

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Schilddrüsenhormonstatus und Gewichtsabnahme

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Cathleen Thätner
aus Potsdam

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Möhlig

2. Prof. Dr. med. Chr. Schöfl

3. Prof. Dr. med. K.-M. Derwahl

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Übergewicht und Adipositas.....	5
1.1.1	Bestimmung und Definition.....	5
1.1.2	Adipositas als Teil des Metabolischen Syndrom	7
1.1.3	Therapie der Adipositas	9
1.2	Die Schilddrüse	10
1.2.1	Schilddrüsenhormonwirkung.....	10
1.2.2	Stimulation der Schilddrüse	11
1.2.3	Schilddrüsenhormonbildung und -transport.....	12
1.2.4	Schilddrüsenhormonwirksamkeit.....	13
1.3	Adipositas und Schilddrüsenhormone	14
1.4	Fragestellung	17
2	Methodik	18
2.1	Teilnehmer	18
2.2	Der Gewichtsreduktionskurs	18
2.3	Die Untersuchungen	19
2.4	Nüchterblutanalysen.....	20
2.5	Referenzbereiche	21
2.6	Statistik	21
2.7	Ausschlusskriterien	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Beschreibung der Studiengruppe	23
3.2	Charakteristika der Gruppe vor Gewichtsreduktion.....	23
3.2.1	Alter und Anthropometrie	23
3.2.2	Glukosestoffwechsel	25
3.2.3	Fettstoffwechsel	25
3.3	Schilddrüsenhormonlage vor Gewichtsreduktion.....	26
3.4	Die Gewichtsreduktion	27
3.5	Stoffwechseleränderungen unter Gewichtsreduktion	30
3.5.1	Glukosestoffwechsel	30
3.5.2	Fettstoffwechsel	31
3.6	Schilddrüsenhormonlage unter Gewichtsreduktion	31
3.6.1	Schilddrüsenhormone.....	31
3.6.2	TSH und die Änderung des TSH	34
3.6.3	gT_3/rT_3 -Ratio und die Änderung der gT_3/rT_3 -Ratio.....	35

4	Diskussion	36
4.1	Charakteristika der Studiengruppe	36
4.2	Schilddrüsenhormonlage vor Gewichtsreduktion.....	36
4.3	Die Gewichtsreduktion	38
4.4	Veränderungen des Glukose- und Fettstoffwechsel	38
4.5	Änderung der Schilddrüsenhormonlage	39
4.5.1	TSH-Änderung unter Gewichtsreduktion	39
4.5.2	gT_3/rT_3 -Ratio-Änderung unter Gewichtsreduktion	45
4.5.3	Abhängigkeit der Gewichtsreduktion von der Schilddrüsenhormonlage	46
4.6	Fehleranalyse	46
4.7	In Bezug auf die Fragestellung	47
4.8	Ausblick	48
5	Zusammenfassung	49
	Danksagung	51
	Literaturverzeichnis	52

1 Einleitung

1.1 Übergewicht und Adipositas

In diesem Abschnitt werden die Begriffe Übergewicht und Adipositas erläutert. Im Anschluss wird die Beziehung zum Metabolischen Syndrom aufgezeigt. Weiterhin wird auf die Therapie der Adipositas eingegangen.

1.1.1 Bestimmung und Definition

Zur Diagnose von Übergewicht oder Adipositas wird häufig der Body Mass Index (BMI) genutzt, da das Körpergewicht von der Größe einer Person abhängig ist. Der BMI berechnet sich als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (siehe Abbildung 1) (Keys et al. 1972).

$$\text{Body Mass Index (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

Abbildung 1: Formel zur Berechnung des Body Mass Index (nach Keys et al. 1972)

Das Ausmaß des Übergewichts kann dann anhand folgender BMI-Richtwerte für Erwachsene kategorisiert werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO 2000)

Kategorie	BMI (in kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 bis 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
Prädisposition	25 bis 29,9
Adipositas Grad I	30 bis 34,9
Adipositas Grad II	35 bis 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Ist der BMI einer Person $> 30 \text{ kg/m}^2$ spricht man von Adipositas (WHO 1999). Die Aussagekraft des Body Mass Index ist jedoch bei Menschen in fortgeschrittenem Alter, hoher Körpergröße oder mit ausgeprägter Muskulatur eingeschränkt (James 2004).

Die Bestimmung des Körperfettanteils ist durch unterschiedliche Methoden möglich. Im Folgenden werden einige Methoden näher dargestellt.

Die Hydrodensitrometrie (Unterwasserwägung) gilt als Goldstandard der Anthropometrie und wird daher auch zur Validierung anderer Messmethoden eingesetzt. Es ist eine sehr genaue, aber aufwendige Methode. Hierbei wird die Person in einer Wiegevorrichtung in ein Wasserbassin abgesenkt. Dabei muss die Person zum Beispiel durch einen Schnorchel maximal ausatmen. Unter Berücksichtigung der Wassertemperatur und des Residualvolumens kann man die Körperdichte und darüber den Körperfettanteil berechnen (Katch et al. 1967).

Einfacher anwendbar ist die Methode des Bodpod, welche ein geschlossenes Zweikammersystem erfordert, in dem das verbliebene Luftvolumen gemessen wird. Das Körpervolumen der Person kann dann aus der Differenz zwischen den Kammervolumina mit und ohne Person abgeleitet werden. Auch hier ist das Lungenvolumen zu berücksichtigen (Dempster und Aitkens 1995).

Bei der Calipometrie wird unter Verwendung einer Caliperzange (Fettmesszange) die Dicke einer Hautfalte an definierten Stellen des Körpers bestimmt. Die Messungen werden über dem Bizeps, sowie Trizeps, subskapulär und suprailiakkal durchgeführt, in dem eine Hautfalte geringfügig vom darunterliegenden Gewebe abgehoben, die Caliperzange angesetzt und die Weite der Öffnung auf einer Skala abgelesen wird (Durnin und Rahaman 1967). Die Messung an jeder Hautfalte wird dreimalig wiederholt und das arithmetische Mittel für die weitere Bestimmung des Körperfettanteils verwendet. Dazu wird sich wissenschaftlich-fundierter Tabellen bedient, in denen nach Geschlecht und Alter unterschieden wird (Durnin und Rahaman 1967).

Da in der Praxis diese präzisen Methoden nicht praktikabel sind, wird sich den einfachen Schätzmethode wie dem Body Mass Index bedient (Deurenberg und Yap 1999).

Interessant ist allerdings nicht nur der Körperfettanteil, sondern auch das Körperfettverteilungsmuster, welches ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch Diabetes mellitus ist (Akpınar et al. 2007). Besonders hoch ist das kardiovaskuläre Risiko, wenn der intra-abdominelle Fettanteil hoch ist (Despres et al. 2001). In der Praxis werden daher im Wesentlichen zwei Arten von Körperfettverteilungsmustern unterschieden: abdominale (oder auch zentrale) und gluteal-femorale Adipositas. Zur Beurteilung bedient man sich dem Taillen- und Hüftumfang. Eine abdominale Adipositas liegt vor, wenn der Taillenumfang bei Männern ≥ 102 cm und bei Frauen ≥ 88 cm ist (WHO 2000). Der Taillenumfang wird dabei an der stehenden sowie leicht ausatmenden Person durch Anlegen eines Maßbandes in der Mitte zwischen unterster Rippe und Darmbeinkamm bestimmt (Lean et al. 1995). Der Hüftumfang wird über dem größten Umfang des Gesäßes gemessen (WHO 2008). Der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang ergibt das Taillen-Hüft-Verhältnis und dient als weiteres Maß für Adipositas. Abdominale Adipositas wird ab einem Taillen-Hüft-Verhältnis von $> 0,9$ bei Männern und $> 0,85$ bei Frauen definiert (WHO 1999).

In Studien wurde gezeigt, dass sowohl der Body Mass Index, der Taillenumfang als auch das Taillen-Hüft-Verhältnis für die Vorhersage des intra-abdominellen Fettanteils geeignet ist, jedoch der Taillenumfang die beste Genauigkeit besitzt (Jia et al. 2003, Chan et al. 2003).

1.1.2 Adipositas als Teil des Metabolischen Syndrom

Als Definition für das Metabolische Syndrom findet sich in der Literatur häufig die Definition des Expert Panels on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults aus dem Jahre 2001 (NCEP:ATP III). Danach hat eine Person ein Metabolisches Syndrom, wenn drei der fünf Kriterien: Adipositas, Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonus und/oder eine erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose (Richtwerte siehe Tabelle 2) erfüllt sind (Expert Panel 2001).

Im Jahre 2006 veröffentlichte die International Diabetes Federation (IDF) eine weltweit einheitliche Definition für das Metabolische Syndrom, die in allen Ländern Personen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Diabetes identifiziert. Sie soll Grundlage für Langzeitstudien sein. Das Hauptkriterium ist das Vorhandensein einer zentralen Adipositas, welche durch den Taillenumfang bestimmt wird. Dabei werden für unterschiedliche ethnische Gruppen verschiedene Richtwerte vorgegeben

(Alberti et al. 2006). Daneben müssen zwei der vier folgenden Kriterien zutreffen: Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonus und/oder eine erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose (Richtwerte siehe Tabelle 2).

Im Gegensatz zur Definition der WHO von 1998 (Alberti und Zimmet 1998) und anderen vorhergehenden Definitionen betonen diese beiden Definitionen, NCEP:ATP III und IDF, eher die Adipositas beziehungsweise die abdominelle Adipositas und nicht die Insulinresistenz.

Tabelle 2: Kriterien des Metabolischen Syndroms nach den Definitionen des National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III, kurz NCEP:ATPIII (Expert Panel 2001) und der International Diabetes Federation (Alberti et al. 2006).

	NCEP:ATP III	IDF
	3 der 5 Kriterien	
zentrale Adipositas	Taillenumfang Männer ≥ 102 cm* Taillenumfang Frauen ≥ 88 cm*	Taillenumfang Männer ≥ 94 cm** Taillenumfang Frauen ≥ 80 cm** oder BMI ≥ 30 kg/m ²
		und 2 der folgenden Kriterien
Hypertriglyzeridämie	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder medikamentös behandelt
niedriges HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) Frauen < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)	Männer < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) Frauen < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) oder medikamentös behandelt
arterieller Hypertonus	$\geq 130/ 85$ mmHg	$\geq 130/ \geq 85$ mmHg oder oder medikamentös behandelt
erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose	≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) oder bereits diagnostizierter Diabetes Typ 2	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder bereits diagnostizierter Diabetes Typ 2

* andere Werte gelten für die asiatische Bevölkerung

** Vorgaben variieren zwischen den ethnischen Gruppen. Hier ist der Taillenumfang für Europäer angegeben.

Eine deutschlandweite Querschnittsstudie aus dem Jahre 2005, in die 1511 hausärztliche Praxen bzw. 35869 Patienten einbezogen wurden, zeigte, dass die

Prävalenz für das Metabolische Syndrom basierend auf der NCEP:ATPIII-Definition für Männer 23,2% und für Frauen 17,7% beträgt. Sie steigt tendenziell mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr, dann nimmt sie wieder ab (Moebus et al. 2006).

1.1.3 Therapie der Adipositas

Die Lebensstiländerung ist die Grundlage der Therapie der Adipositas (siehe evidenzbasierte Leitlinie zur Prävention und Therapie von Adipositas Version 2007 der Deutschen Adipositas-Gesellschaft von (Hauner et al. 2007)).

Das sogenannte Basisprogramm enthält die Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie. Im ersten Schritt steht die Gewichtsreduktion im Vordergrund und im zweiten Schritt die Gewichtsstabilisierung durch langfristige Ernährungsumstellung.

Die Ernährungstherapie kann verschiedene Strategien verfolgen, die nach Abschätzung des individuellen Risikoprofils sowie unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten gewählt werden können. Zur Energierestriktion können eine fettreduzierte Kost, eine energiereduzierte Mischkost, Mahlzeitenersatz mit Formulaprodukten sowie eine Kostform mit niedrigen glykämischen Index genutzt werden (Hauner et al. 2007). Besonders effektiv sind Formuladiäten, die nachhaltig zu einer Gewichtsreduktion und einer Besserung übergewichtsbedingter Beschwerden führen (Heymsfield et al. 2003).

Die zusätzliche Steigerung des Energieverbrauchs durch Bewegung dient weniger der Gewichtsreduktion, da dafür eine hohe Intensität und Dauer von mindestens drei bis fünf mal wöchentlich 30 bis 60 Minuten schweißtreibender Tätigkeit notwendig wäre, als viel mehr der Gewichtsstabilisierung im weiteren Verlauf. Grundlage für die Gewichtsstabilisierung soll neben der Erhöhung des Energieverbrauchs durch die muskuläre Mehrarbeit auch die Zunahme der Muskelmasse sein (Schauder und Ollenschläger 2003). Besonders geeignet sind Sportarten, die viele Muskelgruppen beanspruchen jedoch schonend für die Gelenke sind, wie zum Beispiel Schwimmen und Radfahren oder auch eine allgemeine Bewegungssteigerung im Alltag (Schauder und Ollenschläger 2003).

Außerdem beinhaltet die Basistherapie der Adipositas die Verhaltenstherapie. Im Allgemeinen wird dabei die Unterstützung des Patienten und dessen Motivation durch eines der folgenden Elemente gesteigert: Selbstbeobachtung des Ess-, Trink- und Bewegungsverhaltens durch zum Beispiel Tagebücher oder Protokolle, soziale Unterstützung, Rückfallprophylaxe etc. (Hauner et al. 2007). Die Aufzeichnungen können eine weitere Analyse der Essgewohnheiten und das Erkennen innerer und äußerer Essanreize ermöglichen (Schauder und Ollenschläger 2003).

Daneben soll die erweiterte Therapie der Adipositas erwähnt werden. Diese beinhaltet zum Beispiel auch chirurgische Maßnahmen. Die Indikationen für eine chirurgische Intervention besteht nach Ausschöpfen einer konservativen Therapie, die für mindestens 6 bis 12 Monate durchgeführt wurde, bei Patienten mit Adipositas Grad III oder Adipositas Grad II mit erheblichen Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus oder koronare Herzkrankheit) jeweils nach Ausschluss von Kontraindikationen (Runkel et al. 2011).

Mögliche Operationstechniken sind ein Magenballon, ein laparoskopisches Magenband, eine vertikale Gastroplastik, ein Schlauchmagen, ein Roux-Y-Bypass sowie eine Biliopankreatische Diversion mit Duodenal Switch, die abhängig von der individuellen Situation zur Verfügung stehen (Colombo-Benkmann et al. 2010). Im Vordergrund stehen derzeit der Roux-Y-Bypass und der Schlauchmagen aufgrund der relativ niedrigen Mortalität und Morbidität (Powell und Fernandez 2011, Müller et al. 2012).

Komplikationen dieser Operationstechniken sind unter anderem Wundinfektionen, Venenthrombosen, Lungenarterienembolien und Pneumonien. Über 90% dieser Operationen verlaufen jedoch komplikationslos (Schauder und Ollenschläger 2003).

1.2 Die Schilddrüse

1.2.1 Schilddrüsenhormonwirkung

Die Schilddrüsenhormone haben sehr vielfältige Wirkungen. Die Schilddrüsenhormone steigern den Appetit (Amin et al. 2011), die enterale Absorption sowie die Motilität des Gastrointestinaltraktes (Ciobanu et al. 2011). Die Absorption von Glukose im Darm sowie die Glykogenolyse sowohl in der Leber als auch im Skelettmuskel und die Gluconeogenese der Leber werden stimuliert (Müller und Seitz 1984 Part 1). Der

Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Insulinempfindlichkeit wird uneinheitlich beschrieben. So wird einerseits berichtet, dass Schilddrüsenhormone die insulinabhängige Glukoseverwertung stimulieren (Rochon et al. 2003) und andererseits, dass eine Schilddrüsenunterfunktion keinen Einfluss auf die Glukosetoleranz und dem Insulinmetabolismus hat (Owecki et al. 2006). Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Schilddrüsenüberfunktion mit einer gesteigerten Insulinresistenz assoziiert ist (Dimitriadis et al. 1985). Im Fettstoffwechsel wird durch Förderung der Expression der LDL-Rezeptoren (Chait et al. 1979) der Cholesterinspiegel gesenkt, obwohl auch gleichzeitig die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase gesteigert wird (Simonet und Ness 1988). Die kardialen Nebenwirkungen beschränken einen Einsatz von Schilddrüsenhormonen zur Therapie der Hypercholesterinämie (Sjouke et al. 2011). Weitere Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind:

- Steigerung des mitochondrialen Sauerstoffverbrauchs vor allem in Herz, Muskel, Leber, Niere und Haut (Müller und Seitz 1984 Part 1)
- Wärmeproduktion (Müller und Seitz 1984 Part 1)
- Steigerung von Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel (Klieverik et al. 2009)
- fördernder Einfluss auf Wachstum und Entwicklung (Brent 1994)
- Wirkung auf das Nervensystem – die Funktion des zentralen Nervensystems ist abhängig vom Angebot der Schilddrüsenhormone (Ford 1968)
- fördernde Wirkung auf Calcium- und Phosphatumsatz (Allain und McGregor 1993)
- hemmende Wirkung auf Proteinsynthese und erhöhter Proteinkatabolismus (Müller und Seitz 1984 Part 3)
- erhöhte Katecholaminempfindlichkeit des Herzens (Fazi S. et al. 2004) und Wachstum des Herzmuskels (Müller und Seitz 1984 Part 3)

1.2.2 Stimulation der Schilddrüse

Die Stimulation der Schilddrüse zur Bildung von Schilddrüsenhormonen wird in Abbildung 2 dargestellt.

Im Hypothalamus wird das Thyroliberin (TRH) gebildet, welches im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) die Freisetzung von Thyrotropin (TSH) fördert. TSH stimuliert am Thyreozyten sowohl die Aufnahme von Jod als auch die Tri- und Tetrajodthyronin- (T_3 -/ T_4 -) Synthese und –Ausschüttung (Dunlap 1990).

Die Bildung von TRH im Hypothalamus hängt im Wesentlichen von der T_3 -Konzentration ab. Eine hohe T_3 -Konzentration hemmt die Produktion von TRH sowie die TSH-Bildung im Hypophysenvorderlappen (Köhrle und Brabant 2010).

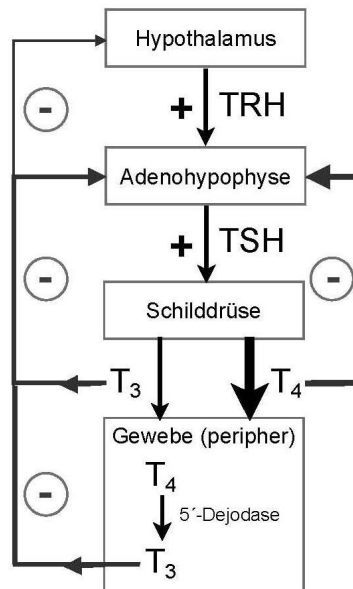


Abbildung 2: Hypothalamus- Hypophysen- Schilddrüsen- Regelkreislauf
(modifiziert nach Dunlap 1990)

1.2.3 Schilddrüsenhormonbildung und -transport

Nach Stimulation der TSH-Rezeptoren (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) der Thyreozyten durch TSH und die damit verbundene intrazelluläre Erhöhung von cAMP (Zor et al. 1969) wird im Thyreozyten nicht jodiertes Thyreoglobulin gebildet und mittels Exozytose in das Follikellumen abgegeben (Zoeller et al. 2007). Die membranständige Thyroperoxidase jodiert die Seitengruppen des Thyreoglobulins (Zoeller et al. 2007). Anschließend entstehen durch Thyroperoxidase-katalysierte Kopplung von Mono- und Dijodtyrosinresten an andere Dijodtyrosinseitengruppen des Thyreoglobulins Tetrajodthyroninmoleküle, die weiterhin an das Thyreoglobulin gebunden sind (Degroot und Niepomnische 1977). Jod wird basal aus der Blutkapillare über einen Na^+ -J-Kotransporter intrazellulär aufgenommen und apikal durch den Anionentransporter Pendrin in das Follikellumen abgegeben (Zoeller et al. 2007). Jodiertes Thyreoglobulin wird nach Endozytose in den Thyreozyten im Endolysosom zum Schilddrüsenhormon T_4 gespalten, welches dann ins Interstitium und die Blutkapillaren abgegeben wird

(Zoeller et al. 2007). Ein Teil des T_4 wird durch eine membranständige Dejodase bereits in der Schilddrüse zu T_3 umgewandelt (Mebis und van den Berghe 2009).

Im Plasma ist das T_3/T_4 – Verhältnis ungefähr 1:10 (Dunlap 1990). Da T_3 sowie T_4 schlecht wasserlöslich sind, werden sie im Plasma zu über 99% an Proteine gebunden transportiert (Dunlap 1990). T_4 wird im Wesentlichen an das Thyroxinbindende Globulin (TBG) gebunden, weiterhin kann es auch an das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) und das Serumalbumin gebunden sein (Zoeller et al. 2007).

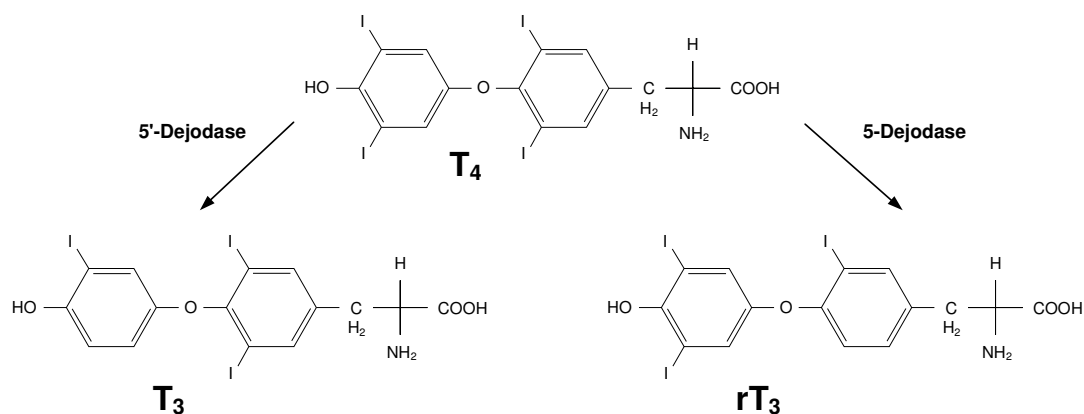


Abbildung 3: Dejodasenfunktion (modifiziert nach Mebis und van den Berghe 2009).

1.2.4 Schilddrüsenhormonwirksamkeit

Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirksamkeit über T_3 , da die Zielzellen der Schilddrüsenhormone hauptsächlich mit T_3 -Rezeptoren ausgestattet sind, sodass an allen Zellen eine Dejodierung von T_4 stattfinden muss. Es stammen nur 20% des T_3 aus der Schilddrüse (Köhrle und Brabant 2010). Der Rest wird von Leber-, Nieren- und allen Zielzellen durch die intrazelluläre mikrosomale 5'-Dejodase, die ein Jod in 5'-Stellung (äußerer Ring) von T_4 abspaltet, gebildet (siehe auch Abbildung 3). Ein Teil des T_4 wird durch Abspaltung des Jods vom inneren Ring durch eine 5-Dejodase zu reversem T_3 (rT_3) umgewandelt (Mebis und van den Berghe 2009). Das T_4 hat somit eher die Funktion eines Speichers im Plasma.

T_3 -Rezeptoren interagieren nach Bindung von T_3 mit spezifischen DNA-Sequenzen aber auch mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren. Zusätzlich zum nukleären Effekt bewirken sie auch direkte Effekte wie zum Beispiel den Energieumsatz der Mitochondrien, die Ca-ATPase der Zellmembran, den Glucosetransport bestimmter Zellen und die Typ-II-Thyroxin-5'-Dejodinase (Siegenthaler und Blum 2006).

Schilddrüsenhormone werden vorwiegend unter Beteiligung von Konjugationsreaktionen ausgeschieden. Die Wasserlöslichkeit des Hormons wird durch Sulfatierung oder Glukuronidierung der 4'-OH-Gruppe der Jodthyronine erhöht, sodass die biliäre Ausscheidung erleichtert ist (Köhrle und Brabant 2010).

1.3 Adipositas und Schilddrüsenhormone

Die Adipositas ist eine Erkrankung, die im Zuge der modernen Entwicklung und des veränderten Lebensstils der Bevölkerung zunehmend an gesundheitspolitischer Bedeutung gewinnt (Hauner 2008). Es entstehen dem deutschen Gesundheitssystem durch die Behandlung der adipositas- und stoffwechselassoziierten Erkrankungen jährlich immense Kosten. So wurden in einer Krankheitskostenanalyse rund 13 Milliarden Euro Gesamtkosten pro Jahr für die Behandlung von Adipositas und elf als wesentlich identifizierter adipositas-assoziiierter Krankheiten ermittelt (Knoll und Hauner 2008). Im Jahre 2003 wurde durch ein telefonisches Gesundheitssurvey eine Prävalenz der Adipositas von 17% der Männer sowie 20% der Frauen ermittelt. Etwa 50% der Männer und 33% der Frauen waren übergewichtig (Body Mass Index zwischen 25 und 30 kg/m²). Dabei ist eine starke Zunahme im Altersgang zu verzeichnen (Mensink et al. 2005). Adipositas ist assoziiert mit einer erhöhten Diabetesprävalenz (Wild et al. 2004), einer erhöhten Herzinfarktprävalenz (Yusuf S. et al. 2005), einer erhöhten Krebsprävalenz (Calle und Kaaks 2004) und einer erhöhten Mortalitätsrate (Adams et al. 2006 und Calle et al. 1999). Aus diesen Gründen ist das bessere Verständnis der Entstehung der Adipositas im Hinblick auf Prävention und Therapie von großem Interesse.

Allgemein ist die Adipositas eine Erkrankung unterschiedlichster Ätiologie. Neben einer genetischen Prädisposition (Lindgren et al. 2009, Speliotes et al. 2009, Li et al. 2010) werden vor allem Lebensstilveränderungen in Form von Bewegungsmangel und Fehlernährung z.B. häufiges Snacking, hoher Konsum energiedichter Lebensmittel, Fast Food, zuckerhaltiger Softdrinks, alkoholischer Getränke (Marcellini et al. 2009, Stewart-Knox et al. 2012, Worthy et al. 2010, Hauner et al. 2007) als Ursache diskutiert. Daneben kommt Adipositas im Rahmen von angeborenen Syndromen wie zum Beispiel dem Prader-Willi-Syndrom (Cassidy et al. 2012) und endokrinen Erkrankungen wie dem Cushing-Syndrom, der Hypothyreose sowie dem Syndrom der polyzystischen Ovarien

(Weaver 2008) vor. Weiterhin können Essstörungen wie die Binge-Eating-Störung (Sánchez-Carracedo et al. 2012) oder die Einnahme von Medikamenten wie Antidepressiva (Patten et al. 2011) ursächlich sein. Sehr selten sind genetische Formen der Adipositas wie der Leptin-Mangel oder die Leptin-Rezeptor-Mutationen (Dubern und Clement 2012).

Ein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenhormonlage und der Adipositas wird in einer Reihe von Publikationen beschrieben.

Allgemein bekannt ist, dass Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion an Gewicht zunehmen (Chakera et al. 2012) und Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion Gewicht verlieren (Nygaard 2007). Werden Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion suffizient therapiert, folgt eine Gewichtszunahme (Dale et al. 2001).

Ruhla und Kollegen konnten zeigen, dass euthyreote Personen mit einem hochnormalen TSH einen signifikant höheren BMI ($p = 0,001$), höhere Nüchtern-Triglyzeride ($p = 0,049$) und die Tendenz einer stärkeren Insulinresistenz ($p = 0,055$) haben. Außerdem haben Personen mit einem TSH im hochnormalen Bereich ein 1,7-fach erhöhtes Risiko ($p = 0,015$) die Kriterien für das Metabolischen Syndrom zu erfüllen (Ruhla et al. 2010).

In einer dänischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen, BMI und Gewichtsveränderungen evaluiert, wobei ausschließlich euthyreote Probanden ohne Einnahme von Schilddrüsenhormonen eingeschlossen wurden. Ein signifikanter Zusammenhang konnte gezeigt werden für TSH und BMI, TSH und Gewichtsveränderungen nach fünf Jahren sowie für fT_4 und BMI. Die Autoren konnten zeigen, dass Personen mit einem hohem TSH-Wert auch einen höheren BMI haben ($p < 0,001$). Die Gewichtszunahme in fünf Jahren war signifikant größer in einer Gruppe mit einem höheren Ausgangs-TSH ($p = 0,04$). Der Zusammenhang zwischen fT_4 und BMI war umgekehrt. Die Gruppe mit einem hohem fT_4 hatte einen signifikant niedrigeren BMI als die Gruppe mit einem niedrigen fT_4 ($p < 0,001$) (Knudsen et al. 2005).

Die positive Korrelation zwischen TSH und BMI wurde auch in einer weiteren Studie von Iacobellis und Kollegen gefunden. Diese Studie hatte ebenfalls ausschließlich euthyreote Probanden ohne Einnahme von Schilddrüsenhormonen eingeschlossen.

TSH war in der Gruppe mit BMI > 40 kg/m² signifikant höher (p < 0,01). Für fT₃ und fT₄ konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Iacobellis et al. 2005).

Kok und Kollegen zeigten bei elf übergewichtigen Frauen, die durch eine flüssige niedrig kalorische Kost (2MJ/d: 43% Proteine, 15% Fett und 42% Kohlenhydrate, 159 µg/d Jod; Modifast Novartis, Veenendaal, Niederlande) in vier Monaten Gewicht reduzierten, dass bei einem signifikanten Gewichtsverlust (p < 0,01) auch eine positiv korrelierende signifikante Abnahme des TSH (p = 0,01) sowie des Leptins (p < 0,01) zu sehen war. Das fT₄ und das Gesamt-T₄ blieben unverändert, doch fT₃ (p = 0,04) und Gesamt-T₃ (p = 0,01) waren nach der Gewichtsreduktion ebenfalls vermindert (Kok et al. 2005).

Im Rahmen einer Studie von Papavramidis und Kollegen erhielten 30 Patienten mit einer Adipositas Grad III eine vertikale Gastroplastik (VGB). Sechs Monate und 18 Monate postoperativ hatten die Patienten signifikant Gewicht reduziert (p = 0,001; p = 0,000) sowie eine Stabilisierung des Gewichts erreicht. Gleichzeitig war auch das durchschnittliche TSH (6 Monate: p = 0,03; 18 Monate: p = 0,01) signifikant gefallen, das fT₃ hingegen angestiegen (6 Monate: p = ns; 18 Monate: p = 0,002). Das fT₄ hat sich während des Zeitraums nicht signifikant verändert (Papavramidis et al. 1995).

Näslund und Kollegen konnten zeigen, dass bei signifikanter Gewichtsreduktion (p < 0,05) durch ein multimodales Gewichtsreduktionskonzept aus Gesprächstherapie, Kochkursen, Diät sowie moderatem Sport das TSH nach einem und nach zwei Jahren signifikant (p < 0,05) gesunken ist (Näslund et al. 2000).

TSH ist der wichtigste Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage (de Moura Souza und Sichieri 2011). Ergänzend kann die periphere Schilddrüsenhormonlage durch Thyroxin und Triiodthyronin beschrieben werden. Kürzlich war noch der Quotient aus Gesamt T₃/reversen T₃ (gT₃/rT₃-Ratio) als Parameter zur Beschreibung der peripheren Schilddrüsenhormonlage eingeführt worden. Der Quotient soll dabei relativ unabhängig von der freien T₄-Produktion sowie von Schilddrüsenhormonbindenden Proteinen sein (Peeters et al. 2006). Ein höherer Quotient hatte mit Insulinresistenz assoziiert werden können (Ruhla et al. 2011).

1.4 Fragestellung

Frage 1:

Wie verändert sich die Schilddrüsenhormonlage bei Gewichtsabnahme im Rahmen eines multimodalen Gewichtsreduktionskonzeptes? Dabei soll einerseits auf das TSH als globaler Schilddrüsenhormonmarker und andererseits auf die peripheren Schilddrüsenhormone eingegangen werden. Eine Änderung des TSH wird in der Literatur bei einem ähnlichen Ansatz bisher nur in vereinzelt Studien beschrieben (z.B. Näslund et al. 2000).

Frage 2:

Ist der Erfolg eines multimodalen Programms abhängig von der Schilddrüsenhormonlage?

2 Methodik

2.1 Teilnehmer

Zur Gewinnung von Daten wurden im Rahmen der großen Studie „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ (MeSy BePo) Teilnehmer/innen untersucht, die sich zum Kurs „Gewicht reduzieren“ der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin anmeldeten. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig und unentgeltlich.

2.2 Der Gewichtsreduktionskurs

Der Kurs „Gewicht reduzieren“ richtete sich an alle Erwachsenen mit einem Body Mass Index über 25 kg/m^2 . Aufmerksam wurden die Teilnehmer durch Plakatwerbung im Krankenhaus der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin. Ausgeschlossen vom Kurs wurden Patienten mit akut behandlungsbedürftigen Erkrankungen, psychischen Erkrankungen und Menschen, die an der Bewegungstherapie nicht teilnehmen konnten. Die Gruppengröße betrug maximal 12 Personen. Der Kurs lief über ein Jahr. Das erste Halbjahr bildete die Intensivphase und das zweite Halbjahr die Stabilisierungsphase. Anfangs führten die Kursteilnehmer über drei Tage ein Ernährungsprotokoll. Der Ruheumsatz wurde mittels indirekter Kalorimetrie (Gerät MVmax29, Firma Sensor Medics, USA) quantifiziert. In der ersten Kurswoche wurden Einzeltermine für eine individuelle Ernährungsberatung vereinbart, bei der eine Kalorienzufuhr empfohlen wurde, die 400 bis 600 kcal unter dem Gesamtenergieverbrauch lag, der aus dem Ruheumsatz und dem individuellen zusätzlichen Energieverbrauch ermittelt wurde. Der zusätzliche Energieverbrauch wurde durch einen Fragebogen zur körperlichen Aktivität bestimmt. Während der Intensivphase trafen sich die Kursteilnehmer 2,5 Stunden pro Woche. Davon wurden 1,5 Stunden theoretisch abgehalten und eine Stunde Physiotherapie durchgeführt. In dem wöchentlichen Theorieteil fand an acht Terminen neben der Ernährungsschulung eine Kochschulung statt. Im wöchentlichen Wechsel wurde an zehn weiteren Terminen eine Schulung mit einer Psychologin durchgeführt. An allen Terminen wurde im Anschluss die einstündige Bewegungstherapie in Form einer Aqua-Fitness abgehalten.

An einem Termin während des gesamten Gewichtsreduktionskurses wurde ein ernährungswissenschaftlicher Vortrag von einem Arzt gehalten.

In der Stabilisierungsphase traf sich der Kurs alle acht Wochen für 1,5 Stunden um Wiederholungen durchzuführen und Ernährungsprobleme zu besprechen. Außerdem wurde den Teilnehmern angeraten, die Bewegungstherapie weiterhin durchzuführen und bei Bedarf Selbsthilfegruppen zu bilden.

Für das Diätkonzept für die Ernährungsberatung wurde in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) eine eiweißreiche Mischkost mit folgender Verteilung der Makronährstoffe empfohlen: Kohlenhydrate 50%, Fett 30% und Proteine 20% der täglich aufgenommenen Energie (siehe auch Rochlitz et al. 2005).

2.3 Die Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der Studie „Metabolisches Syndrom Berlin Potsdam“ (MeSy BePo) durchgeführt. Die Studie ist von der lokalen Ethikkommission sowie der Ethikkommission der Universität Potsdam anerkannt. Alle Teilnehmer haben die gleichen Untersuchungen vor dem Gewichtsreduktionskurs und nach sechs Monaten am Ende der Intensivphase erhalten. Die Untersuchungen wurden stets zwischen 8:00 und 12:30 Uhr in der endokrinologischen Ambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin durchgeführt.

Zu Beginn des Untersuchungstages wurde eine Ruheumsatzmessung mittels indirekter Kalorimetrie (Gerät MVmax29, Firma Sensor Medics, USA) durchgeführt. Im Anschluss folgte ein medizinisches Anamnesegespräch. Zur Erfassung der Bewegung, der Ernährung, von weiteren Erkrankungen sowie der Medikamenteneinnahme und zum Rauchverhalten erhielten die Teilnehmer standardisierte Fragebögen. Bei der Anthropometrie wurden Größe, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang mit einer Genauigkeit als ganzzahlige Werte in kg beziehungsweise cm ermittelt. Daraus wurden der BMI sowie der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang quantifiziert. Die Hautfaldendicke wurde mittels einer Caliperzange nach Durnin und Kollegen zur weiteren Quantifizierung des Körperfettgehaltes gemessen. Der Blutdruck wurde in sitzender Position dreimalig im Abstand von fünf Minuten nach der Methode R-R gemessen. Der Mittelwert aus den Messungen wurde für weitere Berechnungen genutzt. Nach einer morgendlichen Nüchternblutabnahme, zehn Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, wurde ein

oralen Glukosetoleranztest (oGTT mit 75 Gramm Glukose) bei den Teilnehmern durchgeführt, bei denen keine Diabeteserkrankung vorlag beziehungsweise die kapilläre Nüchternblutglukose unterhalb 110 mg/dl lag. Während des oralen Glukosetoleranztestes wurden halbstündlich bis zur zweiten Stunde und nach der dritten Stunde die kapilläre Vollblutglukose gemessen (Dr. Mueller Super-GL Glukose Analysegerät, Freital, Germany) und venöses Blut in Aliquots bei -70°C bis zur Messung der Insulinspiegel (ELISA, Mercodia, Uppsalla, Schweden) eingefroren.

2.4 Nüchterblutanalysen

Im Nüchternserum wurden bestimmt: TSH, fT₄, gT₃, rT₃, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride. Der HbA1c wurde im EDTA-Plasma bestimmt.

Cholesterin- und Triglyzeridspiegel wurden durch Routinemethoden wie Cobas Mira (Roche, Loerrach, Deutschland) bestimmt.

Die kapilläre Gesamtblutglukose wurde durch die Glucoseoxidase- Methode mit dem Dr. Mueller Super-GL Glukose Analysegerät (Freital, Germany) gemessen.

Insulinwerte wurden durch eine ELISA (Mercodia, Uppsalla, Schweden) ermittelt. Der Interassay-CV wird als 5,2% angegeben. Der Intraassay-CV wird als 4,3% angegeben.

Ebenfalls mit ELISA wurden TSH und fT₄ ermittelt (DELFI hTSH Ultra Kit, Perkin Elmer, Waltham, USA). Die Sensitivität des Verfahrens betrug 0,005 µU/ml. Der Intraassay-CV wird als 2,2% angegeben.

Die Parameter rT₃ (Biocode Hycel, Belgien) und gT₃ (Brahms, Hennigsdorf, Deutschland) wurden mittels Radioimmunassays (RIA) bestimmt. Die minimale messbare Konzentration für den rT₃-RIA wurde vom Hersteller mit 0,009 ng/ml angegeben. Der Interassay-CV war 5,0%. Die kleinste Sensitivität für den gT₃-RIA wurde mit kleiner 0,15 nmol/l angegeben. Der Intraassay-CV war 3,51%.

Die HbA1c-Werte wurden mittels einer chromatographischen Methode (HA-8140, Menarini Diagnostics, Neuss, Germany) bestimmt.

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Glukose (mg/dl)} \times \text{Insulin (mU/l)}}{405}$$

Abbildung 4: HOMA-IR Berechnung nach Matthews et al. 1985.

HOMA-IR (homeostasis model assessment) als Parameter der Insulinresistenz wurde quantifiziert aus Nüchternblutglukose und Nüchterninsulin nach der in Abbildung 4 aufgeführten Formel (Matthews et al. 1985).

2.5 Referenzbereiche

Folgende Referenzbereiche für die einzelnen Laborparameter sind angegeben:

Tabelle 3: Referenzbereiche der Laborparameter

		Normbereich	
		Männer	Frauen
Gesamtcholesterin	mmol/l	niedriges Risiko < 5,2 hohes Risiko > 6,5	
HDL- Cholesterin	mmol/l	günstig > 1,4	günstig > 1,7
LDL- Cholesterin	mmol/l	ideal < 3,4 hohes Risiko >4,9	
Triglyzeride	mmol/l	0,68 - 1,88	0,46 - 1,60
HbA1c	%	3 – 6	
TSH basal	mU/l	0,3 – 4,5	
Gesamt-Trijodthyronin (gT ₃)	ng/dl	0,85-1,63	
reverses Trijodthyronin (rT ₃)	ng/ml	0,07-0,35	
freies Tetrajodthyronin (fT ₄)	ng/dl	0,8-1,33	

2.6 Statistik

Alle Auswertungen wurden mittels SPSS Statistics Version 16.0 und 18.0 deutsch durchgeführt (SPSS Inc., USA, Chicago).

Zur Ermittlung einer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Bei Normalverteilung wurde der T-Test genutzt. Für Parameter, die nicht normalverteilt waren und nicht durch Transformation in Normalverteilung gebracht werden konnten, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Zur Korrelationsberechnung wurde bei normalverteilten Parametern die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson verwendet, bei Nichtnormalverteilung die Rangkorrelation nach Spearman.

Die Parameter vor und nach der Gewichtsabnahme wurden jeweils mit gepaarten Tests verglichen.

Eine Aufrundung wurde bei einem Wert zwischen 5-9 durchgeführt, eine Abrundung bei Werten zwischen 0-4. Als signifikant angenommen wurde eine Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Die Abschätzung der minimalen Fallzahl beruht auf der Annahme einer Abnahme des TSH im Rahmen einer Gewichtsabnahme von 0,3 mU/l (Rosenbaum et al. 2005; Aeberli et al. 2010). Bei einer angenommenen Standardabweichung der Differenzen von 0,7 wird die minimale Probandenzahl bei einem α -Fehler von 5% und einem β -Fehler von 20% mit 43 kalkuliert (Medcalc Software, Mariakerke, Belgien).

2.7 Ausschlusskriterien

Um den Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen und der damit verbundenen medikamentösen Behandlung auf das Studienergebnis soweit wie möglich zu verringern, wurden in die Auswertung nur Teilnehmer mit euthyreoter Schilddrüsenhormonlage vor und nach der Gewichtsreduktion ohne Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten eingeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studiengruppe

In die Studie wurden insgesamt 96 übergewichtige oder adipöse Patienten eingeschlossen. 90 Patienten (93,8%) schlossen die Studie mit dem Besuch des zweiten Untersuchungstermins ab.

28 Kursteilnehmer (29,2%) nahmen bereits vor Kursbeginn Schilddrüsenhormon ein. Sieben dieser Patienten hatten bei Kursbeginn einen TSH Wert außerhalb des Normbereichs (0,3 bis 4,5 mU/l). Bei sechs Patienten war der TSH Wert größer als 4,5 mU/l und bei 6 Patienten kleiner als 0,3 mU/l. Bei zwei Probanden war der TSH-Wert nach dem Gewichtsreduktionskurs außerhalb des Normbereichs.

60 Patienten mit normwertigem TSH ohne Einnahme von Schilddrüsenhormon schlossen die Studie ab.

3.2 Charakteristika der Gruppe vor Gewichtsreduktion

3.2.1 Alter und Anthropometrie

Die Charakteristika der Studiengruppe (11 Männer, 49 Frauen) sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Studiengruppe war im Mittel $56,4 \pm 12,1$ Jahre alt. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmer ein Ausgangsgewicht von $97,2 \pm 23,1$ kg und einen BMI von $34,43 \pm 6,30$ kg/m² und somit nach WHO-Definition im Mittel eine Adipositas Grad I. Die Abbildung 5 stellt einen Geschlechtervergleich des Body Mass Index vor Gewichtsreduktion dar. Die Werte des Body Mass Index sind bei beiden Geschlechtergruppen normalverteilt. Es zeigt sich nur ein Trend zu einem unterschiedlichen BMI zwischen den Geschlechtern ($p = 0,076$). Der durchschnittliche Taillenumfang war 111 cm und das Taillen-Hüft-Verhältnis 0,91. Beide Werte liegen oberhalb der Richtwerte für eine abdominelle Adipositas.

Tabelle 4: Charakteristika der Gruppe

Probanden (n)	60
Alter (Jahre)	56,4 ± 12,1
männlich (n)	11
weiblich (n)	49
Gewicht (kg)	97,2 ± 23,1
BMI (kg/m ²)	34,43 ± 6,30
Taillenumfang (cm)	111
Taillen-Hüft-Verhältnis	0,91
Nichtraucher (n)	52
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	98,0 ± 33,6
2 h Blutglukose oGTT (mg/dl)	142 ± 37
HOMA-IR	3,02 ± 2,76
Diabetiker (n)	5
HbA1c (%)	5,6 ± 0,8
Cholesterin (mmol/l)	5,6 ± 1,3
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,31 ± 0,3
LDL-Cholesterin (mmol/l)	3,54 ± 1,06
Triglyzeride (mmol/l)	1,6 ± 0,77

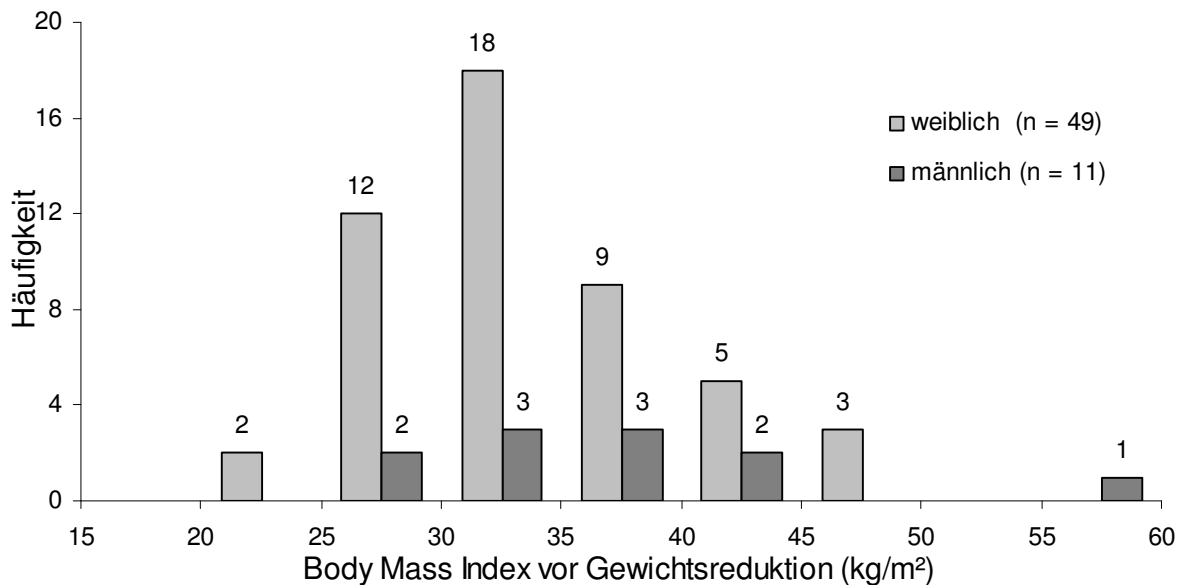


Abbildung 5: Histogramm-Darstellung des Body Mass Index vor Gewichtsreduktion nach Geschlecht

3.2.2 Glukosestoffwechsel

Die Nüchternglukose lag im Mittel mit 98,0 mg/dl im Normalbereich. Der Zweistunden-oGTT-Wert betrug im Mittel 142 mg/dl. Der durchschnittliche HbA1c betrug 5,6 %. Fünf Probanden (8,3%) hatten einen Diabetes mellitus nach den Kriterien der WHO von 1999 (WHO 1999).

3.2.3 Fettstoffwechsel

Die Mittelwerte für Gesamtcholesterin (5,6 mmol/l), LDL-Cholesterin (3,54 mmol/l), HDL-Cholesterin (1,31 mmol/l) und Triglyzeride (1,6 mmol/l) lagen im Normbereich.

3.3 Schilddrüsenhormonlage vor Gewichtsreduktion

Alle Ausgangschilddrüsenhormonwerte sind in Tabelle 5 dargestellt. Vor Gewichtsreduktion hatten die Teilnehmer einen durchschnittlichen TSH Wert von $1,53 \pm 0,86$ mU/l. Die Mittelwerte der peripheren Schilddrüsenhormonwerte betragen: Gesamt- T_3 $1,32 \pm 0,24$ ng/ml, reverses T_3 $0,24 \pm 0,1$ ng/ml und freies T_4 $0,98 \pm 0,16$ ng/dl. Die Schilddrüsenhormonwerte lagen alle im Normbereich. Das Gesamt T_3 / reverses T_3 -Verhältnis betrug $6,1 \pm 1,95$. Der Vergleich der Schilddrüsenhormonwerte zwischen Männern und Frauen ist in Tabelle 5 dargestellt. Die Schilddrüsenhormonwerte und auch die Ratio Gesamt T_3 / reverses T_3 sind zwischen Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich.

Zwischen dem TSH vor Gewichtsreduktion und dem Ausgangsgewicht ($p = 0,730$) beziehungsweise dem BMI vor Beginn des Programms ($p = 0,961$) gab es keine signifikante Korrelation.

Tabelle 5: Schilddrüsenhormone vor Gewichtsreduktion aller Teilnehmer sowie Geschlechtervergleich (Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov gegeben; kein signifikanter Geschlechterunterschied)

SD-Hormone	Gesamt	männlich	weiblich	p-Wert m/w
Anzahl	60	11	49	
TSH (mU/l)	$1,53 \pm 0,86$	$1,52 \pm 0,60$	$1,53 \pm 0,91$	0,981
gT_3 (ng/ml)	$1,32 \pm 0,24$	$1,28 \pm 0,27$	$1,33 \pm 0,23$	0,520
rT_3 (ng/ml)	$0,24 \pm 0,1$	$0,24 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,11$	0,377
fT_4 (ng/dl)	$0,98 \pm 0,16$	$0,99 \pm 0,15$	$0,97 \pm 0,16$	0,830
gT_3/rT_3 - Ratio	$6,1 \pm 1,95$	$5,73 \pm 1,98$	$6,16 \pm 1,96$	0,519

3.4 Die Gewichtsreduktion

Im Durchschnitt haben die Probanden im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten $6,15 \pm 5,12$ kg Gewicht abgenommen ($p < 0,001$, im Vergleich zum Ausgangsgewicht, siehe Abbildung 6). Auch der Body Mass Index konnte signifikant von $34,43 \pm 6,3$ kg/m² auf $32,36 \pm 6,31$ kg/m² nach Abschluss des Kursprogramms (WR) gesenkt werden ($p < 0,001$), siehe dazu auch Tabelle 6.

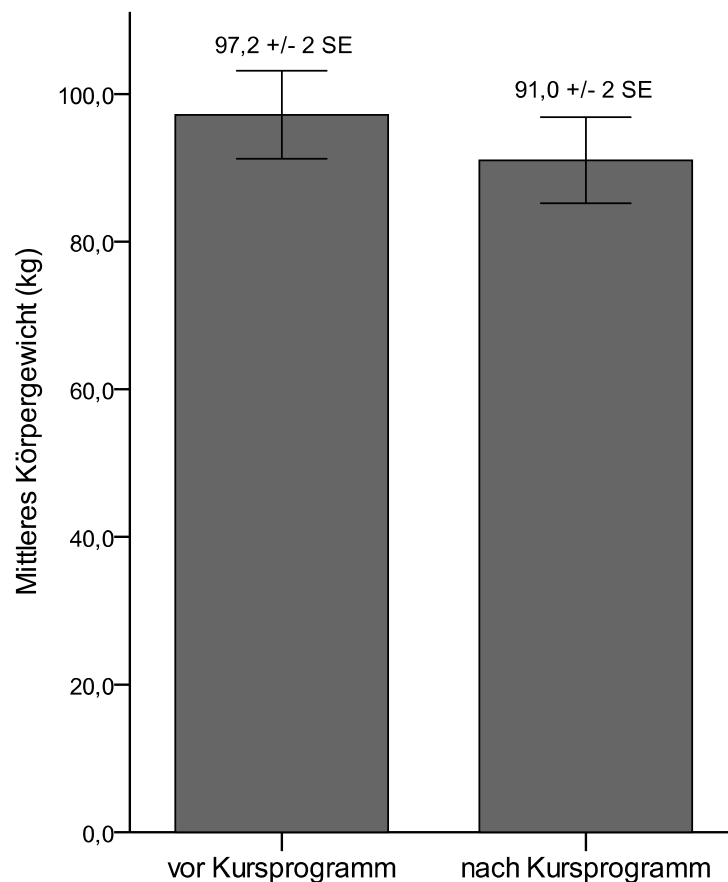


Abbildung 6: Änderung des Körpergewichtes in kg im Beobachtungszeitraum
(Δ Körpergewicht $6,15 \pm 5,12$ kg; $p < 0,001$)

Die männlichen Teilnehmer reduzierten ihr Gewicht durchschnittlich um $6,71 \pm 7,21$ kg und die weiblichen Teilnehmer um $6,02 \pm 4,61$ kg. Im Mittel haben die weiblichen 6,4% und die männlichen Teilnehmer 5,8% ihres Ausgangsgewichtes reduziert, was nicht signifikant unterschiedlich ist ($p = 0,729$). Der Body Mass Index wurde in beiden Gruppen um $2,1$ kg/m² gesenkt.

Tabelle 6: Darstellung der Gewichtsreduktion für die gesamte Gruppe und nach Geschlechtern
(Normalverteilung aller Parameter nach Kolmogorov-Smirnov gegeben)

		Gesamt n = 60	weiblich n = 49	männlich n = 11	p-Wert w/m
in kg	Gewicht vor WR	97,2 ± 23,1	93,0 ± 20,6	115,8 ± 25,5	0,002
	Gewicht nach WR	91,0 ± 22,5	87,0 ± 20,8	109,0 ± 22,0	0,003
	Δ Körpergewichts p-Wert vor/nach	-6,15 ± 5,12 0,000	-6,02 ± 4,61 0,000	-6,71 ± 7,21 0,011	0,685
in kg/m ²	BMI vor WR	34,43 ± 6,3	33,76 ± 5,79	37,42 ± 7,85	0,081
	BMI nach WR	32,36 ± 6,31	31,69 ± 6,01	35,34 ± 7,03	0,083
	Δ BMI p-Wert vor/nach	-2,07 ± 1,89 0,000	-2,07 ± 1,76 0,000	-2,09 ± 2,49 0,019	0,975

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Gewichtsveränderungen im Beobachtungszeitraum.

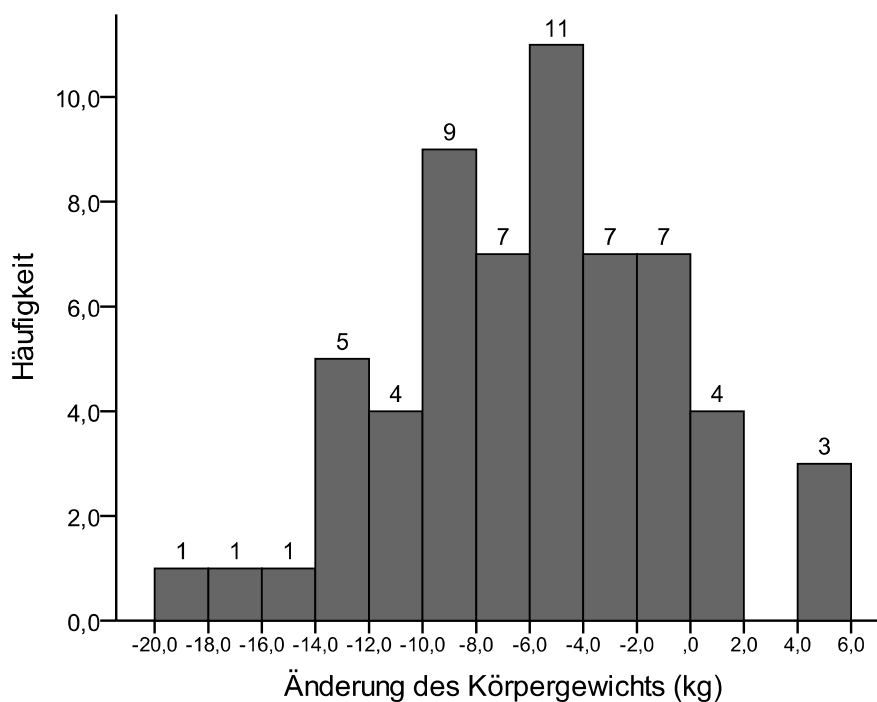


Abbildung 7: Verteilung der Änderung des Körpergewichts im Beobachtungszeitraum

Vier Teilnehmer haben trotz Gewichtsreduktionskurs an Gewicht zugenommen. Drei Teilnehmer zeigten ein stabiles Gewicht. Somit haben 53 Probanden durch ihre Teilnahme an dem Kurs tatsächlich ihr Körpergewicht reduziert.

Der Taillenumfang konnte signifikant um 4,7 cm ($p < 0,01$) reduziert werden. Das Taillen-Hüft-Verhältnis ist ebenfalls gesunken ($\Delta 0,099$) jedoch nicht signifikant.

Der TSH-Normbereich kann unterteilt werden in einen unteren Normbereich (TSH zwischen 0,3 bis 2,5 mU/l) und einen oberen Normbereich (TSH zwischen 2,5 bis 4,5 mU/l) wie auch bei Ruhla und Mitarbeitern (Ruhla et al. 2010). Wird nun untersucht, ob der Erfolg des Programms bei Teilnehmern mit einem TSH im oberen Normbereich ($n = 8$) unterschiedlich ist, zu Teilnehmern, deren TSH im unteren Normbereich lag ($n = 52$), so ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,238$ für Änderung des BMI). Tabelle 7 stellt die durchschnittliche Gewichts- und BMI-Reduktion der beiden Gruppen dar.

Tabelle 7: Vergleich der Gewichtsreduktion bei unterschiedlicher Schilddrüsenhormonlage vor Gewichtsreduktion (t-Test für verbundene bzw. unabhängige Stichproben)

	0,3 < TSH < 2,5 mU/l (n = 52)	2,5 < TSH < 4,5 mU/l (n = 8)	p
Körpergewicht vor WR	97,1 ± 23,1 kg	97,5 ± 24,8 kg	
BMI vor WR	34,4 ± 6,1 kg/m ²	34,8 ± 8,3 kg/m ²	
Körpergewicht nach WR	90,8 ± 22,7 kg	92,7 ± 24,8 kg	
BMI nach WR	32,2 ± 6,2 kg/m ²	33,5 ± 7,6 kg/m ²	
Δ Körpergewicht	6,4 ± 5,2 kg ($p < 0,001$)	4,8 ± 4,8 kg ($p = 0,024$)	0,438
Δ BMI	2,2 ± 1,9 kg/m ² ($p < 0,001$)	1,3 ± 1,7 kg/m ² ($p = 0,059$)	0,238

Die Teilnehmer beider Gruppen reduzierten signifikant und in ähnlichem Ausmaß ihr Gewicht.

3.5 Stoffwechseleränderungen unter Gewichtsreduktion

3.5.1 Glukosestoffwechsel

Die Nüchternblutglukose, die Blutglukose nach zwei Stunden eines oralen Glukosetoleranztestes und die Insulinresistenz quantifiziert als HOMA-IR konnten signifikant reduziert werden. So konnte die Nüchternblutglukose von $98,0 \pm 33,6$ mg/dl auf $88,2 \pm 9,4$ mg/dl ($p = 0,002$) gesenkt werden. Die Blutglukose nach zwei Stunden des oGTTs konnte von 142 ± 37 mg/dl auf $126,3 \pm 35,6$ mg/dl ($p = 0,001$) gesenkt werden. Gleichzeitig konnte der HOMA-IR als Maß der Insulinresistenz signifikant von $3,02 \pm 2,76$ auf $2,28 \pm 1,4$ gesenkt werden ($p = 0,018$; siehe Abbildung 8). Die Änderung des HbA1c war nicht signifikant, jedoch fiel es im Trend etwas ab. Siehe auch Tabelle 8.

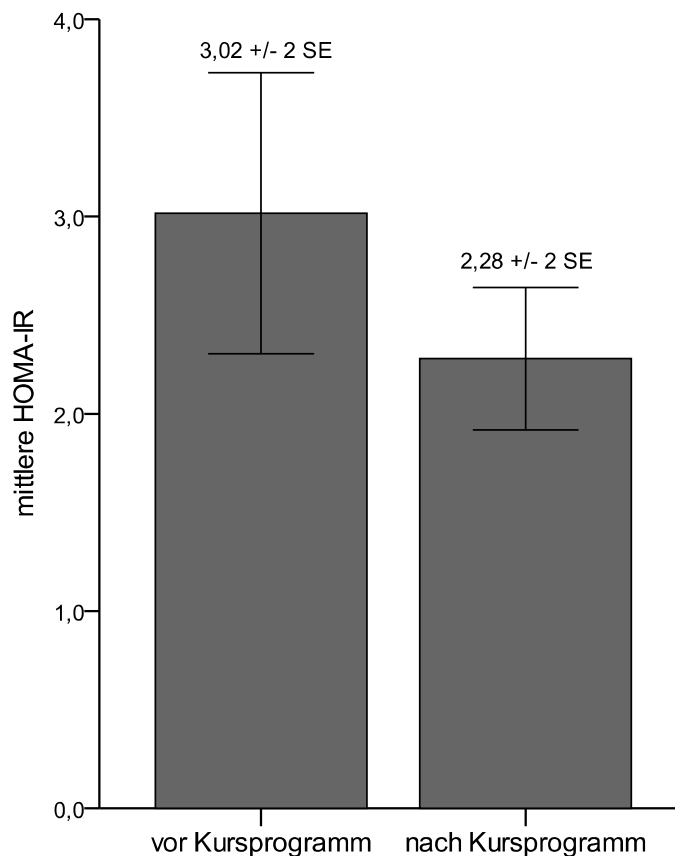


Abbildung 8: Veränderung des HOMA-IR im Beobachtungszeitraum ($p = 0,018$)

3.5.2 Fettstoffwechsel

Bei den Blutfettwerten zeigten sich nur die Triglyzeride signifikant verändert. Nach Abschluss des Programms waren die Triglyzeride signifikant niedriger als zum Ausgang ($p = 0,001$). Im Trend waren jedoch auch das Cholesterin, das LDL-Cholesterin und das HDL-Cholesterin verbessert. So fielen Cholesterin und LDL-Cholesterin im Trend ab und das HDL-Cholesterin stieg im Trend etwas an.

Tabelle 8: Vergleich der metabolischen Parameter vor und nach Gewichtsreduktion

* Signifikanz-Bestimmung bei nichtparametrischem Vergleich: Wilcoxon-Test.

	vor WR	nach WR	p-Wert Δ
Blutglukose nüchtern (mg/dl)	98,0 \pm 33,6	88,2 \pm 9,4	0,002*
2 h Blutglukose oGTT (mg/dl)	142 \pm 37	126,3 \pm 35,6	0,001
HOMA-IR	3,02 \pm 2,76	2,28 \pm 1,4	0,018*
HbA1c (%)	5,6 \pm 0,8	5,49 \pm 0,68	0,110
Cholesterin (mg/dl)	5,6 \pm 1,3	5,5 \pm 1,1	0,296
HDL-Cholesterin (mg/dl)	1,31 \pm 0,3	1,35 \pm 0,26	0,148
LDL-Cholesterin (mg/dl)	3,54 \pm 1,06	3,49 \pm 0,96	0,635
Triglyzeride (mg/dl)	1,6 \pm 0,77	1,32 \pm 0,57	0,002

3.6 Schilddrüsenhormonlage unter Gewichtsreduktion

3.6.1 Schilddrüsenhormone

Als Folge der Teilnahme am Gewichtsreduktionsprogramm war trotz signifikanter Reduktion des Gewichts das TSH, der globale Parameter zur Bestimmung der Schilddrüsenhormonlage nicht verändert ($p = 0,605$). TSH war im Trend sogar angestiegen (von $1,53 \pm 0,86$ vor auf $1,56 \pm 0,81$ nach Ende des Programms). Auch die Ratio aus Gesamt-T₃ und reversem T₃ war durch Teilnahme am Programm nicht verändert worden ($p = 0,701$). Lediglich das freie T₄ zeigte sich signifikant verändert. Das freie T₄ stieg von $0,98$ ng/dl auf $1,02$ ng/dl an ($p = 0,003$). Ausführlich sind die Schilddrüsenhormonwerte in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Änderung der Schilddrüsenhormonlage im Rahmen des Gewichtsreduktionskurses

* Signifikanz-Bestimmung bei nichtparametrischem Vergleich: Wilcoxon-Test

	vor WR	nach WR	Δ	p-Wert
TSH (mU/l)	1,53 \pm 0,86	1,56 \pm 0,81	0,03 \pm 0,51	0,605
gT ₃ (ng/ml)	1,32 \pm 0,24	1,27 \pm 0,2	-0,05 \pm 0,23	0,074
rT ₃ (ng/ml)	0,24 \pm 0,1	0,25 \pm 0,19	0,01 \pm 0,12	0,509*
fT ₄ (ng/dl)	0,98 \pm 0,16	1,02 \pm 0,16	0,04 \pm 0,11	0,003
gT ₃ /rT ₃ -Ratio	6,1 \pm 1,95	5,98 \pm 1,87	-0,1 \pm 1,96	0,701

Die Restriktion auf Teilnehmer, die tatsächlich Gewicht abgenommen hatten, zeigte ein ähnliches Ergebnis.

Auch waren die Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte nicht unterschiedlich zwischen Teilnehmern, die Gewicht abgenommen und solchen die Gewicht zugenommen hatten. Im Trend hatten die Teilnehmer, die trotz Teilnahme am Gewichtsreduktionskurs kein Gewicht abgenommen haben, vor Beginn des Gewichtsreduktionskurses ein höheres TSH und auch eine höhere gT₃/rT₃- Ratio (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Schilddrüsenhormonänderungen bei Gewichtsab- und zunahme

	Gewichtsabnahme n = 53 Δ KG = -7,2kg; p < 0,001	Gewichtszunahme n = 7 Δ KG = 1,94kg; p = 0,043	p-Wert ab/zu
TSH (mU/l) vor WR	1,50 \pm 0,83	1,71 \pm 1,13	0,549
Δ TSH (mU/l)	0,02 \pm 0,52 (p = 0,801)	0,16 \pm 0,53 (p = 0,455)	0,497
gT ₃ /rT ₃ - Ratio vor WR	5,95 \pm 1,97	7,09 \pm 1,58	0,147
Δ gT ₃ /rT ₃ - Ratio	-0,02 \pm 1,95 (p = 0,948)	-0,71 \pm 2,11 (p = 0,409)	0,387

Betrachtet man nun Männer und Frauen getrennt, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der TSH-Änderung durch die Teilnahme am Programm (p = 0,026). Bei Frauen ergab sich lediglich ein Trend zu einem Abfall des TSH (Δ TSH = -0,03 \pm 0,5 mU/l; p = 0,625) während bei Männern das TSH sogar signifikant anstieg (Δ TSH = 0,34 \pm 0,50 mU/l; p = 0,047) (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Geschlechtervergleich der Schilddrüsenhormonänderung

* Signifikanz-Bestimmung bei nichtparametrischem Vergleich: Wilcoxon-Test.

** Signifikanz-Bestimmung bei nichtparametrischem Vergleich: U-Test nach Mann und Whitney.

	weiblich	p-Wert Δ	männlich	p-Wert Δ	p-Wert m/w
Δ TSH (mU/l)	-0,03 \pm 0,5	0,625	0,34 \pm 0,50	0,047	0,026
Δ gT ₃ (ng/ml)	-0,06 \pm 0,24	0,068	-0,01 \pm 0,18	0,870	0,480
Δ rT ₃ (ng/ml)	0,01 \pm 0,13	0,849*	-0,02 \pm 0,05	0,555	0,293**
Δ fT ₄ (ng/dl)	0,05 \pm 0,11	0,003	0,02 \pm 0,10	0,293	0,422
Δ gT ₃ /rT ₃ - Ratio	-0,15 \pm 2,08	0,627	0,11 \pm 1,38	0,791	0,696

Betrachtet man erneut ausschließlich die 53 Teilnehmer (44 Frauen und 9 Männer), die nach sechs Monaten Kursteilnahme auch tatsächlich ihr Körpergewicht reduzierten (Δ Körpergewicht = -7,2kg; $p < 0,001$), bleibt der Trend im Geschlechtervergleich bestehen (Δ TSH männlich = 0,27 \pm 0,48 mU/l; $p = 0,127$; Δ TSH weiblich = -0,034 \pm 0,51 mU/l; $p = 0,661$) jedoch ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen nicht mehr signifikant ($p = 0,105$).

3.6.2 TSH und die Änderung des TSH

Bei den 53 Teilnehmer, die im Beobachtungszeitraum tatsächlich Gewicht reduzierten, korreliert das Ausgangs-TSH mit der Änderung des TSH ($\beta = -0,243$; $R = 0,152$; $p = 0,004$). Abbildung 9 ist zu entnehmen, dass sich dadurch ein Grenzwert für das Ausgangs-TSH ergibt. Bei Teilnehmern mit einem Ausgangs-TSH $\geq 1,576$ mU/l ergibt sich aus der Korrelation, dass das TSH im Verlauf sinkt, während es bei Teilnehmern mit einem Ausgangs-TSH $< 1,576$ mU/l im Verlauf des Programms ansteigt.

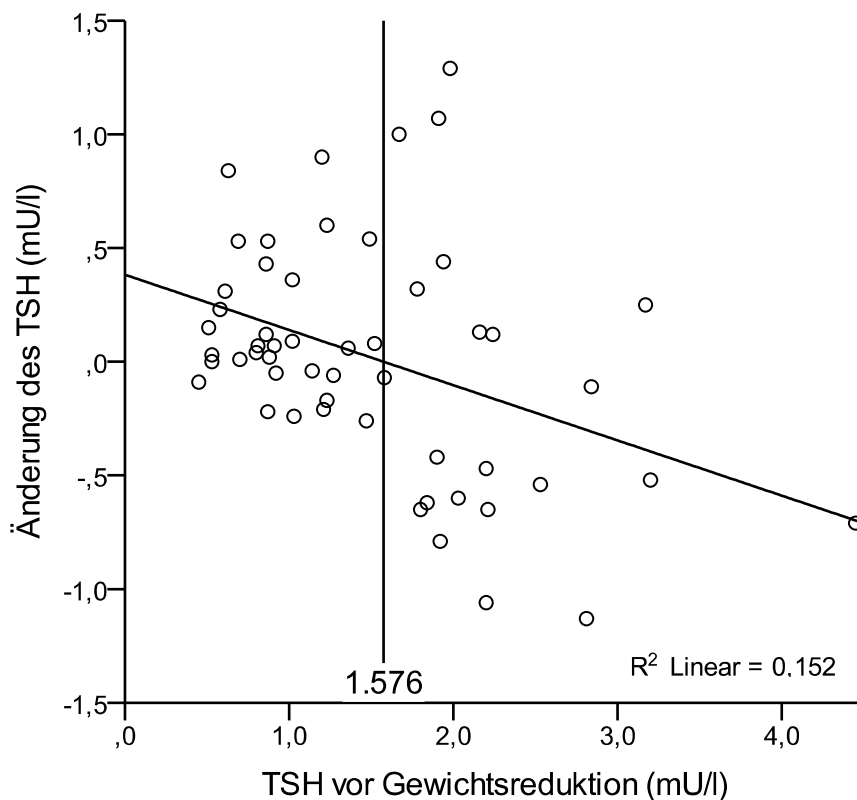


Abbildung 9: Regression von TSH vor Gewichtsreduktion und der Änderung des TSH unter Gewichtsreduktion ($n = 53$; $\beta = -0,243$; $r = 0,39$; $p = 0,004$)

Allerdings korreliert das Ausgangs-TSH nicht mit der Gewichtsabnahme ($p = 0,632$) oder der Abnahme des Body Mass Index ($p = 0,594$) während des Programms.

Auch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des TSH unter Gewichtsreduktion und der Änderung des Gewichts ($p = 0,368$) beziehungsweise des Body Mass Index ($p = 0,371$).

3.6.3 gT_3/rT_3 -Ratio und die Änderung der gT_3/rT_3 -Ratio

Die Ratio ist im Beobachtungszeitraum bei den Teilnehmern, die Gewicht reduzierten, nur im Trend abgefallen ($\Delta gT_3/rT_3 = -0,02 \pm 1,95$; $p = 0,948$). Die Ratio vor Gewichtsreduktion korreliert aber signifikant mit der Änderung der Ratio während des Beobachtungszeitraum ($R = 0,293$; $p < 0,001$). Abbildung 10 ist zu entnehmen, dass sich auch hier ein Schwellenwert ergibt. Bei Teilnehmern mit einer Ausgangs-Ratio $gT_3/rT_3 \geq 5,912$ fällt als Folge der Korrelation die Ratio im Rahmen des Programms ab, während bei Teilnehmern mit einer Ratio $< 5,912$ die Ratio ansteigt.

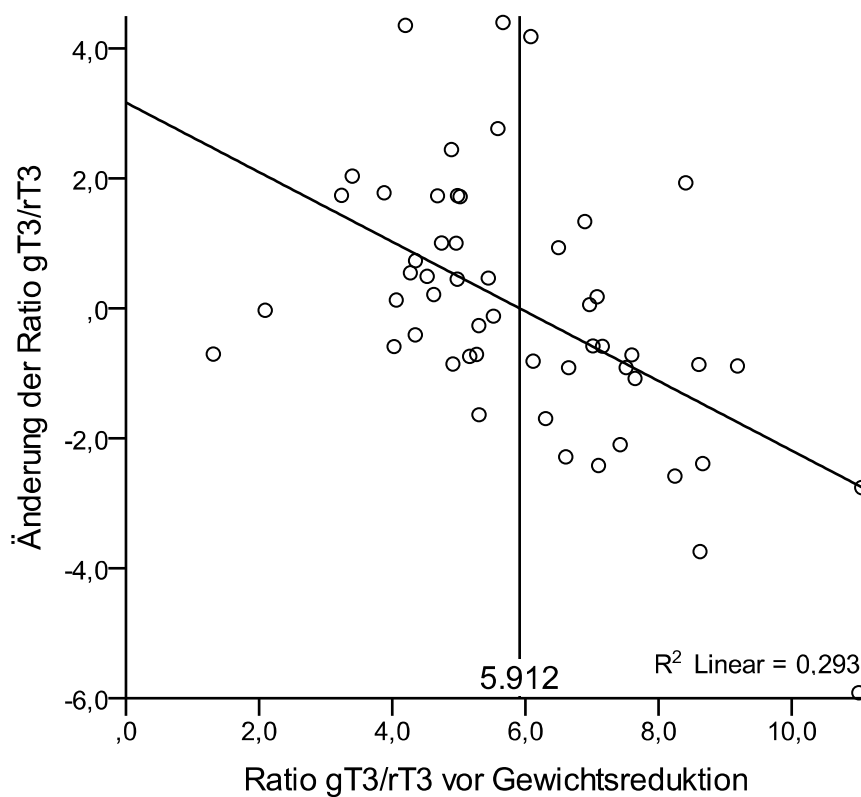


Abbildung 10: Regression der Ratio gT_3/rT_3 vor Gewichtsreduktion und der Änderung der Ratio unter Gewichtsreduktion ($\beta = -0,536$; $r = 0,54$; $p < 0,001$)

Bei den Probanden, die im Rahmen des Programms kein Gewicht zugenommen haben, korreliert die Ratio vor Gewichtsreduktion mit der Änderung des Körpergewichtes ($R = 0,095$; $p = 0,024$) und der Änderung des Body Mass Index ($p = 0,006$). Diese Korrelation war jedoch in der Gesamtgruppe nicht mehr signifikant.

4 Diskussion

Aus Querschnittsstudien ist bekannt, dass das TSH, der globale Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenfunktion mit dem BMI, dem am weitesten verbreiteten Maß zur Beschreibung des Körpergewichts, assoziiert ist (Ruhla et al. 2010). Die Art des Zusammenhangs ist damit aber noch nicht belegt. Die bekannten Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf den Stoffwechsel (siehe Kapitel 1.2.1 und 1.3) sprechen für einen Effekt von Schilddrüsenhormonen auf das Gewicht. Andererseits konnte aber auch ein Effekt von Gewichtsänderungen auf das TSH gezeigt werden (Kok et al. 2005; Papavramidis et al. 1995; Näslund et al. 2000).

Daher wird in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenhormonlage und der Veränderung des Körpergewichts im Rahmen eines multimodalen Konzepts zur Gewichtsreduktion in einer metabolisch und anthropometrisch gut charakterisierten Studiengruppe untersucht. Es konnte keine Änderung des TSH nach Gewichtsabnahme im Rahmen eines multimodalen Gewichtsabnahmekonzepts gefunden werden. TSH stieg im Trend sogar etwas an.

4.1 Charakteristika der Studiengruppe

Die Studiengruppe mittleren Alters hatte im Durchschnitt eine Adipositas Grad I. Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Ergebnis dieser Untersuchung ist als gering einzuschätzen, da die Teilnehmer nur mäßig adipös waren und im Durchschnitt normwertige Glukose- und Fettstoffwechselfparameter hatten. Bei Patienten mit höherem Adipositas Grad können verstärkt Begleiterkrankungen auftreten (Adams et al. 2006)

4.2 Schilddrüsenhormonlage vor Gewichtsreduktion

Die Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit hatten im Mittel ein TSH im niedrig normalen Bereich, wobei kein Unterschied zwischen Männern und Frauen gezeigt werden konnte. In der kleinen Studiengruppe bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem basalen TSH und dem Gewicht oder dem BMI bei Studienbeginn. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der MeSy BePo- Studiengruppe der Zusammenhang zwischen TSH und BMI relativ schwach ist (Ruhla et al. 2010) und

daher bei einer kleinen Stichprobe wie der Interventionsgruppe der vorliegenden Arbeit, der Zusammenhang nicht zu sehen sein kann. Mit Ausnahme einzelner Arbeiten (zum Beispiel Manji et al. 2006, $p = 0,62$) sehen die meisten Publikationen eine positive Korrelation zwischen TSH und BMI (Iacobellis et al. 2005; Knudsen et al. 2005; Nyrnes et al. 2006).

Iacobellis und Mitarbeiter (Iacobellis et al. 2005) haben im Jahre 2005 eine Gruppe von 87 gesunden, übergewichtigen weißen Frauen (Alter $34,7 \pm 9$ Jahre; BMI $40,1 \pm 7$ kg/m^2 , zwischen $30\text{-}80$ kg/m^2) hinsichtlich ihrer Schilddrüsenhormonlage untersucht. Die Gruppe wurde unterteilt in BMI < 40 kg/m^2 ($n = 47$) und BMI > 40 kg/m^2 ($n = 40$). Im Vergleich war das TSH im Durchschnitt bei der Gruppe mit dem BMI > 40 kg/m^2 signifikant höher ($2,30 \pm 1,2$ mU/l) als bei der Vergleichsgruppe (BMI < 40 kg/m^2 , TSH $1,50 \pm 0,8$ mU/l, $p < 0,01$). Die peripheren Schilddrüsenhormone fT_3 und fT_4 zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im Trend war das fT_3 jedoch bei den adipöseren Teilnehmern höher. Das TSH korrelierte relativ gut mit dem BMI ($r = 0,44$; $p = 0,01$).

Knudsen und Mitarbeiter (Knudsen et al. 2005) führten im Jahre 2005 eine Studie an mehr als 4000 normal- und übergewichtigen Dänen durch, die euthyreot, latent hypo- oder hyperthyreot waren, aber keine Schilddrüsenhormonpräparate eingenommen haben. Die Teilnehmer haben Fragebögen zu den Themen Erkrankungen (inklusive Medikamenteneinnahme), Lebensstil (körperliche Aktivitäten in der Freizeit und im Alltag sowie Beruf, Milch-, Nikotin- und Alkoholkonsum), Bildung sowie selbst geschätztes Gewicht sechs Monate und fünf Jahre vor der Befragung bearbeitet und Blutproben für Analysen (unter anderem TSH-, fT_4 und fT_3 -Werte) abgegeben. Knudsen und Kollegen konnten zeigen, dass der TSH-Wert der Teilnehmer positiv mit ihrem BMI ($r = 0,09$; $p < 0,001$) korreliert. Im Gegensatz zu Iacobellis und Kollegen (Iacobellis et al. 2005) war der Zusammenhang zwischen TSH und BMI relativ schwach, was vergleichbar ist zu den Untersuchungen von Ruhla und Kollegen ($r = 0,06$, Ruhla et al. 2010) an der hier als Grundlage benutzten MeSy BePo- Studie.

Nyrnes und Mitarbeiter (Nyrnes et al. 2006) haben Daten aus dem Jahre 1994 mit denen aus 2001 sowohl hinsichtlich BMI und TSH als auch ΔTSH und ΔBMI verglichen. Es wurden alle Teilnehmer mit euthyreoten TSH in Raucher und Nichtraucher eingeteilt. Sie stellten fest, dass sowohl Nichtraucher als auch Raucher am Ende des

Beobachtungszeitraums im Durchschnitt einen höheren BMI und auch höheren TSH-Wert hatten. Bei Nichtrauchern korrelierte der Zusammenhang zwischen der Veränderung des TSH und der Veränderung des BMI signifikant ($\beta = 0,06$; $p < 0,05$). In der Studiengruppe der vorliegenden Arbeit waren 8 Raucher und 52 Nichtraucher. Die Restriktion auf Nichtraucher ergab keine anderen Ergebnisse.

TSH ist der globale Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage. Einzelne Arbeiten hatten zuletzt den gT_3/rT_3 -Quotienten eingeführt zur Beschreibung der peripheren Schilddrüsenhormonlage (Peeters et al. 2006; Ruhla et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen der gT_3/rT_3 -Ratio und dem BMI.

4.3 Die Gewichtsreduktion

Der im Rahmen der Studie durchgeführte Kurs „Gewicht reduzieren“ an der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin hat im Durchschnitt zu einer signifikanten Gewichts- und BMI-Reduktion geführt. Über 88% der Teilnehmer reduzierten Gewicht. Dies lässt darauf schließen, dass das Kurskonzept zielführend ist. Das erreichte Resultat liegt innerhalb der aus der Literatur zu erwartenden Effekte (Lara und Amigo 2011). Es zeigte sich keine extreme Gewichtsreduktion und der Grad der Adipositas blieb erhalten (Adipositas Grad I). Werden die Geschlechter getrennt betrachtet, so zeigt sich, dass die männlichen Teilnehmer vor Gewichtsreduktion deutlich schwerer waren ($p = 0,002$) und im Durchschnitt eine Adipositas Grad II zeigten. Eine Erklärung könnte tatsächlich darin liegen, dass Frauen häufiger und auch eher Gewichtsreduzierungsmaßnahmen im Vergleich zu Männern anstreben (Germov und Williams 1996). Der Erfolg des Gewichtsreduktionsprogramms hinsichtlich der Gewichtsreduktion ist in der vorliegenden Arbeit jedoch unabhängig vom Geschlecht (weiblich 6,4%, männlich 5,8%; $p = 0,729$).

4.4 Veränderungen des Glukose- und Fettstoffwechsel

Der Erfolg des Kurses „Gewicht reduzieren“ kann nicht nur an der signifikanten Reduktion des Gewichtes und des BMI gemessen werden, denn ebenso nahmen die Nüchtern-Blutglukose, der 120 Minuten oGTT-Wert sowie wie Insulinresistenz kalkuliert als HOMA-IR signifikant ab. HOMA-IR wird als Marker für das kardiovaskuläre Risiko

einer Person angesehen (Medeiros et al. 2011). Die Teilnehmer haben demnach ihr kardiovaskuläres Risiko tatsächlich signifikant gesenkt. Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeiten anderer Autoren. So konnten beispielsweise Mason und Kollegen (Mason et al. 2011) 2011 ebenso eine verbesserte Insulinresistenz unter Gewichtsreduktion nachweisen. Sie verglichen drei verschiedene Konzepte: Diät, reine sportliche Aktivität sowie eine Kombination aus Diät und sportlicher Aktivität. Alle drei Gruppen reduzierten signifikant ihr Gewicht, jedoch die Gruppe, die ausschließlich durch Sport abgenommen hat, am wenigsten. In dieser Gruppe konnte keine Änderung der HOMA-IR gezeigt werden. Der Trend der Besserung des Gesamtcholesterins, HDL- und LDL-Cholesterins sowie signifikante Verbesserung der Triglyzeride passen sehr gut zur Verbesserung der Insulinresistenz.

4.5 Änderung der Schilddrüsenhormonlage

4.5.1 TSH-Änderung unter Gewichtsreduktion

Hauptendpunkt war die Veränderung der Schilddrüsenhormonlage im Rahmen der Gewichtsabnahme durch Teilnahme an einem multimodalen Therapiekonzept. Dass TSH, der wichtigste Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage, mit dem BMI assoziiert ist, konnte bereits in einigen Arbeiten gezeigt werden (siehe Kapitel 1.3). Die Art des Zusammenhangs ist jedoch damit noch nicht gezeigt. Die Effekte von Schilddrüsenhormonen auf den Stoffwechsel (siehe Kapitel 1.2.1) und die Situation bei Schilddrüsenüberfunktion (Nygaard 2007; Dale et al. 2001) legen nahe, dass Veränderungen der Schilddrüsenhormonlage das Gewicht beeinflussen können. Umgekehrt konnte aber auch durch Gewichtsabnahme eine Änderung des TSH gezeigt werden. So hatten Rosenbaum und Kollegen 2005 bei 10 Probanden eine Abnahme des TSH um circa 25% beschrieben, allerdings bei einer Reduktion des Körpergewichts von 10% im Rahmen einer Formuladiät (Rosenbaum et al. 2005).

Näslund und Mitarbeiter (Näslund et al. 2000) haben 44 Männer untersucht, die über zwei Jahre an einem Gewichtsreduktionsprogramm teilnahmen, welches vergleichbar mit dem hier durchgeführten Programm monatliche Treffen mit Gesprächen zur Lebensstilveränderung sowie Kochkurse beinhaltete. Sie wurden angehalten eine Diät von 1600 Kcal einzuhalten und moderaten Sport zu treiben. Die Teilnehmer reduzierten

signifikant ihr Gewicht (Δ BMI nach 12 Monaten = - 2,1 kg/m² (-6,9 bis 1,0); nach 24 Monaten = - 1,5 kg/m² (-7,5 bis 3,4)). Näslund und Kollegen konnten zeigen, dass das TSH im Verlauf von 0,05 mU/l nach 12 Monaten auf 0,001 mU/l signifikant abfiel und nach 24 Monaten auf 0,003 mU/l wieder leicht anstieg. Im Unterschied zu der hier vorgelegten Arbeit war allerdings keine Beschränkung auf die euthyreote Schilddrüsenhormonlage erfolgt.

Aeberli und Kollegen (Aeberli et al. 2010) führten im Jahr 2010 Untersuchungen mit 206 übergewichtigen Kindern und Jugendlichen durch, die an einem achtwöchigen Programm teilnahmen, welches aus einer moderaten, kalorienbeschränkten Diät und täglicher physischer Aktivität sowie einem Verhaltenstraining bestand. Die Teilnehmer reduzierten signifikant ihr Gewicht und ihren BMI. Auch sank in der relativen kurzen Zeit das TSH signifikant und relativ stark um circa 11%.

Die Datenlage ist jedoch nicht einheitlich. Shalitin und Mitarbeiter (Shalitin et al. 2009) untersuchten Kinder und Jugendliche, die ebenfalls ein vergleichbares Programm zu der hier durchgeführten Intervention durchführten. Sie nahmen für zwölf Wochen an einer Ernährungsberatung teil, hielten eine 1200 kcal Diät ein und führten intensive körperliche Aktivitäten durch. 125 Teilnehmer reduzierten das Gewicht (Δ BMI = -2,16 \pm 1,46; Δ BMI-SDS = -1,11 \pm 0,69). Dabei fanden die Autoren keine signifikante Änderung des TSH (Δ TSH = -0,28 \pm 1,12 mIU/l; p = 0,571).

Marras und Kollegen (Marras et al. 2010) haben bei 468 übergewichtigen Kindern vor und bei 43 Kindern auch nach einem Programm zur Lebensstilveränderung über 6 Monate (normokalorische mediterrane Diät sowie moderate sportliche Aktivität drei bis fünf mal pro Woche für 45 bis 60 min) die Schilddrüsenhormone untersucht. Zusätzlich wurde eine Vergleichsgruppe von 52 normalgewichtigen gleichaltrigen Kindern untersucht. Zwischen dem TSH- und dem fT₄-Wert der übergewichtigen und der normalgewichtigen Kinder gab es keinen signifikanten Unterschied. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem TSH und dem BMI gezeigt werden. 109 der übergewichtigen Kinder hatten nicht euthyreote Schilddrüsenwerte vor Gewichtsreduktion. 43 Kinder wurden nach sechs Monaten erneut untersucht, davon reduzierten 41 Kinder ihren BMI. Es konnte keine Korrelation

zwischen dem Gewichtsverlust und der Änderung des TSH oder des fT_3 festgestellt werden. Allerdings war die Diät hier normokalorisch.

In einer Studie von Reinehr und Kollegen (Reinehr et al. 2008) aus dem Jahr 2008 wurden neun anorektische Mädchen untersucht, die für sechs bis zwölf Wochen an einer Psycho- und Ernährungstherapie teilnahmen mit dem Bestreben das Körpergewicht um mindestens 0,7 kg pro Woche anzuheben. Außerdem wurden 21 übergewichtige Mädchen untersucht, die in das Ein-Jahr-Interventionsprogramm „Obeldicks“ integriert wurden, welches vorwiegend durch Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie gekennzeichnet ist. Reinehr und Mitarbeiter konnten zeigen, dass anorektische weibliche Jugendliche signifikant niedrigere TSH-Spiegel im Vergleich zu übergewichtigen haben ($p < 0,001$). Nach Beendigung der Therapie zeigten die anorektischen Mädchen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 5,7 kg und die übergewichtigen Mädchen eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 8,2 kg. Eine signifikante Zunahme des TSH-Wertes bei Gewicht zunehmenden anorektischen Mädchen ($p = 0,003$) beziehungsweise eine Abnahme des TSH-Wertes bei Gewichtsreduktion der übergewichtigen Mädchen ($p = 0,002$) konnte aufgezeigt werden. Die fT_4 -Spiegel zeigten keine Veränderungen bei Gewichtszunahme oder -abnahme.

In der bereits oben angeführten Arbeit von Aeberli und Kollegen (Aeberli et al. 2010) konnte zwar eine signifikante Abnahme von TSH und fT_3 bei Gewichtsreduktion gezeigt werden, es fand sich jedoch keine Korrelation zwischen den anthropometrischen Ausgangswerten (z.B. Gewicht, BMI-SDS) und TSH. Die Änderung des TSH nach Abschluss des Programms korrelierte ebenfalls nicht mit den Änderungen des Gewichts oder auch des BMI.

Denkbar wäre ferner, dass die Änderung der Schilddrüsenhormonlage von der Intervention über die die Gewichtsreduktion erreicht wird, abhängig ist. In den folgenden Studien wurde eine Gewichtsreduktion durch eine Formuladiät beziehungsweise den Einsatz von Appetitzüglern erreicht.

Kok und Kollegen (Kok et al. 2005) schlossen 2005 in eine niederländische Studie elf prämenopausale übergewichtige Frauen (BMI vor Gewichtsreduktion $33,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$) ein, die durch eine flüssige niedrig kalorische Kost (2MJ/d: 43% Proteine, 15% Fett und

42% Kohlenhydrate) in vier Monaten die Hälfte ihres Übergewichts reduzierten. Vor und nach der Gewichtsreduktion wurden TSH-Spiegel gemessen. Bei einem signifikanten durchschnittlichen Gewichtsverlust von 13,5 kg (BMI nach Gewichtsreduktion $28,2 \pm 0,8$ kg/m²; $p < 0,01$) konnte auch eine positiv korrelierende signifikante Abnahme des TSH nachgewiesen werden. Das fT₄ und das Gesamt-T₄ blieben unverändert, doch fT₃ und Gesamt-T₃ waren nach der Gewichtsreduktion ebenfalls vermindert. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, dass eine starke Energierestriktion und dadurch starke Gewichtsreduktion assoziiert ist mit einer deutlichen Absenkung des TSH.

Rosenbaum und Kollegen untersuchten an einer kleineren Studiengruppe den Zusammenhang zwischen TSH und Gewichtszunahme sowie -abnahme bei sowohl Normgewichtigen als auch Übergewichtigen mit einer Formuladiät von 800 kcal pro Tag (40% Fett, 45% Kohlenhydrate und 15% Proteine). Es zeigte sich keine relevante Veränderung des TSH bei Normgewichtigen weder bei Zu- noch bei Abnahme. Bei Übergewichtigen konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme des TSH unter Gewichtsreduktion stattfindet, jedoch war diese nicht signifikant (Rosenbaum et al. 2000). Auch diese Daten wären vereinbar mit der Annahme, dass erst die starke Energierestriktion zu einer Abnahme des TSH führt.

Im Jahre 2003 führten Sari und Kollegen (Sari et al. 2003) eine Studie mit 98 übergewichtigen (durchschnittlicher BMI 38,6 kg/m²) türkischen prämenopausalen Frauen durch (Durchschnittsalter $40,5 \pm 11,4$ Jahre), die durch Einnahme von Appetitzüglern (Sibutramin) oder enteralen Fettresorptionshemmern (Orlistat) über sechs Monate signifikant Gewicht reduzierten. Sari und Kollegen unterteilen die Studiengruppe nach Prozent (<5%, 5 bis 10% und >10%) der Gewichtsreduktion. Dabei reduzierten 26 übergewichtige Frauen (durchschnittliches Ausgangsgewicht $100,1 \pm 16,5$ kg) um $6,9 \pm 1,9$ % bzw. $6,71 \pm 1,2$ kg ($p < 0,001$) ihr Gewicht. Das TSH dieser Gruppe sank nicht signifikant von $2,77 \pm 1,0$ mIU/l auf $2,61 \pm 1,18$ mIU/l. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die 98 übergewichtigen Frauen ein höheres Ausgangs-TSH ($1,63 \pm 0,76$ mIU/l) im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe ($n = 31$, BMI = $22,2 \pm 1,6$ kg/m², TSH = $1,12 \pm 0,44$ mIU/l) aufwiesen ($p = 0,047$). Vergleicht man die Ergebnisse der weiblichen Teilnehmer der vorliegenden Arbeit mit der von Sari und Kollegen betrachteten Studiengruppe unterscheiden sich diese hinsichtlich der Herkunft, der Art der Gewichtsreduktion, des Alters, des Ausgangsgewichts sowie des

Ausgangs-TSH. So waren die Teilnehmer von Sari und Mitarbeitern zu Beginn der Untersuchung jünger, schwerer und hatten ein hochnormales TSH noch im euthyreoten Bereich. Bei vergleichbarer Studiengröße und gleichem prozentualen Gewichtsverlust zeigte sich eine nicht signifikante TSH-Abnahme unter sechsmonatiger Gewichtsreduktion.

Folgende Studien gehen auf Schilddrüsenhormonänderungen unter chirurgischer Therapie der Adipositas ein:

Papavramidis und Mitarbeiter (Papavramidis et al. 1995) haben im Jahre 1995 in einer griechischen Studie 30 Patienten (24 weiblich, 6 männlich) mit einem Adipositas Grad III (durchschnittlicher BMI vor der Gewichtsreduktion 56 kg/m^2) untersucht, die eine vertikale Gastroplastik (VGB) erhielten. Präoperativ, sechs Monate und 18 Monate nach der VGB wurden die Schilddrüsenhormone bestimmt. Nach sechs Monaten hatten die Patienten 50% ihres Übergewichtes reduziert (durchschnittlicher BMI = 37 kg/m^2 ; $p = 0,001$) und nach 18 Monaten 70 bis 80% des Übergewichtes (durchschnittlicher BMI = 28 kg/m^2 ; $p = 0,000$) sowie eine Stabilisierung des Gewichts erreicht. Nach sechs Monaten und nach 18 Monaten war das durchschnittliche TSH (präoperativ: $5,3 \pm 3,2 \mu\text{U/ml}$ → sechs Monate: $3,7 \pm 2,7 \mu\text{U/ml}$ $p = 0,03$ → 18 Monate: $3,4 \pm 2,5 \mu\text{U/ml}$; $p = 0,01$) signifikant gefallen. Das fT_3 hingegen ist sowohl nach sechs als auch nach 18 Monaten angestiegen (präoperativ: $2,1 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$ → sechs Monate: $2,3 \pm 0,8 \text{ pg/ml}$ $p > 0,05$ → 18 Monate: $3,1 \pm 1,1 \text{ pg/ml}$; $p = 0,002$). Das fT_4 hat sich während des Zeitraums nicht signifikant verändert. Die Korrelationen des prozentualen TSH-Anstiegs und der prozentualen T_3 -Abnahme jeweils mit der prozentualen BMI-Abnahme waren nicht signifikant.

Eine andere Studie von Yashkov und Mitarbeitern (Yashkov et al. 2000) aus dem Jahre 2000 zeigte mit VBG als Therapie der Adipositas, dass postoperativ (10 bis 14 Tage nach Operation) das TSH signifikant angestiegen und nach ca. 2 Jahren signifikant abgefallen war. Das fT_3 war unmittelbar postoperativ signifikant gefallen und nach ca. 2 Jahren wieder angestiegen aber dennoch kleiner als der präoperative fT_3 -Wert.

Die divergierende Beobachtung der beiden oben beschriebenen Studien könnte durchaus bedingt sein durch das chirurgische Verfahren, die Stärke der

Gewichtsreduktion, die Studiengruppengröße, den Beobachtungszeiträumen, das Ausmaß der Adipositas und die Komorbiditäten der Probanden.

In der vorliegenden Arbeit konnte in der gesamten Studiengruppe kein Einfluss der Gewichtsabnahme auf das TSH gefunden werden. Es gab auch nicht den Hinweis auf eine minimale Abnahme des TSH, da TSH im Trend sogar etwas anstieg. Die Daten bei Jugendlichen, vor allem die von anorektischen Jugendlichen, sind möglicherweise nicht mit der Situation bei Erwachsenen zu vergleichen. Auch sind Studien, die nicht streng auf die euthyreote Stoffwechsellage der Probanden geachtet haben, nicht gut mit der hier vorgelegten Arbeit zu vergleichen. Vor dem Hintergrund des recht starken Effekts den Rosenbaum und Mitarbeiter (Rosenbaum et al. 2005) beschrieben haben, war es jedoch überraschend, dass hier keine Abnahme des TSH gesehen werden konnte. Als Begründung wäre denkbar, dass die erreichte Gewichtsabnahme nicht stark genug war. Im Gegensatz zu der hier vorgelegten Arbeit mit einer Gewichtsabnahme um circa 6 % konnten Rosenbaum und Kollegen mit einer 800 Kalorien Formuladiät eine Gewichtsabnahme von 10% erreichen. Diese Vermutung wird gestützt von einer weiteren Veröffentlichung von Reinehr und Mitarbeitern (Reinehr et al. 2006). Hier wurde bei 246 übergewichtige Kindern, die für ein Jahr ebenfalls an dem Interventionsprogramm „Obeldicks“ teilnahmen, gezeigt, dass bei 49 Kindern, die während des Kurses beträchtlich ($\Delta\text{BMI-SDS} \geq 0,5$) Gewicht reduziert haben, der TSH-Wert signifikant abfiel ($p = 0,035$). Bei den anderen 197 Teilnehmern mit ebenfalls signifikanter jedoch geringerer Gewichtsreduktion konnte keine relevante TSH-Änderung gezeigt werden ($p = 0,109$). Es zeigt sich die Tendenz, dass eine signifikante TSH-Änderung unter Gewichtsreduktion nur bei deutlicher Gewichtsreduktion auftritt. Diese Annahme wird auch gestützt durch TSH-Änderungen nach bariatrischer Chirurgie (Papavramidis et al. 1995; Kok et al. 2005).

Ein weiterer interessanter Aspekt sind die Korrelationen zwischen TSH und der Änderung des TSH. Hieraus ergeben sich Hinweise darauf, dass die Änderung des TSH im Rahmen einer Gewichtsabnahme abhängig sein könnte vom Ausgangs-TSH. An größeren Studiengruppen müsste dieser Zusammenhang jedoch nochmals geprüft werden. Sollte sich dieser Zusammenhang bestätigen, würde das bedeuten, dass es bei nur mäßiger Einschränkung der Energieaufnahme und Abnahme des Gewichts nicht pauschal zu einer Absenkung des TSH kommt, sondern eher zu einer Normalisierung

des TSH, dadurch, dass es bei hohen Werten zu einer Abnahme und bei niedrigen Werten zu einem Anstieg führt. Bevor jedoch weiter zu diesem Punkt Stellung genommen werden kann, müssen größere Interventionsstudien abgewartet werden. Allerdings passt diese Beobachtung sehr gut zur Beschreibung von Marras und Kollegen (Marras et al. 2010), die bei 27 Kindern ihrer Studiengruppe eine Normalisierung der Schilddrüsenhormone feststellen.

Über alle Studienteilnehmer gerechnet, fand sich ein signifikanter Geschlechterunterschied in der TSH-Änderung während der Teilnahme am Programm ($p = 0,026$). Im Gegensatz zu den Frauen stieg das TSH bei Männern unter Gewichtsreduktion signifikant an. Dieser Aspekt ist interessant, bedarf von seiner abschließenden Beurteilung jedoch der Bestätigung in weiteren Studien, da bei der Intervention zu wenig Männer eingeschlossen waren.

4.5.2 gT_3/rT_3 -Ratio-Änderung unter Gewichtsreduktion

TSH ist der allgemein akzeptierte globale Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage. Zur weiteren Beschreibung können noch die peripheren Schilddrüsenhormonwerte herangezogen werden. Kürzlich war die gT_3/rT_3 -Ratio zur Beschreibung der peripheren Schilddrüsenhormonsituation eingeführt worden (Peeters et al. 2006). Ruhla und Kollegen (Ruhla et al. 2011) konnten 2011 zeigen, dass Personen mit Insulinresistenz im Vergleich zu gematchten Kontrollen ohne Insulinresistenz eine signifikant größere gT_3/rT_3 -Ratio bei gleichem TSH und BMI haben. Auch die gT_3/rT_3 -Ratio hatte sich im Rahmen des hier verwendeten Gewichtsreduktionsprogramms und der damit erreichten Gewichtsreduktion nicht signifikant verändert.

In einer Studie an neun übergewichtigen ansonsten gesunden Teilnehmern, die eine 300 kcal Diät über sechs Wochen durchgeführt haben, wurden die peripheren Schilddrüsenhormone nach zwei, vier und sechs Wochen bestimmt. Visser und Mitarbeiter (Visser et al. 1978) zeigten dabei 1978 eine signifikante Gewichtsreduktion (von durchschnittlich $99,3 \pm 20,4$ kg auf nach sechs Wochen $87,3 \pm 20,1$ kg; $p < 0,001$). Es konnte keine signifikante Veränderung des T_4 gezeigt werden, jedoch fielen Serum- T_3 und rT_3 signifikant. Bestimmt man nun aus den aufgeführten Werten von Visser und

Kollegen die Ratio aus Serum-T₃ und rT₃ so zeigt sich eine Abnahme der Ratio von 7,98 auf 4,54 nach 6 Wochen radikaler Diät. TSH wurde in dieser Studie nicht betrachtet. Während der hier durchgeführten Intervention zeigte sich die gT₃/rT₃-Ratio nach Gewichtsabnahme nicht signifikant verändert, im Trend jedoch etwas abgefallen. Erneut könnte der Unterschied im Energiedefizit zwischen der hier vorgelegten Arbeit und der Publikation von Visser und Mitarbeitern (Visser et al. 1978) erklären, warum der Effekt hier geringer ausfiel. Eine wesentlich größere Studiengruppe ist notwendig, um zu prüfen, ob im Rahmen einer ähnlich aufgebauten Intervention tatsächlich ein solch kleiner Effekt auf die gT₃/rT₃-Ratio besteht. Interessant auch hier die positive Korrelation zwischen der gT₃/rT₃-Ratio und der Änderung der gT₃/rT₃-Ratio. Hieraus ergeben sich ebenfalls Hinweise darauf, dass die gT₃/rT₃-Ratio, wie oben für TSH diskutiert, im Rahmen der Gewichtsreduktion nicht pauschal abfällt, sondern sich eher normalisiert, da die Korrelation anzeigt, dass es bei höheren Werten zu einer Abnahme und bei niedrigeren Werten zu einem Anstieg kommt. Wie oben für TSH jedoch bereits diskutiert sind größeren Studiengruppen notwendig, bevor dieser Aspekt abschließend beurteilt werden kann.

4.5.3 Abhängigkeit der Gewichtsreduktion von der Schilddrüsenhormonlage

In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen TSH oder der gT₃/rT₃-Ratio und dem Ausmaß der Gewichtsreduktion. Auch war bei den 52 Kursteilnehmern, die mit einem TSH im unteren Normbereich (TSH zwischen 0,3 bis 2,5 mU/l) die Studie starteten im Vergleich zu den acht Teilnehmern, die ein TSH im oberen Normbereich (TSH zwischen 2,5 und 4,5 mU/l) hatten, die Gewichtsabnahme nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,438$).

Daher erscheint es nicht möglich, den Erfolg eines solchen Gewichtsreduktionsprogramms über die Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte vorherzusagen.

4.6 Fehleranalyse

Änderungen der Schilddrüsenhormonlage im Rahmen einer Gewichtsabnahme scheinen vom Ausmaß der Energierestriktion und damit dem Ausmaß der

Gewichtsabnahme abhängig zu sein. Eine mäßige Gewichtsabnahme zeigte keine Abnahme des TSH. Da die Spanne der Energierestriktion und damit die Spanne der Gewichtsabnahme gering war, kann in der vorliegenden Arbeit keine weitere Aussage getroffen werden, inwieweit eine stärkere Gewichtsabnahme tatsächlich mit einer stärkeren Abnahme des TSH assoziiert gewesen wäre.

Die Studiengruppe war abgeschätzt worden zur Beurteilung des Effekts auf TSH. Daher muss einschränkend erwähnt werden, dass die Studiengruppe der vorliegenden Arbeit, auch wenn sie ungefähr im Niveau anderer Publikationen liegt, zu klein ist, um adäquat zusätzliche interessante Aspekte zu beurteilen wie beispielsweise mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede oder den Effekt der Gewichtsabnahme auf TSH oder die gT_3/rT_3 -Ratio abhängig vom Ausgangswert.

Auch muss erwähnt werden, dass hier keine zusätzlichen Informationen zur Schilddrüse vorlagen wie beispielsweise Schilddrüsenhormonwerte in der Vorgeschichte, Sonografiebefunde der Schilddrüsen oder Schilddrüsenautoantikörper-Titer. Daher kann nicht beurteilt werden, ob eventuell individuelle Änderungen der Schilddrüsenhormonlage innerhalb des Normbereiches in der Vergangenheit das Ergebnis beeinflusst haben könnten.

4.7 In Bezug auf die Fragestellung

Insgesamt ist die Datenlage in Bezug auf die Änderung des TSH bei Gewichtsreduktion nicht einheitlich (siehe Kapitel 4.5.1). Allerdings sind Arbeiten publiziert worden, die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit einen stärkeren Effekt auf die Schilddrüsenhormonlage unter Gewichtsreduktion hatten zeigen können (Rosenbaum et al. 2005, Papavramidis et al. 1995). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit konnte jedoch eine deutlich stärkere Gewichtsreduktion erreicht werden, der häufig eine stärkere Energierestriktion zu Grunde liegt. Bei der hier erreichten moderaten Gewichtsreduktion bei euthyreoten übergewichtigen Erwachsenen im Rahmen eines multimodalen Konzepts der Lebensstilveränderung ließ sich keine signifikante Änderung der Schilddrüsenhormonlage zeigen.

4.8 Ausblick

In folgenden Studien zum Thema Schilddrüsenhormonlage und Gewichtsreduktion sollte der hier aufgefallene Geschlechterunterschied in der TSH-Änderung während des Gewichtsabnahmeprogramms genauer geprüft werden. Ist der Effekt bei Männern tatsächlich anders als bei Frauen?

Auch sollte weiter untersucht werden, inwieweit die Schilddrüsenhormonlage bei Programmbeginn die Veränderung während des Programms beeinflusst. Kommt es eher zu einer Normalisierung des TSH als zu einer Abnahme des TSH im Rahmen der Gewichtsreduktion?

Diese Fragen müssten in größeren Studien überprüft werden. Diese Kenntnis wäre auch hilfreich für die genauere Beurteilung und Einordnung der publizierten Daten.

Auch sollten zukünftige Arbeiten mehr Informationen zur Schilddrüsensituation (TSH-Werte im Verlauf vor Beginn der Studie, Sonografiebefunde, Schilddrüsen-assoziierte Autoantikörper) berücksichtigen.

5 Zusammenfassung

Das Verständnis zur Entstehung und Behandlung der Adipositas ist von großem allgemeinen Interesse. Es werden verschiedene Ursachen für Übergewicht angenommen, darunter endokrine Erkrankungen, wie die Schilddrüsenunterfunktion. Es konnten hormonelle Veränderungen im Rahmen einer Gewichtsänderung vor allem als Folge starker Gewichtsabnahme durch Formuladiäten oder bariatrischer Chirurgie gezeigt werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Veränderung der Schilddrüsenhormonlage nach Gewichtsabnahme. Diese wurde im Rahmen eines multimodalen Konzepts zur Gewichtsreduktion erreicht, welches neben einer Ernährungsschulung mit Kochkursen und sportlichen Aktivitäten wie Aqua-Fitness auch psychologische Betreuung beinhaltete. Außerdem wird untersucht, ob der Erfolg eines solchen Konzeptes abhängig ist von der Schilddrüsenhormonlage zu Beginn des Programms.

Euthyreote Probanden, die kein Schilddrüsenhormon einnahmen, wurden vor und sechs Monate nach Teilnahme am Gewichtsreduktionskurs auf Veränderung des Glukose- sowie Fettstoffwechsels und auf Änderungen der Schilddrüsenhormonlage untersucht. Zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage wurden das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), der globale Parameter zur Beschreibung der Schilddrüsenhormonlage und das Verhältnis aus Gesamt T_3 /reversen T_3 (gT_3/rT_3 -Quotient; T_3 entspricht Trijodthyronin), einem Index, der kürzlich zur Beschreibung der peripheren Schilddrüsenhormonsituation eingeführt worden war, herangezogen.

Insgesamt waren 60 Teilnehmer (11 Männer, 49 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 56,4 Jahren eingeschlossen. Die Teilnehmer konnten im Durchschnitt in sechs Monaten ihr Gewicht von $97,2 \pm 23,1$ kg (BMI $34,43 \pm 6,3$ kg/m²) auf $91,0 \pm 22,5$ kg (BMI $32,36 \pm 6,31$ kg/m²) senken ($p < 0,001$; p entspricht dem Signifikanzwert). Die männlichen Teilnehmer starteten mit einem deutlich höheren Ausgangsgewicht bzw. einem höheren BMI als die weiblichen Teilnehmer ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,081$). Bezüglich des Glukosestoffwechsels konnten sowohl die Nüchternblutglukose ($p = 0,002$), die Blutglukose nach zwei Stunden eines oralen Glukosetoleranztestes ($p = 0,001$), als auch die Insulinresistenz (IR) quantifiziert als HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) signifikant gesenkt werden (Reduktion von $3,02 \pm 2,76$ auf $2,28 \pm 1,4$; $p =$

0,018). Die Parameter des Fettstoffwechsels (Gesamt-, LDL- und HDL- Cholesterin sowie Triglyzeride) waren nach dem Gewichtsreduktionskurs im Trend verbessert.

Im Rahmen des hier durchgeführten Gewichtsreduktionsprogramms änderte sich der zentrale Schilddrüsenhormonparameter TSH nicht signifikant (Δ TSH = $0,03 \pm 0,51$ mU/l; $p = 0,605$) und stieg im Trend sogar etwas an. Der gT_3/rT_3 -Quotient wurde ebenfalls durch das Programm nicht geändert (Δ $gT_3/rT_3 = -0,1 \pm 1,96$; $p = 0,701$). Im Gegensatz zu dem vorliegenden Ergebnis, fällt TSH in Gewichtsreduktionsstudien mit Formuladiäten oder im Rahmen bariatrisch- chirurgischer Maßnahmen ab. Dies könnte durch die wesentlich stärkere Energierestriktion dieser Methoden bedingt sein.

Die Veränderung des TSH war zwischen Frauen und Männern (44 Frauen und 9 Männer) signifikant unterschiedlich ($p_{\text{für Interaktion}} = 0,026$). Bei Frauen fiel im Trend TSH ab während bei Männern das TSH anstieg. Sowohl für TSH, als auch für den Quotienten aus gT_3/rT_3 zeigte sich eine Korrelation zwischen Ausgangswert und der Veränderung im Rahmen des Gewichtsreduktionsprogramms. Diese Korrelation bewirkt, dass es oberhalb eines Schwellenwertes zu einer Abnahme und unterhalb des Schwellenwertes zu einem Anstieg des Wertes kam. Möglicherweise kommt es im Rahmen eines solchen Interventionsprogramms zu einer gewissen Normalisierung des TSH und auch des gT_3/rT_3 -Quotienten.

Beide Aspekte, der Geschlechterunterschied in der TSH-Änderung sowie die Korrelationen zwischen der TSH- bzw. gT_3/rT_3 -Quotient-Änderung und dem Ausgangswert bedürfen zunächst der Überprüfung in größeren Studien.

Der Erfolg des hier durchgeführten Gewichtsreduktionsprogramms war unabhängig von der Schilddrüsenhormonlage (TSH oder gT_3/rT_3 -Quotient) bei Studienbeginn.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich für die Überlassung des Themas bei meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Matthias Möhlig, der in allen Phasen meiner Dissertation, nicht nur in fachspezifischen, sondern auch in privaten Gesprächen immer dafür gesorgt hat, dass ich meinen Geist anstrenge und diese Promotion erfolgreich zum Abschluss bringe. Danke für die Geduld.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Pfeiffer, der mir die Möglichkeit gab, in den von ihm geleiteten Abteilungen die Arbeit anzufertigen. Auch bei den Mitarbeitern dieser Abteilungen, der Endokrinologischen Ambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin und des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, die mir mit ihren Erfahrungen immer tatkräftig zur Seite standen, möchte ich mich bedanken. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Knut Mai, Herrn Dr. med. Thomas Bobbert, Frau Kristin Simon, Frau Birgit Horchler, Frau Gabriele Klampke sowie Frau Katrin Sprengel bedanken.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mich aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Mein Dank richtet sich ebenso an meine Eltern, Dr. Ortwin und Prof. Dr. Christine Böckmann, die mich stets bestärkt haben, wenn ich an mir gezweifelt habe.

Mein größter Dank geht an meinen Mann Conrad, der mich in allen Phasen der Durchführung bis hin zum Schreiben dieser Arbeit tatkräftig unterstützt und mir den Rücken frei gehalten hat. Ihm widme ich diese Arbeit.

Literaturverzeichnis

Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., Kipnis V., Mouw T., Ballard-Barbash R., Hollenbeck A., Leitzmann M.F., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old.* N Engl J Med 2006;**355**:763-78.

Aeberli I., Jung A., Murer S.B., Wildhaber J., Wildhaber-Brooks J., Knöpfli B.H., Zimmermann M.B., *During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat.* J Clin Endocrinol Metab 2010;**95(12)**: 5412-5418.

Akpınar E., Bashan I., Bozdemir N., Saatci E., *Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio?* Coll Antropol 2007;**31(2)**:387-93.

Alberti K.G., Zimmet P.Z., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med 1998;**15(7)**:535-6.

Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., *The metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation.* Diabet Med 2006;**23**:469-480.

Allain T.J., McGregor A.M., *Thyroid hormones and bone.* J Endocrinol 1993;**139**:9–18.

Amin A., Dhillon W.S., Murphy K.G., *The central effects of thyroid hormones on appetite.* J Thyroid Res 2011;306510:Epub 2011 May 25.

Brent G.A., *The molecular basis of thyroid hormone action.* N Engl J Med 1994;**331(13)**:847-53.

Calle E.E., Kaaks R., *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms.* Nat Rev Cancer 2004;**4(8)**:579-91.

Calle E.E., Michael J.T., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W., Body Mass Index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.

Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J., Prader-Willi-syndrome. *Genet Med* 2012;14(1):10-26.

Chait A., Bierman E.L., Ahlers J.J., *Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts*. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(5):887-9.

Chakera A.J., Pearce S.H., Vaidya B., *Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities*. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:1-11.

Chan D.C., Watts G.F., Barret P.H., Burke V., *Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men*. *QJM* 2003;96(6):441-7.

Ciobanu L., Dumitrascu D.L., *Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases*. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(4):129-36.

Colombo-Benkmann M., Falde-Kuthe R., Hüttl, T.P. et. al., *S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas*. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie (CA-ADIP) in Zusammenarbeit mit Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Juni 2010.

Dale J., Daykin J., Holder R., Sheppard M.C., Franklyn J.A., *Weight gain following treatment of hyperthyroidism*. *Clin Endocrinol Oxf* 2001;55:233–9.

Degroot L.J., Niepomniszcz H., *Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects*. *Metabolism* 1977;26(6):665-718.

de Moura Souza A., Sichieri R., *Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity*. Eur J Endocrinol 2011;**165(1)**:11-5.

Dempster P., Aitkens S., *A new air displacement method for the determination of human body composition*. Med Sci Sport Exerc 1995;**27(12)**:1692-7.

Despres J.P., Lemieux I., Prud homme D., *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. BMJ 2001;**322**:716-720.

Deurenberg P., Yap M., *The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity*. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 1999;**13(1)**:1-11.

Dimitriadis G., Baker B., Marsh H., Mandarino L., Rizza R., Bergman R., Haymond M., Gerich J., *Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans*. Am J Physiol 1985;**248**:E593-601.

Dubern B., Clement K., *Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity*. Biochemie 2012 May 22, (Epub ahead of print).

Dunlap D.B., *Thyroid Function Tests*. in: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston, Butterworths 1990;**3**.Auflage:Kapitel 142.

Durnin J.V.G.A., Rahaman M.M., *The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness*. Br J Nutr 1967;**21**:681.

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) (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;**285**:2486-97.

Fazi S., Palmieri E.A., Lambardi G., Biondi B., *Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system*. Recent Progress in Hormone Research 2004;**59**:31-50.

Ford D.H., *Central nervous system-thyroid interrelationship*. Brain Research 1968;**7(3)**:329-349.

Germov J., Williams L., *The epidemic of dieting women: the need for a sociological approach to food and nutrition*. Appetite 1996;**27(2)**:97-108.

Hauner H., *Gesundheitsökonomie – was kostet uns die Adipositas?*. Adipositas 2008;**4**:175.

Hauner H., Buchholz G., Hamann A. et al., *Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas*. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Version 2007.

Heymsfield S.B., van Mierlo C.A., van der Knaap H.C., Heo M., Frier H.I., *Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies*. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;**27(5)**:537-49.

Iacobellis G., Ribaldo M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Leonetti F., *Relationship of thyroid function with body mass index. Leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women*. Clin Endocr 2005;**62**:487-491.

International Diabetes Federation, *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. (Heruntergeladen auf www.idf.org im Januar 2012).

James P.T., *Obesity: The worldwide epidemic*. Clinics in Dermatology 2004;**22**:276-280.

Jia W.P., Lu J.X., Xiang K.S., Bao Y.Q., Lu H.J., Chen L., *Prediction of abdominal visceral obesity from body mass index, waist circumference and waist-hip ratio in Chinese adults: receiver operating characteristic curves analysis*. Biomed Environ Sci 2003;**16(3)**:206-11.

Katch F., Michael E.D., Horvath S.M., *Estimation of body volume by underwater weighing: description of a sample method*. J Appl Physiol 1967;**23(5)**:811-13.

Keys A., Fidanza F., Karvonen M.J., Kimura N., Taylor H.L., *Indices of relative weight and obesity*. J Chronic Dis 1972;**25(6)**:329-43.

Klieverik L.P., Coomans C.P., Endert E., Sauerwein H.P., Havekes L.M., Voshol P.J., Rensen P.C.N., Romijn J.A., Kalsbeek A., Fliers E., *Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo*. Endocrinology 2009;**150(12)**:5639-48.

Knoll K.P., Hauner H., *Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland – Eine aktuelle Krankheitskostenstudie*. Adipositas 2008;**4**:204-10.

Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B., Bülow I., Perrild H., Ovesen L., Jørgensen T., *Small differences in thyroid function may be important for Body Mass Index and the occurrence of obesity in the population*. J Clin Endocrinol Metab 2005;**90(7)**:4019-4024.

Köhrle J., Brabant G., *Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone*. Internist 2010;**51(5)**:559-567.

Kok P., Roelfsema F., Langendonk J.G. et al., *High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction*. J Clin Endocrinol Metab 2005;**90**:4659-4663.

Lara M., Amigo H., *[What kind of intervention has the best results to reduce the weight in overweighted or obese adults?]*. Arch Latinoam Nutr 2011;**61(1)**:45-54.

Lean M.E., Han T.S., Morrison T.E., *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. BMJ 1995;**311(6998)**:158-61.

Li S., Zhao J.H., Luan J., Ekelund U., Luben R.N., Khaw K.T., Wareham N.J., Loos R.J., *Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study*. PLoS Med 2010;**7(8)**.pii:1000332.

Lindgren C.M., Heid I.M., Randall J.C., Lamina C., Steinthorsdottir V., Qi L., Speliotes E.K., Thorleifsson G., Willer C.J., Herrera B.M., Jackson A.U., Lim N., Scheet P., Soranzo N., Amin N., Aulchenko Y.S., Chambers J.C., Drong A., Luan J., Lyon H.N., Rivadeneira F. et al., Giant Consortium, *Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution*. PLoS 2009;**5(6)**:e1000508.

Marcellini F., Giuli C., Papa R., Tirabassi G., Faloi E., Boscaro M., Polito A., Ciarapica D., Zaccaria M., Mocchegiani E., *Obesity and body mass index (BMI) in relation to lifestyle and psycho-social aspects*. Arch Gerontol Geriatr 2009;**49(1)**:195–206.

Marras V., Casini M.R., Pilia S., Carta D., Civolani P., Porcu M., Uccheddu A.P., Loche S., *Thyroid function in obese children and adolescents*. Horm Res Paediatr 2010;**73**:193-197.

Manji N., Boelaert K., Sheppard M.C., Holdert R.L., Gough S.C., Franklyn J.A., *Lack of association between serum TSH or free T₄ and body mass index in euthyroid subjects*. Clin Endocrin 2006;**64**:125-128.

Mason C., Foster-Schubert K.E., Imayama I., Kong A., Xiao L., Bain C., Campbell K.L., Wang C.Y., Duggan C.R., Ulrich C.M., Alfano C.M., Blackburn G.L., McTiernan A., *Dietary weight loss and exercise effects on insulin resistance in postmenopausal women*. Am J Prev Med 2011;**41(4)**:366-75.

Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia 1985;**28(7)**:412-9.

Mebis L., van den Berghe G., *The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness*. Neth J Med 2009;**67(10)**:332-40.

Medeiros C.C.M., Ramos A.T., Cardoso M.A.A., França I.S.X., Cardoso A.S., Gonzaga N.C., *Insulin resistance and its association with Metabolic Syndrome components*. Arg Bras Cardiol 2011;Epub 09.2011.

Mensink G.B., Lampert T., Bergmann E., *Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984 – 2003*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2005;**48**:1348-56.

Moebus S., Hanisch J., Neuhäuser M., Aidelsburger P., Wasem J., Jöckel K.H., *Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices*. Ger Med Sci 2006;4:Doc07.

Müller M.J., Seitz H.J., *Thyroid hormone action on intermediary metabolism - Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism*. Klin Wochenschr 1984;**62**:11-8.

Müller M.J., Seitz H.J., *Thyroid hormone action on intermediary metabolism - Part III. protein metabolism in hyper- und hypothyroidism*. Klin Wochenschr 1984;**62**:97-102.

Müller S., Runkel N., Brydniak R., *Sleeve gastrectomy: a procedure in a state of flux*. Surg Technol Int 2012;**XXI**:121-125 (Epub ahead of print).

Näslund E., Andersson I., Degerblad M., Kogner P., Kral G., Rössner S., Hellström P.M., *Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men*. Journal of Internal Medicine 2000;**248**:299-308.

National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, *Long-term pharmacotherapy in the management of obesity*. JAMA 1996;**276**:1907-1915.

Nygaard B., *Hyperthyroidism*. Am Fam Physician. 2007;**76(7)**:1014-6.

Nyrnes A., Jorde R., Sundsfjord J., *Serum TSH is positively associated with BMI*. Int J Obes 2006;**30**:100-5.

Owecki M., Nikisch E., Sowinski J., *Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients*. Acta clinica Belgica 2006;**61**:69-73.

Papavramidis S.T., Zisiadis A.C., Karamouzis M.N., Kessissoglou I.I., Antaniadou H.A., Aidonopoulos A.P., *Alterations in thyroid hormones and thyrotropin (TSH) in morbidly obese patients before and after vertical gastroplasty*. Obesity Surgery 1995;**5**:298-301.

Patten S.B., Williams J.V., Lavorato D.H., Khaled S., Bulloch A.G., *Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use*. J Affect Disord. 2011;**134(1-3)**:288-93.

Peeters R.P., van der Deure W.M., Visser T.J., *Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinase*. European Journal of Endocrinology 2006;**155**:655-662.

Powell M.S., Fernandez A.Z. Jr, *Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*. Surg Clin North Am 2011;**91(6)**:1203-24.

Reinehr T., Adelbert I., Gideon de Sousa et al., *Thyroid hormones and their relationship to weight status*. Horm Res 2008;**70**:51-57.

Reinehr T., de Sousa G., Andler W., *Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids*. J Clin Endocrinol Metab 2006;**91(8)**:3088-3091.

Rochlitz H., Akpulat S., Bobbert T., Mai K., Möhlig M., Osterhoff M., Weickert M.O., Pfeiffer A.F.H., Spranger J., *Bedeutung von Biomarkern des metabolischen Syndroms bei Gewichtsreduktion*. Dtsch Med Wochenschr 2005;**130**:1061-66.

Rochon C., Tauveron I., Dejax C., Benoit P., Capitan P., Fabricio A., Berry C., Champredon C., Thieblot P., Grizard J., *Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism*. Clin Sci (Lond) 2003;**104(1)**:7-15.

Rosenbaum M., Goldsmith R., Bloomfield D., Magnano A., Weimer L., Heymsfield S., Gallagher D., Mayer L., Murphy E., Leibel R.L., *Low-dose leptin reverses skeletal*

muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. J Clin Invest 2005;**115**:3579–3586.

Rosenbaum M., Hirsch J., Murphy E., Leibel R.L., *Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function.* Am J Clin Nutr 2000;**71**:1421-32.

Ruhla S., Arafat A.M., Weickert M.O., Osterhoff M., Isken F., Spranger J., Schöfl C., Pfeiffer A.F.H., Möhlig M., *T₃/rT₃-ratio is associated with insulin resistance independent of TSH.* Horm Metab Res 2011;**43**:130-134.

Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A.M., Osterhoff M., Isken F., Spranger J., Schöfl C., Pfeiffer A.F.H., Möhlig M., *A high normal TSH is associated with metabolic syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf) 2010;**72(5)**:696-701.

Runkel N., Colombo-Benkmann M., Hüttl T.P., Tigges H., Mann O., Sauerland S., *Bariatric surgery.* Dtsch Arztebl Int. 2011;**108(20)**:341-6.

Sánchez-Carracedo D., Neumark-Sztainer D., López-Guimerà G., *Integrated prevention of obesity and eating disorders: barriers, developments and opportunities.* Public Health Nutr 2012 Mar 28;1-15. (Epub ahead of print)

Sari R., Balci M.K., Altunbas H., Karayalcin U., *The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women.* Clin Endocrinol 2003;**59**:258-262.

Schauder P., Ollenschläger G., *Ernährungsmedizin – Prävention und Therapie,* Urban & Fischer 2003;**2.**Auflage.

Shalitin S., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M., *Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters.* Horm Res 2009;**71**:155-161.

Siegenthaler W., Blum H.E., *Lehrbuch: Klinische Pathophysiologie.* Thieme Verlag 2006;**9.**Auflage:274-290.

Simonet W.S., Ness G.C., *Transcriptional and posttranscriptional regulation of rat hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase by thyroid hormones*. J Biol Chem 1988;**263**:12448-1 2453.

Sjouke B., Kusters D.M., Kastelein J.J., Hovingh G.K., *Familial hypercholesterolemia: present and future management*. Curr Cardiol Rep 2011;**13(6)**:527-36.

Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Allen H.L., Lindgren C.M., Luan J., Mägi R., Randall J.C., Vedantam S., Winkler T.W., Qi L., Workalemahu T., Heid I.M., Steinthorsdottir V., Stringham H.M., Weedon M.N., Wheeler E., Wood A.R., Ferreira T., Weyant R.J., Segrè A.V., Estrada K., Liang L., Nemesh J., Park J.H., Gustafsson S., Kilpeläinen T.O., Yang J., Bouatia-Naji N., Esko T., Feitosa M.F., Kutalik Z., Mangino M., Raychaudhuri S., Scherag A. et al., *Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index*. Nat Genet 2010;**42(11)**:937-48.

Stewart-Knox B., Duffy M., Bunting B., Parr H., de Almeida M.D., Gibney M., *Associations between obesity (BMI and waist circumference) and socio-demographic factors, physical activity, dietary habits, life events, resilience, mood, perceived stress and hopelessness in healthy older Europeans*. BMC Public Health 2012;**12(1)**:424.

Visser T.J., Lamberts S. W. J., Wilson J.H.P., Docter R., Hennemann G., *Serum thyroid hormone concentration during prolonged reduction of dietary intake*. Metabolism 1978;**27(4)**:405-409.

Weaver J.U., *Classical endocrine diseases causing obesity*. Front Horm Res 2008;**36**:212-28.

WHO, Chronic Disease and health promotion: *STEPwise approach to surveillance*, Genf 2008. (Abgerufen am 09. Juni 2012 auf http://www.who.int/chp/steps/Part3_Section3.pdf)

WHO, Department of Noncommunicable Disease Surveillance: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*, Genf 1999. (Abgerufen am 29. Januar 2012 auf http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)

WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. WHO Technical Report Series 984. Genf 2000.

Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care* 2004;**27**:1047-1053.

Worthy S.L., Lokken K., Pilcher K., Boeka A., *Demographic and lifestyle variables associated with obesity*. *Health Ed J* 2010;**69**:372–380.

Yashkov Y.I., Vinnitsky L.I., Poroykova M.V., Vorobyova N.T., *Some hormonal changes before and after vertical banded gastroplasty for severe obesity*. *Obesity Surgery* 2000;**10**:48-53.

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P., Lang C.C., Rumboldt Z., Onen C.L., Linsheng L., Tanomsup S., Wangai P. Jr., Razak F., Sharma A.M., Anand S.S., INTERHEART Study Investigators, *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. *Lancet* 2005;**366**:1640-9.

Zoeller R.T., Tan S.W., Tyl R.W., *General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis*. *Crit Rev Toxicol* 2007;**37**:11–53.

Zor U., Kaneko T., Lowe I.P., Bloom G., Field J.B., *Effect of thyroid-stimulating hormone and prostaglandins on thyroid adenyl cyclase activation and cyclic adenosine 3', 5'-Monophosphate*. *J Biol Chem* 1969;**244**(19):5189-95.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Cathleen Thätner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Schilddrüsenhormonstatus und Gewichtsabnahme

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift