 5: Veränderung des Befundes NAFLD ausgehend von der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 bis zur Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm

(T3, T4, TSH und TPO-AK) für das Jahr 2002 miteinander, so stellt man fest, dass sich diese, mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von fünf Prozent nicht innerhalb der drei Gruppen („Unveränderter NAFLD-Befund“, „NAFLD entwickelt“ sowie „NAFLD zurückentwickelt“) unterscheiden. Auch für das Jahr 2013 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der Schilddrüsenparameter in den verschiedenen Subgruppen.

Tabelle 12: Varianzanalyse (ANOVA) zur Veränderung des Befundes NAFLD im Verlauf 2002 bis 2013 der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch Studie

N = 353	Veränderung im Zeitraum 2002 - 2013	p-Werte							
		2002				2013			
		T3	T4	TSH	TPO- AK	T3	T4	TSH	TPO- AK
Unveränderte NAFLD									
Ja	127 (35,98%)								
Nein	226 (64,02%)								
NAFLD entwickelt		F = 1,73	F = 0,86	F = 0,26	F = 1,19	F = 0,37	F = 0,02	F = 1,42	F = 1,22
Ja	48 (13,60%)	p = 0.1804	p = 0.4240	p = 0.7686	p = 0.3048	p = 0.6891	p = 0.9781	p = 0.2434	p = 0.2970
Nein	305 (86,40%)								
NAFLD zurückentwickelt									
Ja	54 (15,30%)								
Nein	299 (84,70%)								

T3 = Trijodthyronin; T4 = Tetrajodthyronin; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Signifikanzniveau $p < 0,05$; n = Anzahl der Probanden; NAFLD = Non-alcoholic fatty liver disease

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer thyreoidalen Dysfunktion und der Steatosis hepatis zu untersuchen.

Die Frage nach einer möglichen Assoziation ist seit Jahren Gegenstand der Forschung und wird auch aktuell in vielen Studien mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen thematisiert und diskutiert. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass sich die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung zu einer der häufigsten Lebererkrankungen weltweit entwickelt [2].

Um die Frage einer möglichen Assoziation zu klären, untersuchten wir, wie sich die Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK im Langzeitverlauf über 11 Jahre an einem zufälligen Bevölkerungskollektiv in Bezug auf die Steatosis hepatis verhalten.

4.1 Diskussion zu Patienten und Methoden

In unserer prospektiven Langzeitstudie über 11 Jahre konnten wir 353 Studienteilnehmer rekrutieren und an zwei Untersuchungszeitpunkten die Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis erheben. Dadurch gelang es uns, eine mögliche Veränderung der Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne NAFLD in einer Zeitspanne von 11 Jahren darzustellen. Im Gegensatz dazu wurden die meisten vergleichbaren Studien als Querschnittstudie durchgeführt [5,7,10,15,22,39,44,46]. Die longitudinale und retrospektive Kohortenstudie von Lee et al. kommt dabei unserem Studiendesign am nächsten [19]. Hierbei wurde der Schilddrüsenhormonstatus von 18544 gesunder Koreaner, bei welchen zu Beginn der Studie keine NAFLD vorlag, in einem Zeitraum von vier Jahren jährlich untersucht [19]. Daneben wurde in Abhängigkeit vom Schilddrüsenhormonstatus das Risiko ermittelt, innerhalb von vier Jahren eine NAFLD zu entwickeln [19]. Somit konnte im Gegensatz zu anderen Studien, welche die Prävalenz der NAFLD in Bezug auf den Schilddrüsenhormonstatus angaben, die Inzidenz der NAFLD in dieser Kohorte dokumentiert werden [19].

Von den ursprünglich 2429 Probanden, welche das Ausgangskollektiv unserer Studie darstellten, bildeten 353 Probanden das Studienkollektiv. Demnach hält sich

die Anzahl der Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie verglichen mit anderen Studien in etwa die Waage [5,20,27,28,30,44]. Eine größere Anzahl an Probanden findet sich beispielsweise bei der Studie von Ittermann et al., welche ein Studienkollektiv von 3661 Probanden aufweist und der Studie von Chung et al. mit 4648 Probanden [7,15]. Unseren Erkenntnissen zufolge, stellt die retrospektive Kohortenstudie von Lee et al. mit einem Studienkollektiv von 18544 aus ursprünglich 28861 Probanden das bisher größte dar [19].

Ein Vorteil unserer Studie stellte die Auswahl der Probanden anhand einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe dar. Für die EMIL-I Studie wurden Probanden zwischen 15 und 64 Jahren berücksichtigt, für die 11 Jahre später stattfindende EMIL-II Studie variierte das Alter folglich zwischen 26 und 75 Jahren. Dabei wiesen die Probanden der EMIL-I Studie einen Altersdurchschnitt von $47,00 \pm 11,84$ Jahren ($MW \pm SD$) und die der EMIL-II Studie einen Altersdurchschnitt von $57,65 \pm 11,80$ Jahren ($MW \pm SD$) auf. Unsere Studie steht somit repräsentativ für die Grundgesamtheit und untersuchte dabei hauptsächlich Probanden mittleren Alters. Bei anderen Studien wurden häufig Patienten als Studienteilnehmer rekrutiert [5,7,20,22,27,28,30,31,37,39]. Dadurch fand schon zu Beginn eine gewisse Selektierung des Studienkollektivs statt, welches dadurch in engerem Sinne auch nicht die Grundgesamtheit repräsentierte. Xu et al. nahmen in ihre Studie pensionierte Mitarbeiter mit einem Alter über 65 Jahren auf, die an jährlichen Vorsorgeuntersuchungen teilnahmen [44]. Bei dieser Studie wurde eine Assoziation zwischen einer Schilddrüsendysfunktion und einer Steatosis hepatis vor allem bei der älteren Bevölkerungsschicht untersucht. Die Untersuchung von Ittermann et al. ist eine bevölkerungsbasierte Studie aus Mecklenburg-Vorpommern und ähnelt damit der vorliegenden Arbeit [15]. Hierbei wurden Probanden mit einem Alter zwischen 20 bis 79 Jahren, mit einem Durchschnittswert bei Männern von $50,5 \pm 16,6$ Jahren ($MW \pm SD$) sowie bei Frauen von $48,1 \pm 16,1$ Jahren ($MW \pm SD$), in die Studie aufgenommen [15]. Ebenso setzte sich das Studienkollektiv bei Zhang et al. und Eshraghian et al. aus einer Stichprobe von Einwohnern aus urbanem Gebiet zusammen [10,46].

Bei der vorliegenden Studie wurde die NAFLD sonographisch diagnostiziert. Jedoch wird als derzeitiger Goldstandard in der Diagnostik einer NAFLD die Leberbiopsie

angesehen [8,12,13,29]. Da die Sonographie neben benutzerabhängigen Limitationen auch eine niedrige Sensitivität in der Erfassung einer milden Steatose aufweist [12], könnten in unserer Studie nicht alle Probanden mit einer Steatosis hepatis erfasst worden sein. Dennoch wäre es aufgrund der Invasivität dieses Verfahrens nicht möglich gewesen [8,29], die Allgemeinbevölkerung dieser Untersuchung zu unterziehen. Bei einigen Studien bildeten Probanden mit Biopsie-gesicherter NAFLD einen Teil des Studienkollektivs [5,20,27,30,31,37].

4.2 Assoziation zwischen dem T3-Wert und einer Steatosis hepatis

In der vorliegenden Studie zeigte sich sowohl bei der univariaten wie auch der partialen Korrelation kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem T3-Wert und einer Steatosis hepatis. Ebenso konnte in der bivariaten Analyse ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Betrachtete man jedoch in der bivariaten Analyse das weibliche und männliche Geschlecht getrennt voneinander, so zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation des T3- Wertes mit einer NAFLD bei weiblichen Probanden. Dabei ist jedoch bei einem $p = 0,0468$ von einem sehr geringen Effekt auszugehen. Für das männliche Geschlecht ließ sich kein Zusammenhang darstellen. Vor allem bei weiblichen Probanden mit einem Alter zwischen 41 und 50 Jahren mit einem BMI > 30 konnte eine statistisch signifikante Assoziation des T3-Wertes mit der NAFLD gezeigt werden. Auch hierbei müssen wir bei einem $p = 0,0433$ von einem statistisch sehr geringen Effekt ausgehen. Für diese Signifikanz könnten am ehesten die vorliegenden Ausreißer verantwortlich sein. Demzufolge gehen wir von keiner Assoziation des T3-Wertes mit einer Steatosis hepatis aus.

Bei der Studie von Liu et al. waren die T3-Werte in der NAFLD-Gruppe signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe [22]. Bei einer Unterteilung des NAFLD-Kollektivs nach weiblichem und männlichem Geschlecht zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang [22]. Da es sich bei Liu et al. um eine Querschnittstudie handelt, kann daraus kein kausaler Zusammenhang des T3-Wertes mit einer NAFLD abgeleitet werden [22]. Bei der bevölkerungsbasierten

Studie von Ittermann et al. ließ sich keine Assoziation des T3-Wertes mit einer Steatosis hepatis darstellen [15].

Da es sich bei unserer Studie, im Gegensatz zu den vielen in der Literatur gefundenen Querschnittstudien, um eine prospektive Follow-up Studie handelt, konnten wir den Zusammenhang des T3-Wertes mit einer Fettleber in einem Zeitraum von 11 Jahren untersuchen. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung des T3-Wertes sowohl bei Probanden mit als auch ohne NAFLD innerhalb des 11-jährigen Untersuchungszeitraumes. Da ein positiver Fettleberbefund als Ursache für die Veränderung des T3-Wertes ausgeschlossen werden kann, müssen weitere Faktoren, die zu einem Anstieg des T3-Wertes innerhalb der 11 Jahre geführt haben, untersucht werden.

4.3 Assoziation zwischen dem *T4-Wert* und einer Steatosis hepatis

Wir konnten in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang des T4-Wertes mit einer NAFLD feststellen. Weder die univariate-, partiale- noch die bivariate Analyse erbrachten eine statistisch signifikante Assoziation.

Auch bei der Studie von Liu et al. zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang des T4-Wertes mit einer Steatosis hepatis [22]. Jedoch ergab sich ein interessanter Zusammenhang des T4-Wertes mit einer NAFLD in Abhängigkeit vom Menopausenstatus [22]. Eine negative Korrelation des T4-Wertes mit einer NAFLD ließ sich nur bei prämenopausalen Frauen, nicht jedoch bei postmenopausalen Probandinnen feststellen [22].

Im Gegensatz dazu konnten Chung et al., Ittermann et al., Tao et al. und Xu et al. eine signifikant inverse Assoziation des T4-Wertes mit einer Steatosis hepatis aufzeigen [7,15,39,44]. In der wissenschaftlichen Literatur zeigt sich damit die Tendenz zu einer gegensätzlichen Assoziation zwischen dem T4-Wert und der Steatosis hepatis. Da diese Studien aber allesamt als Querschnittstudie durchgeführt worden sind, können lediglich Zusammenhänge zwischen der Schilddrüsenfunktion und der NAFLD festgestellt werden. Eine Kausalität kann daraus nicht abgeleitet werden. Daher sollten weitere Studien, vor allem als Längsschnittuntersuchung durchgeführt werden, um Aussagen über eine Kausalität treffen zu können. Die EMIL-I Studie aus dem Jahr 2002, welche als Grundlage

unserer Studie diente, kam zu einem ähnlichen Ergebnis [24]. Dabei wiesen Studienteilnehmer mit einer Steatosis hepatis mit einem $p = 0,0004$ einen statistisch signifikant niedrigeren T4-Wert auf [24].

4.4 Assoziation zwischen dem *TSH-Wert* und einer Steatosis hepatis

Unsere Daten zeigten keinen signifikanten Unterschied des TSH-Wertes bei Probanden mit und ohne Fettleber. Ebenso ergab sich bei Liu et al. sowie Ittermann et al. keine Assoziation mit einer Steatosis hepatis [15,22]. Demgegenüber steht die Studie von Carulli et al., bei welcher hohe-, aber dennoch im Referenzbereich liegende TSH-Werte mit einer NASH assoziiert waren [5]. Diese Aussage wird ebenfalls durch Xu et al. und Tao et al. unterstützt [39,44]. Hierbei zeigten Probanden mit NAFLD höhere TSH- und niedrigere T4- Werte im Vergleich zu Studienteilnehmern ohne Fettleber [39,44]. Bei der Studie von Zhang et al. wiesen weibliche Probanden mit einer Steatosis hepatis im Gegensatz zur Kontrollgruppe ein statistisch signifikant erhöhtes, aber noch im Normbereich liegendes TSH auf [46]. Für männliche Probanden ließ sich dieser Unterschied nicht aufzeigen [46]. Die Studie von Eshraghian et al. kam wiederum zu einem gegensätzlichen Ergebnis [10]. Bei der Unterteilung des TSH-Wertes in das 25., 50. und 75. Perzentil, zeigten Probanden mit NAFLD einen statistisch signifikant niedrigeren TSH-Wert als die Kontrollgruppe ($p = 0,004$) [10]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse, sind weitere Studien vonnöten, um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen.

4.5 Assoziation zwischen den *TPO-Antikörpern* und einer Steatosis hepatis

Bereits in der univariaten Korrelation zeigte sich mit einem $p = 0,0221$ ein statistisch signifikanter Zusammenhang der TPO-Antikörper mit einer NAFLD. Auch in der partialen Korrelation, bei der mögliche Confounder wie Alter, Geschlecht und BMI berücksichtigt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0199$). Mit einem Korrelationskoeffizienten r von $-0,12444$ müssen wir jedoch von einer geringen Korrelation ausgehen. Am ehesten sehen wir diese Korrelation durch einen Zufallseffekt bedingt. In der bivariaten Analyse ergab sich ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht kein signifikanter Unterschied der TPO-

Antikörper bei Probanden mit und ohne Fettleber. Führt man in der bivariaten Analyse eine Differenzierung des Studienkollektivs nach BMI und Altersklassen bei weiblichen Probanden durch, so zeigte sich bei einem Alter über 51 Jahren mit einem BMI zwischen 25 und 30 eine statistisch signifikante Assoziation der TPO-Antikörper mit einer Steatosis hepatis. Doch auch hier gehen wir bei einem $p = 0,0433$ von einem statistisch sehr geringen Effekt aus, der durch die Ausreißer entstanden sein könnte. Demnach ist eine Assoziation der TPO-Antikörper mit einer NAFLD unwahrscheinlich.

Im Rahmen unserer Follow-Up Studie zeigten Probanden ohne Fettleber im Jahr 2013 statistisch gering signifikant erhöhte TPO-Antikörper im Vergleich zu Probanden mit einer Fettleber. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bei der EMIL-I Studie im Jahr 2002 noch nicht vorhanden gewesen. Warum Probanden ohne Steatosis hepatis höhere TPO-Antikörper aufwiesen blieb unklar. Nach unseren Erkenntnissen gibt es in der Literatur bisher wenige Studien, welche diesen Zusammenhang untersucht haben. Die in einer iranischen Bevölkerung durchgeführte Querschnittstudie von Eshraghian et al. nahm ebenfalls eine Bestimmung der TPO-Antikörper in ihrem Studienkollektiv vor [10]. Es zeigte sich hierbei kein Unterschied der TPO-Antikörper bei Probanden mit und ohne Fettlebererkrankung [10].

4.6 Diskussion der Assoziation einer Schilddrüsendysfunktion mit einer Steatosis hepatis

Unserer Studie zufolge konnten wir keinen Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsendysfunktion und einer NAFLD feststellen. Für keinen der Schilddrüsenparameter (T3, T4, TSH und TPO-AK) ergab sich dabei eine statistisch signifikante Assoziation. Da es sich bei dieser Studie um eine Follow-Up Untersuchung handelt, ist sie vorausgegangenen Studien in Ihrer Aussagekraft überlegen. Hierbei konnte ein möglicher Zusammenhang, im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, in einem weitaus längeren Zeitraum untersucht werden. Dennoch ergaben sich auch im Langzeitverlauf von 2002 bis 2013 keine Hinweise auf eine Assoziation dieser beiden Erkrankungen.

Zahlreiche Studien wurden in den letzten Jahren unter diesem Gesichtspunkt mit unterschiedlichen Ergebnissen publiziert, welche im Folgenden diskutiert werden sollen.

Da bei der Fall-Kontroll-Studie von Liangpunsakul et al. die Prävalenz der Hypothyreose in der NASH-Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, könnte man auf einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen schließen [20]. Auch Xu et al. vermuteten einen indirekten Zusammenhang der Schilddrüsenfunktion mit der NAFLD, da eine signifikante Korrelation zwischen dem TSH, T4 und den Parametern des metabolischen Syndroms bestand [44]. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg des T3- und T4-Wertes nach 11 Jahren. Da dieser Anstieg sowohl bei Probanden mit als auch ohne Fettleber zu beobachten war, stellt sich die Frage, ob das Alter als Ursache für die Veränderung der Schilddrüsenparameter nach 11 Jahren in Betracht kommt. Die Studie von Xu et al. wurde bei pensionierten Mitarbeitern mit einem Alter über 65 Jahren durchgeführt, daher könnte auch hier das Alter als möglicher Einflussfaktor für den Zusammenhang eine Rolle gespielt haben [44]. Die retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Pagadala et al. bestätigte ebenfalls eine Assoziation zwischen diesen beiden Erkrankungen [30]. Eine Hypothyreose war hierbei im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger bei Probanden mit NAFLD zu beobachten [30]. Bei der Querschnittstudie von Chung et al. konnte nicht nur ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, sondern es gelang ihnen auch, eine erhöhte Prävalenz der NAFLD bei steigendem Grad der Hypothyreose (subklinische und offene Form) festzustellen [7]. Die Fall-Kontroll-Studie von Parikh et al. mit einem Studienkollektiv von 800 Probanden (500 Probanden mit NAFLD und 300 Kontrollpersonen) und Biopsie-gesicherter NAFLD diente der Einschätzung der Prävalenz einer Hypothyreose bei Probanden mit einer Fettlebererkrankung [31]. Dabei war eine Hypothyreose bei der NAFLD-Gruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe [31].

In der Studie von Ittermann et al. ergab sich kein Zusammenhang einer Hypo- oder Hyperthyreose mit der Steatosis hepatis [15]. Dabei unterstützten sie im Wesentlichen unser Ergebnis.

Eshraghian et al. wiesen bei ihrer Querschnittstudie ebenfalls keine Korrelation einer Schilddrüsendysfunktion mit einer NAFLD nach [10]. Bei einem Studienkollektiv von 832 Probanden konnte in 127 (15,3%) Fällen eine NAFLD sonographisch diagnostiziert werden [10]. Im Gegensatz zu den anderen Studien, welche meist nur das TSH sowie den T3- und T4-Wert bestimmten, erfolgte hier zusätzlich die Abnahme der Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Antikörper) und der Thyreoglobulin-Antikörper (Anti-TG). Damit konnte der Zusammenhang einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung mit der Steatosis hepatis untersucht werden [10]. Weder eine Hypo-, Hyperthyreose noch eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse war in ihrer Studie mit einer Fettleber assoziiert [10].

Die retrospektive Studie von Mazo et al. nahm 103 Probanden mit Biopsie-gesicherter NAFLD in ihr Studienkollektiv auf und unterteilte dieses in eine Steatose- (33 Probanden, 32%) und NASH-Gruppe (70 Probanden, 68%) [27]. Die Diagnose einer Hypothyreose basierte auf der gegenwärtigen Einnahme einer Schilddrüsenersatztherapie [27]. Eine subklinische Hypothyreose wurde in der Studie nicht berücksichtigt [27]. Die Prävalenz der Hypothyreose betrug im gesamten Kollektiv 15,5% (n = 16) mit 15,2% (n = 5) in der Steatose- und 15,7% (n = 11) in der NASH-Gruppe [27]. Zwar konnte ein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und Faktoren, welche mit einer NAFLD in Beziehung stehen, bestätigt werden, jedoch gelang es nicht, eine direkte Assoziation der Hypothyreose mit einer Steatose oder NASH zu beweisen [27].

Viele Studien, die sich mit dieser Problematik auseinandergesetzt haben, wurden als Querschnittstudie durchgeführt. Daher sticht die koreanische Studie von Lee et al. mit einem Untersuchungszeitraum von vier aufeinanderfolgenden Jahren in besonderem Maße hervor [19]. In die Studie wurden 18544 gesunde Teilnehmer mit einem Alter zwischen 20 und 65 Jahren ohne sonographisch diagnostizierter Fettleber eingeschlossen [19]. Es erfolgte eine Einteilung der Probanden anhand der gemessenen TSH- und T4-Werte in die Gruppen Euthyreose, subklinische und offene Form der Hypothyreose [19]. Innerhalb der vier Jahre entwickelten 2348 Probanden (12,7%) eine NAFLD [19]. Allerdings waren der TSH- und der T4-Wert nicht mit der Entwicklung einer Steatosis hepatis assoziiert [19]. Außerdem konnten die subklinische und offene Form der Hypothyreose nicht mit einer erhöhten Inzidenz der NAFLD in Verbindung gebracht werden [19].

Die vorliegende Studie zeichnet sich zusammen mit der retrospektiven Kohortenstudie von Lee et al. durch eine Follow-Up Untersuchung des Bevölkerungskollektivs aus [19]. Dabei konnte die gesuchte Assoziation erstmals über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, was einen bedeutenden Vorteil im Vergleich zu den vielen Querschnittstudien darstellt. Anhand der Ergebnisse dieser beiden Studien postulieren wir keine Assoziation einer Schilddrüsendysfunktion mit einer Steatosis hepatis. Dennoch werden weitere longitudinale Follow-Up Untersuchungen benötigt, welche sich mit dieser Fragestellung auseinandersetzen.

4.7 Das metabolische Syndrom als Verbindungsglied der thyreoidalen Dysfunktion und der Steatosis hepatis

Als Erklärungsansatz für eine mögliche Assoziation zwischen einer thyreoidalen Dysfunktion und der Steatosis hepatis sollte das metabolische Syndrom erwähnt werden, welches bei beiden Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Bei der Regulierung des hepatischen Lipid-, Cholesterin- und Glucosestoffwechsels besitzen Schilddrüsenhormone eine entscheidende Bedeutung [38]. Des Weiteren übt die Schilddrüsenfunktion einen maßgeblichen Einfluss auf die Komponenten des metabolischen Syndroms aus [16]. Dabei können sowohl die Hypo- wie auch die Hyperthyreose zu einer Insulinresistenz beitragen, welche wiederum das pathophysiologische Merkmal des metabolischen Syndroms darstellt [16]. Schilddrüsenhormone beeinflussen das Körpergewicht, die Thermogenese und die Lipolyse [23,38]. Der Schilddrüsenhormonrezeptor kommt in zwei Isoformen, α und β , vor [38]. Der Schilddrüsenhormonrezeptor α beeinflusst die Thermogenese, wohingegen der Schilddrüsenhormonrezeptor β einen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel ausübt [16]. Daher kann es bei Schilddrüsenerkrankungen zu einer Störung in der Synthese und dem Transport von Lipoproteinen kommen [23]. Eine Hypothyreose kann eine Hyperlipidämie und Adipositas verursachen und damit zur Entwicklung einer Steatose beitragen [23]. Mehrere Studien bestätigen einen Zusammenhang der Schilddrüsenfunktion mit den Komponenten des metabolischen Syndroms [21,32,35,36,43]. Bei Lin et al. sowie Roos et al. waren niedrige, aber noch im Normbereich liegende T4-Werte mit dem metabolischen

Syndrom assoziiert [21,35]. Die Studie von Park et al. stellte einen Zusammenhang zwischen dem TSH-Wert und dem metabolischen Syndrom bei schilddrüsengesunden postmenopausalen Frauen fest [32]. Die NAFLD wird auch als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms bezeichnet [26], wodurch die beiden Entitäten - thyreoidale Dysfunktion und NAFLD - miteinander in Verbindung zu stehen scheinen.

4.8 Limitationen

Ein Schwachpunkt unserer Studie ist die sonographische Erhebung des Fettleberbefundes, da die Leberbiopsie den Goldstandard in der Diagnostik der NAFLD darstellt. Da jedoch die Durchführung einer Leberbiopsie bei Probanden aus einem zufälligen Bevölkerungskollektiv ethisch nicht vertretbar ist, verzichteten wir auf eine histologische Sicherung der Diagnose NAFLD. Demnach könnten jedoch nicht alle Probanden mit Steatosis hepatis richtig erfasst worden sein.

Der Befund NAFLD wurde zu den Zeitpunkten 2002 und 2013 von unterschiedlichen Mitgliedern der EMIL-I und EMIL-II Arbeitsgruppe sonographisch erhoben. Die Sonographie stellt jedoch eine untersucherabhängige Methode dar, weshalb Probanden hinsichtlich des NAFLD- und Kontrollkollektivs falsch zugeordnet worden sein könnten.

Ein Ausschlusskriterium unserer Studie stellte ein überhöhter Alkoholkonsum dar (Frauen > 20 g/d, Männer > 40 g/d). Da die Frage nach dem Alkoholkonsum der Probanden mittels Fragebogen erhoben wurde, könnten die Teilnehmer diesbezüglich falsche Angaben gemacht haben, was wiederum zu einem falschen Einschluss geführt haben könnte.

Während des 11-jährigen Studienzeitraumes fanden an nur zwei Zeitpunkten Untersuchungen der Probanden statt, einmal zu Beginn der EMIL-I Studie im Jahr 2002 und im Rahmen der Follow-Up Untersuchung der EMIL-II Studie 2013. Von Vorteil wäre es gewesen, die Probanden jährlich zu untersuchen, um damit einen genaueren Gesundheitsverlauf der Probanden zu ermitteln und Änderungen hinsichtlich ihrer Lebensstilfaktoren detektieren zu können. Dies wäre jedoch sehr zeit- und kostenintensiv und daher schwer realisierbar gewesen.

4.9 Schlussfolgerung

Ein großer Vorteil unserer Studie stellt die Rekrutierung der Probanden anhand eines zufälligen Bevölkerungskollektivs dar. So untersuchten wir Studienteilnehmer mit einem Alter zwischen 15 und 64 Jahren für die EMIL-I Studie sowie zwischen 26 und 75 Jahren für EMIL-II. Es zeigte sich ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis von 183 männlichen sowie 170 weiblichen Probanden für die EMIL-I und EMIL-II Studie. Damit steht unsere Studie repräsentativ für die Grundgesamtheit. Dies ist ein bedeutender Vorteil zu denjenigen Studien, welche Patienten als Probanden in ihre Studie aufnahmen und damit das Studienkollektiv schon zu Beginn einer gewissen Selektierung unterlag [5,7,20,22,27,28,30,31,37,39].

Unsere Ergebnisse ergaben einen statistisch geringen signifikanten Zusammenhang des T3-Wertes und der TPO-AK mit einer NAFLD bei weiblichen Probanden in einer entsprechenden Altersklasse und BMI. Jedoch gehen wir bei p-Werten von $p = 0,0469$ für den T3-Wert und $p = 0,0433$ für die TPO-AK von keinem Zusammenhang mit einer Steatosis hepatis aus. Diese Signifikanz sehen wir am ehesten durch die Ausreißer und einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% hervorgerufen.

Demnach gehen wir von keiner Assoziation einer thyreoidalen Dysfunktion mit der Steatosis hepatis aus. Dieses Ergebnis wird auch durch die longitudinale und retrospektive Kohortenstudie von Lee et al. bestätigt, welche diesen Zusammenhang an einem großen Studienkollektiv in einem Zeitraum von vier Jahren jährlich untersuchte [19].

5 Zusammenfassung

Da sich die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zu einer der häufigsten Lebererkrankungen weltweit entwickelt, ist es von besonderer Bedeutung, frühzeitig Faktoren zu ermitteln, welche zu einer Entwicklung oder Progression einer NAFLD beitragen können. In der wissenschaftlichen Literatur steht die Frage nach einer Assoziation zwischen einer thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD seit Jahren in der Diskussion. Ließe sich eine Assoziation zwischen diesen beiden Entitäten bestätigen, so könnte bei Vorliegen einer thyreoidalen Dysfunktion frühzeitig interveniert werden, um die Entwicklung einer Steatosis hepatis zu verhindern.

Im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten wir den Langzeitverlauf der Schilddrüsenparameter T3 (Trijodthyronin), T4 (Tetraiodthyronin), TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) und TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper) in Bezug auf die Steatosis hepatis und versuchten die Frage einer möglichen Assoziation zu klären.

Ausgangspunkt unserer Studie stellte die EMIL-I Studie (**E**chinococcus **m**ultilocularis **I**n **L**eutkirch) aus dem Jahr 2002 mit einem Studienkollektiv von 2429 Probanden dar. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand anhand einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe statt. Die EMIL-II Studie im Jahr 2013 diente der Nachuntersuchung des EMIL-I Kollektivs, wobei ein Studienkollektiv von 353 Probanden berücksichtigt werden konnte. Das Alter der Studienteilnehmer variierte zwischen 15 und 64 Jahren für die EMIL-I Studie und wies beim EMIL-II Kollektiv eine Spanne von 26 bis 75 Jahren auf. Eine Steatosis hepatis zeigte sich im Rahmen der EMIL-I Studie bei 181 (51,27%) Teilnehmern und bei der 11 Jahre später stattfindenden EMIL-II Studie bei 175 (49,58%) Probanden.

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der Schilddrüsenparameter (T3, T4, TSH und TPO-AK) mit einer Steatosis hepatis bestätigen.

Die bivariate Analyse zeigte eine statistisch geringe signifikante Assoziation des T3-Wertes mit einer NAFLD bei weiblichen Probanden im Alter zwischen 41 und 50 Jahren mit einem BMI (Body-Mass-Index) > 30 ($p < 0,0433$). Ebenso ergab sich

eine statistisch geringe signifikante Assoziation der TPO-AK mit einer Fettleber für die weiblichen Probanden über 51 Jahren mit einem BMI zwischen 25 und 30 ($p < 0,0469$). Diese Signifikanz interpretieren wir jedoch im Rahmen der Ausreißer, weshalb wir im Allgemeinen von keiner Assoziation ausgehen.

Durch unsere Follow-Up Studie gelang es uns, den Langzeitverlauf der Schilddrüsenparameter in Bezug zur Steatosis hepatis in einem Zeitraum von 11 Jahren darzustellen. Während dieses Zeitraumes zeigten 127 (35,98%) von 353 Studienteilnehmern einen unveränderten NAFLD-Befund, wohingegen sich eine Fettleber bei 48 (13,60%) Probanden entwickelte und bei 54 (15,30%) zurückentwickelte. Ein Vergleich der Schilddrüsenparameter in den verschiedenen Subgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei Probanden mit NAFLD konnte ein statistisch signifikanter Anstieg des T3- und des T4-Wertes innerhalb des Zeitraums von 2002 bis 2013 nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Dieser statistisch signifikante Anstieg der beiden Werte zeigte sich jedoch auch bei Probanden ohne Steatosis hepatis. Daher müssen andere Faktoren eruiert werden, welche zu diesem Anstieg geführt haben könnten. Den Ergebnissen der Langzeitstudie zufolge, gehen wir von keiner Assoziation einer thyreoidalen Dysfunktion mit der Steatosis hepatis aus.

Die bereits publizierten Studien äußern sich mit widersprüchlichen Ergebnissen zu diesem Thema. Ein Nachteil dieser Studien besteht oftmals in ihrer Durchführung als Querschnittstudie, weshalb Langzeitdaten fehlen und lediglich Momentaufnahmen abgebildet werden können.

Ein Vorteil unserer Studie ist die Nachuntersuchung der Probanden nach 11 Jahren, wodurch die gesuchte Assoziation im Vergleich zu ähnlichen Studien über einen längeren Zeitraum beurteilt werden konnte.

Weitere Studien, insbesondere Längsschnittstudien, sind nötig, um diese Thematik zu klären um damit einen wichtigen Beitrag für Präventionsmaßnahmen leisten zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Basaranoglu M, Ormeci N: Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis, pathogenesis, and management. *The Turkish journal of gastroenterology*, 25: 127-132 (2014)
2. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases*, 28: 155-161 (2010)
3. Bookman I D, Pham J, Guindi M, Heathcote E J: Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins. *Liver international*, 26: 566-571 (2006)
4. Byrne C D, Olufadi R, Bruce K D, Cagampang F R, Ahmed M H: Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical science*, 116: 539-564 (2009)
5. 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-through-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Internal and emergency medicine*, 8: 297-305 (2013)
6. Chen S H, He F, Zhou H L, Wu H R, Xia C, Li Y M: Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of digestive diseases*, 12: 125-130 (2011)
7. 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. *Journal of hepatology*, 57: 150-156 (2012)
8. Dyson J K, McPherson S, Anstee Q M: Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *Journal of clinical pathology*, 66: 1033-1045 (2013)
9. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, JSG-NAFLD: Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty

liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of gastroenterology*, 47: 586-595 (2012)

10. 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. *Archives of Iranian medicine*, 16: 584-589 (2013)

11. Fan J G, Jia J D, Li Y M, Wang B Y, Lu L G, Shi J P, Chan L Y, Chinese Association for the Study of Liver Disease: Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on *Chinese Journal of Hepatology* 2010; 18:163-166). *Journal of digestive diseases*, 12: 38-44 (2011)

12. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K: Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28 Suppl 4: 64-70 (2013)

13. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J: Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatology research*, 45: 20-28 (2015)

14. Hassan K, Bhalla V, El Regal M E, A-Kader H H: Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World journal of gastroenterology*, 20: 12082-12101 (2014)

15. 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)

16. Iwen K A, Schroder E, Brabant G: Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *European thyroid journal*, 2: 83-92 (2013)

17. Junior W S, Nonino-Borges C B: Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity Surgery*, 22: 248-252 (2012)

-
18. Kim B J, Kim T Y, Koh J M, Kim H K, Park J Y, Lee K U, Shong Y K, Kim W B: Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clinical endocrinology*, 70: 152-160 (2009)
19. Lee K W, Bang K B, Rhee E J, Kwon H J, Lee M Y, Cho Y K: Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A 4-year retrospective cohort study. *Clinical and molecular hepatology*, 21: 372-378 (2015)
20. Liangpunsakul S, Chalasani N: Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *Journal of clinical gastroenterology*, 37: 340-343 (2003)
21. Lin S Y, Wang Y Y, Liu P H, Lai W A, Sheu W H: Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism: clinical and experimental*, 54: 1524-1528 (2005)
22. Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, Zhang N, Zhang Y, Zhang X, Yu C, Guan Q: Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrine research*, 40: 188-193 (2015)
23. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A: Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 6: 236-247 (2009)
24. Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle M M, Oeztuerk S, Koenig W, Boehm B O, Mason R A, Kratzer W, Graeter T, EMIL-Study: Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC endocrine disorders*, 15: 41-015-0030-5 (2015)
25. Ma X, Li Z: Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese journal of digestive diseases*, 7: 7-11 (2006)

-
26. 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)
27. 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. *Arquivos de Gastroenterologia*, 48: 186-189 (2011)
28. Moustafa A H, Ali E M, Mohamed T M, Abdou H I: Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *European journal of internal medicine*, 20: 703-708 (2009)
29. Nalbantoglu I L, Brunt E M: Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20: 9026-9037 (2014)
30. Pagadala M R, Zein C O, Dasarathy S, Yerian L M, Lopez R, McCullough A J: Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 57: 528-534 (2012)
31. Parikh P, Phadke A, Sawant P: Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease in patients attending a tertiary hospital in western India. *Indian journal of gastroenterology*, 34: 169-173 (2015)
32. Park H T, Cho G J, Ahn K H, Shin J H, Hong S C, Kim T, Hur J Y, Kim Y T, Lee K W, Kim S H: Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas*, 62: 301-305 (2009)
33. Perlemuter G, Bigorgne A, Cassard-Doulicier A M, Naveau S: Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3: 458-469 (2007)
34. Rector R S, Thyfault J P, Wei Y, Ibdah J A: Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World journal of gastroenterology*, 14: 185-192 (2008)

-
35. Roos A, Bakker S J, Links T P, Gans R O, Wolffenbuttel B H: Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92: 491-496 (2007)
36. Shantha G P, Kumar A A, Jeyachandran V, Rajamanickam D, Rajkumar K, Salim S, Subramanian K K, Natesan S: Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid research*, 2: 2-6614-2-2 (2009)
37. 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 international*, 29: 1094-1100 (2009)
38. Sinha R A, Singh B K, Yen P M: Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25: 538-545 (2014)
39. Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J: Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocrine research*, 40: 74-78 (2015)
40. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A: Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine journal*, 54: 71-76 (2007)
41. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34: 274-285 (2011)
42. Vuppalanchi R, Chalasani N: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49: 306-317 (2009)
43. Waring A C, Rodondi N, Harrison S, Kanaya A M, Simonsick E M, Miljkovic I, Satterfield S, Newman A B, Bauer D C, Health, Ageing, and Body Composition (Health ABC) Study: Thyroid function and prevalent and incident metabolic

syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clinical endocrinology*, 76: 911-918 (2012)

44. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y: Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clinical endocrinology*, 75: 240-246 (2011)

45. 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 international*, 26: 856-863 (2006)

46. 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. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences*, 32: 47-52 (2012)

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart zum Ein- und Ausschluss von Probanden in das Studienkollektiv der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-Studie 2002 und 2013 der Universität Ulm.....	8
Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Steatosis hepatis - Ergebnisse aus der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 und Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	20
Abbildung 3: Verteilung des Trijodthyronin (T3) bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	22
Abbildung 4: Verteilung des Tetrajodthyronin (T4) bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm	22
Abbildung 5: Veränderung des Befundes NAFLD ausgehend von der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 bis zur Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	33

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einheit und Methodik der erhobenen Blutwerte der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 der Universität Ulm	11
Tabelle 2: Einheit und Methodik der erhobenen Blutwerte der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm	13
Tabelle 3: Partiale Korrelation der Steatosis hepatis mit den Schilddrüsenparametern T3, T4, TSH und TPO-AK unter Kontrolle von Alter und BMI der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	23
Tabelle 4: Bivariate Analyse der Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	24
Tabelle 5: Bivariate Analyse der Schilddrüsenparameter T3, T4, TSH und TPO-AK nach Geschlecht bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	25
Tabelle 6: Bivariate Analyse des T3-Wertes differenziert nach Patientenalter weiblicher Patienten der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	26
Tabelle 7: Bivariate Analyse der TPO-AK differenziert nach dem BMI weiblicher Patienten der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	26
Tabelle 8: Bivariate Analyse des T3-Wertes und der TPO-AK weiblicher Patienten differenziert nach Altersklassen und BMI der Echinococcus Multilocularis in Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm	27
Tabelle 9: Vergleich der Schilddrüsenparameter der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 mit der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm	28
Tabelle 10: Schilddrüsenparameter bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis im Rahmen der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I Studie 2002 und der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-II Studie 2013 der Universität Ulm.....	30

Tabelle 11: Schilddrüsenparameter bei Probanden mit Fettleber für das Jahr 2002 und 2013 sowie bei Probanden ohne Fettleber für das Jahr 2002 und 2013 im Rahmen der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch-I und -II Studie der Universität Ulm	32
Tabelle 12: Varianzanalyse (ANOVA) zur Veränderung des Befundes NAFLD im Verlauf 2002 bis 2013 der Echinococcus Multilocularis In Leutkirch Studie.....	35

9 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

