

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

**Thyreoidale Dysfunktion und Steatosis hepatis:
Eine Untersuchung an 2445 Probanden einer zufälligen
Bevölkerungstichprobe zwischen 18-65 Jahren**

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

vorgelegt von
Artur Robert Greinert
2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniel Walcher

Tag der Promotion: 11.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlegende Fakten und Daten.....	1
1.2 Die NAFLD.....	1
1.3 Das Metabolische Syndrom	5
1.4 Die thyreoidale Dysfunktion: Hypothyreose	5
1.5 Aktuelle Studien	6
1.6 Die Zielsetzung	8
2. Material und Methoden.....	9
2.1 EMIL-Studie	9
2.1.1 Definition des EMIL-Kollektivs	9
2.1.2 Definition des Studienkollektivs	11
2.2 Studienablauf	13
2.2.1 Organisation	13
2.2.2 Datenerhebung	14
2.3 Referenzwerte	20
2.4 Datenmanagement	21
2.5 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Deskriptive und vergleichende Analyse	23
3.1.1 Demographische und Anthropometrische Daten	23
3.1.2 Hypothyreose	24
3.1.3 Laborparameter	25
3.1.4 Erkrankungen	26
3.1.5 Genussmittel	27
3.2 Bivariate Analyse	28
3.2.1 Korrelation der Schilddrüsenparameter mit verschiedenen Variablen	28
3.2.2 Assoziation der thyreoidalen Funktion mit der NAFLD	31
3.2.3 Assoziation zwischen NAFLD und verschiedenen Variablen.....	32
3.3 Multivariate Analyse	36

4. Diskussion	38
5. Literaturverzeichnis	44
6. Abbildungsverzeichnis	51
7. Tabellenverzeichnis	52

Abkürzungsverzeichnis

ALD	Alcoholic Liver Disease
ALT	Alaninaminotransferase
Anti-HBc	Antibody to Hepatitis B core
Anti-HBs	Antibody to Hepatitis B surface
Anti-TPO	Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BMI	Body Mass Index
CDT	Carbohydrate-Deficient-Transferrin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVD	Cardiovascular Disease
dl	Deziliter
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EMIL	Echinococcus Multilocularis in Leutkirch
FT3	free Triiodthyronin
FT4	free Thyroxin
Fe	Ferrum
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHD	Growth Hormone Deficiency
HDL	High-Density Lipoprotein

kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
IDF-Klassifikation	International Diabetes Foundation-Klassifikation
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
m	Meter
MCV	Mean Corpuscular Volume
MEIA	Mikropartikel-Enzymimmunoassays
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFL	Non-Alcoholic Fatty Liver
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
NCEP-ATP-III	National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults
OR	Odds Ratio
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
PBC	Primary Biliary Cirrhosis
PSC	Primary Sclerosing Cholangitis
RPM	Rotation Per Minute
Ref.	Referenz
SD	Standard Deviation
T3	Triiodthyronin

T4	Thyroxin
TSH	Thyroid-stimulating hormone
U	Unit
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

1. Einleitung

1.1 Grundlegende Fakten und Daten

Die „Non-Alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) zählt heutzutage zu den häufigsten chronischen Lebererkrankungen der westlichen Welt [34, 35, 44, 48] mit einer weltweiten Prävalenz der NAFLD von 20-30% [12, 13, 23, 53].

Das Krankheitsbild umfasst eine Reihe klinisch-pathologischer Erkrankungen [1, 2, 6, 33, 37]. Ihre Genese ist multifaktoriell [17, 32, 39]. In vielen Studien wird über eine enge Assoziation der NAFLD mit Fettleibigkeit, Insulinresistenz oder Typ 2 Diabetes mellitus und Dyslipidämie berichtet [1, 6, 12, 35]. Diese Faktoren finden sich in der Definition des Metabolischen Syndroms wieder [6, 50]. Deshalb wird dem Metabolischen Syndrom eine zentrale Rolle für die Entstehung der NAFLD zugeschrieben und dieses als primäre Ätiologie der NAFLD angesehen [1, 6, 12, 50]. Eine Zunahme der jährlichen Inzidenz des Metabolischen Syndroms und damit auch der NAFLD ist mit einem Anstieg der Fettleibigkeit verbunden [12, 44]. Sowohl das Metabolische Syndrom als auch die NAFLD verlaufen mit zunehmendem Alter und Körpergewicht progredient [13, 24, 50]. Die rapide Zunahme der Fettleibigkeit wird als Hauptursache für die globale Fettleber angesehen [12].

Zu den sekundären Ursachen der NAFLD zählen sowohl Medikamente, wie zum Beispiel Amiodaron, Tamoxifen, Methotrexate und Glukortikoide, als auch die totale parenterale Ernährung und einige metabolische Erkrankungen [37]. Zu den endokrinen Störungen, die als Ursache der NAFLD angesehen werden, gehören die Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper- und Hypothyreose), die Wachstumshormonstörungen (Growth Hormone Deficiency, GHD), die Nebenniereninsuffizienz (NNI) und das Polyzystische Ovarialsyndrom (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) [31].

1.2 Die NAFLD

Unter dem Begriff der „Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung“ (Non-alcoholic fatty Liver disease, NAFLD) wird ein Spektrum verschiedener Formen und Schweregrade der klinisch-pathologischen Fettlebererkrankungen zusammengefasst. Dieses Spektrum umfasst die einfache Fettleber (Steatosis hepatis; Nicht-alkoholische Fettleber;

NAFL), die Nichtalkoholische Fettleberhepatitis (Non-Alcoholic Steatohepatitis; NASH) und die Mikronoduläre Leberzirrhose („Fettzirrhose“) [1, 6, 33, 48]. Mittels Leberbiopsie oder Magnetresonanztomographie (MRS) lässt sich bei einer Fetteinlagerung von über 5% aller Hepatozyten eine Steatosis hepatis ermitteln [34]. Wird die Steatosis hepatis mit Hilfe der Sonographie erhoben, so muss eine Fetteinlagerung von mindestens 33% bestehen [1, 34]. Die Fettakkumulation in den Hepatozyten ist der initiale Schritt für die Pathogenese der progressiven Inflammation und Fibrose [3]. Der Zustand der hepatischen Fettdeposition, der Inflammation und der Hepatozytenzerstörung wird als Nichtalkoholische Fettleberhepatitis bezeichnet [2]. Die Progression der NASH kann zu einer Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen führen [4, 44].

Generell werden Fettlebererkrankungen in zwei Gruppen unterteilt, die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die Alkoholische Fettlebererkrankung (ALD). Neben dem Metabolischen Syndrom und seinen Komponenten spielt vor allem Alkohol eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Steatosis hepatis [48, 49]. Die Erkrankung zählt zu den benignen Lebererkrankungen, die reversibel ist und nicht fortschreitet. Bei der Steatohepatitis hingegen besteht das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose [44, 49].

Um eine Alkoholische Fettlebererkrankung (ALD) von einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) zu differenzieren, wird ein Grenzwert des täglichen Alkoholkonsums festgelegt. Der Grenzwert variiert von Studie zu Studie [12, 13, 33]. Sowohl klinisch als auch radiologisch lassen sich diese beiden Formen nicht eindeutig voneinander unterscheiden. Auch durch invasive Maßnahmen ist keine sichere Unterscheidung möglich [5]. Einige Studien beschäftigen sich mit der Differenzierung zwischen einer NAFLD und einer ALD [43, 48]. Singh et al. zeigen, dass man zur Differenzierung zwischen einer ASH und einer NASH sowohl klinische, biochemische als auch histologische Ergebnisse gemeinsam betrachten sollte [43]. Das Desialotransferrin (Carbohydrate-Deficient-Transferrin, CDT) ist der am häufigsten benutzte Marker, um einen chronischen Alkoholabusus nachzuweisen. Konventionelle Marker wie GGT, MCV und AST/ALT-Ratio (de Ritis Quotient) sind für diese Differenzierung weniger geeignet [48].

Der Goldstandard der Diagnostik einer NAFLD ist die Leberbiopsie [12, 24, 50]. Dieses invasive Verfahren birgt jedoch ein erhöhtes Risiko und ist relativ kostenintensiv. Dies schränkt den Einsatz der Leberbiopsie im klinischen Alltag ein. Neben der histologischen Diagnostik gibt es verschiedene bildgebende Verfahren, die zur Diagnosestellung herangezogen werden: die Sonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) [12]. In radiologischen und sonographischen Studien beträgt die Sensitivität der Beurteilung des Schweregrads der Fettakkumulation der Leber 67-100%. Die Sensitivität steigt mit der Progression des Schweregrads der Fettleberdegeneration [25]. Obwohl die Sonographie eine qualitativ gute Beurteilung der Leber bietet, ist ihre Sensitivität limitiert [1, 34]. Trotz der höheren Sensitivität (98%) der Fettleberdetektion des MRTs, kommt die Sonographie aufgrund geringerer Anwendungs- und Anschaffungskosten bevorzugt zum Einsatz [34]. Keines dieser Verfahren eignet sich jedoch zur Differenzierung der verschiedenen Fettleberkrankungen [1, 2, 36, 37]. Die Leberbiopsie ist das einzig sichere Verfahren, um Probanden mit einer NASH aus einem NAFLD-Kollektiv zu filtern [2, 23, 24, 48, 49]. Es gilt diese Risikogruppe abzugrenzen, da die NASH histologisch progressiv ist und zu einer Leberzirrhose und damit auch zu einer Leberdysfunktion führen kann [2, 24, 33, 52, 53]. Die Prävalenz der NASH wird auf 2-3% geschätzt [33, 52, 53].

Aufgrund praktischer Schwierigkeiten und kontroverser Ansichten wird zunehmend von der Leberbiopsie Abstand gewonnen. Dabei versucht man sich auf biochemische Marker zu konzentrieren. Bisher konnte kein klinischer Parameter identifiziert werden, mithilfe dessen zwischen der Steatosis hepatis und der NASH differenziert werden kann. Erst bei einer schweren Leberschädigung ist die NAFLD klinisch symptomatisch [33]. Da diese fortgeschrittenen Stadien nicht erreicht werden sollen, orientiert man sich an Laborparametern. Die größte Aussagekraft haben die Transaminasen, Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST). Hierbei ist ALT typischerweise höher als AST (AST/ALT-Ratio < 1) [36, 37, 53]. Das Ausmaß der Transaminasenerhöhung korreliert nicht mit dem Schweregrad der Leberschädigung. Fettlebererkrankungen können auch mit Transaminasewerten im

Normbereich einhergehen [36, 37]. Die Transaminasen sind in der Regel um das 2- bis 3-fache erhöht, können in seltenen Fällen bis auf das 10-fache ansteigen. Die Alkalische Phosphatase (AP) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) können in 50% der Fälle auf das zwei- bis dreifache ansteigen [33]. Die GGT ist ein sensibler Marker für Leberzellzerstörung und kann auch bei exzessiver Leberverfettung ansteigen [25, 26, 35].

Des Weiteren ist GGT stärker als ALT mit der CVD (Cardiovascular Disease) assoziiert [16, 35]. Neben der CVD ist Diabetes mellitus und Insulinresistenz mit der GGT assoziiert [6, 7]. Andere Parameter, wie das Serum-Bilirubin und das Albumin, steigen erst ab einer Leberzirrhose an und sind deswegen keine idealen Marker [10, 11].

Die Detektion der Prävalenz der Steatosis hepatis hängt von der Sensitivität der Untersuchungsmethode ab. Die Magnetresonanzspektroskopie hat eine Sensitivität von 98% und eine Prävalenz der Steatosis hepatis in der Bevölkerung von 30%. Im Vergleich dazu hat die durch erhöhte Leberenzymwerte diagnostizierte Steatosis hepatis eine Prävalenz von 6-12% [34]. Dies zeigt, dass durch die alleinige Betrachtung der Leberenzyme nicht alle Patienten mit einer Steatosis hepatis herausgefiltert werden können.

Die NAFLD kommt gehäuft bei metabolischen Störungen, wie Fettleibigkeit, Diabetes mellitus und Dyslipidämie, vor [13, 34, 48, 49]. Diese metabolischen Störungen, einige Umwelt- und bestimmte immunologische Faktoren und eine noch nicht näher definierte genetische Prädisposition spielen bei der Pathogenese der NAFLD eine wichtige Rolle [50]. Die Pathogenese der NAFLD ist noch nicht vollständig verstanden. Die Beobachtung, dass nicht jede Fettleber mit einer Entzündung und Zerstörung der Hepatozyten einhergeht, führt zur Annahme der „two-hits hypothesis“ [2, 34, 36, 37]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Übergang von einer Steatosis hepatis zur Steatohepatitis durch „second hits“ (oxidativer Stress, Zytokine und freie Triglyceride) verursacht wird. Die Akkumulation der Fettsäuren in der Leber wird als „first hit“ angesehen. Durch diese Fetteinlagerungen entsteht die Vulnerabilität für die „second hits“.

1.3 Das Metabolische Syndrom

Metabolische Störungen erhöhen das Risiko der NAFLD und treten zu 65-70% in Adipösen und bei Diabetikern auf [34]. Sowohl Fettleibigkeit als auch Insulinresistenz haben eine starke Assoziation mit der NAFLD [2, 36, 37, 53]. Sie sind Bestandteile des Metabolischen Syndroms, welches eine multifaktorielle Genese hat. Das Metabolische Syndrom, das als primäre Ätiologie der NAFLD angesehen wird, wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Zu den geläufigsten Klassifikationen zählen die IDF-Klassifikation (International Diabetes Foundation) [50] und die NCEP-ATP-III (National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) [9, 10].

1.4 Die thyreoidale Dysfunktion: Hypothyreose

Die thyreoidale Dysfunktion, vor allem die Hypothyreose, ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung des Metabolischen Syndroms assoziiert [6, 38, 40, 50]. Die Schilddrüsenhormone kontrollieren in gewissem Maß den Stoffwechsel und den Grundumsatz. Dementsprechend führt die Senkung der Thermogenese und des Grundumsatzes durch die Hypothyreose zu einer Gewichtszunahme [30, 31]. In vielen Studien wird ein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und dem Body-Mass-Index (BMI) aufgezeigt [41, 42]. Die Assoziation der Hypothyreose mit weiteren Parametern des Metabolischen Syndroms, vor allem der Insulinresistenz, wurde bereits dargelegt [27, 28, 38, 40]. Dementsprechend sollte bei Vorliegen des Metabolischen Syndroms an eine thyreoidale Dysfunktion gedacht werden. Unzululu et al. zeigen, dass die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose in Patienten mit Metabolischem Syndrom signifikant höher ist [47].

Obwohl das Metabolische Syndrom als primäre Ursache der NAFLD angesehen wird, bestehen weitere (sekundäre) Ursachen, die zur NAFLD führen können. Darunter fallen auch endokrinen Erkrankungen, einschließlich der thyreoidalen Dysfunktion [34, 36, 37]. Durch die Behandlung der Ursache, zum Beispiel der thyreoidalen Dysfunktion, können sich klinische und biochemische Veränderungen, die sonst nur

der NAFLD zugeschrieben werden, normalisieren [14]. Bei der Diagnostik der NAFLD sollten sekundäre Ursachen, insbesondere die Hypothyreose, stärker berücksichtigt werden, weil sich klinische und biochemische Merkmale von der primären Ursache kaum unterscheiden [34]. Zurückzuführen ist die Assoziation der Hypothyreose mit der NAFLD auf die metabolischen Effekte der Schilddrüsenhormone, unter anderem den Lipidmetabolismus. Dabei regulieren die Schilddrüsenhormone die Synthese, den Metabolismus und die Mobilisation von Lipiden [19, 29, 30, 46, 47]. Leidet man an Hypothyreose so kann es im Serum zur Erhöhung des Gesamt-Cholesterols, LDL-Cholesterols, Apoprotein B, Lp(a)-Levels und von Triglyceriden kommen. Diese dadurch resultierende Hyperlipidämie begünstigt ebenso wie die Fettleibigkeit die Steatogenese [14].

Liangpunsakul und Chalasani zeigen in ihrer Studie auf, dass die Prävalenz der Hypothyreose in der NASH-Gruppe höher ist als in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit anderen Lebererkrankungen [26, 27]. Auch die Prävalenz der Hypothyreose unter Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ist höher [19].

1.5 Aktuelle Studien

Seit der in der Fall-Kontroll-Studie von Liangpunsakul und Chalasani aufgekommenen Annahme, dass eine mögliche Assoziation zwischen der Hypothyreose und der NAFLD bestehen könnte [27], erscheinen mehrere Studien, die diesen Verdacht untersuchen. In der Vorreiterstudie werden unter speziellen Ausschlusskriterien 74 Patienten, bei denen eine NASH (in 85% histologisch und in 15% durch Bildgebung und klinische Parameter) diagnostiziert wurde, und weitere 442 Patienten ohne NASH auf Prävalenz der Hypothyreose untersucht. Als Definition der Hypothyreose gilt hier die medikamentöse Behandlung der Hypothyreose. Diese Studie ist nicht die einzige Studie, die gravierende Limitationen aufweist. Die Studie von Carulli et al., bestehend aus zwei Teilen (einer Querschnitts-studie und einer Metaanalytik), fällt durch eine kleine Studienpopulation mit 69 Patienten auf. Sowohl die Querschnittstudie als auch die Metaanalyse zeigen, dass „high-though-normal TSH-level“ mit der NASH assoziiert sind [6].

Eine weitere aktuelle Studie, die sich mit der Assoziation der thyreoidalen Funktion

und der NAFLD beschäftigt, kommt aus China. Es handelt sich dabei um eine Querschnittsstudie von Xu et al. mit 878 Chinesen ab dem 65sten Lebensjahr, bei denen eine euthyreote Stoffwechsellage vorliegt. Von den 878 berenteten Arbeitern erfüllen 227 die Kriterien für eine NAFLD. Diese werden mit dem Kontrollkollektiv (n = 651,) auf eine Assoziation untersucht, welche durch eine negative Korrelation der Prävalenz der NAFLD mit dem FT4-Spiegel bestätigt wird [50]. Obwohl Xu et al. den Altersgipfel für die NAFLD im mittelalten bis älteren Menschen beschreibt, nimmt er in seiner Studie nur über 65-jährigen auf.

An der Cleveland Clinic in den USA hat sich Pagadala et al. mit der Prävalenz der Hypothyreose innerhalb eines Patientenkollektivs mit einer NAFLD beschäftigt. Des Weiteren versucht er potentiellen Risikofaktoren, die mit der Hypothyreose assoziiert sind, zu analysieren. In dieser retrospektiven Querschnittsstudie werden 246 Patienten mit einer biopsie-gesicherten NAFLD und 430 Patienten im Kontrollkollektiv verglichen [36]. Die Studie bestätigt die Assoziation zwischen der Hypothyreose und der NAFLD. Die Querschnittsstudie von Chung et al., die ein Studienkollektiv von 4648 Probanden (2324 mit Hypothyreose und 2324 Kontrollen) aufweist, bestätigt diese Assoziation ebenfalls. Das Durchschnittsalter beträgt bei dieser Studie $48,6 \pm 11,8$ Jahre [9].

In der Studie von Ittermann et al. sind die Ergebnisse weniger eindeutig als in der Studie von Chung et al.. Diese bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie zeichnet sich durch ein großes Studienkollektiv von 3661 SHIP-Probanden aus. Sie liefert lediglich eine inverse jedoch signifikante Assoziation von FT4 mit NAFLD bei Männern und Frauen. Eine eindeutige Assoziation der Hypothyreose mit der NAFLD lässt sich in dieser bevölkerungs-repräsentativen Studienpopulation nicht feststellen [22].

Die gesamten Studien zeigen, dass vor allem die Hypothyreose aber auch andere Endokrinopathien sowohl wichtige Ursachen für eine NAFLD sein können, als auch Störungen der Leber hervorrufen können. Daher sollte es nicht bei der Diagnose der NAFLD bleiben. Die Diagnose der NAFLD sollte dazu anregen die ursächlichen Störungen zu finden und zu beheben. Weitere Studien sollten folgen, um zu verdeutlichen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der NAFLD und der

hypothyreoidalen Dysfunktion in einer bevölkerungsbasierten Population besteht. Zudem sollten zukünftige Studien auch jüngere Patienten oder Probanden im Studienkollektiv einschließen, da die NAFLD momentan überwiegend als Erkrankung des mittleren und höheren Alters angesehen wird [13]. Dies zeigt sich vor allem am Durchschnittsalter der Studienkollektive vieler Studien [4, 6, 44, 50, 51]. Die NAFLD konnte jedoch ebenso bei Jüngeren nachgewiesen werden [36, 37].

1.6 Die Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie besteht darin, im Rahmen einer epidemiologischen Querschnittsstudie an einem relativ großen bevölkerungs-repräsentativen Erwachsenenkollektiv von 18 bis 65 Jahren die Assoziation der hypothyreoidalen Dysfunktion mit der Steatosis hepatis aufzuzeigen.

2. Material und Methoden

2.1 EMIL-Studie

Die Landesregierung von Baden-Württemberg gab im Jahre 2002 den Auftrag zur Klärung, inwieweit die deutliche Zunahme der Fuchspopulationen zu einem erhöhten Infektionsrisiko der städtischen Bevölkerungen in Gebieten hoher Erkrankungsraten bei Füchsen führt. Dies war die Geburtsstunde der EMIL-Studie (Echinococcus multilocularis in Leutkirch). Im Zeitraum vom 4. November 2002 bis zum 7. Dezember 2002 wurde in Leutkirch vor allem die Prävalenz der Infektion mit Echinococcus multilocularis bei einer städtischen Bevölkerung ermittelt. Gleichzeitig wurden im Rahmen dieser Studie auch andere internistische Erkrankungen erfasst.

Bei der EMIL-Studie handelt es sich um eine bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie. Diese Studie wurde vom Landesgesundheitsamt Stuttgart, den Abteilungen Innere Medizin I, II und III des Universitätsklinikum Ulm, dem Gesundheitsamt Ravensburg, der Außenstelle Leutkirch und weiteren Abteilungen der Universität Ulm durchgeführt. Im Rahmen der EMIL-Studie wurden anamnestische Daten mittels Fragebogen, anthropometrische Daten und laborchemische Parameter mittels Blutuntersuchung erhoben sowie eine sonographische Untersuchung durchgeführt.

2.1.1 Definition des EMIL-Kollektivs

Zu der Zeit der EMIL-Studie besaß Leutkirch, einer Stadt im Süden Baden-Württembergs, 22.093 Einwohner. Der Kernbezirk der Stadt Leutkirch umfasste eine Anzahl von 12475 Einwohnern. Aus diesem Kernbezirk wurden 4000 Probanden im Alter zwischen 10 und 65 Jahren per Zufall aus der Einwohnermeldedatei entnommen. Jedoch wurden 107 Probanden aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen. Von den verbliebenen Probanden nahmen nur 2445 an der Studie teil, dies entspricht einem Anteil von 62,8%.

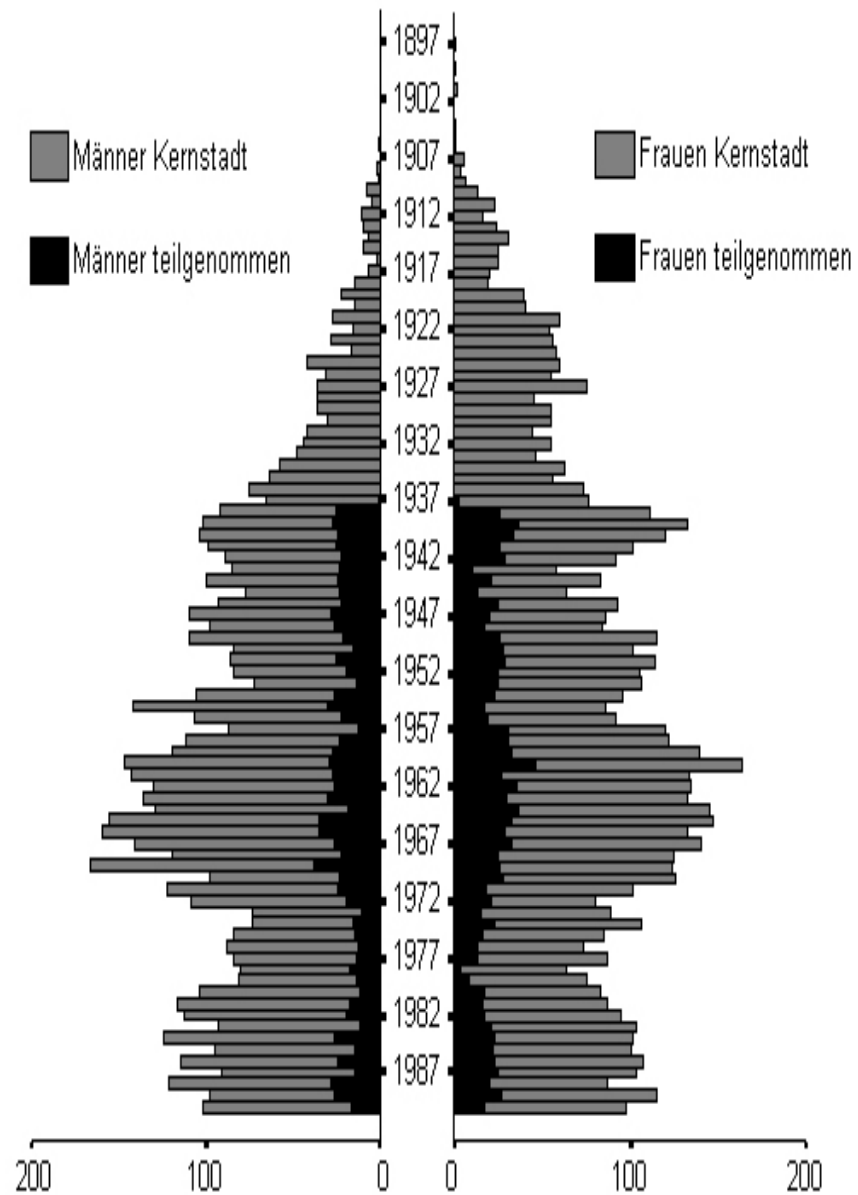


Abbildung 1: Teilnehmerrate der EMIL-Studie der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

Die x-Achse zeigt die Anzahl der Bewohner, die y-Achse ist mit den Geburtsjahren versehen.

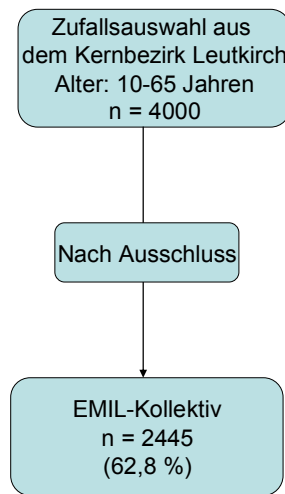


Abbildung 2: Definition des EMIL-Kollektivs der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

2.1.2 Definition des Studienkollektivs

Das Ausgangskollektiv für diese Studie bilden die 2445 Probanden aus der EMIL-Studie, davon 1265 Frauen und 1180 Männer. Von diesen 2445 Probanden wurden 258 Probanden aufgrund ihrer Minderjährigkeit und 146 aufgrund durchgemachten oder bestehender Hepatitis B oder Hepatitis C Infektionen ausgeschlossen. Weitere 17 konnten aufgrund ihrer Hashimoto Thyreoiditis und 1 aufgrund seiner Hämochromatose nicht teilnehmen. Weiterhin wurden 240 aufgrund erhöhten Alkoholkonsums (Männer > 40 g/Tag und Frauen > 20 g/Tag) aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Fehlende Daten, Parameter oder Werte waren ebenfalls Ausschlusskriterien für diese Studie. Die fehlenden Informationen können der Abbildung 3 entnommen werden. Jedes gelbe Kästchen stellt einen Ausschlussgrund dar und enthält die dazugehörige Anzahl der Probanden. Die Anzahl, der in jedem gelben Kästchen aufgeführten Probanden, bezieht sich immer separat auf das ganze EMIL-Kollektiv. Dementsprechend kann jeder Proband mehreren Ausschlusskriterien gleichzeitig zugewiesen werden. Somit ergibt sich ein Studienkollektiv von 1703 Probanden für die vorliegende Studie.

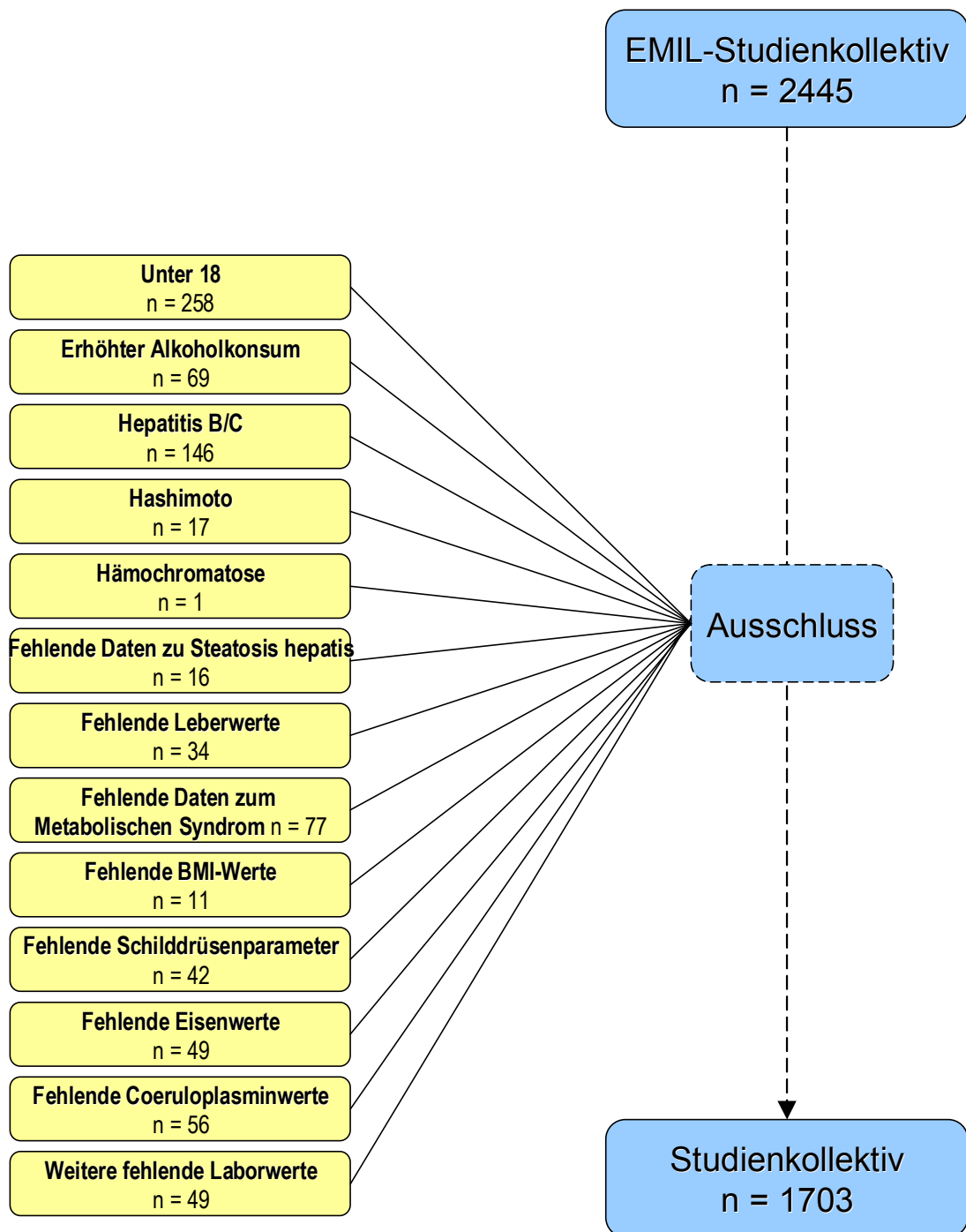


Abbildung 3: Definition des Studienkollektivs der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

Dieses Studienkollektiv, von 1703 Probanden, wurde in zwei Gruppen, das NAFLD- und das Kontroll-Kollektiv, aufgeteilt. Dem NAFLD-Kollektiv (n = 462) wurden Probanden, die an einer NAFLD erkrankt sind, zugewiesen. Dementsprechend bestand das Kontroll-Kollektiv aus 1241 Probanden. Der Begriff Kontroll-Kollektiv und Kontrollgruppe werden synonym verwendet. Entsprechend wird NAFLD-Kollektiv und NAFLD-Gruppe als Synonym genutzt.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Organisation

Nach der zufälligen Losung der Probanden aus der Einwohnermeldedatei in Leutkirch wurde pro Tag und zu festgesetzten Zeiten eine konstante Anzahl von Probanden in das Gesundheitsamt von Leutkirch einbestellt. Bei der Anmeldung gaben die Probanden, nachdem sie auf Zugehörigkeit zur Studie geprüft wurden, ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie und zur Datenverarbeitung ab. Jeder Proband erhielt eine Mappe mit einem Laufzettel, einem Fragebogen, einigen Blutröhrchen, einem Laborschein für die Klinische Chemie und einem Sonographieprotokoll. Sowohl die Materialien als auch der Patient selbst wurden mittels einer Code-Nummer anonymisiert. Die vollständige Befragung und Untersuchung eines Probanden nahm 45 und 60 Minuten in Anspruch. Sie wurde durch das Personal des Gesundheitsamtes, der Interviewer, des Labor- und des Ultraschallteams vollzogen. Nach dem standardisierten Interview, bei welchem mittels Fragebogen anamnestische Daten erhoben wurden, folgte zunächst die Blut-abnahme. Im Anschluss darauf wurden die anthropometrischen Daten bestimmt und die Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

2.2.2 Datenerhebung

- **Fragebogen**

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden anamnestische und anthropometrische Daten der Probanden durch das zuvor geschulte Personal erhoben. Das Hauptaugenmerk galt möglichen Einfluss- und Risikofaktoren für eine Infektion mit *Echinococcus multilocularis* und anderen internistischen Erkrankungen.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Angaben zum Probanden (Geschlecht, Alter, Nationalität, berufliche Tätigkeiten)
- Freizeitverhalten (sportliche Aktivitäten, Tierhaltung, sonstige Aktivitäten)
- Krankengeschichte (unter anderem gastro-enterologische, pulmonale, hepatische, kardiovaskuläre, metabolische und maligne Erkrankungen)
- Ess-, Trinkverhalten und Genussmittel
- Familienkrankengeschichte
- Bei weiblichen Probanden: Schwangerschaft, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Regelblutung
- Medikamentenanamnese

- **Anthropometrische Daten**

Alle Messungen wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der WHO durchgeführt. Die Empfehlungen wurden ein wenig umgewandelt, um eine schnelle Durchführung der Studie zu gewährleisten.

Initial wurde die Messung der Körpergröße und des Körpergewichts, bei welcher die Probanden sich ihrer Schuhe und ihrer schweren Gegenstände entledigen sollten, mittels einer auf festem Grund stehenden und geeichten Waage bestimmt. Eine zusätzliche Meßlatte war an dieser Waage angebracht. Das Gewicht wurde auf 100g

genau abgelesen und in Kilogramm (kg) auf dem Sonographieprotokoll festgehalten. Bei der Datenauswertung wurden zwei Kilogramm pro Proband abgezogen, um das Körpergewicht bezüglich der leichten Kleidung zu korrigieren. Die Körpergröße wurde auf den Millimeter genau abgelesen und auf dem Sonographieprotokoll eingetragen. Anschließend wurden Hüft- und Taillenumfang bestimmt. Dafür wurde ein zwei Meter langes Maßband mit Millimetereinteilung verwendet. An der breitesten Stelle über dem Gesäß wurde in horizontaler Ebene der Hüftumfang gemessen. In der Mitte zwischen Rippenunterrand und dem Beckenkamm wurde der Taillenumfang bestimmt. Bei dieser Messung wurde das Maßband eng angelegt, wobei darauf Acht gegeben wurde, dass kein Gewebe komprimiert wurde. Beide Umfänge wurden auf den Zentimeter genau abgelesen und auf den Zentimeter gerundet protokolliert.

Nach elektronischer Erfassung und Kontrolle aller erhobenen Daten wurden die Berechnungen für den Body-Mass-Index (BMI) und die Waist-to-hip Ratio (WHR) durchgeführt.

Der BMI wurde entsprechend folgender Formel (1) berechnet:

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

Die WHR wurde entsprechend folgender Formel (2) berechnet:

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

- **Laborwerte**

Bei der Probeentnahme wurde jedem Probanden circa 25 ml venöses Vollblut aus einer Cubitalvene entnommen. Nach maximal zwei Punktionsversuchen wurde abgebrochen. Lagen schwierige Venenverhältnisse vor wurde auf Venen des Handrückens zurückgegriffen. Das Probeentnahmevolumen von 25 ml wurde auf

zwei EDTA-Röhrchen (2,5 ml und 10 ml), eine Serum-Monovette (10 ml) und eine Lithium-Heparin-Monovette (10 ml) verteilt. Vollständig gefüllt wurde nur das Citratröhrchen. Zur Punktion wurden Butterflys in zwei Größen, Adapter und Monovetten der Firma Sarstaedt eingesetzt. Nach erfolgreicher Blutentnahme wurden die Röhrchen auf Rollierern bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

Die weitere Verarbeitung der Proben fand in einem eingerichteten Labor im Gesundheitsamt statt. Die Serumröhrchen (10 ml) wurden nach einer Gerinnungszeit von circa einer halben Stunde bei 3500 RPM zentrifugiert und der Überstand in bereitgestellte Röhrchen abpipetiert. Diese bereitgestellten Röhrchen wurden bei 4°C zwischengelagert. Auch die Citrat- (2,5 ml) und EDTA-Proben (7,5 ml) wurden bei 3500 RBM zentrifugiert und ihr Überstand in Eppendorf®-Gefäße abpipetiert. Bis zu ihrem Abtransport wurden diese Gefäße bei -20°C zwischengelagert. Die 2,5ml-EDTA-Proben wurden ohne vorherige Zentrifugation bei Raumtemperatur gelagert. Nach durchgeführter Zentrifugation der Lithium-Heparin-Röhrchen wurden diese mit einem Serum/Plasma-Trennfilter versehen und bei 4°C zwischengelagert.

Der Abtransport der zwischengelagerten Eppendorf®-Gefäße erfolgte jeweils abends mittels Kühlbox an die Kardiologie der Universität Ulm am Oberen Eselsberg. Die Eppendorf®-Gefäße wurden dort bei -80°C bis zur eigentlichen Laboranalyse eingelagert. Des Weiteren wurden jeden Abend die Lithium-Heparin-Röhrchen in Kühlboxen bei circa 4°C und die 2,5ml-EDTA-Röhrchen bei Raumtemperatur nach Ulm transportiert und in der Klinischen Chemie der Universität Ulm weiter verarbeitet.

Die Bestimmung der Parameter Eisen, Transferrin, Triglyceride, Random Glucose, Cholesterin, HDL, AP, AST, ALT, GGT erfolgte mit dem Gerät Dimension XL® (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.). Das Blutbild wurde mit dem Gerät CellDyn 3500 untersucht. Die Messung des löslichen Transferrinrezeptors und des Ferritins erfolgte mit einem AIA-21 (TOSOH BIOSCIENCE, Transportstraat 4, 3980 Tessenderlo, Belgium). Die Funktion der Geräte wurde durch regelmäßige Qualitätskontrollen (Präzisionskontrollen) sichergestellt.

Aus den Lithium-Heparin-Röhrchen wurde die Hepatitis-Serologie bestimmt. Dabei wurde für das Anti-HBc, das Anti-HBs und das Anti-HBs-Antigen ein Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA) mit Materialien der Firma Roche durchgeführt. Mittels eines Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) an einem Abbott AxSYM System erfolgte die Antikörperbestimmung gegen das Hepatitis-C-Virus. Das C-reaktive Protein (CRP) wurde mittels Immunelektrophorese (Dade Behring, Marburg, Germany) gemessen.

An der Universität Ulm wurden nachträglich Schilddrüsenparameter eingeholt. TSH, T3, T4 und Anti-TPO wurden mittels einem E2010 der Firma Roche gemessen. Alle vier Parameter wurden mit dem Kompetitionsprinzip getestet. Die Gesamtdauer betrug pro Probe und pro Parameter 18 Minuten. Pro Parameter wurden 2 Inkubationen durchgeführt.

- ***Ultraschalluntersuchung***

Geräte und Einstellungen

Vier baugleiche HDI 5000 Sonographiegeräte (ATL Ultrasound, Philips Medical Systems, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA) wurden für die Ultraschalluntersuchung verwendet. Alle vier Geräte wurden mit möglichst identischen Gerätevoreinstellungen versehen und regelmäßig kontrolliert. Speziell für diese Studie wurden an jedem Gerät zwei Schallkopfvoreinstellungen erstellt. Mit der Einstellung „HSCT“ des 2-5 MHz Schallkopfes wurden sämtliche Untersuchungen des Untersuchungsprotokolls, einschließlich der quantitativen Bestimmungen, durchgeführt. Zusätzlich wurde mit der Einstellung „HDILA“ des gleichen 2-5 MHz Schallkopfes die quantitative Datenerfassung mittels HDI-Lab vorgenommen. Für den quantitativen Ultraschall wurde die Software HDI-Lab (SW Version 1.91c, ATL Ultrasound, Philips, P.O. Box 3003, Bothell, WA 98041-3003, USA) verwendet, welche auf vier Personalcomputern installiert war und die untereinander Vernetzungen aufwies. Zur Dokumentation von Befunden waren an jedem Ultraschallgerät ein Drucker und ein Videorecorder angeschlossen.

Ultraschalluntersuchung und Datenerfassung

Für die Sonographie des Abdomens waren zwei abgedunkelte Räume mit vier von einander getrennte Kabinen gestellt worden. Jede Kabine wurde mit jeweils einem Ultraschallgerät, einer Untersuchungsliege, einem Untersucher und einem Protokollanten versehen. Für den Zeitraum der EMIL-Studie bildeten der Untersucher und der Protokollant ein festes Team. Jedes Organ und jede Raumforderung wurde in mindestens zwei aufeinander stehenden Ebenen untersucht.

Jeder Proband wurde zunächst im Liegen sonographiert. Zur Untersuchung von Leber Gallenblase, Gallenwege und rechter Niere wurde der Proband aufgefordert den rechten Arm über den Kopf zu nehmen, um bessere Schallbedingungen zu schaffen. Die Untersuchung erfolgte in tiefer Inspiration und mit vorgewölbter Bauchdecke. Im Interkostalabschnitt beziehungsweise in Linksseitenlage wurde nur bei schwierigen Schallbedingungen sonographiert. Die erhobenen Daten wurden parallel vom Protokollanten festgehalten.

Die Beurteilung der Leber erfolgte nach Empfehlungen von Kratzer et al. [25], Saverymuttu et al. [41] und Hamaguchi et al. [18].

- ***Metabolisches Syndrom***

Für die Definition des Metabolischen Syndroms wurden die NCEP-ATP-III-Kriterien modifiziert. Diese Modifizierung musste angewandt werden, weil nicht alle Studienteilnehmer zur Blutabnahme nüchtern erschienen. Dementsprechend wurde ein Random-Glukose-Wert bestimmt.

Die Diagnose des Metabolischen Syndroms wurde gestellt, falls drei der folgenden Kriterien zutrafen:

- Adipositas mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Triglyceride $> 150 \text{ mg/dl}$
- HDL-Cholesterin bei: Frauen $< 50 \text{ mg/dl}$; Männer $< 40 \text{ mg/dl}$
- Anamnestsiche Angabe einer Hypertonie
- Random-Glukose-Wert $> 160 \text{ mg/dl}$ oder anamnestische Angabe eines Diabetes mellitus

- ***Hypothyreose***

Die Diagnose einer subklinischen Hypothyreose ist gestellt, falls ein erhöhter TSH-Spiegel neben normalen Schilddrüsenhormonwerten vorliegt. Sind sowohl die Schilddrüsenhormonwerte erniedrigt als auch der TSH-Spiegel erhöht ist die Diagnose einer klinischen Hypothyreose gestellt.

- ***Hashimoto Thyreoiditis***

Die Diagnose der Hashimoto Thyreoiditis ist gestellt, falls ein erhöhter Anti-TPO-Wert neben einer Hypothyreose vorliegt.

2.3 Referenzwerte

Tabelle 1: Referenzbereiche der vorliegenden Studie und der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(ALT = Alaninaminotransferase; Anti-TPO = Anti-thyroid peroxidase antibodies; AP = Alkalische Phosphatase; AST = Aspartataminotransferase; CRP = C-reaktives Protein; dl = Deziliter; Fe = Ferrum; g = Gramm; GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; HDL = High-density lipoprotein; l = Liter; LDL = Low Density; M = Männer; mg = Milligramm; ml = Milliliter; mmol = Millimol; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyroid-stimulating hormone; U = Unit; W = Frauen)

Leberparameter		
ALT	W	< 19 U/l
	M	< 23 U/l
AST	W	< 15 U/l
	M	< 19 U/l
GGT	W	4 – 18 U/l
	M	6 – 28 U/l
AP	W / M	60 – 170 U/l
Schilddrüsenparameter		
TSH	W / M	< 34 IU/ml
T4	W / M	12,8 – 20,4 pmol/l
T3	W / M	3,92 – 6,74 pmol/l
Anti-TPO	W / M	0,44 – 3,77 mIU/l
Parameter des Fettstoffwechsels		
Gesamt-Cholesterin	W / M	< 5,2 mmol/l
Triglyceride	W / M	< 2,3 mmol/l
Cholesterin-HDL	W	0,9 – 2,0 mmol/l
	M	0,8 – 1,8 mmol/l
Cholesterin-LDL	W / M	< 3,0 mmol/l
Parameter des Eisenstoffwechsels		
Ferritin	W	1) 18 – 50 Jahre 2) 50 – 99 Jahre
	M	1) 10 – 160 µg/l 2) 30 – 300 µg/l
	M	30 – 300 µg/l
Transferrin	W / M	2,0 – 3,6 g/l
Fe	W	2,9 – 26,9 µmol/l
	M	9 – 30,4 µmol/l
Weitere Parameter		
CRP	W / M	< 5 mg/l
Albumin	W / M	35 – 53 g/l
Coeruloplasmin	W / M	0,22 – 0,6 µU/ml
Random-Glukose	W / M	70 – 150 mg/dl
Fibrinogen	W / M	1,8 – 3,5 g/l

2.4 Datenmanagement

Nach vollständiger Erfassung der Daten durch die einzelnen Arbeitsgruppen wurden die Daten in ein einheitliches Format, eine Microsoft Excel-Datei bzw. ein SAS Datenbank-Format, transferiert. Jede Arbeitsgruppe führte bei den von ihnen erfassten Daten eine vollständige Kontrolle durch. Anschließend wurden diese Dateien in einer Master-Datei zusammengefasst und auf ihre Übereinstimmung mit den Probandennummern überprüft.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Statistik- Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) angefertigt.

Für stetige Merkmale wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Kategoriale Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Um Unterschiede zwischen den Probanden mit und ohne Steatosis hepatis aufzuzeigen, wurde für stetige Variablen der Wilcoxon-Rangsummen Test und für kategoriale Variablen der Chi-Square-Test bzw. bei zu kleinen Fallzahlen der exakte Test von Fischer angewendet.

Um mögliche Korrelationen zwischen den Schilddrüsenparametern und demographischen, anthropometrischen, sowie anderen laborchemischen Parametern zu untersuchen, wurde die Rangkorrelation nach Spearman berechnet.

In einer weiteren Analyse wurden die Schilddrüsenparameter TSH, T4 und T3 in vier gleich große Gruppen (Quartile) eingeteilt. Um Unterschiede zwischen den 4 Gruppen aufzuzeigen, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Mithilfe der Bivariaten logistischen Analyse wurden die Steatosis hepatis und andere potentielle Einflussgrößen auf einen Zusammenhang untersucht. Variablen die in der

bivariaten Analyse einen Zusammenhang mit einer Steatosis hepatis zeigten, wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Die Analyse wurde mit Hilfe der schrittweise logistischen Regression durchgeführt.

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 5\%$. Der p-Wert wurde auf vier Nachkommastellen, Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (KI) auf drei Nachkommastellen genau angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive und vergleichende Analyse

Insgesamt bilden 1703 Probanden das Gesamtkollektiv für die vorliegende Studie. Der Frauenanteil beträgt 53,4% (n = 909) und der Männeranteil 46,6% (n = 794).

Bei 462 Probanden konnte eine NAFLD diagnostiziert werden, wobei die männlichen Probanden (n = 292; 63,2%) eine höhere Prävalenz der NAFLD als die weiblichen Probanden (n = 170; 36,8%) aufweisen.

Innerhalb des NAFLD-Kollektivs (n = 462) haben 161 Probanden erhöhte Transaminasen mit oder ohne erhöhten GGT-Werten, welche die Wahrscheinlichkeit für eine bestehende Leberentzündung erhöhen.

3.1.1 Demographische und Anthropometrische Daten

Das Alter der Probanden in dieser Studie variiert von 18 bis 65 Jahren. Der Mittelwert des Alters im Gesamtkollektiv liegt bei 42,1 Jahren (SD \pm 12,9), im NAFLD-Kollektiv bei 48,9 (\pm 11,3) und im Kontroll-Kollektiv bei 39,5 (\pm 12,5).

Probanden mit einer NAFLD weisen im Vergleich zu Probanden ohne eine NAFLD höhere BMI- und WHR-Werte auf. Alle drei Parameter zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Deskriptive Statistik für demographischer und die anthropometrische Daten im Gesamt-, NAFLD- und Kontrollkollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(BMI = Body Mass Index; NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease; WHR = Waist-to-hip-ratio)

	Gesamt (n=1703) Mittelwert (\pm SD)	NAFLD-Kollektiv (n=462) Mittelwert (\pm SD)	Kontroll- Kollektiv (n=1241) Mittelwert (\pm SD)	p-Werte
Alter	42,1 \pm 12,9	48,9 \pm 11,3	39,5 \pm 12,5	<0.0001
BMI (kg/m²)	25,6 \pm 4,8	29,8 \pm 4,7	24,0 \pm 3,8	<0.0001
WHR	0,8 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	<0.0001

3.1.2 Hypothyreose

Die Hypothyreoserate beträgt im Gesamtkollektiv 4,2 % (n = 71), davon 51 Probanden mit einer subklinischen und 20 Probanden mit einer klinischen Hypothyreose. Im NAFLD-Kollektiv gibt es 21 Probanden mit einer diagnostizierten Hypothyreose. Bei 12 Probanden konnte eine subklinische und bei 9 eine klinische Hypothyreose nachgewiesen werden. Innerhalb des NAFLD-Kollektivs beträgt die Prävalenz für eine Hypothyreose unter den Probanden mit erhöhten Transaminasen 4,3% (7/161). Geschlechtsspezifisch konnte bei 11 Frauen und 10 Männern eine Hypothyreose festgestellt werden. Das Kontroll-Kollektiv weist insgesamt 50 Fälle mit einer Hypothyreose auf (Abb. 4). Davon haben 39 Probanden eine subklinische und 11 Probanden eine klinische Hypothyreose. Bezüglich des Geschlechts konnte bei 30 Frauen und 20 Männern eine Hypothyreose festgestellt werden.

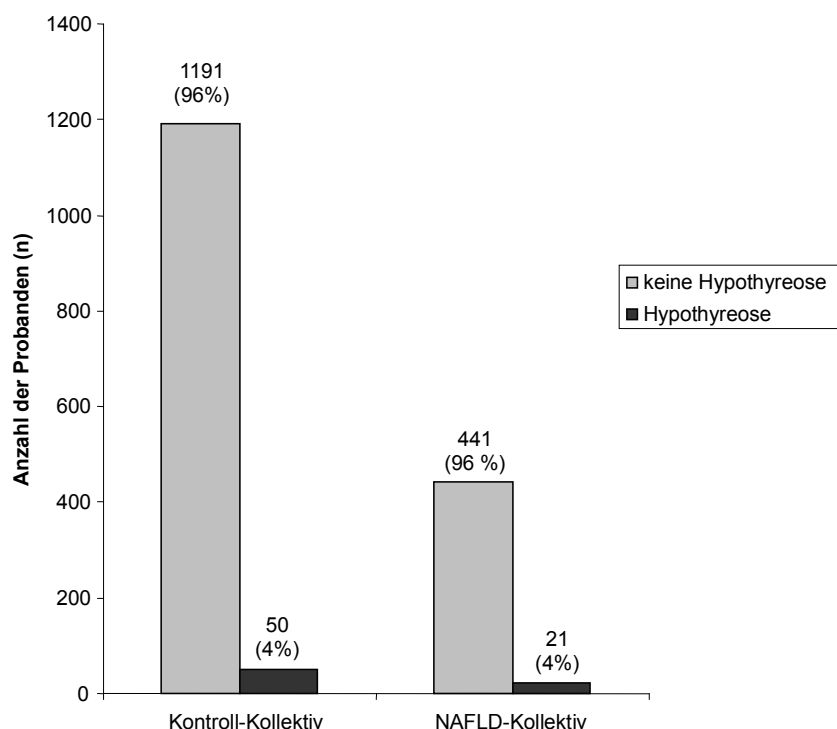


Abbildung 4: Häufigkeit der Hypothyreose im NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002 (NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease)

3.1.3 Laborparameter

In den beiden Gruppen (NAFLD- vs. Kontroll-Kollektiv) besteht hinsichtlich der Schilddrüsenwerte nur für den T4-Spiegel ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0021$). Die Mittelwerte für TSH, T3 und Anti-TPO unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik für die Schilddrüsenparameter im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(IU = International Units; l = Liter; ml = Milliliter; NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease; nmol = Nanomol; SD = Standardabweichung; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyroid-stimulating hormone; μ U = Micro-Units)

	Gesamt (n=1703) Mittelwert (\pm SD)	NAFLD-Kollektiv (n=462) Mittelwert (\pm SD)	Kontroll-Kollektiv (n=1241) Mittelwert (\pm SD)	p-Werte
TSH (μU/ml)	1,7 \pm 2,8	1.7 \pm 1.7	1.7 \pm 3.1	0,5459
T3 (nmol/l)	1,6 \pm 0,3	1.6 \pm 0.3	1.6 \pm 0.4	0,3660
T4 (nmol/l)	88,0 \pm 18,1	85.7 \pm 16.9	88.8 \pm 18.5	0,0021
Anti-TPO (IU/ml)	27,0 \pm 78,5	27.5 \pm 76.8	26.7 \pm 79.1	0,3818

In Bezug auf die Leberparameter lässt sich für ALT, AST, GGT und AP ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (NAFLD- vs. Kontroll-kollektiv) zeigen, was sich in höheren Durchschnittswerten des NAFLD-Kollektivs bestätigt. Alle weiteren untersuchten Parameter können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für die Laborparameter im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(ALT = Alaninaminotranferase; AP = Alkalische Phosphatase; AST = Aspartataminotransferase; CRP = C-reaktives Protein; dl = Deziliter; g = Gramm; GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; HDL = High-density lipoprotein; l = Liter; LDL = Low Density; mg = Milligramm; ml = Milliliter; mmol = Millimol; NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease; μmol = Mikromol; μg = Mikrogramm; SD = Standardabweichung; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyroid-stimulating hormone; U = Unit)

	Gesamt (n=1703) Mittelwert (\pm SD)	NAFLD-Kollektiv (n=462) Mittelwert (\pm SD)	Kontroll-Kollektiv (n=1241) Mittelwert (\pm SD)	p-Werte
ALT (U/l)	15,2 \pm 7,8	20.4 \pm 10.4	13.2 \pm 5.5	<0.0001
AST (U/l)	9,5 \pm 3,5	11.1 \pm 5.0	8.9 \pm 2.5	<0.0001
GGT (U/l)	13,4 \pm 14,4	20.0 \pm 20.1	10.9 \pm 10.6	<0.0001
AP (U/l)	82,0 \pm 22,7	88.0 \pm 22.3	79.8 \pm 22.4	<0.0001
CRP (mg/l)	2,4 \pm 4,7	3.2 \pm 4.8	2.1 \pm 4.6	<0.0001
Coeruloplasmin (g/l)	0,3 \pm 0,1	0.4 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	<0.0001
Albumin (g/l)	41,6 \pm 4,3	41.3 \pm 4.3	41.7 \pm 4.3	0,0915
Fibrinogen (g/l)	3,2 \pm 0,8	3.4 \pm 0.8	3.1 \pm 0.7	<0.0001
Eisen ($\mu\text{mol/l}$)	12,4 \pm 6,3	11.9 \pm 5.4	12.6 \pm 6.5	0,1854
Ferritin ($\mu\text{g/l}$)	108,9 \pm 128,0	182.2 \pm 168.7	81.6 \pm 95.7	<0.0001
Transferrin (g/l)	2,6 \pm 0,5	2.6 \pm 0.4	2.6 \pm 0.5	0.9694
Triglyceride (mmol/l)	1,6 \pm 1,4	2.5 \pm 2.0	1.3 \pm 0.9	<0.0001
Cholesterin (mmol/l)	5,5 \pm 1,1	5.9 \pm 1.1	5.4 \pm 1.0	<0.0001
LDL (mmol/l)	3,3 \pm 0,9	1.4 \pm 0.4	1.6 \pm 0.4	<0.0001
HDL (mmol/l)	1,6 \pm 0,4	3.5 \pm 1.0	3.2 \pm 0.9	<0.0001
Random-Glucose (mg/dl)	94,4 \pm 16,7	100.8 \pm 25.0	92.1 \pm 11.5	<0.0001

3.1.4 Erkrankungen

Nach Anwendung der modifizierten ATPIII-Kriterien konnte bei 107 Probanden das Metabolische Syndrom festgestellt werden, von denen 86 Probanden der NAFLD-Gruppe und 21 Probanden der Kontroll-Gruppe angehören. Der Diabetes mellitus konnte in der NAFLD-Gruppe bei 31 Probanden und in der Kontroll-Gruppe bei 13 Probanden anamnestisch erfasst werden. Eine Hypertonie gaben insgesamt 247

Probanden an, davon 130 in der NAFLD-Gruppe und 117 in der Kontroll-Gruppe. Für alle drei Erkrankungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen berechnet werden ($p < 0,0001$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeit von weiteren Erkrankungen im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease)

	Gesamt (n=1703) n (%)	NAFLD-Kollektiv (n=462) n (%)	Kontroll-Kollektiv (n=1241) n (%)	p-Werte
Diabetes	44 (2,6)	31 (6,7)	13 (1,1)	<0.0001
Metabolisches Syndrom	107 (6,3)	86 (18,6)	21 (1,7)	<0.0001
Hypertonie	247 (14,5)	130 (28,1)	117 (9,4)	<0.0001

3.1.5 Genussmittel

Darüber hinaus wurde der Alkohol- und Tabakkonsum eruiert. In der NAFLD-Gruppe befanden sich 257 und in der Kontroll-Gruppe 628 Raucher. Ein signifikanter Unterschied konnte diesbezüglich nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnte in Bezug auf den Alkoholkonsum ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p < 0,0001$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Häufigkeit der Genussmitteleinnahmen im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(g = Gramm; NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease)

	Gesamt (n=1703) n (%)	NAFLD-Kollektiv (n=462) n (%)	Kontroll-Kollektiv (n=1241) n (%)	p-Werte
Raucher	885 (52,0)	257 (55,63)	628 (50,6)	0,0651
Alkoholkonsum				
<i>Ex-Konsumenten</i>	61 (3,6)	20 (4,3)	41 (3,3)	
<i>0 g/Tag</i>	632 (37,1)	171 (37,0)	461 (37,2)	0,0004
<i>0-20 g/Tag</i>	838 (49,2)	203 (43,9)	635 (51,2)	
<i>21-40 g/Tag</i>	172 (10,1)	68 (14,7)	104 (8,4)	

3.2 Bivariate Analyse

3.2.1 Korrelation der Schilddrüsenparameter mit verschiedenen Variablen

Die Schilddrüsenparameter (TSH, T4 und T3) wurden mit verschiedenen Parametern und anthropometrischen Daten auf einen möglichen Zusammenhang analysiert.

- **Demographische und anthropometrische Daten**

Das Alter, der BMI, und die WHR wurden hier auf eine Assoziation mit den Schilddrüsenparametern analysiert. Das TSH weist eine Korrelation mit dem Alter auf. Der T4-Spiegel korreliert signifikant negativ mit der WHR und der T3-Spiegel negativ mit dem Alter (Tabelle 7).

- **Leberparameter**

Bei der Analyse auf eine mögliche Assoziation der Leberwerte (ALT, AST, GGT und AP) mit den Schilddrüsenparametern korreliert der T3-Spiegel signifikant mit ALT, AST und AP. Des Weiteren korreliert der T4-Spiegel signifikant negativ mit ALT, AST, GGT und AP. Keine Korrelation ergab sich für den TSH-Spiegel (Tabelle 7).

- **Weitere Laborparameter**

Der T3-Spiegel korreliert signifikant mit CRP, Coeruloplasmin, Fibrinogen, Transferrin und Triglyceriden, aber signifikant negativ mit Cholesterin, HDL, LDL und Random-Glukose. Dementsprechend korreliert auch der T4-Spiegel signifikant mit CRP, Coeruloplasmin, Fibrinogen, Transferrin und HDL, aber signifikant negativ mit Eisen, Ferritin, Triglyceriden und Random-Glukose. Schließlich konnte für den TSH-Spiegel eine signifikante Korrelation mit Albumin und Transferrin gezeigt werden. Der TSH-Spiegel korreliert signifikant negativ mit Eisen und HDL (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation der Schilddrüsenhormone mit anthropometrischen Größen und Laborparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(ALT = Alaninaminotranferase; Anti-TPO = Anti-thyroid peroxidase antibodies; AP = Alkalische Phosphatase; AST = Aspartataminotransferase; BMI = Body Mass Index; CRP = C-reaktives Protein; GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; HDL = High-density lipoprotein; LDL = Low Density; p = P-Wert; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin TSH = Thyroid-stimulating hormone; WHR = Waist-to-hip-Ratio)

Variablen		TSH	T4	T3
Alter	r	- 0,196	- 0,004	- 0,229
	p	<0,0001	0,86	<0,0001
BMI	r	0,037	- 0,044	0,025
	p	0,132	0,067	0,299
WHR	r	0,006	- 0,177	- 0,025
	p	0,817	<0,0001	0,302
ALT	r	0,026	- 0,119	0,093
	p	0,29	<0,0001	<0,0001
AST	r	- 0,008	- 0,097	0,05
	p	0,757	<0,0001	0,039
GGT	r	- 0,003	- 0,142	0,013
	p	0,914	<0,0001	0,602
AP	r	0,005	- 0,059	0,077
	p	0,848	0,015	0,002
CRP	r	- 0,004	0,229	0,161
	p	0,881	<0,0001	<0,0001
Coeruloplasmin	r	0,021	0,288	0,187
	p	0,381	<0,0001	<0,0001
Albumin	r	0,087	- 0,07	0,011
	p	>0,001	0,004	0,647
Fibrinogen	r	0,003	0,21	0,168
	p	0,919	<0,0001	<0,0001
Eisen	r	- 0,053	- 0,091	- 0,01
	p	0,03	0,0002	0,675
Ferritin	r	0,031	- 0,124	0,0004
	p	0,589	<0,0001	0,986
Transferrin	r	0,063	185,0	0,192
	p	0,01	<0,0001	<0,0001
Triglyceride	r	0,046	- 0,071	0,192
	p	- 0,064	0,004	<0,0001
HDL	r	- 0,057	0,133	- 0,074
	p	0,02	<0,0001	0,002
LDL	r	- 0,027	0,017	- 0,077
	p	0,308	0,514	0,003
Random	r	- 0,031	- 0,062	- 0,083
	p	0,198	0,011	0,001
Anti-TPO	r	0,051	0,171	0,157
	p	0,198	<0,0001	<0,0001

3.2.2 Assoziation der thyreoidalen Funktion mit der NAFLD

Zur besseren Untersuchung der Assoziation der thyreoidalen Funktion mit der Prävalenzrate der NAFLD wurden alle Probanden nach ihren Schilddrüsenwerten (TSH, T4 und T3) in Quartile eingeteilt. Somit wurden alle Probanden anhand ihrer thyreoidalen Funktion klassifiziert (Tabelle 8). In der Abbildung 8 wurden auf der x-Achse die Schilddrüsenwerte mit ihren Quartilen gegen die NAFLD-Prävalenzrate (%) (y-Achse) aufgetragen. Ein absteigender Trend der NAFLD-Prävalenzrate ist bei steigenden T4-Werten zu erkennen.

Des Weiteren ist ein positiver Trend für die Prävalenzrate der NAFLD bei steigendem TSH-Spiegel mit Ausnahme der ersten Quartile ersichtlich. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI bleibt der Trend der Prävalenzrate der NAFLD für den T4-Spiegel signifikant ($p = 0,0422$). Ein signifikanter Trend der ist für TSH und T3 nicht erkennbar.

Tabelle 8: Einteilung der Schilddrüsenparameter in Quartile der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

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

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
TSH	< 0,90	0,91 - 1,42	1,43 - 2,13	>2,14
T4	< 75,8	75,9 - 85,6	85,7 - 97,6	> 97,7
T3	< 0,49	1,37 - 1,54	1,55 - 1,79	> 1,80

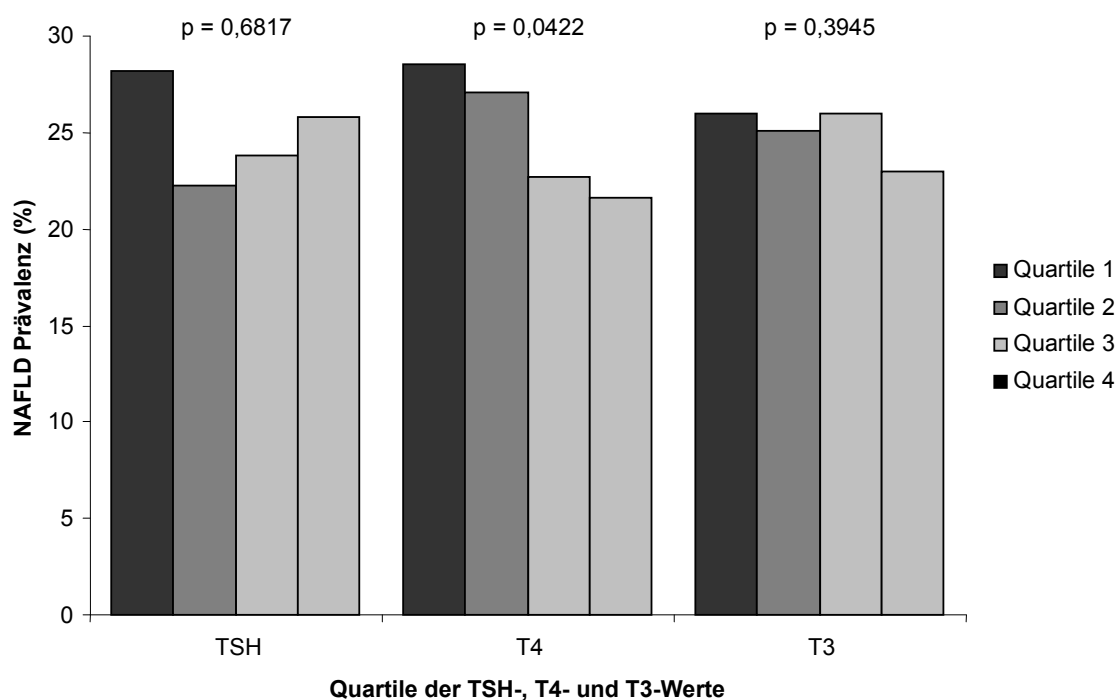


Abbildung 5: Prävalenz der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) in Bezug auf die thyreoidale Funktion der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002 (NAFLD = Non-Alcoholic fatty liver disease; p = p-Wert; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyroid-stimulating hormone; μ U = Micro-Units)

3.2.3 Assoziation zwischen NAFLD und verschiedenen Variablen

Anthropometrische Daten, Erkrankungen und verschiedene Parameter wurden hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit der NAFLD analysiert.

- **Demographische und anthropometrische Daten**

Im Vergleich zum weiblichen Geschlecht hat das männliche Geschlecht ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für die NAFLD (OR = 2,529; KI = 2,028-3,152). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang für das Vorliegen einer NAFLD und dem Alter ($p < 0,0001$). Das Risiko für die NAFLD steigt mit Zunahme der Altersklasse an. Des Weiteren ist die NAFLD signifikant mit dem BMI ($p < 0,0001$) und der WHR ($p < 0,0001$) assoziiert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Bivariate Analyse für den Zusammenhang von NAFLD mit demographischen und anthropometrischen Parametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(BMI = Body Mass Index; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; Ref. = Referenzbereich; WHR = Waist-to-hip-ratio)

Variablen		OR (95%-KI)	P-Wert
Geschlecht	<i>weiblich</i>	Ref.	
	<i>männlich</i>	2,529 (2,028-3,152)	<0,0001
Alter	<i>18-30</i>	Ref.	
	<i>31-40</i>	2,679 (1,710-4,197)	<0,0001
	<i>41-50</i>	3,859 (2,463-6,045)	<0,0001
	<i>51-65</i>	10,002 (6,545-15,286)	<0,0001
BMI	<i><25</i>	Ref.	
	<i>25-30</i>	10.206(7,306-14,259)	<0,0001
	<i>>30</i>	39.947 (27,114-58,855)	<0,0001
WHR	<i>normal</i>	Ref.	
	<i>erhöht</i>	7,935 (6,146-10,245)	<0,0001

- **Leberparameter**

Eine hochsignifikante Assoziation besteht zwischen der NAFLD und den leberspezifischen Parametern ALT und AST, sowie den Parametern GGT und AP. Der p-Wert liegt bei allen Parametern unter 0,0001 (Tabelle 10).

Tabelle 10: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Leberparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(ALT = Alaninaminotransferase; AP = Alkalische Phosphatase; AST = Aspartataminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; OR = Odds Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Werte
ALT	1,145 (1,123-1,167)	<0,0001
AST	1,244 (1,196-1,294)	<0,0001
GGT	1,060 (1,048-1,072)	<0,0001
AP	1,015 (1,011-1,020)	<0,0001

- **Schilddrüsenparameter**

Betrachtet man den TSH-, T4-, T3-Spiegel und Anti-TPO, so zeigt nur der T4-Spiegel eine signifikante Assoziation mit der NAFLD ($p = 0,0017$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Schilddrüsenparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(Anti-TPO = Anti-thyroid peroxidase antibodies; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; T3 = Triiodthyronin; T4 = Thyroxin; TSH = Thyroid-stimulating hormone)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Werte
TSH	0,995 (0,954-1,038)	0,8222
T3	0,776 (0,564-1,068)	0,1201
T4	0,990 (0,984-0,996)	0,0017
Anti-TPO	1,000 (0,999-1,001)	0,8577

- **Weitere Laborparameter**

Das CRP, die Triglyceride, das Gesamt-Cholesterin, das HDL und das LDL sind mit der NAFLD signifikant assoziiert. Der p-Wert liegt bei diesen Parametern unter 0,0001. Weitere Zusammenhänge kann man der Tabelle 12 entnehmen.

Tabelle 12: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und weiteren Laborparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(CRP = C-reaktives Protein; HDL = High-density lipoprotein; KI = Konfidenzintervall; LDL = Low Density; OR = Odds Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Werte
CRP	1,055 (1,029-1,082)	<0,0001
Coeruloplasmin	47,610 (17,688-128,154)	<0,0001
Albumin	0,976 (0,952-1,001)	0,0601
Fibrinogen	1,718 (1,490-1,982)	<0,0001
Eisen	0,982 (0,965-1,000)	0,0448
Ferritin	1,007 (1,006-1,008)	<0,0001
Transferrin	0,898 (0,717-1,123)	0,3446
Triglyceride	2,021 (1,807-2,261)	<0,0001
Cholesterin	1,560 (1,406-1,731)	<0,0001
HDL	0,151 (0,110-0,208)	<0,0001
LDL	1,520 (1,340-1,725)	<0,0001
Random Glukose	1,038 (1,029-1,048)	<0,0001

- **Erkrankungen**

Ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen dem Vorliegen einer NAFLD und dem Metabolischen Syndrom ($p = 0,0001$). Auch der Diabetes mellitus zeigt eine signifikante Assoziation mit der NAFLD ($p < 0,0001$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und metabolischen Erkrankungen der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Werte
Metabolisches Syndrom	13,284 (8,131-21,702)	<0,0001
Diabetes mellitus	6,793 (3,522-13,102)	<0,0001

- **Genussmittel**

Der Alkoholkonsum ($p = 0,0041$) ist im Gegensatz zum Tabakkonsum ($p = 0,0652$) mit der NAFLD signifikant assoziiert (Tabelle 14).

Tabelle 14: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und dem Konsum von Genussmittel der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(g = Gramm; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; Ref. = Referenzbereich)

Variablen	OR (95%-KI)	p-Werte
Raucher	1,224 (0,987-1,517)	0,0652
Alkoholkonsum		
<i>Ex-Konsumenten</i>	1,315 (0,749-2,308)	0,3399
0 g/Tag	Ref.	Ref.
0-20 g/Tag	0,862 (0,681-1,091)	0,2172
21-40 g/Tag	1,7163 (1,240-2,509)	0,0016

3.3 Multivariate Analyse

Die schrittweise logistische Regression wurde angewandt, um die Risikofaktoren für eine NAFLD bestimmen zu können. Nach Anwendung dieser Regression wurde für Alter, BMI, WHR, ALT, Ferritin, Transferrin, Triglyceride, Random Glucose eine positive und für den T4-Spiegel eine negative Assoziation mit der NAFLD festgestellt. Das Risiko für die NAFLD reduziert sich um das 0,9-fache mit Zunahme des T4-

Spiegels pro Einheit (OR = 0,990; KI = 0,981 – 0,999) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Schrittweise logistische Regression in der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002

(ALT = Alaninaminotranferase; BMI = Body Mass Index; GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; Ref. = Referenzbereich; T4 = Thyroxin; WHR = Waist-to-hip-Ratio)

	OR (95%-KI)	p-Wert
Alter		
18-30	Ref.	
31-40	2,131 (1,153-3,937)	0,0157
41-50	2,693 (1,432-5,064)	0,0021
51-65	4,609 (2,451-8,665)	<0,0001
BMI		
<25	Ref.	
25-30	4,642 (3,121-6,903)	<0,0001
>30	14,508 (9,155-22,991)	<0,0001
WHR		
normal	Ref.	
erhöht	2,364 (1,680-3,327)	<0,0001
ALT	1,087 (1,060-1,115)	<0,0001
GGT	0,990 (0,979-1,001)	0,0838
Ferritin	1,004 (1,002-1,005)	<0,0001
Transferrin	2,328 (1,612-3,362)	<0,0001
Triglyceride	2,328 (1,612-3,362)	<0,0001
Cholesterin	1,115 (0,955-1,303)	0,1684
Glukose	1,018 (1,007-1,029)	0,0019
T4	0,990 (0,981-0,999)	0,0227

4. Diskussion

In der letzten Zeit ist der Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der Nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Erstmals wurde dieser Zusammenhang 2003 in einer Untersuchung von Liangpunsakul und Chalasani diskutiert, welche 174 Patienten mit Nicht alkoholischer Fettleberhepatitis (NASH) auf die Prävalenz einer möglichen Hypothyreose untersuchten [27]. Neuere Daten, unter anderem von Xu et al [50], konnten ebenfalls diese Assoziation zwischen der thyreoidalen Funktion und der Steatosis hepatis nachweisen.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel einen möglichen Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der Steatosis hepatis bei einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe im Alter zwischen 18-65 Jahren zu untersuchen.

Die meisten bislang veröffentlichten Studien zum möglichen Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die NAFLD fallen entweder durch ein relativ kleines und/oder selektiertes Studienkollektiv und/oder durch eine Geschlechtswendigkeit der untersuchten Kohorten auf [6, 27, 50].

Eines der bisher größten Studienkollektive, welches auf eine mögliche Assoziation zwischen der thyreoidalen Funktion und der NAFLD untersucht wurde, besteht aus 878 berenteten Arbeitern (555 Männer und 323 Frauen, Durchschnittsalter von $71 \pm 4,1$ Jahren). Die Studie verweist darauf, dass die thyreoidale Dysfunktion vor allem bei der älteren und die NAFLD bevorzugt bei der mittelalten bis älteren Bevölkerung (Durchschnittsalter zwischen 44 und 50 Jahren) vorkommt [50]. Im Studienkollektiv von Firth et al. tritt die NAFLD insbesondere bei mittelalten ($60 \geq X \geq 50$) und älteren (>60) Patienten auf [13]. Obwohl die NAFLD insbesondere bei den mittelalten und älteren Patienten vorkommt, werden die unter 65-jährigen in der Studie von Xu et al. nicht betrachtet [50]. Die vorliegende Studie liefert Ergebnisse für die unter 65-jährigen und schließt damit das Alter mit der höchsten Prävalenz für die NAFLD in das Studienkollektiv ein. Mit einem Durchschnittsalter von 42,1 Jahren ($SD \pm 12,9$) zählt unser Gesamtkollektiv zu einem der jüngsten Populationen, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenhormonen und der

NAFLD analysiert werden. Die Studienkollektive von Pagadala et al. mit einem Durchschnittsalter von 50,4 Jahren [36] und Chung et al. mit einem Durchschnittsalter von $48,6 \pm 11,8$ Jahren liegen klar darüber [9]. Lediglich die Studie von Ittermann et al. untersucht 3661 SHIP-Probanden zwischen dem zwanzigsten und neunundsiebzigsten Lebensjahr. Des Weiteren zeichnet sich diese Studie, wie auch unsere Studie (Frauen 53,4%, Männer 46,6), durch ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aus [22].

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen zum größten Teil die Ergebnisse der aktuell publizierten Studien, unter anderem auch die Prävalenz der NAFLD zwischen 20-30% [20, 50].

Bisher wird der Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern und der NAFLD in nur wenigen Studien beschrieben [6, 27, 50]. Insbesondere der Thyroxin-Spiegel (T4) sticht in der vorliegenden bevölkerungsbasierten Studie als unabhängiger Risikofaktor der Steatosis hepatis hervor. Xu et al. erhält für den freien-Thyroxin-Spiegel (FT4) identische Ergebnisse [50]. Ebenso erhalten Ittermann et al. in ihrer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie ausschließlich für den FT4-Spiegel eine inverse signifikante Assoziation mit der NAFLD [22]. Dies stellt die Bedeutung des T4- bzw. den FT4-Spiegels als Marker für eine durch thyreoidale Dysfunktion verursachte Steatosis hepatis in den Vordergrund. Des Weiteren gilt diese Annahme nicht nur für selektierte Kollektive sondern auch für die Gesamtbevölkerung.

Der Triiodthyronin-Spiegel (T3) hat in der vorliegenden Studie keine Aussagekraft. Sowohl Xu et al. [50] als auch Ittermann et al. kommen zum gleichen Ergebnis [22]. Dieses Ergebnis könnte auf eine Inhibition der Konversion des T4 in T3 durch eine noch nicht eindeutig geklärte Pathogenese hindeuten. Hiermit könnte die unterlegene Rolle des T3- oder FT3-Spiegels in der Diagnostik erklärt werden. Selbst in der Studie von Chung et al. wird auf den T3-Spiegel in Bezug auf die NAFLD nicht eingegangen, obwohl die Studie ein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich der Assoziation der Hypothyreose und der NAFLD erhält [9].

Beim Thyroid-Stimulating-Hormone-Spiegel (TSH) handelt es sich in der vorliegenden Studie um keinen unabhängigen Risikofaktor der Steatosis hepatis. Damit bestätigt diese Studie das Ergebnis von Xu et al. [50] und Ittermann et al. [22]. Des Weiteren weist der TSH-Spiegel in beiden bevölkerungsbasierten Studien (vorliegende Studie und Studie von Ittermann et al.) keine eindeutige Signifikanz in Bezug auf die NAFLD auf. Dagegen zeigt die Studie von Xu et al. einen signifikanten Anstieg der Häufigkeit der NAFLD bei steigendem TSH-Spiegel [50]. Dieser Unterschied kann unter anderem durch eine abweichende Klassifizierung der Probanden aufgrund der thyreoidalen Funktion und/oder aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierung der Probanden zustande gekommen sein. Die Studie von Carulli et al. zeigt auf, dass der TSH-Spiegel bei Patienten mit einer Nicht-Alkoholischen-Fettleberhepatitis (NASH) signifikant höher ist als bei Patienten mit einer reinen Fettleber (Steatosis hepatis) und dass ein hoher TSH-Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für die NASH ist [6]. Auch Pagadala et al. bestätigen den höheren TSH-Spiegel in der NAFLD-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Zum anderen bestätigt die Studie auch die signifikante Dominanz der Hypothyreose in der NASH-Gruppe, verglichen mit den übrigen Patienten der NAFLD-Gruppe [36]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit fortschreitender NAFLD auch das Auftreten eines erhöhten TSH-Spiegels gegeben ist.

Bei bevölkerungsbasierten Studien setzt sich das Studienkollektiv aus Probanden zusammen, wohingegen andere Studien Patienten untersuchen. Dies könnte die oben erwähnten Unterschiede erklären.

Die oben aufgeführten Beobachtungen weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD hin. Dieser Zusammenhang kann zum einen durch eine signifikante Assoziation zwischen der thyreoidalen Dysfunktion, speziell der hypothyreoidalen Stoffwechsellage, und dem Metabolischen Syndrom erklärt werden. Das Metabolische Syndrom ist wiederum mit der NAFLD assoziiert und deutet damit indirekt auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD hin. Zum anderen kann der Zusammenhang durch die Assoziation zwischen dem erniedrigten T4-Spiegel und der Hypertriglyceridämie und/oder der Übergewichtigkeit begründet werden.

Die aus der Literatur bereits bekannte hochsignifikante Korrelation zwischen der NAFLD, speziell der Steatosis hepatis, und dem Metabolischen Syndrom konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Sowohl Chen et al. als auch zahlreiche weitere Studien belegen die enge Assoziation zwischen diesen beiden Krankheitsbildern [8, 13, 53]. Die Studie von Frith et al. betrachtet die NAFLD sogar als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms [13].

Darüber hinaus wurden Studien publiziert, die die Assoziation zwischen der thyreoidalen Dysfunktion, speziell der hypothyreoidalen Stoffwechsellage, und dem Metabolischen Syndrom bestätigen [8, 47]. Daneben existieren Studien, die diesbezüglich kontroverse Ergebnisse erhalten [15, 29, 30]. Diese Studien rücken die Hyperlipidämie bezüglich des Zusammenhangs zwischen der NAFLD und der thyreoidalen Dysfunktion in den Vordergrund. Die Studie von Roos et al. zeigt den Zusammenhang zwischen dem FT4-Spiegel und den Triglyceriden auf [40]. Die vorliegende Studie kann dieses Ergebnis bestätigen. Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem T4-Spiegel und den Triglyceriden ($p = 0,004$). Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die einen Zusammenhang zwischen der Hypothyreose und der Hyperlipidämie ermitteln [31, 40, 45]. Der Anstieg der Triglyceride bei Patienten mit einer Hypothyreose wird durch eine herabgesetzte hepatische Aktivität der Triglycerid-Lipase und eine gesteigerte Fettsäureoxidation erklärt [40]. Loria et al. kommen zu dem Schluss, dass sich aus der Hypothyreose induzierten Hyperlipidämie und Übergewichtigkeit eine Fettleber entwickeln kann [31]. Die Entwicklung der Fettleber könnte mit einem gesteigerten Einstrom von Triglyceriden und einem Ungleichgewicht zwischen Ein- und Ausstrom anderer Lipide in der Leber erklärt werden [50].

In der vorliegenden Studie gilt, neben der Erniedrigung des T4-Spiegels und dem Anstieg der Triglyceride, die Übergewichtigkeit als unabhängiger Risikofaktor für eine Steatosis hepatis. Der signifikante Zusammenhang zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der Hyperlipidämie, lässt sich auf die thyreoidale Dysfunktion und die Übergewichtigkeit projizieren und wird bereits von publizierten Studien angesprochen [40, 47, 53]. Ein gutes Beispiel für den Einfluss von Fettgewebe auf die thyreoidale

Stoffwechesellage ist das Leptin (ein Adiponektin). Es wird aus dem Fettgewebe sezerniert und steigert den TSH-Spiegel über den Hypothalamus [22].

Da die thyreoidale Dysfunktion, insbesondere die hypothyreoidale Stoffwechesellage, einen Einfluss auf den metabolischen Kreislauf hat und dadurch eine Steatosis hepatis und im weiteren Verlauf eine schwerwiegendere Form der NAFLD entstehen kann, sollten weitere interventionelle Studien, wie die von „C.Liu et al.“ und „B. A. Ineck and T. M. Ng“ folgen, die sich mit einer Behandlung der thyreoidalen Dysfunktion beschäftigen [21, 29].

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zunächst ist die Diagnosestellung zu nennen. Es wurde keine Leberbiopsie durchgeführt, die zur sicheren Diagnose der NAFLD den Goldstandard darstellt. Zum anderen können aufgrund der Wahl des Studiendesigns keine Kausalitäten sondern nur Assoziationen untersucht werden. Des Weiteren wurde die Insulinresistenz in dieser Studie nicht als möglicher Einflussfaktor auf die Assoziation zwischen der thyreoidalen Dysfunktion und der NAFLD betrachtet, da der Serum-Insulin-Spiegel nicht bei nüchternen Probanden entnommen wurde und somit nicht verwertet werden konnte.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Ergebnisse in zahlreichen Punkten mit den Ergebnissen aktueller Publikationen übereinstimmen. Der von Liangpunsakul und Chalasani [27] geäußerte Verdacht, dass die Prävalenz der Hypothyreose in Patienten mit einer NASH höher liegt als bei Patienten ohne eine NASH, lässt sich bei allgemeiner Betrachtung der NAFLD in unserer bevölkerungsvergleichbaren Population nicht bestätigen. Neben unsere Studie haben sowohl Xu et al. [50] als auch Ittermann et al. [22] keine direkte Assoziation der Hypothyreose mit der Steatosis hepatis ermitteln können. Auch die separate Betrachtung der subklinischen und klinischen Hypothyreose zeigt in unserer Studie keine signifikante Assoziation mit der Steatosis hepatis. Lediglich der niedrige T4-Spiegel lässt einen signifikanten Zusammenhang mit der Steatosis hepatis bei einem relativ jungen Studienkollektiv ($18 \leq X \leq 65$ Jahren) erkennen. Die Prävalenz der Steatosis hepatis steigt bei Reduktion des T4-Spiegels signifikant an. Ein niedriger T4-Spiegel wird als unabhängiger Risikofaktor für die Steatosis hepatis angesehen. Es sollten weitere Studien folgen, die sich mit der Beteiligung von Schilddrüsenparametern, vor allem dem T4, in der NAFLD beschäftigen. Dies könnte Klarheit über den zugrunde liegenden Mechanismus der NAFLD bei Vorliegen einer thyreoidalen Dysfunktion verschaffen und eventuell wichtige Daten zu Therapie- und Präventionsmaßnahmen verschaffen.

5. Literaturverzeichnis

[1] Q. M. Anstee, S. McPherson and C. P. Day, "How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease?" *British Medical Journal*, 343, d3897, 2011.

[2] I. D. Bookman, J. Pham, M. Guindi and E. J. Heathcote, "Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serum lipoproteins," *Liver International*, 26, 566-571, 2006.

[3] E. M. Brunt, "Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology," *Seminars in Liver Disease*, 21, 3-16, 2001.

[4] E. M. Brunt, D. E. Kleiner, L. A. Wilson, P. Belt, B. A. Neuschwander-Tetri and NASH Clinical Research Network (CRN), "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings," *Journal of Hepatology*, 53, 810-820, 2011.

[5] L. Carulli, S. Ballestri, A. Lonardo, F. Lami, E. Violi, L. Losi, L. Bonilauri, A. M. Verrone, M. R. Odoardi, F. Scaglioni, M. Bertolotti and P. Loria, "Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-thought-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels?" *Internal and Emergency Medicine*, 11, 1-9, 2011.

[6] L. Carulli, A. Lonardo, S. Lombardini, G. Marchesini and P. Loria, "Gender, fatty liver and GGT," *Journal of Hepatology*, 44, 278-279, 2006.

[7] S. H. Chen, F. He, H. L. Zhou, H. R. Wu, C. Xia and Y. M. Li, "Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome," *Journal of Digestive Diseases*, 12, 125-130, 2011.

[8] G. E. Chung, D. Kim, W. Kim, J. Y. Yim, M. J. Park, Y. J. Kim, J. H. Yoon and H. S. Lee, "Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism," *Journal of Hepatology*, 57, 150-156, 2012.

[9] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)," *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497, 2001.

[10] Y. Falck-Ytter, Z. M. Younossi, G. Marchesini and A. J. McCullough, "Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes," *Seminars in Liver Disease*, 21, 17-26, 2001.

[11] J. G. Fan, J. D. Jia, Y. M. Li, B. Y. Wang, L. G. Lu, J. P. Shi, L. Y. Chan and 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] J. Frith, C. P. Day, E. Henderson, A. D. Burt and J. L. Newton, "Non-alcoholic fatty liver disease in older people," *Gerontology*, 55, 607-613, 2009.

[13] C. J. Gardner, P. Richardson, C. Wong, N. Polavarapu, G. J. Kemp and D. J. Cuthbertson, "Hypothyroidism in a patient with non-alcoholic fatty liver disease," *British Medical Journal*, 342, c7199, 2011.

[14] J. Garduno-Garcia Jde, U. Alvirde-Garcia, G. Lopez-Carrasco, M. E. Padilla Mendoza, R. Mehta, O. Arellano-Campos, R. Choza, L. Sauque, M. E. Garay-Sevilla, J. M. Malacara, F. J. Gomez-Perez and C. A. Aguilar-Salinas, "TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects," *European Journal of Endocrinology*, 163, 273-278, 2010.

[15] N. Ghouri, D. Preiss and N. Sattar, "Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data," *Journal of Hepatology*, 52, 1156-1161, 2010.

- [16] K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racz and Z. Tulassay, "Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease," *Orvosi Hetilap*, 150, 2173-2181, 2009.
- [17] M. Hamaguchi, T. Kojima, Y. Itoh, Y. Harano, K. Fujii, T. Nakajima, T. Kato, N. Takeda, J. Okuda, K. Ida, Y. Kawahito, T. Yoshikawa and T. Okanoue, "The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation," *American Journal of Gastroenterology*, 102, 2708-2715, 2007.
- [18] M. M. Hassan, A. Kaseb, D. Li, Y. Z. Patt, J. N. Vauthey, M. B. Thomas, S. A. Curley, M. R. Spitz, S. I. Sherman, E. K. Abdalla, M. Davila, R. D. Lozano, D. M. Hassan, W. Chan, T. D. Brown and J. L. Abbruzzese, "Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States," *Journal of Hepatology*, 49, 1563-1570, 2009.
- [19] X. H. Hou, Y. X. Zhu, H. J. Lu, H. F. Chen, Q. Li, S. Jiang, K. S. Xiang and W. P. Jia, "Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, 722-730, 2011.
- [20] B. A. Ineck and T. M. Ng, "Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids," *Annals of Pharmacotherapy*, 37, 725-730, 2003.
- [21] T. Ittermann, R. Haring, H. Wallaschofski, S. E. Baumeister, M. Nauck, M. Dorr, M. Lerch, H. E. Meyer zu Schwabedissen, D. Roskopf and H. Volzke, "Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania," *Thyroid*, 22, 568-574, 2012.
- [22] S. J. Jee, Y. J. Kim, S. Y. Song and S. S. Paik, "Association among histopathology, clinical manifestation, and ultrasonographic grades in pediatric non-alcoholic fatty liver disease," *Korean journal of gastroenterology*, 57, 158-165, 2011.

- [23] W. S. Junior and C. B. Nonino-Borges, "Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease," *Obesity Surgery*, 22, 248-252, 2012.
- [24] W. Kratzer, A. S. Akinli, M. Bommer, F. Arnold, S. Eggink, A. Imhof, R. A. Mason, J. Klaus, A. Schuler, B. O. Boehm and M. M. Haenle, "Prevalence and risk factors of focal sparing in hepatic steatosis," *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 31, 37-42, 2010.
- [25] D. H. Lee and D. R. Jacobs Jr, "Serum gamma-glutamyltransferase: new insights about an old enzyme," *Journal of Epidemiology and Community Health*, 63, 884-886, 2009.
- [26] S. Liangpunsakul and N. Chalasani, "Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis?" *Journal of Clinical Gastroenterology*, 37, 340-343, 2003.
- [27] S. Y. Lin, Y. Y. Wang, P. H. Liu, W. A. Lai and W. H. Sheu, "Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population," *Metabolism*, 54, 1524-1528, 2005.
- [28] C. Liu, W. A. Scherbaum, M. Schott and S. Schinner, "Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome," *Hormone and Metabolic Research*, 43, 417-421, 2011.
- [29] D. Liu, F. Jiang, Z. Shan, B. Wang, J. Wang, Y. Lai, Y. Chen, M. Li, H. Liu, C. Li, H. Xue, N. Li, J. Yu, L. Shi, X. Bai, X. Hou, L. Zhu, L. Lu, S. Wang, Q. Xing and W. Teng, "A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure," *Journal of Human Hypertension*, 24, 134-138, 2010.
- [30] P. Loria, L. Carulli, M. Bertolotti and A. Lonardo, "Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6, 236-247, 2009.
- [31] X. Ma and Z. Li, "Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)," *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 7, 7-11, 2006.

[32] A. J. McCullough, "Update on nonalcoholic fatty liver disease," *Journal of Clinical Gastroenterology*, 255-262, 2002.

[33] G. Musso, R. Gambino and M. Cassader, "Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update," *Obesity Reviews*, 11, 430-445, 2010.

[34] H. J. Oh, T. H. Kim, Y. W. Sohn, Y. S. Kim, Y. R. Oh, E. Y. Cho, S. Y. Shim, S. R. Shin, A. L. Han, S. J. Yoon and H. C. Kim, "Association of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease," *Korean Journal of Hepatology*, 17, 27-36, 2011.

[35] M. R. Pagadala, C. O. Zein, S. Dasarathy, L. M. Yerian, R. Lopez and A. J. McCullough, "Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease," *Digestive Diseases and Sciences*, 57, 528-534, 2012.

[36] D. Papandreou, I. Rousso and I. Mavromichalis, "Update on non-alcoholic fatty liver disease in children," *Clinical Nutrition*, 26, 409-415, 2007.

[37] H. T. Park, G. J. Cho, K. H. Ahn, J. H. Shin, S. C. Hong, T. Kim, J. Y. Hur, Y. T. Kim, K. W. Lee and S. H. Kim, "Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women," *Maturitas*, 62, 301-305, 2009.

[38] S. H. Park, "Nonalcoholic steatohepatitis: pathogenesis and treatment," *Korean Journal of Hepatology*, 14, 12-27, 2008.

[39] A. Roos, S. J. Bakker, T. P. Links, R. O. Gans and B. H. Wolffenbuttel, "Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 491-496, 2007.

[40] S. H. Saverymuttu, A. E. Joseph and J. D. Maxwell, "Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis," *British Medical Journal*, 292, 13-15, 1986.

- [41] H. S. Shon, E. D. Jung, S. H. Kim and J. H. Lee, "Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women," *Korean Journal of Internal Medicine*, 23, 53-57, 2008.
- [42] D. K. Singh, A. Rastogi, P. Sakhuja, R. Gondal and S. K. Sarin, "Comparison of clinical, biochemical and histological features of alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic steatohepatitis in Asian Indian patients," *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53, 408-413, 2010.
- [43] B. Q. Starley, C. J. Calcagno and S. A. Harrison, "Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection," *Journal of Hepatology*, 51, 1820-1832, 2010.
- [44] T. Tagami, H. Kimura, S. Ohtani, T. Tanaka, T. Tanaka, S. Hata, M. Saito, Y. Miyazaki, R. Araki, M. Tanaka, K. Yonezawa, M. Sawamura, T. Ise, A. Ogo, T. Shimbo, A. Shimatsu, M. Naruse and PHPH study group, "Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia," *Journal of Endocrinology*, 58, 449-457, 2011.
- [45] G. Targher, M. Montagnana, G. Salvagno, P. Moghetti, G. Zoppini, M. Muggeo and G. Lippi, "Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients," *Clinical endocrinology (Oxford)*, 68, 481-484, 2008.
- [46] M. Uzunlulu, E. Yorulmaz and A. Oguz, "Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome," *Endocrine Journal*, 54, 71-76, 2007.
- [47] R. Vuppalanchi and N. Chalasani, "Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management," *Journal of Hepatology*, 49, 306-317, 2009.
- [48] X. F. Wang and M. Yue, "Relationship between alcohol consumption and clinical manifestation of patients with fatty liver: a single-center study," *Hepatobiliary and pancreatic diseases international*, 10, 276-279, 2011.

- [49] C. Xu, L. Xu, C. Yu, M. Miao and Y. Li, "Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese," *Clinical endocrinology (Oxford)*, 75, 240-246, 2011.
- [50] L. Xu, H. Ma, M. Miao and Y. Li, "Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A prospective case-control study," *Journal of Hepatology*, 57, 1153-1154, 2012.
- [51] Z. M. Younossi, M. Stepanova, N. Rafiq, H. Makhoul, Z. Younoszai, R. Agrawal and Z. Goodman, "Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality," *Journal of Hepatology*, 53, 1874-1882, 2011.
- [52] S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, Z. Halpern and R. Oren, "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.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Teilnehmerrate der EMIL-Studie der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	10
Abbildung 2: Definition des EMIL-Kollektivs der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	11
Abbildung 3: Definition des Studienkollektivs der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	12
Abbildung 4: Häufigkeit der Hypothyreose im NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	24
Abbildung 5: Prävalenz der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) in Bezug auf die thyreoidale Funktion der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	32

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzbereiche der vorliegenden Studie und der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	20
Tabelle 2: Deskriptive Statistik für demographischer und die anthropometrische Daten im Gesamt-, NAFLD- und Kontrollkollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	23
Tabelle 3: Deskriptive Statistik für die Schilddrüsenparameter im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	25
Tabelle 4: Deskriptive Statistik für die Laborparameter im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	26
Tabelle 5: Häufigkeit von weiteren Erkrankungen im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	27
Tabelle 6: Häufigkeit der Genussmitteleinnahmen im Gesamt-, NAFLD- und Kontroll-Kollektiv der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	28
Tabelle 7: Korrelation der Schilddrüsenhormone mit anthropometrischen Größen und Laborparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	30
Tabelle 8: Einteilung der Schilddrüsenparameter in Quartile der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	31
Tabelle 9: Bivariate Analyse für den Zusammenhang von NAFLD mit demographischen und anthropometrischen Parametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	33
Tabelle 10: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Leberparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	34
Tabelle 11: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und den Schilddrüsenparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in	

Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	34
Tabelle 12: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und weiteren Laborparametern der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	35
Tabelle 13: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und metabolischen Erkrankungen der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	36
Tabelle 14: Bivariate Analyse für den Zusammenhang zwischen NAFLD und dem Konsum von Genussmittel der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002	36
Tabelle 15: Schrittweise logistische Regression in der Studie „Echinococcus multilocularis in Leutkirch“ der Universität Ulm 2002.....	37

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich mich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. W. Kratzer für die interessante Aufgabenstellung, die hervorragende Betreuung und die stete Motivation.

Mein Dank richtet sich auch an Sümeyra Öztürk, die mich bei der statistischen Auswertung ausgezeichnet unterstützte und mir wertvolle Ratschläge für das Gelingen meiner Doktorarbeit gab.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Trischler für die nachträgliche Messung der Schilddrüsenparameter.

Auch allen Mitgliedern der EMIL-Studiengruppe danke ich für ihren arbeitsintensiven Einsatz.

Meiner Familie danke ich für Verständnis, Motivation und Unterstützung.

Aus Datenschutzgründen wurde der Lebenslauf entfernt.