

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Klinikum rechts der Isar

**Einfluss von genetischer Prädisposition auf den  
Erfolg einer Lebensstilintervention während  
stationärer Therapie bei übergewichtigen Kindern**

Nathalie Göhl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. – Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. – Doz. Dr. B. M. Wolfarth
2. Univ. – Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 02.11.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Adipositas .....	6
1.1.1 Definition der Adipositas .....	6
1.1.2 Gründe für die Ausbildung einer Adipositas .....	7
1.1.3 Folgen der kindlichen und juvenilen Adipositas .....	8
1.2 Einfluss der Genetik auf Adipositas .....	9
1.3 Untersuchte Kandidatengene .....	10
1.3.1 Tumornekrosefaktor-alpha .....	11
1.3.2 Leptinrezeptor .....	12
1.3.3 Adiponectin .....	15
1.4 Ziel der Arbeit .....	17
<b>2 Probandenkollektiv, Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1 Studiendesign .....	18
2.1.1 Untersuchungen .....	19
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.1.3 Stationäre Therapie .....	20
2.1.3.1 Ziele der stationären Therapie .....	21
2.2 Probanden .....	21
2.3 Zielparameter .....	22
2.4 Materialien .....	24
2.4.1 Chemikalien .....	24
2.4.2 Lösungen .....	25
2.5 Methoden .....	26
2.5.1 Allgemeine Methodik .....	26
2.5.1.1 DNA-Extraktion .....	26
2.5.1.2 Genotypisierung .....	28
2.5.2 Genotypisierung des Kollektivs .....	30
2.5.2.1 Polymorphismus TNF $\alpha$ G-308A .....	30
2.5.2.2 Polymorphismus LEPR Gln223Arg .....	32
2.5.2.3 Polymorphismus APM1 T45G .....	34
2.5.3 Fehlerkontrolle .....	36
2.6 Bestimmung phänotypischer Veränderungen .....	36
2.6.1 Bestimmung des BMI und des BMI-SDS .....	36
2.6.2 Bestimmung der relativen Leistungsfähigkeit .....	36
2.6.3 Bestimmung der Serumparameter .....	37
2.7 Statistische Methoden .....	37
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1 Ergebnisse der genetischen Untersuchung .....	39
3.1.1 Hardy-Weinberg-Equilibrium .....	39
3.1.2 TNF $\alpha$ G-308A .....	40
3.1.2.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv .....	40
3.1.2.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen .....	41
3.1.2.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen .....	42
3.1.2.4 Verteilung der Allele .....	42

---

3.1.3 LEPR Gln223Arg .....	43
3.1.3.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv .....	43
3.1.3.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen .....	44
3.1.3.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen .....	45
3.1.3.4 Verteilung der Allele .....	45
3.1.4 APM1 T45G .....	46
3.1.4.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv .....	46
3.1.4.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen .....	47
3.1.4.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen .....	48
3.1.4.4 Verteilung der Allele .....	48
3.2 Phänotypische Veränderungen .....	49
3.2.1 Veränderung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas .....	53
3.2.2 Veränderung des BMI-SDS .....	55
3.2.3 Veränderung der relativen Leistung .....	56
3.2.4 Veränderung der LDL-Cholesterinkonzentration .....	57
3.2.5 Veränderung der TNF $\alpha$ -Konzentration .....	58
3.2.6 Veränderung der Leptinkonzentration .....	59
3.2.7 Veränderung der Adiponectinkonzentration .....	60
3.2.8 Veränderung der CRP-Konzentration .....	61
3.3 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit genetischen Parametern .....	62
3.3.1 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem TNF $\alpha$ G-308A- Polymorphismus .....	62
3.3.1.1 Assoziationen mit den Genotypen .....	62
3.3.1.2 Assoziationen mit dem A-Allel .....	65
3.3.1.3 Assoziationen mit dem G-Allel .....	67
3.3.2 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem LEPR Gln223Arg- Polymorphismus .....	68
3.3.2.1 Assoziationen mit den Genotypen .....	68
3.3.2.2 Assoziationen mit dem A-Allel .....	69
3.3.2.3 Assoziationen mit dem G-Allel .....	73
3.3.3 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem APM1 T45G- Polymorphismus .....	74
3.3.3.1 Assoziationen mit den Genotypen .....	74
3.3.3.2 Assoziationen mit dem T-Allel .....	76
3.3.3.3 Assoziationen mit dem G-Allel .....	80
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>81</b>
4.1 Probandenrekrutierung .....	82
4.2 Phänotypische Veränderungen .....	85
4.3 Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) .....	88
4.3.1 TNF $\alpha$ G-308A und sein Einfluss auf die relative Leistungsfähigkeit .....	89
4.3.2 TNF $\alpha$ G-308A und sein Einfluss auf die Resistinkonzentration .....	90
4.4 Leptinrezeptor (LEPR) .....	92
4.4.1 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf den Body Mass Index .....	93
4.4.2 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf die relative Leistungsfähigkeit .....	94
4.4.3 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf die Proinsulinkonzentration .....	95
4.5 Adiponectin (APM1) .....	97
4.5.1 APM1 T45G und sein Einfluss auf die Triglyceridkonzentration .....	98
4.5.2 APM1 T45G und sein Einfluss auf die CRP-Konzentration .....	99
4.5.3 APM1 T45G und sein Einfluss auf die TNF $\alpha$ -Konzentration .....	101

<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>103</b>
<b>6 Anhang (auf CD beigefügt) .....</b>	<b>105</b>
<b>7 Quellenverzeichnis .....</b>	<b>135</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>144</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>148</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
AMP	Adenosinmonophosphat
Apm	Adiponectin
Aqua dest.	Aqua destillata
Arg	Arginin
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	Standard Deviation Score des Body Mass Index
bp	Basenpaare
BSA	Bovines Serumalbumin
CRP	C-reaktives Protein
CRH	Corticotropin-releasing hormone
Db	diabetes
DNA	Desoxyribonucleic acid
dNTPs	Desoxynucleosidtriphosphate
ECOG	European Childhood Obesity Group
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Gln	Glutamin
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
HDL	High Density Lipoprotein
HMW	High Molecular Weight
IL	Interleukin
LEPR	Leptinrezeptor
LDL	Low Density Lipoprotein
LMS	Least-median of squares
LMW	Low Molecular Weight
LPL	Lipoproteinlipase
MMW	Medium Molecular Weight
NF	Nukleärer Transkriptionsfaktor
ob	obese
OD	Optische Dichte
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
rpm	rounds per minute
RbP	Retinol-bindendes Protein
RNA	Ribonucleic Acid
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
STH	Somatotropes Hormon
Taq-Polymerase	DNA-Polymerase des Bakteriums <i>Thermus aquaticus</i>
TBE	Tris-Borat-EDTA
TNF	Tumornekrosefaktor
Tris	Trishydroxymethylaminomethan
TSH	Thyroidea-stimulating hormone
UV-Licht	Ultraviolettes Licht
WHO	World Health Organization

## **1 Einleitung**

### **1.1 Adipositas**

Bereits 1997 bezeichnete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Adipositas als „globale Epidemie“. Diese Aussage lässt sich leicht bestätigen, wenn man die steigende Prävalenz in der Bundesrepublik Deutschland und anderen Ländern betrachtet. So hat sich in Deutschland die Häufigkeit für Adipositas in den letzten 15 Jahren verdoppelt, in den USA sind bereits 2/3 der Bevölkerung übergewichtig oder adipös und in Spanien ist derzeit schon jedes vierte Kind übergewichtig (Wang 2007). Bis zum Jahr 2010 erwartet man in Europa 150 Millionen adipöse Erwachsene (20 % der Bevölkerung) und insgesamt 15 Millionen adipöse Kinder und Jugendliche, was bedeutet, dass 10 % der < 18-Jährigen bereits von der Krankheit „Adipositas“ betroffen sind (Wechsler 2003).

#### **1.1.1 Definition der Adipositas**

Im medizinischen Sinne spricht man von Adipositas, wenn der Anteil des Körperfetts infolge einer Vermehrung des subkutanen Fettgewebes an der Gesamtkörpermasse pathologisch erhöht ist und dadurch das Körpergewicht das zu erwartende Sollgewicht um 20 % überschreitet. Da die exakte Bestimmung des Körperfettanteils nur mit sehr aufwendigen und kostspieligen Methoden möglich ist, bedient man sich weltweit der einfach messbaren Parameter von Körpergewicht und Körpergröße sowie des daraus abgeleiteten Body Mass Index (BMI). Durch den BMI  $[\text{Körpergewicht in kg}/(\text{Körpergröße in m})^2]$  lässt sich die Gesamt-Körperfettmasse des Erwachsenen sehr gut abschätzen (Pietrobelli 1998). Da dies auch im Kindes- und Jugendalter zutrifft, empfiehlt die European Childhood Obesity Group (ECOG) auch in dieser Altersgruppe die Bestimmung des BMI zur Definition der Adipositas (Bellizzi 1999). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass der BMI im Kindesalter sowohl von alters- als auch von geschlechtsspezifischen Besonderheiten beeinflusst wird, die bei der Beurteilung beachtet werden sollten.

Da keine internationalen BMI-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche existieren bedient man sich in Deutschland einer Perzentilenkurve, die unter Einbeziehung von 17 regionalen Untersuchungen erstmals 2001 erstellt wurde (Kromeyer-Hauschild 2001). Die für Deutschland gültige Perzentilenberechnung des BMI erfolgte nach der

LMS-Methode (Least-median of squares-Methode) von Cole (1990), mit der sich zudem Standard deviation scores (SDS) bei nicht normalverteilten Merkmalen wie dem BMI ermitteln lassen. BMI-SDS-Werte geben an, um das Wievielfache einer Standardabweichung ein individueller BMI bei gegebenem Alter und Geschlecht vom BMI-Medianwert abweicht. So ist es nicht nur möglich einen Individualwert in die Verteilung der Referenzgruppe einzuordnen, sondern gerade bei extrem adipösen Kindern und Jugendlichen (alle oberhalb des 99,5. BMI-Perzentils) können BMI-Veränderungen anhand der SDS-Werte verglichen und genau beurteilt werden (Korsten-Reck 2006).

Die WHO hat bereits Grenzwerte für die Definition von Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen ist das gesundheitsgefährdende Ausmaß der Körperfettmasse bisher nicht abschätzbar, weshalb in diesem Altersbereich keine Grenzwerte festgelegt wurden. Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) empfiehlt die Definition von Übergewicht, Adipositas und extremer Adipositas anhand der 90.ten, 97.ten und 99,5.ten alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile der beschriebenen Referenzdaten.

### **1.1.2 Gründe für die Ausbildung einer Adipositas**

Adipositas kann durch mehrere Faktoren induziert werden. So können neben Störungen im Stoffwechsel auch psychische Belastungen und Veränderungen der Umwelt- und Lebensbedingungen eine Rolle bei der Entstehung von Übergewicht spielen.

Für die dramatisch ansteigende Prävalenz der Adipositas ist vor allem eine Veränderung des Lebensstils verantwortlich. Eine falsche Ernährung einerseits und zu wenig Bewegung andererseits führen zu einer positiven Energiebilanz und damit zur Ausbildung einer Adipositas.

Der deutliche Rückgang der körperlichen Aktivität im Alltag hat seine Ursache vor allem im steigenden Fernseh- und Computerkonsum, modernen Transportmitteln und Bequemlichkeit. Man muss berücksichtigen, dass der Grad der körperlichen Aktivität der Kinder zu sehr großen Teilen von dem Aktivitätsgrad der Eltern mitbestimmt wird. Kinder von sportlichen Eltern beispielsweise treiben 5,8x mehr Sport als Kinder mit inaktiven Elternteilen (Moore 1991).

Diese „Vorbildfunktion“ der Eltern lässt sich ebenso auf die Art und Weise der konsumierten Lebensmittel übertragen, denn sowohl die Nahrungsmittelauswahl als auch die Ernährungsgewohnheiten der Kinder hängen sehr stark von denen der Eltern ab.

Zusätzlich ist zu beobachten, dass gerade Kinder beispielsweise aufgrund zerrütteter Familienverhältnisse und mangelnder Zuwendung sich immer stärker zurückziehen und aus Frust essen. Eine wichtige Rolle in der Genese der Adipositas spielen deshalb auch eine Scheidung der Eltern, Trauerfälle in der Familie, Vernachlässigung durch zum Beispiel beruflich stark angespannte Eltern, Angst und Langeweile.

Trotz der multifaktoriellen Ätiologie ist auch die genetische Disposition nicht zu unterschätzen. Es ist durch zahlreiche Studien bewiesen, dass mehrere Gene an der Ausbildung des Phänotyps der Adipositas beteiligt sein müssen. Sowohl mitochondriale Proteine als auch Gene, die für Rezeptoren oder Transkriptionsfaktoren codieren, wie zum Beispiel TNF $\alpha$  (Tumornekrosefaktor-alpha), PPAR $\gamma$  (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-gamma), LEPR (Leptinrezeptor) und Hormone, wie beispielsweise Leptin, Ghrelin oder Adiponectin spielen durch ihre Beteiligung am Fettstoffwechsel eine besondere Rolle.

Ein sehr kleiner Prozentsatz aller adipösen Kinder leidet unter einem eigenständigen Krankheitsbild. Zu den Erscheinungsbildern, die mit Übergewicht und Adipositas einhergehen, zählen vor allem das Prader-Labhardt-Willi-Syndrom, das Down-Syndrom oder auch das Ahlström-Hallgren-Syndrom.

### **1.1.3 Folgen der kindlichen und juvenilen Adipositas**

Übergewicht im Kindes- und Jugendalter ist keineswegs nur ein kosmetisches Problem, sondern derzeit die bedeutendste Volkskrankheit in unserer Gesellschaft (Lobstein 2004).

Schon Kinder und Jugendliche werden immer früher mit den Folgen von Übergewicht in Form von kardiovaskulären, orthopädischen und psychischen Erkrankungen konfrontiert. Aufgrund einer Reihe von Komorbiditäten sind die Auswirkungen nicht zu unterschätzen.

Sowohl die Mortalität als auch die Morbidität sind umso höher, je früher die Adipositas im Kindes- und Jugendalter beginnt (Freedman 2001).



Bereits bei einem Drittel adipöser Kinder wird eine arterielle Hypertonie und bei einem Viertel eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert.

Diese kardiovaskulären Risikofaktoren lassen sich auch an messbaren Gefäßveränderungen nachweisen, denn adipöse Kinder mit einer arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und Störungen im Glucose-Stoffwechsel besitzen eine deutlich größere Intima-Media-Dicke im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern gleichen Alters und Geschlechts (Reinehr 2006).

Eine weitere ernstzunehmende Folgeerkrankung ist der Diabetes mellitus Typ 2, denn bereits bei 1 % aller adipösen Kindern kann ein manifester Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden, während sogar jedes dritte übergewichtige Kind eine Glucosetoleranzstörung aufzeigt (Schober 2005). Zudem konnte in Deutschland eine Parallelität zwischen dem Anstieg der Häufigkeit und dem Ausmaß der Adipositas einerseits und der Zahl an Neumanifestationen des Typ 2 Diabetes andererseits beobachtet werden (Schober 2005).

Neben Stoffwechselerkrankungen stellen auch degenerative Veränderungen an Knie- und Hüftgelenken oder der Wirbelsäule gesundheitliche Beeinträchtigungen dar.

Aus adipösen Kindern werden meist auch adipöse Erwachsene, wobei das Multimorbiditätsrisiko mit zunehmendem Alter und dem Ausmaß der Adipositas deutlich ansteigt (Freedman 2001).

Unser Gesundheitssystem wird durch die steigende Prävalenz der Adipositas mit enormen Kosten belastet. So ist die Adipositas in verschiedenen Regionen Deutschlands bereits für knapp 5 % der Gesundheitskosten verantwortlich, die nicht alleine auf medizinische Behandlungen, sondern auch auf Arbeitsausfälle und Frühberentung zurückzuführen sind (Wabitsch 2004).

## **1.2 Einfluss der Genetik auf Adipositas**

Mehrere formalgenetische Studien belegen eine genetische Komponente in der Genese der Adipositas. Dabei gibt es eine hohe Diskrepanz zwischen den Heritabilitätsschätzungen, für die es bisher keine eindeutige Erklärung gibt. So konnten Zwillingsstudien zeigen, dass 50 – 90 % der Varianz des BMI genetisch bedingt sind (Maes 1997). In Familien- und Adoptionsstudien gelangte man zu wesentlich niedrigeren Werten. Nach Berechnungen von Bouchard liegt die

Heritabilität des BMI bei 5 % (Bouchard 1997). Dabei muss man berücksichtigen, dass bereits über 200 Genloci identifiziert werden konnten, die an der Ausbildung des komplexen Phänotyps der Adipositas beteiligt sind, was durch zahlreiche Studien gezeigt wurde (Snyder 2004). Nur äußerst selten wird die Ausbildung der Adipositas durch einzelne Gendefekte beeinflusst. Durch molekulare Forschungen konnte gezeigt werden, dass selbst klassische Syndrome (Prader-Willi- und Bardet-Biedl-Syndrom) nicht wie bisher vermutet nur durch ein Gen, sondern durch mehrere Faktoren bestimmt werden. Zudem sind nicht nur verschiedene Gene, sondern auch die Interaktionen zwischen Genetik und Umweltfaktoren für die Adipositas mitverantwortlich (Mutch 2006).

Ebenso ist es von großer Bedeutung, dass nicht nur die Ausbildung der Adipositas, sondern auch die Fähigkeit zur Gewichtsreduktion auf genetischen Grundlagen basiert. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass bei verschiedenen Therapieprogrammen trotz einheitlicher Therapieschemata zum Teil extreme Unterschiede im Ausmaß der Gewichtsreduktion zwischen den einzelnen Adipösen festgestellt werden können (Chagnon 2001).

Auch die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit in solchen Therapieprogrammen ist individuell sehr unterschiedlich, was ebenso zumindest teilweise durch die große genetische Varianz zu erklären ist (Bray 2000).

### **1.3 Untersuchte Kandidatengene**

Viele Studien an unterschiedlichen Genen machen deutlich, dass mehrere Gene an der Ausbildung des Phänotyps der Adipositas beteiligt sein müssen. Die Gene, die in Zusammenhang mit Adipositas stehen, codieren für mitochondriale Proteine, Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren und Hormone. Neuere Studien konnten auch den Einfluss von G-Proteinen (Guaninnucleotid-bindende Proteine) auf die Ausbildung der Adipositas aufzeigen (Stefan 2004).

Molekulargenetische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die meisten „Adipositasgene“ wichtige Funktionen im Fettgewebe wahrnehmen und dass Genvariationen sowohl die Regulation als auch die Funktion der Adipozyten (Fettzellen) erheblich beeinflussen können. Daraus kann wiederum ein ausgeprägtes Übergewicht resultieren.

Zu diesen Genen zählen auch die in dieser Arbeit untersuchten Kandidatengene Leptinrezeptor (LEPR), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) und Adiponectin (Apm). Bei den untersuchten Markern handelt es sich um sog. SNPs (Single Nucleotid Polymorphisms).

Der Nukleotidaustausch des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus (Guanin gegen Adenin) hat keine Änderung der Aminosäuresequenz zur Folge.

Der Gln223Arg-Polymorphismus des Leptinrezeptors führt zu einem einzelnen Nukleotidaustausch in der DNA-Sequenz (Desoxyribonucleic acid-Sequenz) des Leptinrezeptors, dessen Folge ein Austausch einer Aminosäure (Glutamin gegen Arginin) ist.

Beim Adiponectin 1 T45G-Polymorphismus ändert sich die Aminosäuresequenz durch die Basensubstitution Thymin gegen Guanin nicht.

### **1.3.1 Tumornekrosefaktor-alpha**

Zur Familie der Tumornekrosefaktoren gehören mehrere Stoffe, von denen vor allem der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) und -beta (TNF $\beta$ ) von besonderer Bedeutung sind. Sie regulieren als Zytokine das Wachstum und die Differenzierung von Körperzellen, weshalb sie zu den Wachstumshormonen zu zählen sind.

TNF $\alpha$ , auch als Kachektin bezeichnet, ist ein multifunktionales Peptid, das von Makrophagen und vielen anderen Zellen des Immunsystems wie Mastzellen, Lymphozyten und auch von Endothelzellen, Fibroblasten und Adipozyten gebildet wird. Das menschliche Gen für TNF $\alpha$  wird auf Chromosom 6q21 codiert und enthält vier Exons. TNF $\alpha$  ist 17 kDa groß, umfasst 233 Aminosäuren und wird zunächst als transmembranöses Protein in der Zellmembran gespeichert, bevor es durch eine Metalloprotease durch Proteolyse als lösliches Trimer freigesetzt wird. Große Mengen von TNF $\alpha$  werden vor allem als Antwort auf Lipopolysaccharide und bakterielle Produkte freigesetzt. Es wirkt über zwei von Adipozyten exprimierte verschiedene Rezeptoren, die beide den nukleären Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktivieren und so die Zellaktivierung, -differenzierung, Zytokinproduktion und die Hemmung der Apoptose bewirken. TNF $\alpha$  ist vor allem in Adipozyten ein wichtiger Modulator der Genexpression (Walston 1999).

Zudem ist TNF $\alpha$  sowohl in lokale als auch in systemische Entzündungen involviert und regelt die Aktivität verschiedener Immunzellen. Es steuert über andere Zytokine,

wie Interleukin-1 und Interleukin-6 wesentliche Entzündungsreaktionen und fördert so in der Leber beispielsweise die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP (C-reaktives-Protein).

Da TNF $\alpha$  unter anderem in Fettzellen produziert wird und bei Adipösen ein proinflammatorischer Zustand mit einer Hypersekretion von TNF $\alpha$  vorliegt (Bruun 2003), ist es von Bedeutung sich mit Zusammenhängen zwischen dem Zytokin TNF $\alpha$  und der Adipositas zu beschäftigen.

Im Fettgewebe hat TNF $\alpha$  die inhibitorische Wirkung der Adipogenese, der LPL-Aktivität (Lipoproteinlipase-Aktivität), verringert die Insulinsensitivität und steigert die Lipolyse (Sethi 1999). Dies ist auch der Grund, warum einige behaupten, TNF $\alpha$  wirke als „Adipostat“ und könne somit Einfluss auf die Adipozytengröße nehmen und diese limitieren. Diese Hypothese lässt sich auch durch die Tatsache stärken, dass die Adipositas einen Zustand mit einer Überexpression von TNF $\alpha$  und seinen Rezeptoren im Fettgewebe darstellt. Dabei sind nur die löslichen TNF $\alpha$ -Rezeptoren erhöht, nicht die zirkulierenden TNF $\alpha$ -Spiegel (Engeli 2003).

Eine weitere wichtige Funktion von TNF $\alpha$  in Bezug auf Adipositas ist sicherlich die Wirkung des Zytokins im Hypothalamus, wo es neben einer gesteigerten Ausschüttung von CRH (Corticotropin-releasing hormone) und dem Hervorrufen der Fieberreaktion für die Unterdrückung des Appetits verantwortlich ist.

Verschiedene Polymorphismen im TNF $\alpha$ -Gen haben unterschiedliche zelluläre Sekretionen des Zytokins zur Folge (Skoog 1999). Man nimmt an, dass bestimmte Polymorphismen, wie z.B. der Basenaustausch Guanin  $\rightarrow$  Adenin an Position -308, die Expression von TNF $\alpha$  im Fettgewebe erhöhen und somit auch den Anteil der Fettmasse am Körpergewicht beeinflussen. Untersuchungen von Waltson (1999) konnten bereits Zusammenhänge zwischen bestimmten Polymorphismen im TNF $\alpha$ -Gen und einem erhöhten prozentualen Anteil an Körperfett aufzeigen.

### **1.3.2 Leptinrezeptor**

Leptin, das fast ausschließlich von ausdifferenzierten Adipozyten produziert wird, stellt ein wichtiges Hungersignal für unser Gehirn dar und ist zudem an vielen verschiedenen Vorgängen im Körper beteiligt - von Sympathikusaktivierung bis hin zur Hämatopoese. Einige Studien haben gezeigt, dass Fehler im Leptinsystem zu Adipositas führen, und vor allem direkt mit dem Bauchumfang in Zusammenhang

stehen (Payerl 2001). Der Leptinspiegel ist bei ausgeglichener Energiebilanz zur Fettmasse des menschlichen Körpers proportional, das heißt er korreliert positiv mit dem Body Mass Index (Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m]<sup>2</sup>), wobei Fasten zu einer Abnahme der Leptinplasmakonzentrationen führt.

Leptin ist ein 16 kDa großes, hydrophiles Polypeptid aus 146 Aminosäuren. Es zirkuliert sowohl in monomerer Form als auch an verschiedene Proteine gebunden im Plasma (Hale 1996). Nach der Synthese, die stärker im subkutanen als im viszeralen Fettgewebe stattfindet, und anschließender Freisetzung durch die Adipozyten wird es an Trägermoleküle gebunden zum Gehirn transportiert, wo es seinen Hauptwirkungsort hat. Es wirkt über einen Membranrezeptor mit Tyrosinkinase-Aktivität, der dem STH-Rezeptor (Somatotropes Hormon-Rezeptor) in Struktur und Wirkungsmechanismus verwandt ist. Dieser Leptinrezeptor besteht aus einer leptinbindenden extrazellulären Domäne, einer Transmembranregion und einer intrazellulären Domäne, die der Signalübertragung dient.

Das Leptinrezeptorgen ist auf Chromosom 1 lokalisiert, hat eine Größe von > 70 kb und besitzt 20 Exons. Das Zielorgan von Leptin ist neben dem Corpus callosum, dem Hippocampus, der Substantia nigra vor allem der ventromediale Hypothalamus. Es führt dort zu einer verminderten Produktion von Neurohormonen, z.B. dem Neuropeptid Y, das den Energieverbrauch senkt, die Serumspiegel von Insulin und Corticosteroiden erhöht und die Nahrungsaufnahme stimuliert, und so das Sättigungsgefühl fördert. Leptin ist somit das wichtigste Hormon für die langfristige Körpergewichtsregulation, da es das Gleichgewicht zwischen appetitsteigernden und appetithemmenden Modulatoren aufrechterhält. Untersuchungen bestätigen, dass die durch Leptinmangel ungehemmte Neuropeptid Y-Expression eine zentrale Rolle bei der Ausbildung des Phänotyps Adipositas spielt (Kühnel 1997).

Leptin ist demnach Teil der Lipostat-Theorie, die davon ausgeht, dass periphere Signale dem Gehirn mitteilen, ob Energievorräte ausreichend vorhanden sind oder aufgefüllt werden müssen (Anukulkitch 2009).

Der Leptinspiegel steigt während der aktiven Lipogenese im Fettgewebe proportional zur Fettmasse an und nimmt im Hungerzustand und während aktiver Lipolyse proportional zum Fettabbau ab. Mit steigender Adipozytengröße ist die Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Faktoren in Richtung der proinflammatorischen Adipokine verschoben. Dies zeigt sich auch an der Leptinsekretion, die mit wachsender Adipozytengröße signifikant ansteigt (Skurk 2007).

In Versuchen mit Mäusen konnte man bereits einige interessante Erkenntnisse über Leptin und seinen Rezeptor gewinnen. Bei Mäusen mit defekter Leptin-Synthese führt die intraperitoneale Injektion von rekombinantem Leptin zu Gewichtsabnahme, verminderter Nahrungsaufnahme, Abfall der Insulin- und Glucose-Serumkonzentrationen sowie zur Zunahme von Grundumsatz, Körpertemperatur und Aktivitätsgrad.

Andere Forschungsgruppen entdeckten bei db/db-Mäusen eine defekte Leptinrezeptorform, die eine verkürzte zytoplasmatische Region aufweist und keine Signaltransduktion ermöglicht. Hier führt demzufolge auch eine Leptininjektion nicht zur Gewichtsabnahme, sondern bleibt ohne Erfolg (Kühnel 1997). Demnach verlieren auch übergewichtige Personen trotz eines stark erhöhten Leptinserumspiegels nicht an Gewicht, d.h. es liegt eine Leptinresistenz vor. Bei Vorliegen einer Leptinresistenz durch die Fehlfunktion des Rezeptors kommt es zu ungehemmter Nahrungsaufnahme, einem Anwachsen der Fettdepots und ansteigender Leptinsekretion (Heufelder 1997). Trotz eines intakten Leptin-Hormons kann das Sättigungssignal bei fehlendem Rezeptor oder fehlerhafter Leptinrezeptorwirkung nicht weitergeleitet werden, was zu ungehemmter Nahrungsaufnahme und somit zum Anwachsen des Fettdepots führt. Patienten, die Träger einer homozygoten Leptinrezeptor-Defizienzmutation sind, entwickeln bereits sehr früh eine extreme Adipositas (Hiort 2010).

Es ist aber bislang noch unklar, wo die Störungen, die für die Ausbildung von Übergewicht verantwortlich sind, genau lokalisiert sind. Einerseits können Mutationen im Rezeptor-Gen die Ursache sein, aber auch Fehlfunktionen im nachgeschalteten intrazellulären Signalweg sind möglich. Der Polymorphismus Gln223Arg des Leptinrezeptors, der zu einer Substitution einer Aminosäure in der extrazellulären Domäne des Rezeptors im Exon 6 führt, wird ebenfalls in Zusammenhang mit den Ursachen der Adipositas diskutiert (Thompson 1997).

Da Leptinrezeptoren auch in Pankreasinseln nachgewiesen wurden, könnte Leptin als Signalmolekül in einem Regelkreis zwischen Pankreasinseln und Fettzellen agieren. Mit der Zunahme der Fettdepots steigen die Leptin-Serumspiegel, wodurch über Leptinrezeptoren in den Pankreasinseln die Insulinausschüttung gehemmt würde. Hierdurch wird eine weitere Fettspeicherung verhindert und die Leptinspiegel sinken wieder ab. Die bei adipösen Personen bestehende

Leptinresistenz könnte über eine ungehemmte Insulinausschüttung zur Hyperinsulinämie und zur Gewichtszunahme führen.

### 1.3.3 Adiponectin

Adiponectin ist ein Adipokin, d. h. es wird ausschließlich von reifen Adipozyten exprimiert und sezerniert, wobei die Expression im subkutanen Fettgewebe größer ist als im viszeralen und die Adipozytengröße für die Adiponectin-Sekretion keine Rolle spielt (Skurk 2007). Es reguliert neben Leptin, Insulin und anderen Hormonen sowohl bei Tieren als auch beim Menschen das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme. Das Peptidhormon zirkuliert in  $\mu\text{g/ml}$ -Konzentrationen, ist somit reichlich im Serum vorhanden und macht 0,01 % aller Plasmaproteine aus. Allerdings besitzen Frauen einen ca. 15 % höheren Serumspiegel als Männer, was durch die inhibitorische Wirkung von Testosteron auf die Adiponectinsekretion zu erklären ist (Yang 2001). Die typische Form des sezernierten Hormons ist das Trimer, wobei im Blut auch verschieden große Komplexe aus Trimeren gefunden werden, die als low molecular weight (LMW), medium molecular weight (MMW) und high molecular weight (HMW) bezeichnet werden (Blüher 2007).

Das auch als ACRP30 (Adipocyte complement related protein), APM1 (Adipocyte most abundant gene transcript), GBP28 (Gelatin-binding protein) und AdipoQ bezeichnete Serumprotein, gehört zur Komplementfaktor-C1q-Familie, ist 30 kDa groß und besteht aus 247 Aminosäuren. Der Genlocus befindet sich auf Chromosom 3q27 des APM1-Gens, eine Region, die auch in Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas gebracht wird.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Dysregulation des Zytokins bei der Entstehung des metabolischen Syndroms, der koronaren Herzkrankheit, des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas beteiligt ist (Trujillo 2006). Personen mit einem geringen Adiponectinspiegel haben ein deutlich erhöhtes Risiko an Diabetes zu erkranken oder einen Myokardinfarkt zu erleiden. Aber nicht nur das Erkrankungsrisiko ist bei niedrigen Serumspiegeln erhöht, sondern bereits an Diabetes mellitus Typ 2 oder Adipositas Erkrankte weisen einen deutlich niedrigeren Adiponectinspiegel im Serum auf als Gesunde (Foucan 2010).

Hier wird deutlich, wie wichtig die protektive Rolle von Adiponectin gerade in Bezug auf metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen ist (Pischon 2004). Auch in verschiedenen Tiermodellen wurden antiinflammatorische und kardioprotektive

Wirkungen von Adiponectin bestätigt, wonach Adiponectin nicht nur die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle sondern auch die Infarktgröße im Myokard und die Schaumzellbildung in Atherosklerosemodellen reduziert (Trujillo 2006).

Diese günstigen Wirkungen von Adiponectin gehen allerdings bei Adipositas und Insulinresistenz verloren. Es scheint zunächst etwas verwirrend, dass es trotz Zunahme der Adipozyten bei Adipositas zur Erniedrigung der Serumkonzentration kommt, obwohl Adiponectin ja ausschließlich in den Fettzellen produziert wird. Diskutiert wird hier vor allem eine Reduktion der Expression von Adiponectin durch verschiedene Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-6 und anderen Entzündungsmediatoren, die bei Adipositas verstärkt exprimiert werden (Engeli 2003). Auch oxidativer Stress geht mit einer Abnahme der Adiponectin-Genexpression einher, die wiederum proinflammatorische und metabolische Störungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit und metabolisches Syndrom begünstigt (Hattori 2005).

Ein Gewichtsverlust ist deshalb umso wichtiger, denn so steigt auch der Gehalt an zirkulierendem Adiponectin wieder an. Eine Erhöhung des Adiponectinspiegels um durchschnittlich 0,8  $\mu\text{g/ml}$  kann z.B. durch eine Reduktion des BMI um 2,3  $\text{kg/m}^2$  erreicht werden (Bobbert 2005).

Adiponectin hat zudem, über zwei im Körper ubiquitär vorkommende Rezeptoren (Adipo-R1 und Adipo-R2) vermittelte, vielfältige Wirkungen auf den Lipid- und Glucosestoffwechsel. Beide Rezeptoren besitzen sieben transmembranäre Domänen, die nicht an G-Proteine (Guaninnucleotid-bindende Proteine) gekoppelt sind und werden bei Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz herunterreguliert (Kadowaki 2006).

Bei Gesunden erhöht Adiponectin unter anderem die Empfindlichkeit verschiedener Gewebe auf Insulin. So aktiviert es beispielsweise über Adipo-R1 die AMP-Kinase (Adenosinmonophosphat-Kinase) in Muskelzellen und kurbelt so die Glucoseaufnahme und die  $\beta$ -Oxidation an. In der Leber kommt es ebenfalls infolge einer Aktivierung der AMP-Kinase durch Adipo-R2 zu einer Hemmung der Gluconeogenese und einer verstärkten Glykolyse, was insgesamt einen erniedrigten Blutzuckerspiegel bewirkt.

Demnach ist es wenig verwunderlich, dass eine experimentelle Erhöhung des zirkulierenden Adiponectins im Tiermodell zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität und des Fettstoffwechsels führt (Trujillo 2006).



#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Für die Prävention und Intervention der Adipositas, die sich bereits im Kindesalter manifestiert, ist es nötig, den Erfolg einer stationären Therapie zu beurteilen. Bisher gibt es allerdings wenige Studien, die einen Zusammenhang zwischen einzelnen Genpolymorphismen und einem diät- und trainingsinduzierten Gewichtsverlust bei Kindern untersucht haben. Eine wichtige Voraussetzung ist die Standardisierung der Interventionsmaßnahmen. Nur eine stationäre Therapie unter standardisierten Bedingungen, die eine gleiche Kalorienaufnahme und ein festgelegtes einheitliches Sportprogramm beinhaltet, ermöglicht eine Antwort auf die Frage, ob trainings- und oder diätinduzierte Unterschiede in der Gewichtsreduktion einzelner Genotypen bestehen.

Da die unter 1.3 beschriebenen Markergene alle im Zusammenhang mit Adipositas stehen, soll diese Arbeit nun Aufschluss darüber geben, inwiefern die verschiedenen Genotypen von TNF $\alpha$ , LEPR und APM1 den Erfolg einer stationären Therapie bei adipösen Kindern und Jugendlichen beeinflussen. Ziel ist es, herauszufinden, welches dieser Gene ein Indiz für eine „Lebensstil-Resistenz“ darstellt. Aus verschiedenen Zusammenhängen könnten sich dann neue Therapiemaßnahmen für die entsprechenden Genvarianten entwickeln, die eine Optimierung der Therapie und damit einen wichtigen Schritt in der frühzeitigen Behandlung von Adipositas und der Prävention von Folgeerkrankungen darstellen.

## **2 Probandenkollektiv, Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen der Studie werden adipöse Kinder im Alter von acht bis 19 Jahren rekrutiert, die in der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden an einem standardisierten Therapieprogramm zur Gewichtsreduktion teilnehmen.

Die Kinder werden zu Beginn der stationären Therapie (Visit 1), bei Abschluss der stationären Therapie nach vier Wochen (Visit 2) und nachfolgend nach sechs Monaten (Visit 3) und zwölf Monaten (Visit 4), sowie nach zwei Jahren (Visit 5), fünf Jahren (Visit 6) und zehn Jahren (Visit 7) auf den Erfolg der Behandlung untersucht.

Visit 1 und 2 werden in der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden und Visit 3 bis 7 von den entsprechenden Haus- oder Kinderärzten durchgeführt.

Für diese Arbeit werden lediglich Daten aus Visit 1 und 2 herangezogen und ausgewertet.

### 2.1.1 Untersuchungen

1.) Eingangsuntersuchung (Visit 1) bei stationärer Aufnahme in die Klinik:

- a.) Anthropometrie: Bestimmung von Körpergröße und –gewicht, Bauchumfang, Taillenumfang, Pubertätsstatus nach Tanner, Blutdruck
- b.) Serumparameter: Cholesterin, HDL- (High Density Lipoprotein) und LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein-Cholesterin), Triglyceride, Glucose, Harnsäure, TSH (Thyroidea-stimulating hormone) basal, Insulin, Proinsulin, Leptin, TNF $\alpha$  (Tumornekrosefaktor-alpha), Adiponectin, Resistin, CRP (C-reaktives Protein), RbP (retinolbindendes Protein), IL-6 (Interleukin-6)
- c.) Fragebögen: Fragebogen zur körperlichen Aktivität (in Anlehnung an den Fragebogen zum Motorik-Modul Momo, Bös, Karlsruhe), zum Ernährungsverhalten und KINDL-Fragebogen zur Lebensqualität (Ravens-Sieberer und Bullinger, 2000)
- d.) Ergometrie: Bestimmung der körperlichen Leistung mittels Fahrradergometrie
- e.) Familienanamnese: Aufzeichnung familienanamnestischer Daten wie Erkrankungen in der Familie, Körpergröße und –gewicht von Familienmitgliedern, Familiensituation mittels eines Elternfragebogens
- f.) Genetische Daten

2.) Untersuchung am Ende der stationären Therapie (Visit 2): Untersuchungen wie bei der Eingangsuntersuchung (a-d), die Erhebungen von Familienanamnese und genetischen Daten entfallen.

3.) Visit 3-7: Erfassung von Größe, Gewicht und den unter 1c) aufgeführten Fragebögen.

### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### Einschlusskriterien:

- Überweisung an die Klinik Schönsicht zur Behandlung von Adipositas
- Alter zwischen acht und 19 Jahren
- komplette Teilnahme (mindestens vier Wochen) an der stationären Therapie
- Einwilligung in eine Nachbeobachtung von zehn Jahren
- Einverständniserklärungen der Eltern und Kinder liegt vor

**Ausschlusskriterien:**

- sekundäre Adipositas
- endokrinologische Grunderkrankungen
- monogene Erkrankungen, die die Adipositas-Entwicklung beeinflussen (z.B. Prader-Willi-Syndrom)
- vorzeitiger Abbruch der stationären Therapie

**2.1.3 Stationäre Therapie**

Die stationäre Therapie in der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen. Das interdisziplinäre Therapiekonzept umfasst einerseits eine Ernährungstherapie, andererseits aber auch ein Bewegungs- und Sportprogramm, sowie psychologische und pädagogische Betreuung.

Während ihres stationären Aufenthalts in der Klinik erhalten die Kinder eine kalorienreduzierte abwechslungsreiche Mischkost (ca. 1400-1600 kcal/Tag). In zusätzlichen Kochkursen und Diätschulungen wird das Bewusstsein für gesunde Ernährung gestärkt.

Das Sportprogramm umfasst mindestens 13 Stunden pro Woche und beinhaltet neben strukturierten täglichen Bewegungseinheiten unter Anleitung von Sporttherapeuten auch Haltungs- und Wassergymnastik, Gruppensport, Schwimmen und Wandern.

In wöchentlichen verhaltenstherapeutischen Gruppen lernen die Kinder zudem wichtige Informationen über Adipositas.

Die Therapie erfolgt unter standardisierten Bedingungen, sodass alle Probanden eine ähnliche Kalorienaufnahme haben und durch ein festgelegtes einheitliches Sportprogramm auch einem in etwa gleichen körperlichen Energieverbrauch ausgesetzt sind.

### **2.1.3.1 Ziele der stationären Therapie**

Globales Ziel der Adipositas therapie ist die langfristige Lebensstiländerung, die den Kindern durch das vielfältige Behandlungsprogramm in der Klinik Schönsicht vermittelt wird.

Diese kann nur durch dauerhafte Bewusstseinsänderung im Zusammenspiel von Essgewohnheiten, körperlicher Aktivität und psychosozialen Aspekten erreicht werden.

Durch das umfassende Therapiekonzept wird sowohl eine normale körperliche, wie auch psychische und soziale Entwicklung positiv beeinflusst.

In erster Linie werden eine langfristige Körpergewichtsreduktion und eine Konstanthaltung des erreichten Gewichts angestrebt, wodurch Begleiterkrankungen und Langzeitschäden reduziert werden.

Neben einer Erhöhung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit und einer Verbesserung des Gesundheitsverhaltens liegt ein weiterer Schwerpunkt der stationären Therapie in der psychologischen und pädagogischen Betreuung der Kinder. Das Erlernen von Problembewältigungsstrategien, Förderung eines Selbstwertgefühls und die Entwicklung einer anhaltenden Motivation, Ziele zu verfolgen, können zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

## **2.2 Probanden**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden. Dort konnten ein- bis zweimal im Monat Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 19 Jahren, die mit ihren Eltern anreisten, in die Studie aufgenommen werden.

In einem Gespräch mit den Eltern und Kindern wurde das Ziel der Studie erläutert. Zudem wurde eine streng pseudonyme Auswertung der Untersuchungsdaten zugesagt. Durch die Einverständniserklärung, stimmten die Kinder und Eltern dem kompletten Studienprogramm zu.

Insgesamt mussten 16 Kinder nach Abschluss der Eingangsuntersuchung wieder von der Studie ausgeschlossen werden, da sie die stationäre Therapie in der Klinik vorzeitig abgebrochen hatten, sodass schließlich 360 Probanden an der Studie teilnahmen und in die Auswertungen mit einbezogen werden konnten. Das Gesamtkollektiv umfasste 215 weibliche und 145 männliche Probanden.

Durch unvollständige Messwerte konnte nicht jeder der untersuchten Parameter BMI, BMI-SDS, körperliche Leistung und Serumwerte von allen Teilnehmern in Zusammenhang mit den Polymorphismen TNF $\alpha$  G-308A, LEPR Gln223Arg und Apm1 T45G beurteilt werden. Im Anhang ist eine Tabelle aller bei der Eingangsuntersuchung gemessenen Parameter, aufgeführt.

**Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der relevanten Phänotypen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung**

	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>BMI-SDS</b>
<b>Gesamtkollektiv</b>	13,8 $\pm$ 2,2	90,7 $\pm$ 23,1	162,8 $\pm$ 10,8	2,76 $\pm$ 0,53
<b>Männlich</b>	13,7 $\pm$ 2,3	93,4 $\pm$ 27,3	165,2 $\pm$ 12,8	2,66 $\pm$ 0,47
<b>Weiblich</b>	14,0 $\pm$ 2,2	88,9 $\pm$ 19,7	161,2 $\pm$ 8,9	2,83 $\pm$ 0,55

### 2.3 Zielparameter

Die Kinder wurden im Rahmen der Studie zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik und am Ende untersucht, wobei sowohl anthropometrische, wie auch biochemische und leistungsdiagnostische Daten erhoben wurden.

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit umfassen die in Tabelle 2 aufgeführten Parameter. Der BMI bzw. BMI-SDS wurde anhand der Körpergröße und des Körpergewichts alters- und geschlechtsspezifisch berechnet. Die relative körperliche Leistungsfähigkeit wurde über die absolute Leistungsfähigkeit im Verhältnis zum Körpergewicht der Probanden bestimmt.

**Tabelle 2: Zielparameter**

<b>Erhebung</b>	<b>Parameter</b>
Anthropometrische Daten	Körpergröße, Körpergewicht, BMI, BMI-SDS, Alter
Biochemische Daten	Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, RbP, CRP, Proinsulin, Adiponectin, Insulin, Leptin, IL-6, TNF $\alpha$ , Resistin
Leistungsdiagnostische Daten	Relative Leistungsfähigkeit in Watt/kg, bestimmt durch eine Fahrradergometrie

## 2.4 Materialien

### 2.4.1 Chemikalien

Alle in dieser Arbeit verwendeten Chemikalien sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Chemikalien**

<b>Bezeichnung</b>	<b>Konzentrationen</b>	<b>Hersteller</b>
Agarose NEEO Ultra-Qualität Roti <sup>®</sup> GAROSE f. d. DNA/RNA Elektrophorese		Carl Roth, Deutschland
BSA	10 mg/ml	New England BioLabs, Deutschland
dNTP-Mix	2 mM	Invitex, Deutschland
Ethidiumbromid	10 mg/ml	Carl Roth, Deutschland
InviTaq DNA-Polymerase	5 U/μl	Invitex, Deutschland
Längenstandard (low molecular weight DNA ladder)	500 μg/ml	New England BioLabs, Deutschland
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	Invitex, Deutschland
NEBuffer 2	10x	New England BioLabs, Deutschland
NEBuffer 4	10x	New England BioLabs, Deutschland
10xPCR-Reaktionspuffer ohne MgCl <sub>2</sub>	10x	Invitex, Deutschland
Primer	20 μM	Metabion International AG
Restriktionsenzym MspI	20 U/μl	New England BioLabs, Deutschland
Restriktionsenzym NcoI	10 U/μl	New England BioLabs, Deutschland
Restriktionsenzym SmaI	20 U/μl	New England BioLabs, Deutschland



## 2.4.2 Lösungen

Die verwendeten Lösungen und Gele und ihre Zusammensetzungen sind in Tabelle 4 und 5 beschrieben.

**Tabelle 4: Lösungen**

<b>Lösung</b>	<b>Zusammensetzung und Verwendung</b>
5x TBE-Puffer	269,5 g Tris (Carl Roth, Deutschland) 137,5 g Borsäure (Carl Roth, Deutschland) 100 ml EDTA (0,5 M, pH 8)
1x TBE-Puffer (10l)	1 l 5x TBE-Puffer, 4 l Aqua dest. → Verwendung für Agarosegele und Laufpuffer
Blue Juice Auftragspuffer	40 % Saccharose, Bromphenolblau, Xylencyanol Herstellung 200 ml: 80 g Saccharose (Carl Roth, Deutschland), 20 ml 0,5 M EDTA mit Aqua dest. auf 200 ml auffüllen, autoklavieren und Spatenspitze Bromphenolblau und Xylencyanol hinzugeben → Verwendung als Ladepuffer für Agarosegelelektrophorese
0,5 M EDTA (pH 8)	Herstellung 500 ml: 73,1 g EDTA (Carl Roth, Deutschland) in ca. 300 ml Aqua dest. lösen, pH auf 8 einstellen, mit NaOH-Plättchen (Carl Roth, Deutschland) und schließlich mit Aqua dest. auf 500 ml auffüllen

**Tabelle 5: Gele**

<b>Gele</b>	<b>Zusammensetzung und Verwendung</b>
2%iges Agarosegel (120 ml)	2,4 g Agarose NEEO Ultra-Qualität Roti®GAROSE f. d. DNA/RNA Elektrophorese (Carl Roth, Deutschland), 120 ml 1x TBE und 10 ml Aqua dest. hinzufügen, aufkochen bis Agarose komplett aufgelöst ist und unter Schwenken abkühlen lassen und 7 µl 1%ige Ethidiumbromidlösung (Carl Roth, Deutschland; 10 mg/ml) hinzugeben
3%iges Agarosegel (120 ml)	3,6 g Agarose NEEO Ultra-Qualität Roti®GAROSE f. d. DNA/RNA Elektrophorese (Carl Roth, Deutschland), 120 ml 1x TBE und 10 ml Aqua dest. hinzufügen, aufkochen bis Agarose komplett aufgelöst ist und unter Schwenken abkühlen lassen und 7 µl 1%ige Ethidiumbromidlösung (Carl Roth, Deutschland; 10 mg/ml) hinzugeben

## 2.5 Methoden

### 2.5.1 Allgemeine Methodik

Die Genotypisierung erfolgte im Labor des Instituts für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München.

Um das Blut der Kinder auf verschiedene Markergene untersuchen zu können, waren mehrere Teilschritte nötig.

#### 2.5.1.1 DNA-Extraktion

Für die Extraktion der DNA (Desoxyribonucleic acid) wurde der Wizard® Genomic DNA Purification Kit von Promega verwendet. Alle Zentrifugationsschritte wurden mit der Heraeus Instruments Labofuge 400 Function Line bei Raumtemperatur durchgeführt.

### **Zellyse**

Zunächst wurde aus 2,7 ml EDTA-Vollblut (Ethyldiamintetraacetat-Vollblut), welches bei -80 °C eingefroren war, mit Hilfe des Wizard® Genomic DNA Purification Kit von Promega DNA isoliert.

Zur Erythrozytenanalyse wurde das EDTA-Vollblut mit Cell Lysis Solution auf das Dreifache aufgefüllt und nach einer Inkubationszeit von 10 Minuten bei Raumtemperatur bei 2300 rpm zentrifugiert. Danach wurde der Überstand dekantiert, das Pellet unter Vermischen resuspendiert und schließlich erneut mit 9 ml Cell Lysis Solution verdünnt und nach weiteren 10 min Inkubation wieder 10 min lang zentrifugiert.

### **Proteinverdau**

Für den Proteinverdau wurde das Pellet mit 4 ml Nuclei Lysis Solution vermischt und für 60 Minuten in einem Wasserbad bei 37 °C inkubiert, bis sich die Probe komplett verdaut hat. Nach einer 20minütigen Abkühlphase im Kühlschrank wurden 1,3 ml Protein Precipitation Solution zugefügt und zur Proteinausfällung weitere 20 Sekunden gemischt. Durch anschließende 15-minütige Zentrifugation bei 3500 rpm entstand ein kleiner Überstand über dem Protein-Pellet, welcher in ein mit 3 ml Isopropanol gefülltes Röhrchen überführt wurde. Durch vorsichtiges Invertieren fiel die DNA als sichtbares Knäuel aus. Danach wurde nochmals während 2 Minuten bei 3500 rpm zentrifugiert, der Überstand verworfen und die DNA schließlich mit 3 ml 70%igem Ethanol gewaschen. Nach 2minütiger Zentrifugation bei 3500 rpm und Dekantieren des Überstands wurde das DNA-Pellet an der Luft für ungefähr 45 Minuten getrocknet. Nachdem die DNA getrocknet war, wurden 250 µl DNA-Rehydration Solution hinzugefügt und die DNA über Nacht bei 4 °C zur Lösung gebracht.

### **DNA-Konzentrationsbestimmung**

Die gelöste DNA wurde in ein Schraubgefäß überführt und ihre Konzentration bestimmt. Nach einer Verdünnung von 1:10 wurde in einem Photometer (Pharmacia Biotech, Ultrospec 2000) die optische Dichte (OD) bei 260 nm ( $OD_{260}$ ) gegen Aqua dest. als Referenz gemessen. Außerdem wurden mögliche Proteinverunreinigungen bei 280 nm ( $OD_{280}$ ) bestimmt um die Reinheit der DNA beurteilen zu können. Diese Messung wurde ins Verhältnis zur DNA gesetzt (Ratio  $OD_{260}/OD_{280}$ ).

Die Berechnung der Konzentration (c) erfolgte nach der Formel:

$$C = OD_{260} \times \text{Verdünnungsfaktor} \times 50$$

### **2.5.1.2 Genotypisierung**

Die entsprechenden Polymorphismen wurden mithilfe der Standard PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) – Methode analysiert.

Zur Genotypisierung waren mehrere Teilschritte nötig. Es wurden mehrere Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion zur Amplifizierung spezifischer DNA-Sequenzen, der Verdau mit Restriktionsenzymen zur Unterscheidung der DNA-Variationen und die Agarosegelelektrophorese zur Auftrennung der DNA-Fragmente entsprechend ihrer Größe, angewendet.

#### **Polymerase-Kettenreaktion**

Das Prinzip der PCR besteht darin, dass zunächst der Doppelstrang durch Erhöhung der Temperatur auf mindestens 94 °C denaturiert, d.h. in seine beiden Einzelstränge aufgetrennt wird. Durch Abkühlung des Gemischs auf 62 bzw. 55 °C können sich die Primer an die Einzelstränge anlagern (Annealing). Die Primer sind zwei aus 15-25 Basen bestehende Oligonukleotide, die jeweils zu einer bestimmten Stelle der DNA-Sequenz komplementär sind und durch Anheftung an das DNA-Fragment festlegen, welches Stück der DNA vervielfältigt wird. Schließlich komplementiert die DNA-Polymerase die beiden Einzelstränge bei einer Temperatur von 72 °C wieder zu Doppelsträngen (Extension).

Dieser Reaktionszyklus bestehend aus Denaturierung, Anheftung der Oligonukleotide und Extension zu neuen Doppelsträngen wird ca. 30 bis 40mal wiederholt, wodurch eine exponentielle Zunahme des PCR-Produkts erreicht wird.

Die verschiedenen Reaktionszyklen werden automatisch durch einen Thermocycler gesteuert.

## Enzymverdau

Mithilfe spezifischer Restriktionsenzyme wird das gewonnene PCR-Produkt an entsprechenden Stellen geschnitten, wodurch definierte DNA-Fragmente entstehen. Dafür benötigt man das PCR-Produkt, das spezifische Restriktionsenzym mit dem dazugehörigen Enzympuffer und H<sub>2</sub>O. Die entstandenen Fragmente können dann durch eine Agarosegelelektrophorese entsprechend ihrer Größe getrennt werden.

## Restriktionsenzyme

Alle verwendeten Restriktionsenzyme und die dazugehörigen Puffer stammen von der Firma New England BioLabs. Sie sind alle in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Restriktionsenzyme**

Polymorphismus	Enzym
TNF $\alpha$ (TNF $\alpha$ G-308A)	Nco I
Leptinrezeptor (LEPR Gln223Arg)	Msp I
Adiponectin (APM1 T45G)	Sma I

## Agarosegelelektrophorese

Durch die Agarosegelelektrophorese können die DNA-Fragmente ihrer Größe nach aufgetrennt werden. Die PCR-Produkte werden auf ein 2%iges Agarosegel, die mit den Restriktionsenzymen verdauten Proben auf ein 3%iges Agarosegel geladen.

Zur Herstellung des Agarosegels wird die benötigte Menge Agarose und 1x TBE gemischt. Nach vollständiger Auflösung der Agarose durch Aufkochen und anschließende Abkühlung werden 7  $\mu$ l einer 1%igen Ethidiumbromidlösung (10 mg/ml) zugegeben. Diese Lösung wird auf eine Platte gegossen und bei Raumtemperatur vollständig abgekühlt. Bevor die Proben auf das Gel aufgetragen werden, wird noch ein 5-fach Puffer zugegeben, der einerseits zur farblichen Kennzeichnung und andererseits zum Absinken der Proben in den Geltaschen führt.

Die elektrophoretische Auftrennung in Abhängigkeit von der Größe der Fragmente erfolgt bei 140 V für ca. eine Stunde im Biometra Maxi Agagel-System. Das zugegebene Ethidiumbromid, ein interkalierender Fluoreszenzfarbstoff, dient der Sichtbarmachung der DNA-Banden unter UV-Licht (Ultraviolettes Licht). Als

Vergleichsstandard wird der low molecular weight-DNA-ladder von New England BioLabs (NEB, Deutschland) verwendet.

## 2.5.2 Genotypisierung des Kollektivs

Um die entsprechenden Polymorphismen zu analysieren, wurde in allen Fällen eine Polymerase-Kettenreaktion mit den jeweiligen Primern durchgeführt und nachfolgend mittels eines spezifischen Restriktionsenzym auf die entsprechenden Genvarianten hin untersucht. Die Durchführung der drei Polymorphismen fand im Whatman Biometra Tgradient Thermocycler statt. Die Zuordnung der Größe der entstandenen Fragmente erfolgte mit Hilfe spezieller Markerbanden.

### 2.5.2.1 Polymorphismus TNF $\alpha$ G-308A

#### PCR:

Ansatz: 1  $\mu$ l DNA (10 ng/ $\mu$ l), 2  $\mu$ l PCR-Puffer, 0,75  $\mu$ l Primer forward, 0,75  $\mu$ l Primer reverse, 1  $\mu$ l dNTPs (100  $\mu$ M), 2  $\mu$ l BSA, 2  $\mu$ l MgCl<sub>2</sub> (2,5 mM), 0,1  $\mu$ l Taq-Polymerase (0,5 U), 10,4  $\mu$ l H<sub>2</sub>O

#### Primer:

Tabelle 7: Primer des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

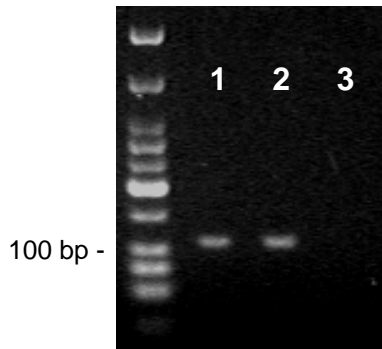
	<b>Forward Primer</b>	<b>Reverse Primer</b>
<b>Name</b>	TNF $\alpha$ G-308A F	TNF $\alpha$ G-308A R
<b>Sequenz</b>	5`-AGG CAA TAG TTT TGA GGG CCA T-3`	5`-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG-3`

#### Programmablauf:

Tabelle 8: Programmablauf des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

Reaktion	T [°C]	t	Zyklus
Denaturierung	95	5 min	1x
Denaturierung	95	30 s	35x
Annealing	62	30 s	
Extension	72	45 s	
Finale Synthese	72	10 min	1x

UV-Lichtbild Darstellung der PCR des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus:



**Abb. 1: UV-Lichtbild Darstellung der PCR des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus**  
1  $\mu$ l Längenvergleichsstandard low molecular weight DNA-ladder  
1 und 2: PCR-Produkt zweier Proben (107 bp); 3: Nullprobe

**Restriktionsverdau:**

Ansatz: 16  $\mu$ l PCR-Produkt, 6,3  $\mu$ l (1 mg/ml) BSA, 2,5  $\mu$ l 10x NEB4-  
Enzympuffer, 0,2  $\mu$ l NcoI (2 U)

Verdau: 2 h bei 37 °C

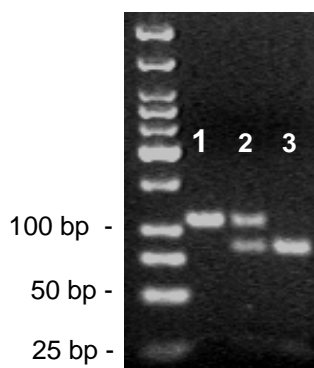
Durch die G  $\rightarrow$  A Substitution kommt es zum Verlust einer NcoI-Schnittstelle. Für die verschiedenen Genotypen AA, AG und GG entsteht dadurch folgendes charakteristische Fragmentmuster:

AA: 107 bp

AG: 107 bp + 87 bp + 20 bp

GG: 87 bp + 20 bp

UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus:



**Abb. 2: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des TNF $\alpha$  G-308A- Polymorphismus**  
1: Fragmentmuster des AA-Genotyps, 2: Fragmentmuster des AG-Genotyps,  
3: Fragmentmuster des GG-Genotyps

### 2.5.2.2 Polymorphismus LEPR Gln223Arg

#### PCR:

Ansatz: 3 µl DNA (10 ng/µl), 2 µl PCR-Puffer, 0,6 µl Primer forward, 0,6 µl Primer reverse, 1 µl dNTPs (100 µM), 2 µl BSA, 2 µl MgCl<sub>2</sub> (2,5 mM), 0,1 µl Taq-Polymerase (0,5 U), 8,7 µl H<sub>2</sub>O

#### Primer:

**Tabelle 9: Primer des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus**

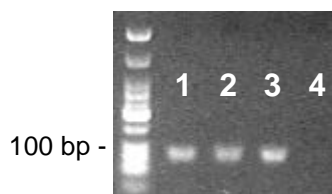
	<b>Forward Primer</b>	<b>Reverse Primer</b>
<b>Name</b>	LEPR Gln223Arg F	LEPR Gln223Arg R
<b>Sequenz</b>	5`-AAA CTC AAC GAC ACT CTC CTT-3`	5`-TGA ACT GAC ATT AGA GGT GAC-3`

#### Programmablauf:

**Tabelle 10: Programmablauf des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus**

Reaktion	T [°C]	T	Zyklus
Denaturierung	94	5 min	1x
Denaturierung	94	30 s	33x
Annealing	62	45 s	
Extension	72	45 s	
Finale Synthese	72	5 min	1x

#### UV-Lichtbild-Darstellung der PCR des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus:



**Abb. 3: UV-Lichtbild Darstellung der PCR des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus**  
 1 µl Längenvergleichsstandard low molecular weight DNA-ladder  
 1, 2 und 3: PCR-Produkt zweier Proben (80 bp); 4: Nullprobe



**Restriktionsverdau:**

Ansatz: 16 µl PCR-Produkt, 5 µl (1 mg/ml) BSA, 2,5 µl 10x NEB2-Enzypuffer,  
0,2 µl MspI (4 U), 1,3 µl H<sub>2</sub>O

Verdau: 12 h bei 37 °C

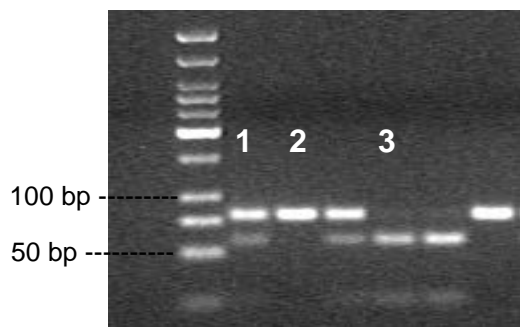
Die G → A Substitution führt zu einem Verlust einer MspI-Schnittstelle, dies hat ein unverdautes Fragment in der Größe von 80 bp für den Genotyp AA zur Folge. Für die verschiedenen Genotypen AA, AG und GG entsteht folgendes charakteristisches Fragmentmuster:

AA: 80 bp

AG: 80 bp + 57 bp + 23 bp

GG: 57 bp + 23 bp

**UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus:**



**Abb. 4: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus;  
1: Fragmentmuster des AG-Genotyps 2: Fragmentmuster des AA-Genotyps  
3: Fragmentmuster des GG-Genotyps**

### 2.5.2.3 Polymorphismus APM1 T45G

#### PCR:

Ansatz: 1 µl DNA (10 ng/µl), 2 µl PCR-Puffer, 0,5 µl Primer forward, 0,5 µl Primer reverse, 1 µl dNTPs (100 µM), 2 µl BSA, 2 µl MgCl<sub>2</sub> (2,5 mM), 0,1 µl Taq-Polymerase (0,5 U), 10,9 µl H<sub>2</sub>O

#### Primer:

Tabelle 11: Primer des APM1 T45G-Polymorphismus

	Forward Primer	Reverse Primer
<b>Name</b>	APM1 T45G F	APM1 T45G R
<b>Sequenz</b>	5`-TGG ACG GAG TCC TTT GTA GG-3`	5`-TCA TCC TTG GAA GAC CAA CC -3`

#### Programmablauf:

Tabelle 12: Programmablauf des APM1 T45G-Polymorphismus

Reaktion	T [°C]	t	Zyklus
Denaturierung	95	5 min	1x
Denaturierung	95	45 s	35x
Annealing	55	45 s	
Extension	72	45 s	
Finale Synthese	72	5 min	1x

#### UV-Lichtbild Darstellung der PCR des APM1 T45G-Polymorphismus:

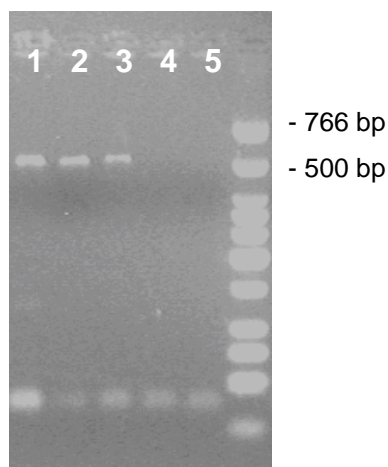


Abb.5 : UV-Lichtbild Darstellung der PCR des APM1 T45G-Polymorphismus  
1 µl Längenvergleichsstandard low molecular weight DNA-ladder  
1, 2 und 3: PCR-Produkt zweier Proben (423 bp); 4 und 5: Nullproben

**Restriktionsverdau:**

**Ansatz:** 10 µl PCR-Produkt, 4 µl (1 mg/ml) BSA, 2 µl 10x NEB4-Enzympuffer,  
0,5 µl Smal (20 U/µl), 3,5 µl H<sub>2</sub>O

**Verdau:** 3 h bei 25 °C

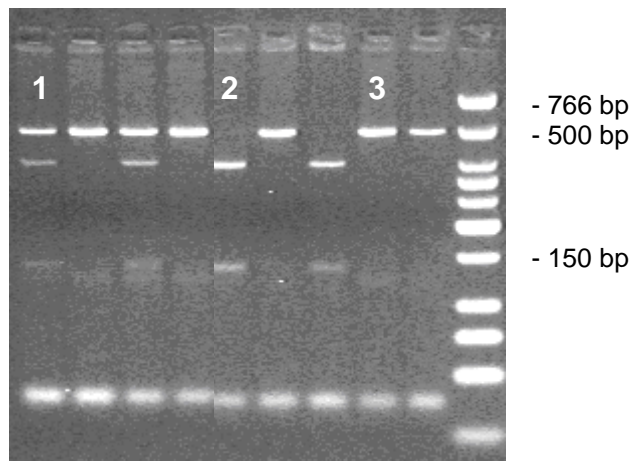
Durch die T → G Substitution entfällt eine Smal-Schnittstelle, was für die Genotypen TT, GT und GG folgendes charakteristisches Fragmentmuster zur Folge hat:

TT: 470 bp

GT: 470 bp + 336 bp + 134 bp

GG: 336 bp + 134 bp

**UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des APM1 T45G-Polymorphismus:**



**Abb. 6: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des APM1 T45G-Polymorphismus  
1: Fragmentmuster des GT-Genotyps, 2: Fragmentmuster des GG-Genotyps  
3: Fragmentmuster des TT-Genotyps**

### 2.5.3 Fehlerkontrolle

Zur internen Kontrolle wurden 15 % des Kollektivs zufällig ausgewählt, erneut auf die verschiedenen Genotypen hin untersucht und mit den ursprünglichen Ergebnissen verglichen. Bei allen Polymorphismen lag die Fehlerquote unter 1 %.

## 2.6 Bestimmung phänotypischer Veränderungen

### 2.6.1 Bestimmung des BMI und des BMI-SDS

Sowohl der BMI als auch der BMI-SDS wurden mithilfe der Körpergröße und des Körpergewichts bestimmt, wodurch die Gewichtsentwicklung der Kinder im Therapieverlauf beurteilt werden konnten.

Der Standard Deviation Score, der angibt um das Wievielfache einer Standardabweichung der individuelle BMI eines Kindes von dem BMI-Medianwert abweicht, konnte anhand von für Deutschland gültigen Referenzwerten (Kromeyer-Hauschild 2001) berechnet werden. Die LMS-Methode nach Cole diente der Perzentilenbestimmung. Durch Verwendung der LMS-Methode zur Perzentilberechnung wird die Verteilung des BMI in der Stichprobe über das Alter durch 3 Parameter charakterisiert: die Box-Cox-Powertransformation ( $\lambda=L$ ), den Median ( $M$ ) und den Variationskoeffizienten ( $\sigma=S$ ).

Die Berechnung des BMI-SDS erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{BMI-SDS}_{\text{LMS}} = \frac{[\text{BMI} / M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

Wobei BMI der Individualwert des Kindes und  $M(t)$ ,  $L(t)$  und  $S(t)$  die entsprechenden Parameter für das Alter ( $t$ ) und das Geschlecht des Kindes sind.

### 2.6.2 Bestimmung der relativen Leistungsfähigkeit

Mit den Kindern wurde zu Beginn der stationären Therapie und am Ende des Klinikaufenthaltes nach vier Wochen eine Fahrradergometrie in zwei-Minuten-Stufen bis zur subjektiven Erschöpfung durchgeführt, um die relative Leistungsfähigkeit bestimmen zu können.

Anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilkurven (Kromeyer-Hauschild 2001) konnte für jedes Kind individuell das Sollgewicht bestimmt werden, welches halbiert den Wattstufen bei der Ergometrie entsprach. Die relative Leistungsfähigkeit ist schließlich durch die maximal erreichte Wattzahl dividiert durch das tatsächliche Körpergewicht definiert.

### 2.6.3 Bestimmung der Serumparameter

Die verschiedenen Serumparameter wurden in einem Labor in Bad Reichenhall sowie in einem Labor der Universitätsklinik Ulm bestimmt. Das Labor und die dort bestimmten Parameter sind in Tabelle 13 aufgeführt.

**Tabelle 13: Orte der Serumparameter-Bestimmung**

Ort der Bestimmung	Serumparameter
Labor Bad Reichenhall Dres.med. Bezold, Blendinger u. Habermann, Riedelstr. 16, 83435 Bad Reichenhall	Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Glucose, Harnsäure, TSH-basal
Labor für Molekulare kardiovaskuläre Epidemiologie und Präventive Kardiologie, Universität Ulm, Klinik für Innere Medizin II	RbP, CRP, Proinsulin, Adiponectin, Insulin, Leptin, IL-6, TNF $\alpha$ , Resistin

## 2.7 Statistische Methoden

Die Datenauswertung wurde mit der Statistiksoftware PASW für Windows Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurde der Mittelwert bzw. Median, die Standardabweichung sowie die Spannweite (Minimum und Maximum) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in %) berechnet.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Anpassungstests wurde geprüft, ob bezüglich der Genotypverteilung das so genannte „Hardy-Weinberg Gleichgewicht“ (Guo 1992) vorliegt.

Um zwei unabhängige Patientengruppen hinsichtlich der Verteilung eines kontinuierlichen Merkmals zu vergleichen wurde der nicht-parametrische Mann-

Whitney-U Test durchgeführt. Für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen erfolgte zunächst ein Gesamttest auf Verteilungsheterogenität mittels Kruskal-Wallis Test. Nur im Falle eines signifikanten Omnibustestwertes wurden dann, entsprechend einer hierarchischen Testprozedur, paarweise post-hoc Vergleiche mittels Mann-Whitney U Test vorgenommen. Gruppengrößen von  $n < 6$  wurden, unter Aspekten statistischer Effizienz (Entdeckungswahrscheinlichkeit zu Grunde liegender Unterschiede bei gegebener Fallzahl) nur bei Zwei-Gruppenvergleichen berücksichtigt.

Um Gruppenvergleiche unter simultaner Berücksichtigung potentieller Störvariablen (*Confounder*) vorzunehmen, wurden außerdem so genannte Kovarianzanalysen (allgemeines lineares Modell (ANCOVA)) durchgeführt.

Alle statistischen Analysen erfolgten zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Arbeit und der daraus resultierenden Vielzahl an Untersuchungen (Subgruppenanalysen), konnte der Problematik des „multiplen Testens“ nicht effizient Rechnung getragen werden, da eine Korrektur des Signifikanzniveaus für alle vorgenommenen Tests zu stark konservativen Ergebnissen führen würde.

Die statistischen Testergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Dementsprechend sollten die resultierenden p-Werte primär als statistisches Abstandsmaß aufgefasst werden und nicht in ihrer ursprünglichen konzeptionellen Definition als Entscheidungsinstrument (Verwerfung einer spezifischen Nullhypothese: ja/nein) interpretiert werden.

Dieses Vorgehen entspricht einem Kompromiss zwischen statistisch methodischer Notwendigkeit und der größtmöglichen Ausschöpfung des klinisch relevanten Informationsgehalts der Daten, welcher von Saville (1990) als „praktikable Lösung des multiplen Testproblems“ bezeichnet wurde. Saville schlägt vor, keine Korrekturen für multiples Testen vorzunehmen, sondern vielmehr alle Ergebnisse und vorgenommenen Tests vollständig zu berichten und auf die multiple Testproblematik hinzuweisen. Dem Leser wird somit die Möglichkeit gegeben, im Zuge der Interpretation der Resultate, selbst eine informelle Adjustierung des Signifikanzniveaus vorzunehmen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der genetischen Untersuchung**

Für alle drei untersuchten Polymorphismen TNF $\alpha$  G-308A, LEPR Gln223Arg und APM1 T45G wurden sowohl die Verteilung der verschiedenen möglichen Genotypen, als auch die Allelfrequenz betrachtet. Dabei wurden die Häufigkeiten im Gesamtkollektiv und im Kollektiv der Jungen und der Mädchen getrennt voneinander bestimmt.

##### **3.1.1 Hardy-Weinberg-Equilibrium**

Bezüglich der Verteilung der Genotypen wurde für alle Polymorphismen mithilfe des  $\chi^2$ -Anpassungstests überprüft, ob ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorliegt.

Sowohl für TNF $\alpha$  G-308A ( $p_{\chi^2} = 0,9493$ ) als auch für LEPR Gln223Arg ( $p_{\chi^2} = 0,1880$ ) und APM1 T45G ( $p_{\chi^2} = 0,0513$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der beobachteten und der vermuteten theoretischen Frequenz festgestellt werden. Diese drei Polymorphismen erfüllen somit das Hardy-Weinberg-Equilibrium.

### 3.1.2 TNF $\alpha$ G-308A

#### 3.1.2.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv

Insgesamt konnte die Genotypenverteilung des TNF $\alpha$  G-308A–Polymorphismus von 336 Probanden bestimmt werden, wovon 258 (76,8 %) homozygote Träger des G-Allels, 73 (21,7 %) heterozygot und 5 (1,5 %) homozygot für das A-Allel sind (siehe Abbildung 7).

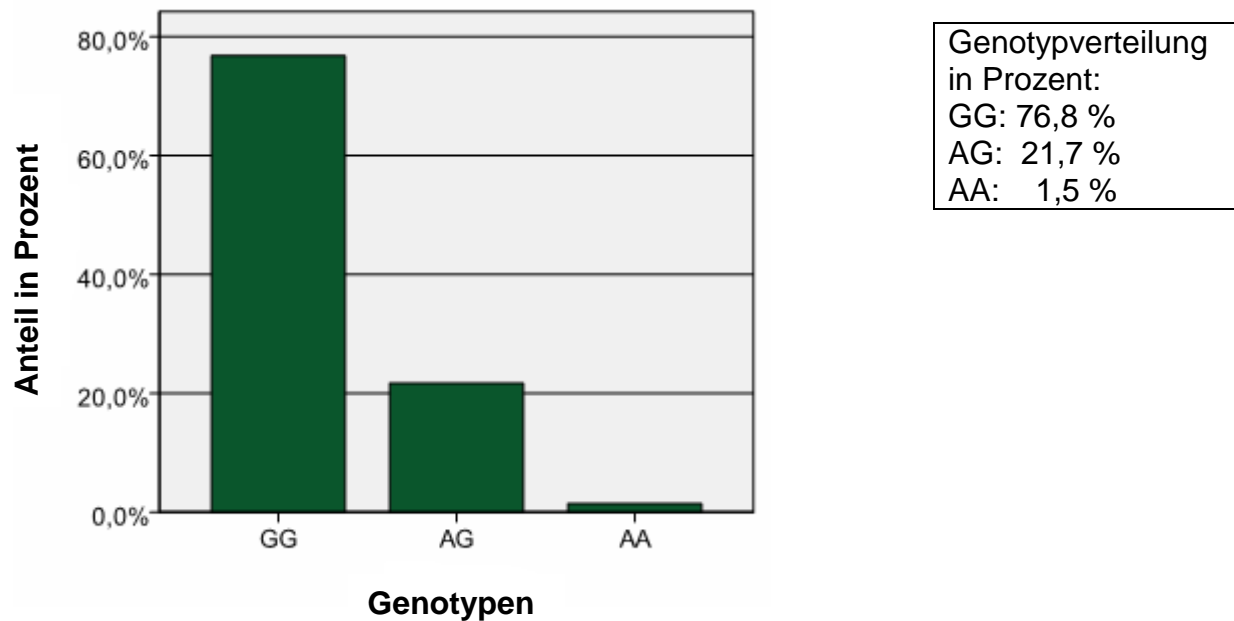


Abb. 7: Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv

GG: homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

AG: heterozygote Träger für Adenin/Guanin

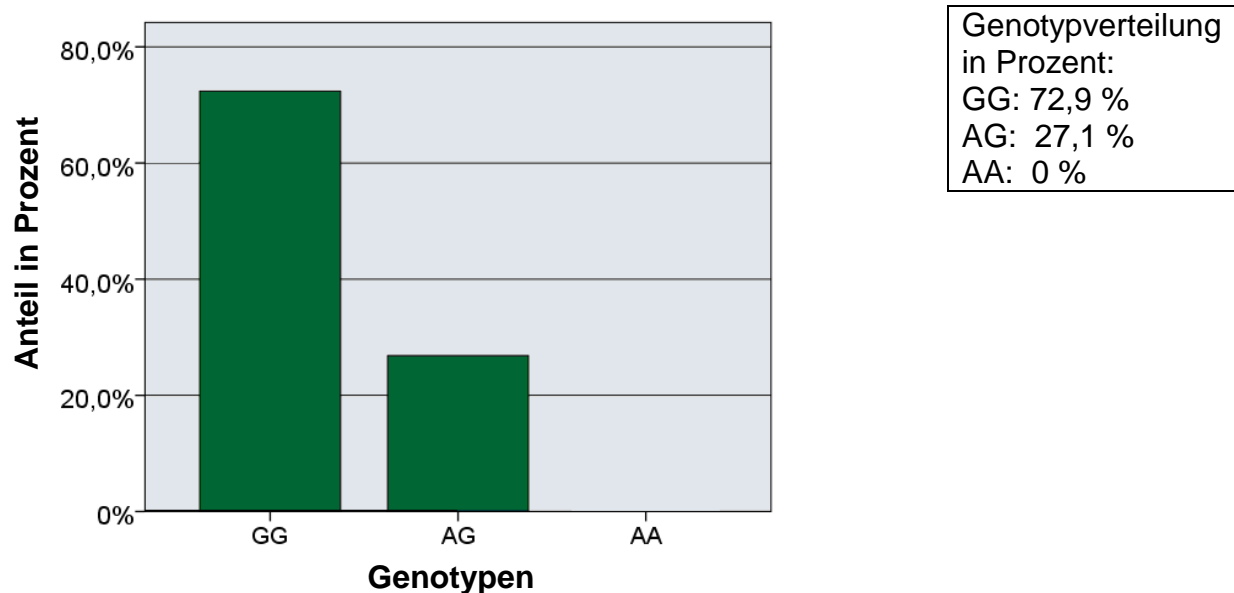
AA: homozygote Träger für das Allel A (Adenin/Adenin)



### 3.1.2.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen

Von 133 Jungen zeigten 97 (72,9 %) den Genotyp GG und 36 (27,1 %) den Genotyp AG (siehe Abbildung 8).

Der homozygote Genotyp AA des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus konnte im Probandenkollektiv der Jungen nicht beobachtet werden.



**Abb. 8:** Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen

**GG:** homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

**AG:** heterozygote Träger für Adenin/Guanin

**AA:** homozygote Träger für das Allel A (Adenin/Adenin)

### 3.1.2.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen

161 der insgesamt 203 weiblichen Probanden sind am G-308A-Locus von TNF $\alpha$  homozygot für das G-Allel und fünf homozygot für das A-Allel, was einer prozentualen Häufigkeit von 79,3 % für die homozygoten G-Allel-Probanden, 18,2 % für die heterozygoten Probanden und von 2,5 % für die homozygoten A-Allel-Probanden entspricht (siehe Abbildung 9).

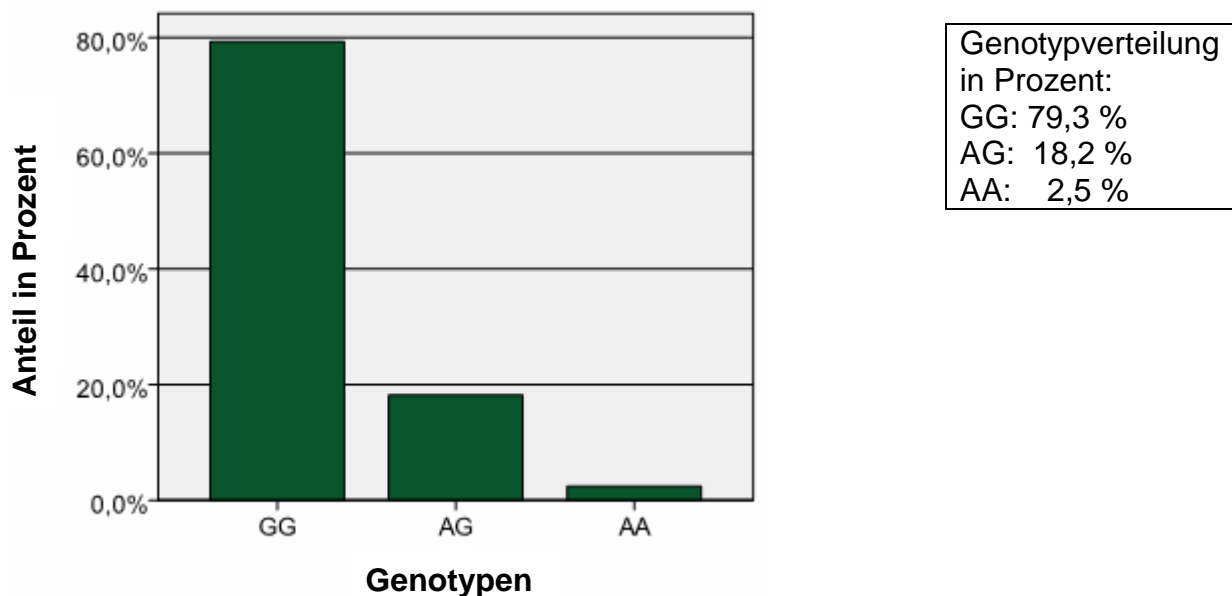


Abb. 9: Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen

GG: homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

AG: heterozygote Träger für Adenin/Guanin

AA: homozygote Träger für das Allel A (Adenin/Adenin)

### 3.1.2.4 Verteilung der Allele

Im Vergleich der Allele des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus zueinander kommt das G-Allel in einer prozentualen Häufigkeit von 87,7 %, das A-Allel zu 12,3 % vor.

Die Häufigkeit des Major- und Minor-Allels in den verschiedenen Probandenkollektiven kann man Tabelle 14 entnehmen.

Tabelle 14: Verteilung der Allele des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich
<b>G-Allel</b>	589 (87,7 %)	230 (86,5 %)	359 (88,4 %)
<b>A-Allel</b>	83 (12,3 %)	36 (13,5 %)	47 (11,6 %)

### 3.1.3 LEPR Gln223Arg

#### 3.1.3.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv

Untersucht wurden insgesamt 335 Proben. Dabei waren 94 Kinder homozygote Genträger für das A-Allel (homozygot für Glutamin (Gln/Gln)), was einer Häufigkeit von 28,1 % entspricht. 178 (53,1 %) waren heterozygote Genträger (Gln/Arg) und es fanden sich 63 des Genotyps GG (homozygot für Arginin (Arg/Arg)), entsprechend einer Häufigkeit von 18,8 % (Abbildung 10).

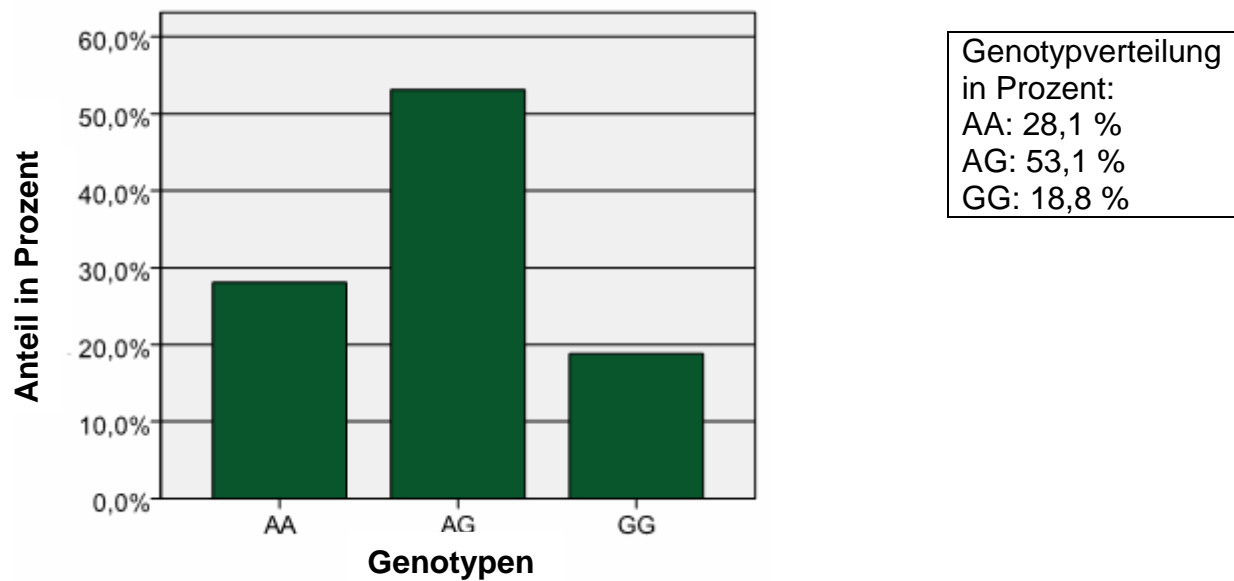


Abb. 10: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv

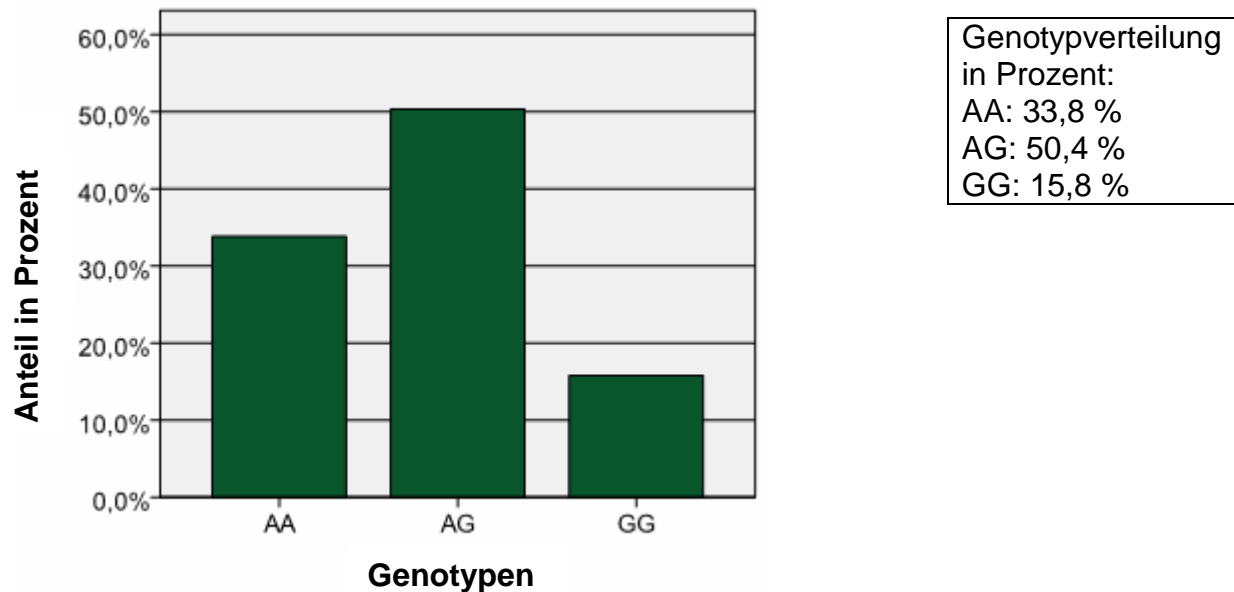
AA: homozygote Träger für Glutamin (Gln/Gln)

AG: heterozygote Träger für Arginin/Glutamin (Arg/Gln)

GG: homozygote Träger für Arginin (Arg/Arg)

### 3.1.3.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen

Beobachtet man die Verteilung der verschiedenen Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus nur im Probandenkollektiv der Jungen, kann man auch hier feststellen, dass der heterozygote Genotyp AG am häufigsten (50,4 %), der homozygote Genotyp AA am zweithäufigsten (33,8 %) und der homozygote Genotyp GG mit 15,8 % am seltensten vorkommt (Abbildung 11).



**Abb. 11: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen**  
AA: homozygote Träger für Glutamin (Gln/Gln)  
AG: heterozygote Träger für Arginin/Glutamin (Arg/Gln)  
GG: homozygote Träger für Arginin (Arg/Arg)

### 3.1.3.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen

In der Gruppe der Mädchen konnten alle drei möglichen Genotypen am Gln223Arg-Locus des Leptinrezeptors gefunden werden. Bei über der Hälfte aller 202 Mädchen konnte der heterozygote Genotyp AG nachgewiesen werden. Mit einem Anteil von 24,2 % war der homozygote Genotyp AA wesentlich seltener. Nur etwa jedes fünfte Mädchen hatte den homozygoten Genotyp GG (20,8 %) (siehe Abbildung 12).

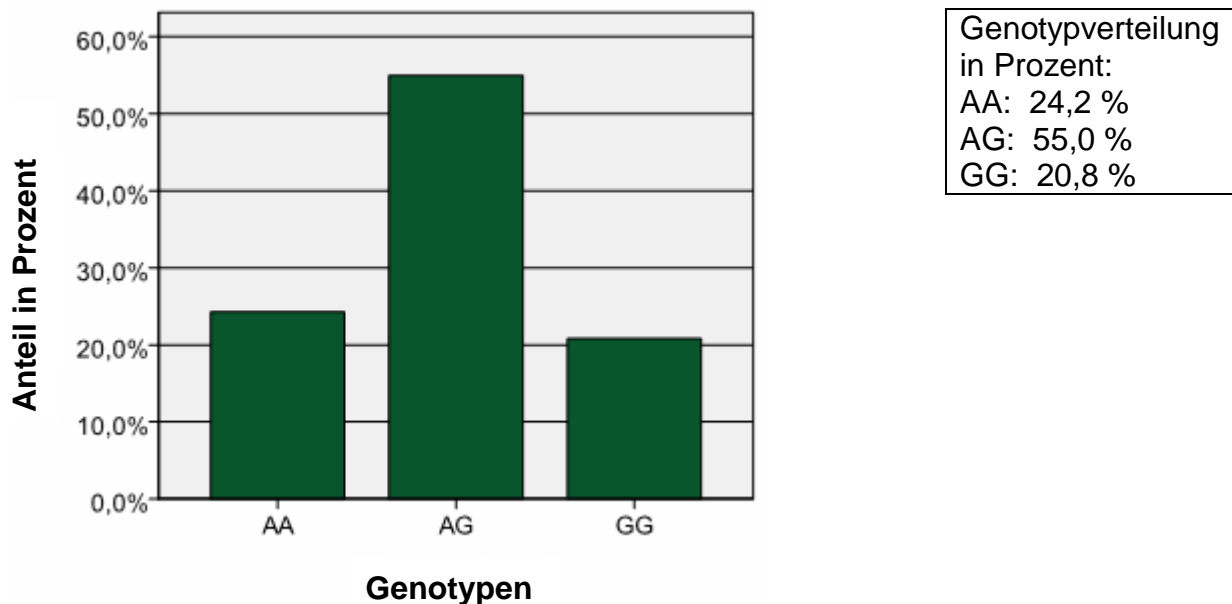


Abb. 12: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen

AA: homozygote Träger für Glutamin (Gln/Gln)

AG: heterozygote Träger für Arginin/Glutamin (Arg/Gln)

GG: homozygote Träger für Arginin (Arg/Arg)

### 3.1.3.4 Verteilung der Allele

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv ist der Anteil der A-Allele bei den männlichen Probanden mit 59,0 % gegenüber 54,6 % nur leicht höher und bei den Mädchen mit 51,7 % leicht niedriger. Bei den Mädchen wurden von 404 Allelen 209 (51,7 %) als A-Allele und 195 (48,3 %) als G-Allele bestimmt. Die Tabelle 15 zeigt die Häufigkeiten der zwei Allele des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus.

Tabelle 15: Verteilung der Allele des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich
<b>A-Allel</b>	366 (54,6 %)	157 (59,0 %)	209 (51,7 %)
<b>G-Allel</b>	304 (45,4 %)	109 (41,0 %)	195 (48,3 %)

### 3.1.4 APM1 T45G

#### 3.1.4.1 Verteilung der Genotypen im Gesamtkollektiv

Am T45G-Locus des APM1-Gens konnten alle drei möglichen Genotypen (TT, TG und GG) nachgewiesen werden. Von 335 untersuchten Probanden tragen 263 den homozygoten Genotyp TT, 63 besitzen den heterozygoten Genotyp TG und neun Kinder den Genotyp GG. Die Frequenz der einzelnen Genotypen lässt sich in Abbildung 13 erkennen.

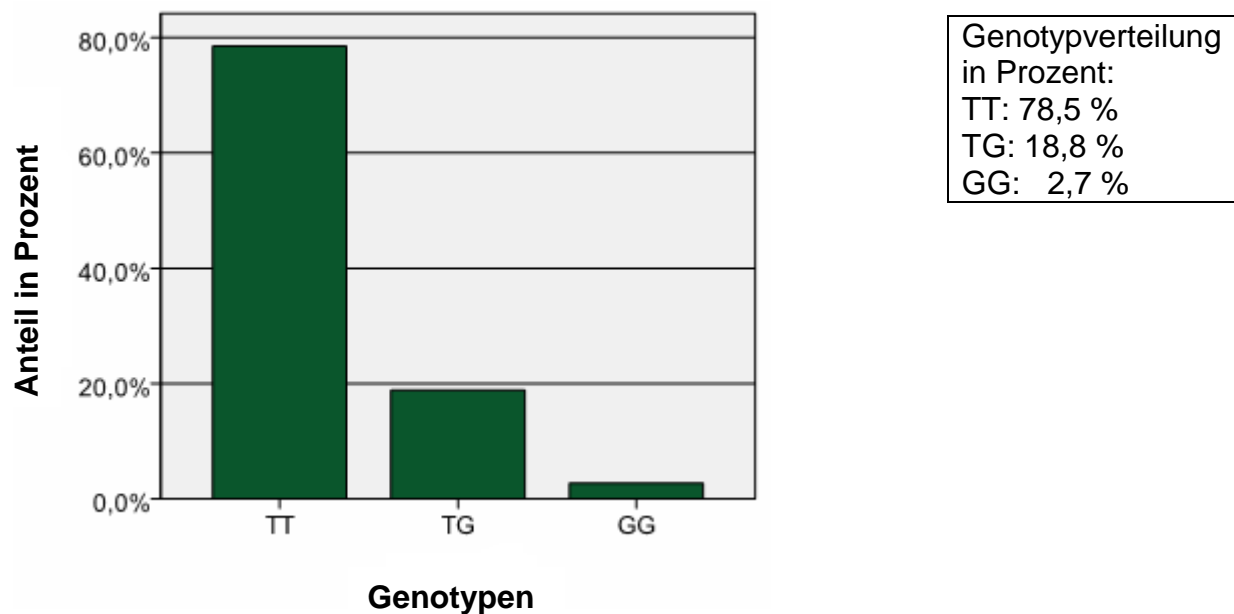


Abb. 13: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv

TT: homozygote Träger für das Allel T (Thymin/Thymin)

TG: heterozygote Träger für Thymin/Guanin

GG: homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

### 3.1.4.2 Verteilung der Genotypen bei den Jungen

Unter den 133 männlichen Probanden kam der homozygote Genotyp TT mit 78,9 % häufigsten vor. Sowohl der heterozygote Genotyp TG (19,6 %) als auch der homozygote Genotyp GG (1,5 %) konnten selten nachgewiesen werden (siehe Abbildung 14).

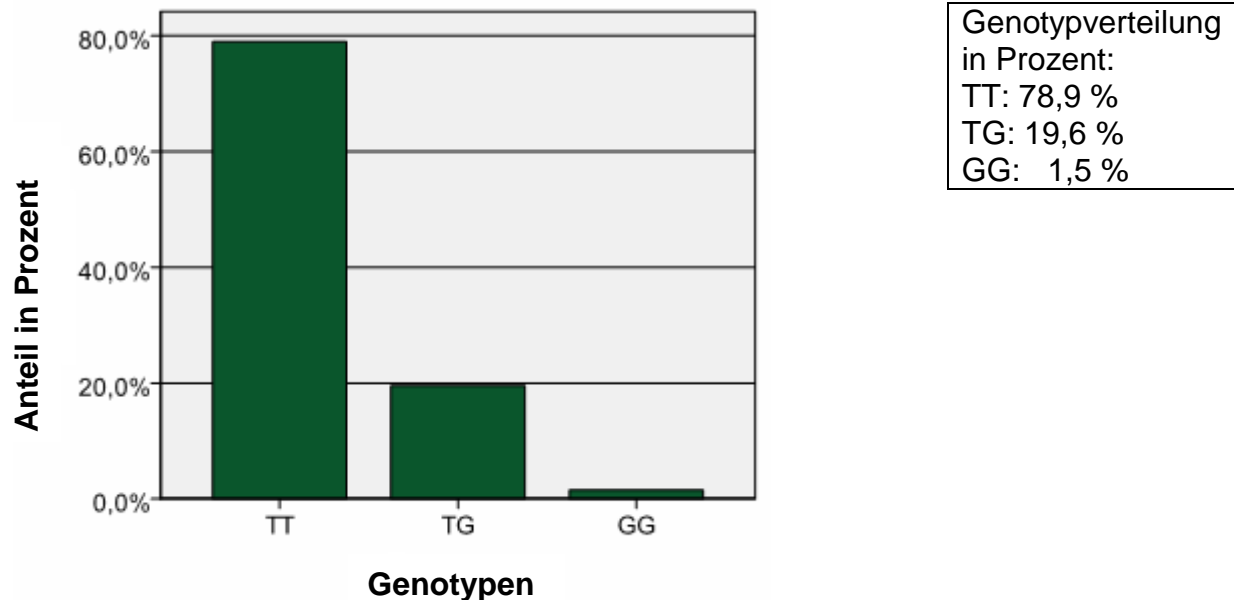


Abb. 14: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen

TT: homozygote Träger für das Allel T (Thymin/Thymin)

TG: heterozygote Träger für Thymin/Guanin

GG: homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

### 3.1.4.3 Verteilung der Genotypen bei den Mädchen

Insgesamt sind 158 Mädchen homozygot für das T-Allel und 37 heterozygote Genträger. Prozentual ausgedrückt ergibt sich eine Häufigkeit von 78,2 % für den homozygoten Genotyp TT und von 18,3 % für die heterozygoten Probanden. Der homozygote Genotyp GG konnte nur bei sieben (3,5 %) Mädchen und somit sehr selten nachgewiesen werden (Abbildung 15).

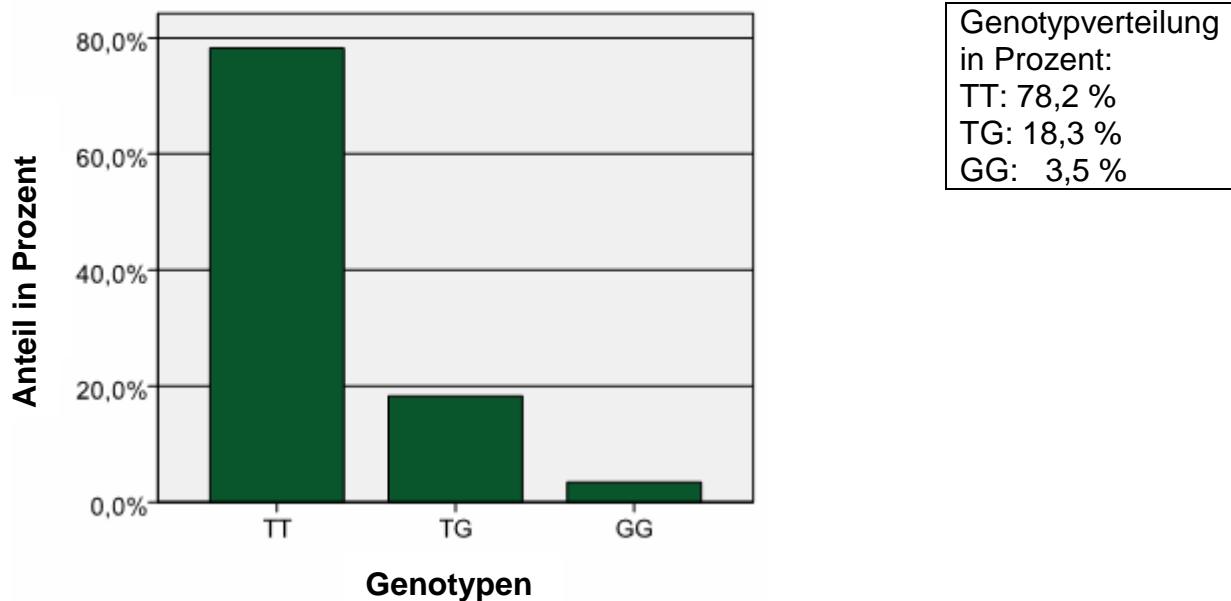


Abb. 15: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen

TT: homozygote Träger für das Allel T (Thymin/Thymin)

TG: heterozygote Träger für Thymin/Guanin

GG: homozygote Träger für das Allel G (Guanin/Guanin)

### 3.1.4.4 Verteilung der Allele

Ohne geschlechtsspezifische Unterschiede war der prozentuale Anteil des T-Allels (87,9 %) bei den Probanden deutlich höher als der Prozentsatz des Allels G (12,1 %). Von den insgesamt 404 Allelen im weiblichen Kollektiv wurden 353 als T-Allel identifiziert und 236 von den insgesamt 266 Allelen unter den männlichen Probanden.

Tabelle 16: Verteilung der Allele des APM1 T45G-Polymorphismus

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich
<b>T-Allel</b>	589 (87,9 %)	236 (88,7 %)	353 (87,4 %)
<b>G-Allel</b>	81 (12,1 %)	30 (11,3 %)	51 (12,6 %)



### **3.2 Phänotypische Veränderungen**

Das Alter der 360 untersuchten Kinder entsprach bei der Eingangsuntersuchung im Durchschnitt  $13,84 \pm 2,24$  Jahre.

Vor und nach dem vierwöchigen Therapieprogramm wurden die Kinder hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit, den anthropometrischen Parametern und des biochemischen Risikoprofils untersucht.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zu Beginn der stationären Therapie wurden mit denen vier Wochen später bezüglich ihrer Veränderung während des Klinikaufenthaltes verglichen (Tabelle 17). Die verschiedenen Ausprägungen wurden auch hinsichtlich des Geschlechts unterschieden (Tabelle 18 und 19).

Tabelle 17: Ergebnisse der Untersuchungen des Gesamtkollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1) und am Ende der Therapie nach vier Wochen (Visit 2); die 4. Spalte gibt die berechneten Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie an  
jeweils n = Anzahl der untersuchten Kinder, MW = Mittelwert, M = Median, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum

	Ergebnisse bei der Eingangsuntersuchung (Visit 1)						Ergebnisse am Ende der Therapie nach 4 Wochen (Visit 2)						Veränderungen während der Therapie (Visit 2 - Visit1)					
	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.
<b>Gewicht [kg]</b>	360;	90,7;	88,5;	23,1;	37,9;	196,4	360;	82,3;	80,7;	20,6;	34,8;	169,4	360;	-8,4;	-7,9;	3,3;	-34,1;	4,3
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	360;	33,8;	32,7;	5,9;	22,5;	59,5	360;	30,5;	29,4;	5,3;	21,2;	52,6	360;	-3,3;	-3,2;	1,1;	-11,7;	1,0
<b>BMI-SDS</b>	360;	2,76;	2,72;	0,53;	1,44;	4,41	360;	2,38;	2,34;	0,6;	0,99;	4,24	360;	-0,38;	-0,37;	0,13;	-1,04;	0,17
<b>Rel. Leistung [Watt/kg]</b>	335;	1,67;	1,64;	0,39;	0,35;	3,34	335;	2,08;	2,06;	0,46;	0,24;	3,67	335;	0,40;	0,41;	0,3;	-0,46;	1,34
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	332;	158;	155;	31;	67;	344	332;	135;	133;	26;	49;	288	332;	-23;	-22;	22;	-96;	31
<b>LDL [mg/dl]</b>	328;	104;	103;	33;	29;	293	328;	80;	77;	24;	18;	224	328;	-25;	-21;	22;	-104;	38
<b>HDL [mg/dl]</b>	318;	51;	50;	13;	24;	113	318;	50;	48;	13;	25;	105	318;	0;	-1;	8;	-32;	45
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	328;	64;	60;	25;	15;	163	328;	71;	67;	30;	11;	193	328;	7;	5;	19;	-63;	95
<b>RbP [g/l]</b>	302;	0,03;	0,03;	0,008;	0,01;	0,06	302;	0,029;	0,028;	0,007;	0,01;	0,06	302;	-0,003;	-0,003;	0,006;	-0,02;	0,02
<b>CRP [mg/l]</b>	329;	3,93;	2,77;	4,43;	0,15;	25,2	329;	1,88;	0,63;	4,54;	0,15;	43,8	329;	-2,05;	-1,62;	5,34;	-23,92;	38,14
<b>Proinsulin [pmol/l]</b>	329;	8,72;	7,61;	5,63;	0,85;	32,0	329;	8,07;	7,06;	4,74;	0,04;	30,7	329;	-0,65;	-0,36;	3,70;	-16,12;	10,22
<b>Adiponectin [µg/ml]</b>	329;	9,19;	8,84;	2,91;	2,73;	34,2	329;	9,71;	9,28;	2,96;	2,16;	21,8	329;	0,52;	0,81;	2,69;	-25,21;	9,2
<b>Insulin [mU/l]</b>	331;	11,4;	10,1;	5,9;	1,5;	38,2	331;	10,8;	9,7;	5,5;	2,3;	45,6	331;	-0,6;	-0,6;	4,8;	-21,0;	12,2
<b>Leptin [ng/ml]</b>	331;	39,0;	34,1;	24,2;	2,1;	179,0	331;	18,5;	15,2;	14,3;	0,7;	85,0	331;	-20,5;	-18,1;	13,6;	-94,0;	9,0
<b>IL-6 [pg/ml]</b>	323;	1,56;	1,16;	1,83;	0,0;	20,3	323;	1,50;	0,93;	2,25;	0,0;	28,9	323;	-0,05;	-0,17;	2,62;	-16,81;	28,34
<b>TNFα [pg/ml]</b>	324;	2,48;	1,95;	2,06;	0,25;	17,2	324;	2,43;	2,04;	1,56;	0,50;	13,6	324;	-0,05;	0,14;	1,56;	-14,07;	6,14
<b>Resistin [ng/ml]</b>	329;	6,49;	6,06;	2,51;	1,23;	15,4	329;	5,92;	5,46;	2,31;	1,54;	15,1	329;	-0,57;	-0,53;	1,96;	-7,53;	10,06

**Tabelle 18: Ergebnisse der Untersuchungen des Jungenskollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1) und am Ende der Therapie nach vier Wochen (Visit 2); die 4. Spalte gibt die berechneten Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie an  
jeweils n = Anzahl der untersuchten Kinder, MW = Mittelwert, M = Median, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

	Ergebnisse bei der Eingangsuntersuchung (Visit 1)						Ergebnisse am Ende der Therapie nach 4 Wochen (Visit 2)						Veränderungen während der Therapie (Visit 2 - Visit1)					
	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.
<b>Gewicht [kg]</b>	145;	93,4;	90,5;	27,3;	41,0;	196,4	145;	83,8;	81,5;	24,3;	36,7;	169,4	145;	-9,6;	-9,3;	3,6;	-27,0;	4,3
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	145;	33,6;	32,1;	6,4;	22,5;	58,6	145;	29,9;	28,5;	5,7;	21,2;	52,6	145;	-3,7;	-3,6;	1,2;	-9,8;	1,0
<b>BMI-SDS</b>	145;	2,66;	2,58;	0,47;	1,44;	4,05	145;	2,26;	2,18;	0,55;	1,20;	3,87	145;	-0,40;	-0,39;	0,15;	-1,04;	0,17
<b>Rel. Leistung [Watt/kg]</b>	135;	1,76;	1,76;	0,45;	0,35;	3,34	135;	2,19;	2,19;	0,53;	0,24;	3,67	135;	0,43;	0,40;	0,34;	-0,46;	1,29
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	138;	162;	160;	34;	88;	344	138;	131;	129;	27;	70;	288	138;	-31;	-28;	23;	-96;	17
<b>LDL [mg/dl]</b>	133;	108;	107;	35;	48;	293	133;	76;	74;	26;	32;	224	133;	-32;	-29;	23;	-97;	10
<b>HDL [mg/dl]</b>	131;	50;	50;	13;	24;	91	131;	51;	50;	13;	25;	87	131;	0,35;	-1;	9;	-32;	40
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	135;	61;	56;	25;	25;	146	135;	62;	54;	28;	24;	168	135;	1;	1;	21;	-63;	95
<b>RbP [g/l]</b>	121;	0,03;	0,03;	0,01;	0,01;	0,06	121;	0,03;	0,03;	0,01;	0,01;	0,04	121;	-0,01;	-0,01;	0,01;	-0,02;	0,01
<b>CRP [mg/l]</b>	135;	4,33;	2,85;	5,17;	0,15;	25,2	135;	2,21;	0,63;	5,55;	0,15;	43,8	135;	-2,12;	-1,65;	6,57;	-23,92;	38,14
<b>Proinsulin [pmol/l]</b>	135;	8,00;	6,97;	5,17;	0,85;	31,4	135;	7,21;	6,22;	4,62;	0,48;	30,7	135;	-0,78;	-0,45;	3,15;	-11,70;	10,22
<b>Adiponectin [µg/ml]</b>	134;	8,84;	8,60;	2,59;	2,73;	15,90	134;	9,71;	9,22;	3,12;	2,16;	18,3	134;	0,86;	1,05;	2,45;	-7,08;	9,2
<b>Insulin [mU/l]</b>	135;	10,0;	8,9;	5,5;	1,8;	34,3	135;	9,32;	8,15;	5,34;	2,29;	45,6	135;	-0,71;	-0,71;	4,46;	-20,98;	11,60
<b>Leptin [ng/ml]</b>	135;	27,0;	22,4;	19,1;	2,1;	108,0	135;	10,2;	7,2;	9,1;	0,7;	51,6	135;	-16,8;	-13,3;	12,0;	-63,3;	3,1
<b>IL-6 [pg/ml]</b>	131;	1,63;	1,18;	2,24;	0,14;	20,3	131;	1,79;	0,87;	3,23;	0,21;	28,9	131;	0,16;	-0,15;	3,53;	-10,11;	28,34
<b>TNFα [pg/ml]</b>	132;	2,60;	1,97;	2,21;	0,37;	17,2	132;	2,48;	2,12;	1,44;	0,55;	8,43	132;	-0,12;	0,13;	2,03;	-14,07;	6,14
<b>Resistin [ng/ml]</b>	135;	6,19;	5,95;	2,33;	2,07;	12,2	135;	5,72;	5,24;	2,34;	2,23;	14,20	135;	-0,47;	-0,61;	1,88;	-6,61;	6,30

**Tabelle 19: Ergebnisse der Untersuchungen des Mädchenkollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1) und am Ende der Therapie nach vier Wochen (Visit 2); die 4. Spalte gibt die berechneten Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie an  
jeweils n = Anzahl der untersuchten Kinder, MW = Mittelwert, M = Median, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

	Ergebnisse bei der Eingangsuntersuchung (Visit 1)						Ergebnisse am Ende der Therapie nach 4 Wochen (Visit 2)						Veränderungen während der Therapie (Visit 2 - Visit1)					
	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.	n	MW	M	S	Min.	Max.
<b>Gewicht [kg]</b>	215;	88,9;	88,0;	19,7;	37,9;	168,5	215;	81,3;	80,7;	17,7;	34,8;	134,4	215;	-7,5;	-7,2;	2,9;	-34,1;	-3,1
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	215;	33,9;	33,1;	5,6;	23,1;	59,4	215;	30,8;	30,1;	5,0;	21,2;	47,6	215;	-3,0;	-2,9;	1,0;	-11,7;	-1,2
<b>BMI-SDS</b>	215;	2,83;	2,82;	0,55;	1,63;	4,41	215;	2,46;	2,46;	0,62;	0,99;	4,24	215;	-0,34;	-0,36;	0,12;	-1,01;	-0,12
<b>Rel. Leistung [Watt/kg]</b>	200;	1,61;	1,62;	0,34;	0,57;	2,46	200;	2,00;	2,00;	0,39;	0,88;	2,89	200;	0,39;	0,41;	0,27;	-0,43;	1,34
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	194;	155;	153;	29;	67;	236	194;	138;	136;	25;	49;	229	194;	-17;	-16;	19;	-76;	31
<b>LDL [mg/dl]</b>	195;	101;	100;	31;	29;	195	195;	82;	82;	23;	18;	171	195;	-19;	-18;	19;	-104;	38
<b>HDL [mg/dl]</b>	187;	51;	49;	12;	26;	113	187;	50;	48;	12;	30;	105	187;	-1;	-1;	7;	-22;	45
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	193;	66;	62;	25;	15;	163	193;	77;	71;	30;	11;	193	193;	10;	9;	17;	-22;	45
<b>RbP [g/l]</b>	181;	0,03;	0,03;	0,01;	0,02;	0,06	181;	0,03;	0,03;	0,01;	0,02;	0,06	181;	-0,001;	-0,001;	0,005;	-0,1;	0,2
<b>CRP [mg/l]</b>	194;	3,65;	2,62;	3,81;	0,21;	25,1	194;	1,65;	0,64;	3,68;	0,15;	41,50	194;	-2,01;	-1,53;	4,31;	-20,85;	36,02
<b>Proinsulin [pmol/l]</b>	194;	9,22;	8,08;	5,89;	0,96;	32,00	194;	8,67;	7,65;	4,75;	0,04;	24,70	194;	-0,55;	-0,26;	4,04;	-16,12;	8,83
<b>Adiponectin [µg/ml]</b>	195;	9,43;	9,01;	3,10;	3,91;	34,20	195;	9,72;	9,35;	2,85;	3,51;	21,80	195;	0,28;	0,55;	2,83;	-25,21;	6,00
<b>Insulin [mU/l]</b>	196;	12,3;	11,6;	6,0;	1,5;	38,2	196;	11,80;	11,1;	5,4;	2,62;	28,5	196;	-0,5;	-0,4;	5,0;	-17,1;	12,2
<b>Leptin [ng/ml]</b>	196;	47,3;	42,0;	23,9;	8,1;	179,0	196;	24,3;	20,3;	14,5;	3,9;	85,0	196;	-23,0;	-22,2;	14,1;	-94,0;	9,0
<b>IL-6 [pg/ml]</b>	192;	1,56;	1,13;	1,49;	0,0;	17,10	192;	1,31;	0,99;	1,17;	0,0;	8,15	192;	-0,20;	-0,18;	1,75;	-16,81;	6,05
<b>TNFα [pg/ml]</b>	192;	2,39;	1,94;	1,95;	0,25;	15,20	192;	2,40;	2,01;	1,64;	0,50;	13,60	192;	0,01;	0,16;	1,13;	-6,01;	2,94
<b>Resistin [ng/ml]</b>	194;	6,70;	6,38;	2,61;	1,23;	15,40	194;	6,05;	5,55;	2,29;	1,54;	15,10	194;	-0,64;	-0,50;	2,01;	-7,53;	10,06

### 3.2.1 Veränderung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas

Zu Beginn der stationären Therapie wurden bei der Eingangsuntersuchung entsprechend den für Deutschland gültigen Perzentilenkurven (Referenzwerte Kromeyer-Hauschild) 225 von 360 (62,5%) untersuchten Kindern der Adipositas-Kategorie „extrem adipös“ (BMI-SDS-Werte > 99,5te Perzentile) zugeordnet, 124 (34,4 %) wurden der Gruppe der „Adipösen“ (97. Perzentile < BMI-SDS-Werte < 99,5te Perzentile) zugeteilt und 11 (3,1 %) waren übergewichtig (90. Perzentile < BMI-SDS < 97. Perzentile).

Am Ende der vierwöchigen Behandlung in der Klinik wurden 135 (37,5 %) in die Kategorie der „extrem Adipösen“ eingestuft, 150 (41,7 %) waren adipös und 66 (18,3%) Kinder übergewichtig. Neun (2,5 %) besaßen am Ende der stationären Therapie ein Normalgewicht (BMI-SDS < 90. Perzentile).

Dieses Ergebnis kann durch die Verbesserung von 89 (24,7 %) Kindern um eine Adipositas-Kategorie von „extrem adipös“ zu „adipös“ und von 58 (16,1 %) Kindern von „adipös“ zu „übergewichtig“ erklärt werden. Vier (1,1 %) Kinder erzielten eine Verbesserung von „übergewichtig“ zu „normalgewichtig“. Insgesamt erreichten im Rahmen der vierwöchigen Therapie sogar sechs (1,7 %) Kinder eine Veränderung der Adipositas-Einteilung um zwei Kategorien, denn ein Mädchen (0,3 %) schaffte den Sprung von „extrem adipös“ zu „übergewichtig“ und fünf (1,4 %) Kinder von „adipös“ zu „normalgewichtig“.

Etwas mehr als die Hälfte der Kinder (56,4 %) erzielte eine BMI-Veränderung, die nicht für eine Verbesserung der Adipositas-Kategorie ausreichte. Aus diesem Grund blieben auch bei Abschluss der stationären Therapie 135 (37,5 %) „extrem adipös“, 61 (17,0 %) „adipös“ und sieben (1,9 %) „übergewichtig“ (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 20: Veränderung des alters- und geschlechtsbezogenen Body Mass Index nach Einteilung in die verschiedenen Adipositas-Kategorien anhand der Perzentilenkurven;**  
 ↓ das Kind hat sich um eine Adipositas-Kategorie verbessert;  
 ↓↓ das Kind hat sich um zwei Adipositas-Kategorien verbessert

	Anzahl der Kinder bei Visit 1	Anzahl der Kinder bei Visit 2	Veränderung von Visit 1 zu Visit 2
<b>Extrem adipös (&gt;99,5te Perzentile)</b>	225 (62,5 %)	135 (37,5 %)	89↓ (24,7 %) 1↓↓ (0,3 %)
<b>Adipös (97.Perzentile &lt; BMI &lt; 99,5te Perzentile)</b>	124 (34,4 %)	150 (41,7 %)	58↓ (16,1 %) 5↓↓ (1,4 %)
<b>Übergewichtig (90. Perzentile &lt; BMI &lt; 97. Perzentile)</b>	11 (3,1 %)	66 (18,3 %)	4↓ (1,1 %)
<b>Normalgewichtig (BMI &lt; 90. Perzentile)</b>	0	9 (2,5 %)	0
<b>Gesamtanzahl der Kinder</b>	360	360	157 (43,6 %)

### 3.2.2 Veränderung des BMI-SDS

Der Durchschnitt des BMI-SDS im Gesamtkollektiv von 360 Kindern betrug  $2,76 \pm 0,53$  bei der Eingangsuntersuchung. Bei den Jungen konnte man einen durchschnittlichen BMI-SDS von  $2,66 \pm 0,47$  und bei den Mädchen von  $2,83 \pm 0,55$  feststellen.

Nach vier Wochen fand sich eine signifikante Reduktion auf  $2,38 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ) im Gesamtkollektiv. Bei den Jungen zeigte sich eine signifikante Veränderung auf  $2,26 \pm 0,55$  ( $p < 0,001$ ) und bei den Mädchen auf  $2,46 \pm 0,62$  ( $p < 0,001$ ).

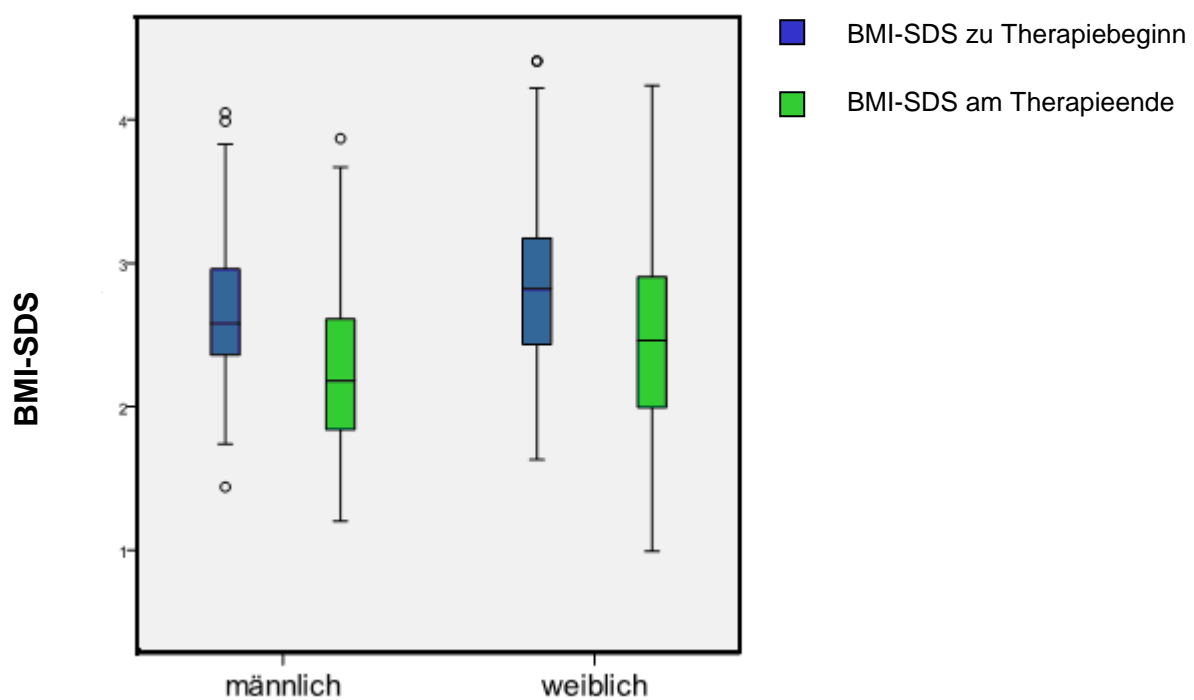


Abb. 16: Veränderung des BMI-SDS während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

- Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

### 3.2.3 Veränderung der relativen Leistung

Zu Beginn und am Ende der stationären Therapie wurde eine ausbelastende Fahrradergometrie durchgeführt (Ausgangswattwert und Steigerungswert in zwei-Minuten-Stufen entsprechend dem Sollgewicht/2).

Es zeigte sich vor Therapiebeginn im Gesamtkollektiv eine relative Leistung von  $1,67 \pm 0,39$  Watt/kg mit einer signifikanten Steigerung zum Therapieende auf  $2,08 \pm 0,46$  Watt/kg ( $p < 0,001$ ).

Die relative Leistung stieg bei den Jungen im Therapieverlauf von  $1,76 \pm 0,45$  Watt/kg auf  $2,19 \pm 0,53$  Watt/kg ( $p < 0,001$ ) und bei den Mädchen von  $1,61 \pm 0,34$  Watt/kg auf  $2,00 \pm 0,39$  Watt/kg ( $p < 0,001$ ) (Abb. 17).

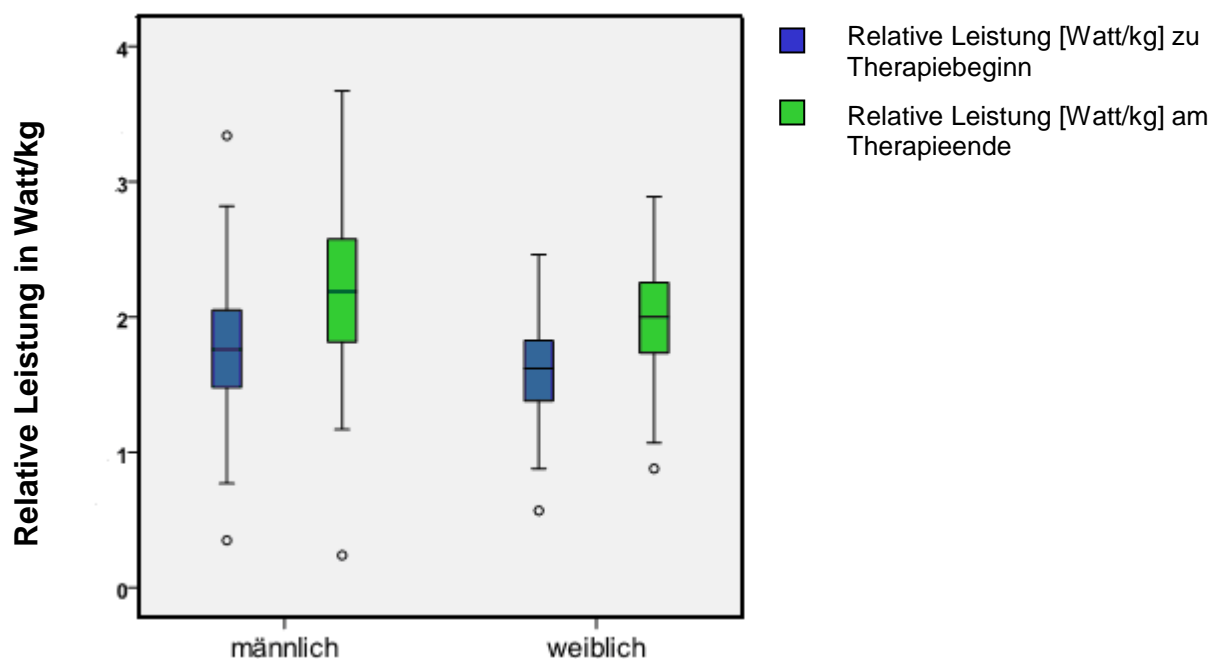


Abb. 17: Veränderung der relativen Leistung gemessen in Watt/kg während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

- Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen  
= Ausreißer



### 3.2.4 Veränderung der LDL-Cholesterinkonzentration

Bei der stationären Aufnahme in die Rehabilitationsklinik wurde für das LDL-Cholesterin im Durchschnitt ein Wert von  $104 \pm 33$  mg/dl für das gesamte Probandenkollektiv gemessen. Während des Aufenthalts reduzierten sich die Werte um durchschnittlich  $25 \pm 22$  mg/dl, sodass nach vier Wochen die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum bei  $80 \pm 24$  mg/dl lag.

In der Gruppe der 133 männlichen Probanden wurde zu Beginn der stationären Therapie eine mittlere LDL-Cholesterinkonzentration von  $108 \pm 35$  mg/dl festgestellt. In der Gruppe der 195 weiblichen Probanden wurde ein durchschnittlicher LDL-Cholesterinspiegel von  $101 \pm 31$  mg/dl gemessen.

Am Ende der Therapie lieferten die Blutuntersuchungen bei den Jungen durchschnittliche Werte von  $76 \pm 26$  mg/dl und bei den Mädchen von  $82 \pm 23$  mg/dl.

Die Therapie führte somit sowohl im Gesamtkollektiv ( $p < 0,001$ ), als auch im Kollektiv der Jungen ( $p < 0,001$ ) und Mädchen ( $p < 0,001$ ) zu einer signifikanten Reduktion.

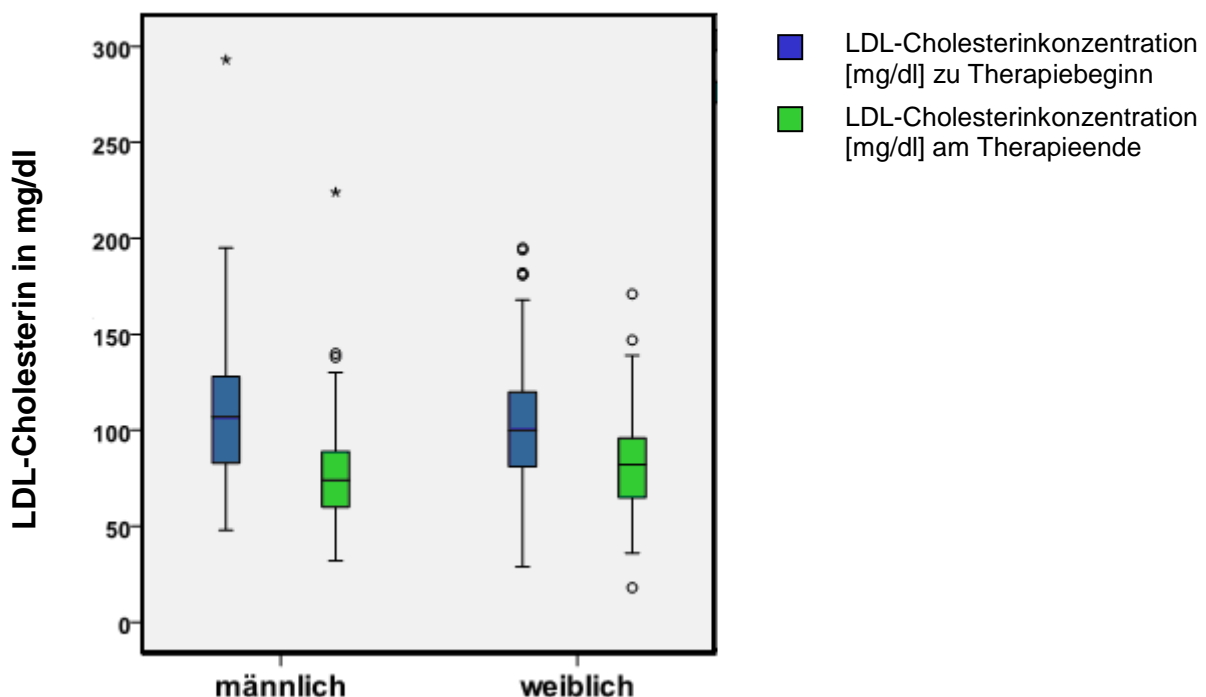


Abb. 18: Veränderung der LDL-Cholesterinkonzentration im Serum gemessen in mg/dl während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

- Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

### 3.2.5 Veränderung der TNF $\alpha$ -Konzentration

Der durchschnittliche TNF $\alpha$ -Gehalt im Serum betrug bei der Eingangsuntersuchung im Mittel  $2,48 \pm 2,06$  pg/ml im gesamten Probandenkollektiv und nach vier Wochen  $2,43 \pm 1,56$  pg/ml ( $p = 0,1858$ ).

Vergleicht man die Gruppe der Jungen, bei denen ein TNF $\alpha$ -Gehalt von  $2,60 \pm 2,21$  pg/ml zu Beginn der Therapie gemessen wurde, mit der Gruppe der Mädchen, die einen TNF $\alpha$ -Spiegel von  $2,39 \pm 1,95$  pg/ml bei Aufnahme in die Klinik hatten, lassen sich ähnliche Werte beobachten. In beiden Gruppen kam es durch die Behandlung zu sehr geringfügigen Veränderungen der TNF $\alpha$ -Konzentration im Serum. Bei den Jungen konnte ein Wert von  $2,48 \pm 1,44$  pg/ml und bei den Mädchen von  $2,40 \pm 1,64$  pg/ml gemessen werden. Diese Veränderungen sind gemäß eines p-Wertes von  $p = 0,3535$  bei den Jungen bzw.  $p = 0,3176$  bei den Mädchen nicht signifikant.

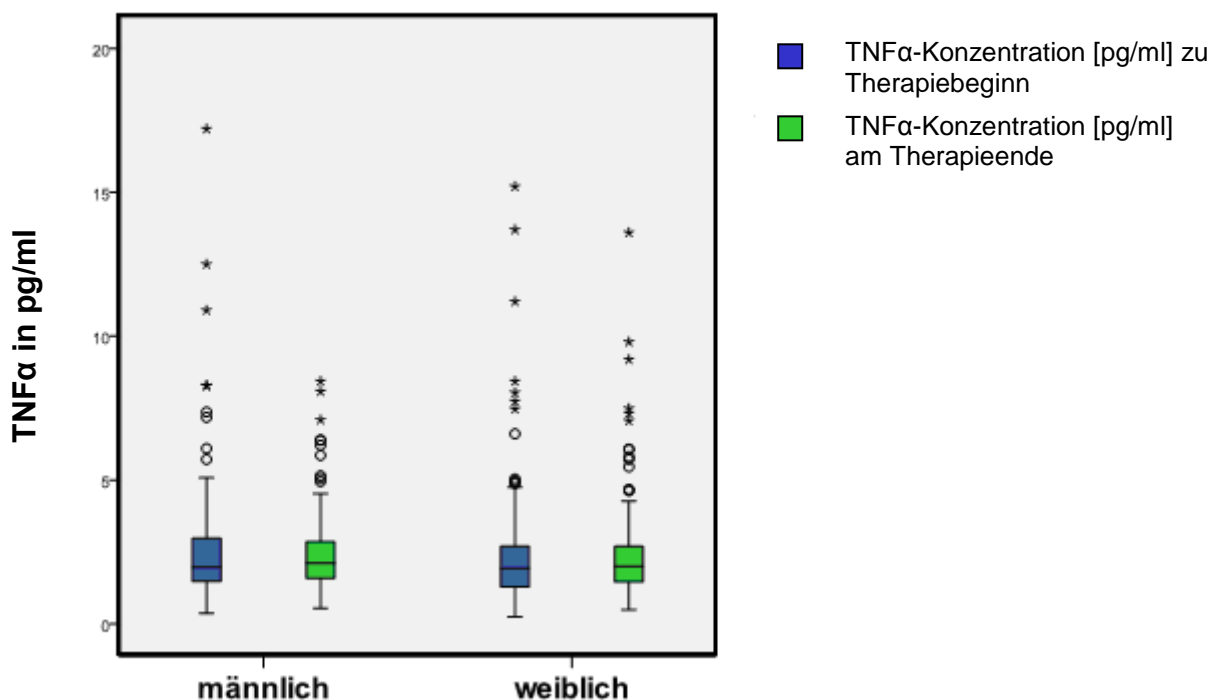


Abb. 19: Veränderung der TNF $\alpha$ -Konzentration im Serum gemessen in pg/ml während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

○ Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

### 3.2.6 Veränderung der Leptinkonzentration

Zu Beginn der Therapie konnte für das Leptin im Serum ein durchschnittlicher Wert von  $39,0 \pm 24,2$  ng/dl bestimmt werden.

Während der Therapie in der Klinik konnte eine signifikante Reduktion ( $p < 0,001$ ) auf  $18,5 \pm 14,3$  ng/dl erreicht werden.

In der Gruppe der 135 Jungen wurde bei der Eingangsuntersuchung im Mittel ein Wert von  $27,0 \pm 19,1$  ng/dl und in der Gruppe der 196 Mädchen von  $47,3 \pm 23,9$  ng/dl für das Serumleptin festgestellt. Dieser reduzierte sich bei der Kontrolluntersuchung vier Wochen später signifikant ( $p < 0,001$ ) auf einen Mittelwert von  $10,2 \pm 9,1$  ng/dl bei der Jungengruppe und  $24,3 \pm 14,5$  ng/dl bei der Mädchengruppe (siehe Abbildung 20).

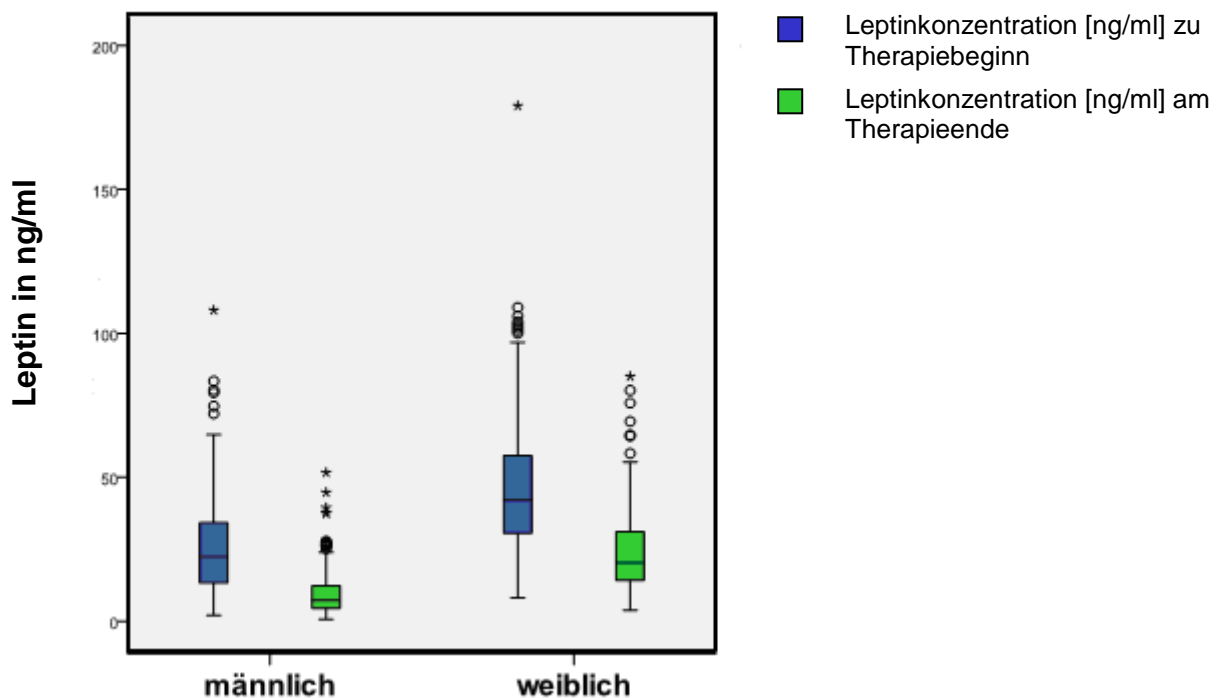


Abb. 20: Veränderung der Leptinkonzentration im Serum gemessen in ng/ml während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

- Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

### 3.2.7 Veränderung der Adiponectinkonzentration

Die Probanden wiesen einen durchschnittlichen Adiponectin-Ausgangswert im Serum von  $9,19 \pm 2,91 \mu\text{g/ml}$  auf, der sich im Laufe der vierwöchigen Behandlung auf  $9,71 \pm 2,96 \mu\text{g/ml}$  erhöhte. Im Rahmen der Therapie kam es damit zu einer signifikanten Erhöhung der Adiponectinkonzentration im Serum der Kinder ( $p < 0,001$ ).

Die Gruppe der 134 Jungen zeigte bei der Eingangsuntersuchung mittlere Adiponectinspiegel von  $8,84 \pm 2,59 \mu\text{g/ml}$ , die Gruppe der 295 Mädchen von  $9,43 \pm 3,10 \mu\text{g/ml}$ .

Während der stationären Therapie kam es in beiden Probandenkollektiven zu einer signifikanten Erhöhung ( $p < 0,001$  bei den Jungen und  $p = 0,0049$  bei den Mädchen), die sich anhand der durchschnittlichen Werte von  $9,70 \pm 3,12 \mu\text{g/ml}$  bei den Jungen und bei den Mädchen von  $9,72 \pm 2,85 \mu\text{g/ml}$  zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung zeigte.

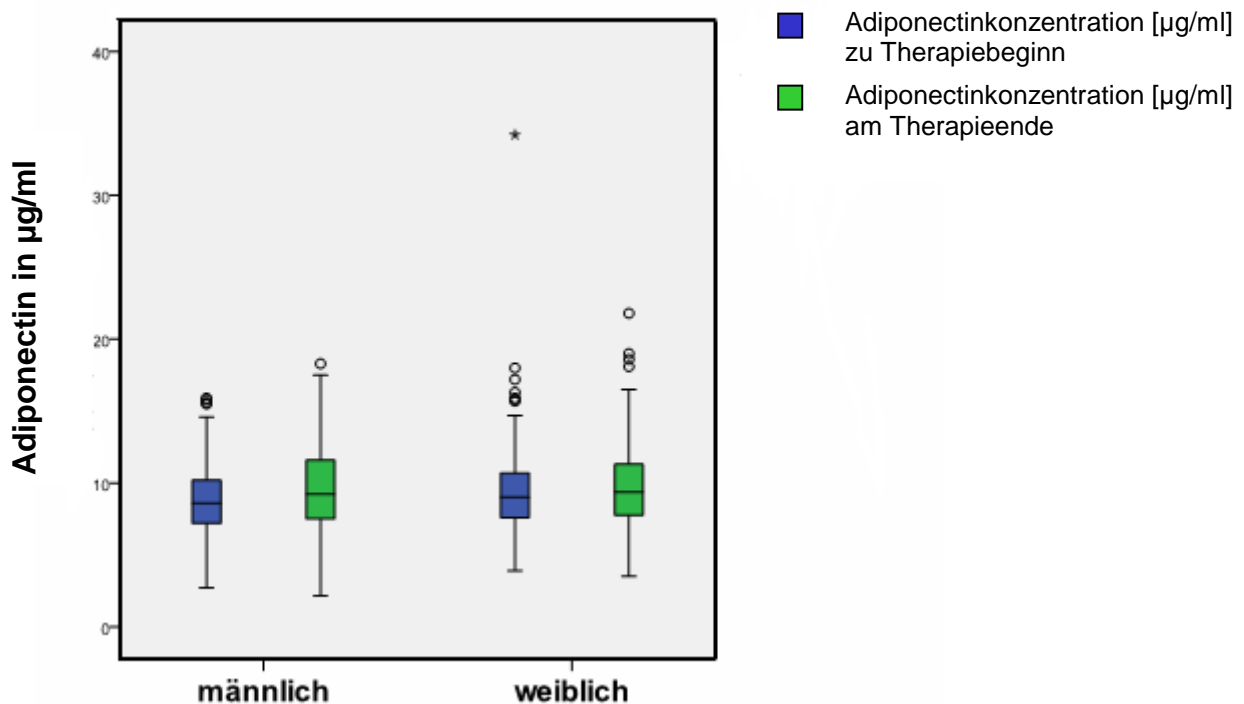


Abb. 21: Veränderung der Adiponectinkonzentration im Serum gemessen in  $\mu\text{g/ml}$  während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

- Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

### 3.2.8 Veränderung der CRP-Konzentration

Der Ausgangswert der CRP-Konzentration zu Beginn des stationären Aufenthaltes lag im Durchschnitt bei  $3,93 \pm 4,43$  mg/l.

Während der Therapie kam es zu einer signifikanten Reduktion auf durchschnittlich  $1,88 \pm 4,54$  mg/l.

Betrachtet man das Kollektiv der Jungen und Mädchen getrennt, kann man ähnliche Veränderungen feststellen.

Die CRP-Konzentration im Serum sank bei den Jungen im Therapieverlauf von  $4,33 \pm 5,17$  mg/l auf  $2,21 \pm 5,55$  mg/l und bei den Mädchen von  $3,65 \pm 3,81$  mg/l auf  $1,65 \pm 3,68$  mg/l. Sowohl im Jungen- als auch im Mädchenkollektiv führte die Therapie zu einer signifikanten Reduktion der CRP-Konzentration.

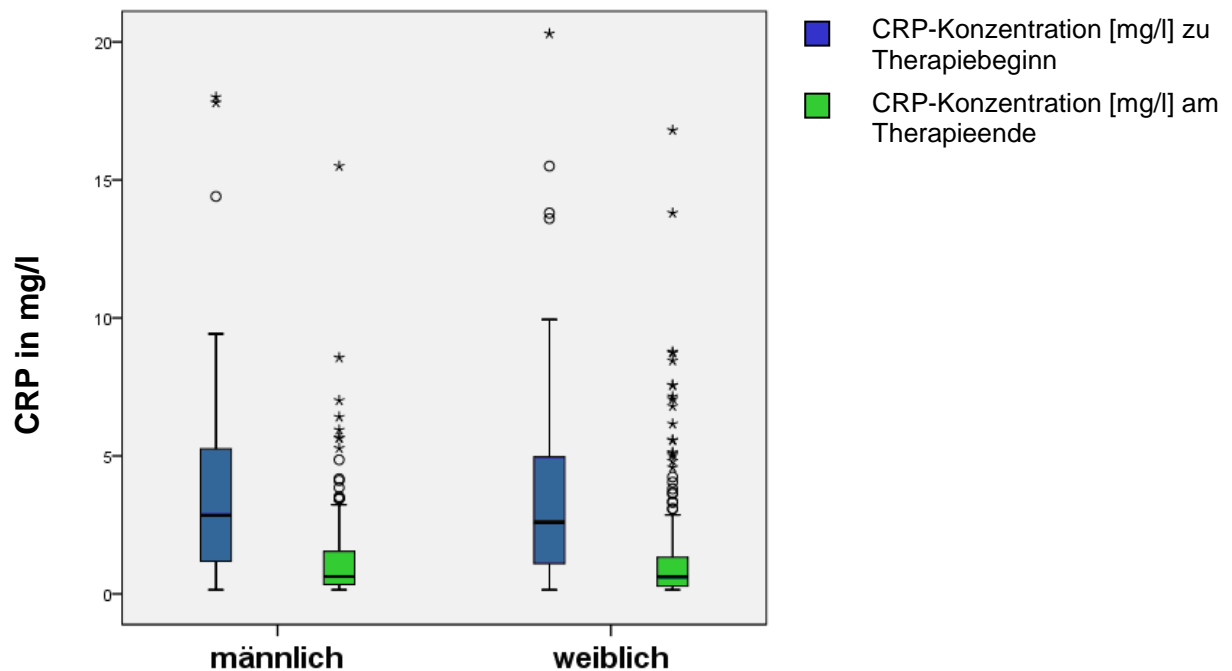


Abb. 22: Veränderung der CRP-Konzentration im Serum gemessen in mg/l während der vierwöchigen stationären Therapie bei Jungen und Mädchen

○ Werte, die zwischen dem 1,5- und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

### **3.3 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit genetischen Parametern**

Zunächst wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen der Ausprägung der Genotypen der Polymorphismen TNF $\alpha$  G-308A, LEPR Gln223Arg, APM1 T45G und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, biochemischen sowie leistungsdagnostischen Parameter (vgl. Probandenkollektiv, Material und Methoden Tabelle 2) bestehen. Zu diesem Zweck wurden uni- und multivariable Vergleiche der Werteniveaus (Medianwerte bzw. confounderadjustierte Mittelwerte der untersuchten Parameter) zwischen den einzelnen Genotyp-Gruppen vorgenommen.

Anschließend wurden entsprechende Analysen durchgeführt um einen Zusammenhang zwischen den Allelen der drei Polymorphismen und den Ausgangs- bzw. Änderungswerten der verschiedenen Parameter herauszustellen.

#### **3.3.1 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem TNF $\alpha$ G-308A-Polymorphismus**

##### **3.3.1.1 Assoziationen mit den Genotypen**

Da der Gruppe der homozygoten Träger für das Allel A nur fünf Patienten zugeordnet werden konnten, wurde diese nur deskriptiv dargestellt. Die beschreibenden Statistiken (Lage- und Streuungsmaße) aller untersuchten Parameter in den Genotypengruppen sind in der Tabelle 26 des Anhangs wiedergegeben.

Im Zuge der Analysen konnten für keinen der untersuchten Parameter signifikante Verteilungsunterschiede zum Zeitpunkt V1 zwischen den Gruppen mit dem Genotyp GG und AG festgestellt werden. Allerdings wurden tendenziell niedrigere Resistinwerte in der Gruppe der heterozygoten Genträger im Vergleich zur Gruppe mit homozygotem G-Allel verzeichnet (Median: 5,7 ng/ml vs. 6,4 ng/ml; univariable Analyse  $p = 0,061$ ; adjustierte Analyse  $p = 0,060$ ).

### Assoziation mit der relativen Leistungsfähigkeit

Bezüglich der Änderung der erhobenen anthropometrischen, biochemischen sowie leistungsdiagnostischen Parameter konnte lediglich für die relative Leistung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden analysierten Genotypengruppen festgestellt werden. So zeigten sich sowohl in der univariablen als auch multivariablen Analyse (adjustiert für den Ausgangswert der relativen Leistung zum Zeitpunkt V1 sowie für Geschlecht und Alter) signifikant geringere Leistungsänderungen für Patienten mit Genotyp AG im Vergleich zu der Gruppe mit Genotyp GG (Medianwerte univariable Analyse: 0,27 Watt/kg vs. 0,42 Watt/kg,  $p = 0,030$ ; Signifikanzwert nach adjustierter Analyse:  $p = 0,016$ ) (Abb. 22).

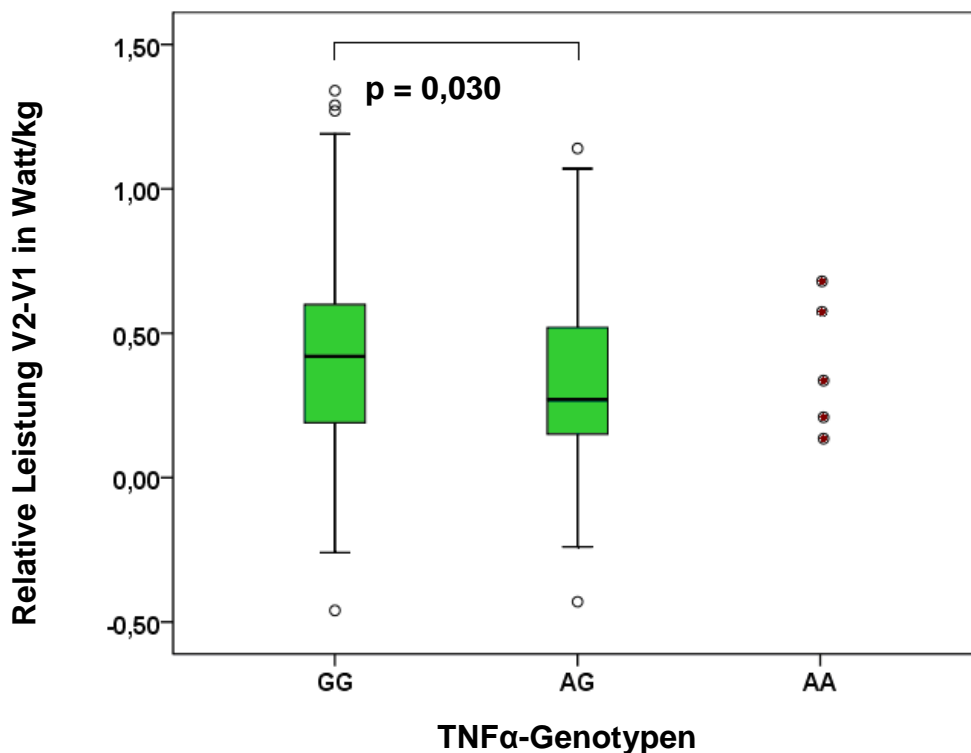


Abb. 23: Boxplotdarstellung der Änderung der relativen Leistung (Visit 2 – Visit 1) in Watt/kg nach TNFα- Genotypengruppen (● - Einzelwerte, der Probanden mit AA-Genotyp)  
○ Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen  
= Ausreißer

### Assoziation mit den Inflammationsmarkern

Außerdem zeigten die Analysen auch eine Tendenz in der Änderung der CRP- und Adiponectinserumkonzentrationen, die jedoch weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für den Ausgangswert V1, Alter und Geschlecht signifikant waren (siehe Tabelle 19).

So ergaben sich geringere CRP-Konzentrationsänderungen bei Probanden mit heterozygotem Genotyp im Vergleich zur Gruppe der homozygoten G-Allel-Träger (Median -1,42 mg/l vs. -1,60 mg/l; univariable Analyse  $p = 0,477$ ; multivariable Analyse  $p = 0,057$ ).

Für die Änderung der Adiponectinkonzentrationen konnte man feststellen, dass die Werte bei Patienten mit dem Genotyp AG während der Therapie stärker anstiegen als bei Patienten mit dem Genotyp GG (Median 1,0  $\mu\text{g/ml}$  vs. 0,8  $\mu\text{g/ml}$ ; univariable Analyse  $p = 0,181$ ; multivariable Analyse  $p = 0,110$ ).

**Tabelle 21: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann-Whitney U-Test der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus mit dem Resistinausgangswert zu Therapiebeginn (Visit 1), mit der Änderung der CRP-Konzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit 2 – Visit 1) und mit der Änderung der Adiponectinkonzentration während der Therapie (Visit 2 – Visit 1). Die Analysen der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus fanden nur zwischen den Genotypgruppen GG und AG statt. Der Gruppe mit AA-Genotyp konnten nur fünf Probanden zugeordnet werden, weshalb diese nur deskriptiv dargestellt wird.**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der Genotypen GG und AG, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	TNF $\alpha$	Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
Resistin V1 [ng/ml]	GG	6,8	6,4	2,9	1,2	25,0	
	AG	6,0	5,7	2,2	1,5	11,5	0,061
	AA	5,5	5,6	1,7	3,1	7,9	*0,060
CRP V2-V1 [mg/l]	GG	-2,18	-1,60	4,08	-23,92	22,63	
	AG	-1,42	-1,42	8,63	-20,85	38,14	0,477
	AA	-0,88	-1,21	1,04	-1,99	0,49	*0,057
Adiponectin V2-V1 [ $\mu\text{g/ml}$ ]	GG	0,4	0,8	2,9	-25,2	9,2	
	AG	0,9	1,0	2,0	-3,3	4,9	0,181
	AA	-0,2	0,2	1,3	-1,9	1,3	*0,110



### 3.3.1.2 Assoziationen mit dem A-Allel

Auch der Vergleich der Gruppen zwischen A-Allel-Trägern und Nichtträgern stellte einen signifikanten Unterschied bezüglich der relativen Leistungsänderung heraus.

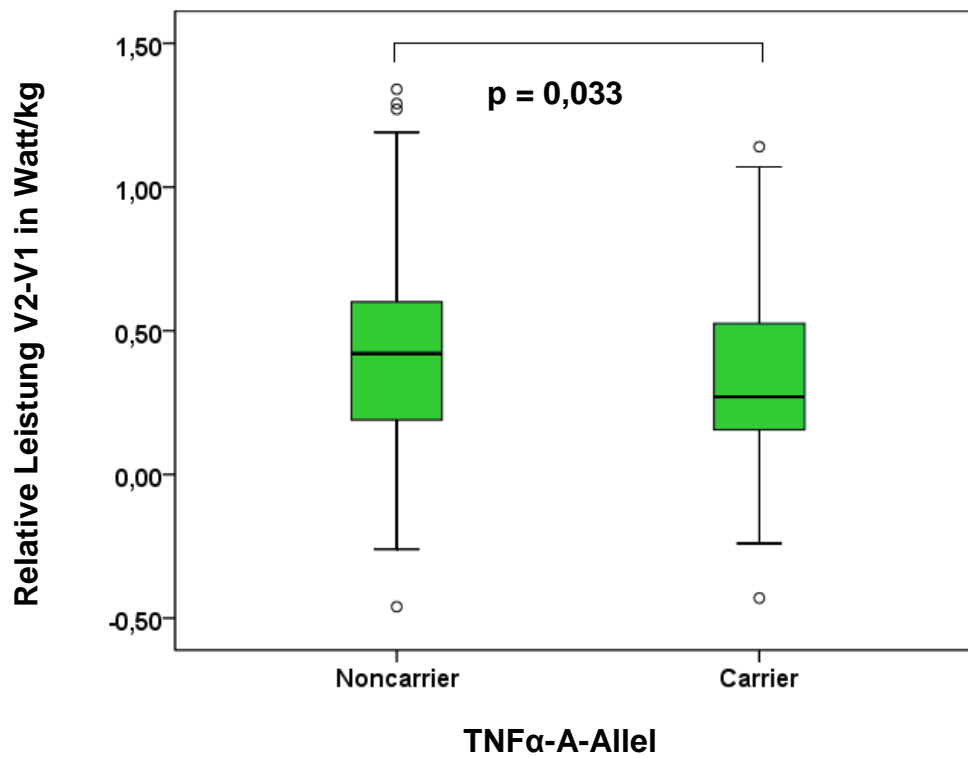


Abb. 24: Boxplotdarstellung der Änderung der relativen Leistung (Visit 2 – Visit 1) in Watt/kg nach TNF $\alpha$ - A-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Außerdem zeigte die Analyse einen signifikanten Unterschied für die Resistinwerte zu Beginn der stationären Therapie (Zeitpunkt V1). Sowohl in der univariablen ( $p = 0,044$ ), als auch in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ( $p = 0,026$ ) konnte man signifikant höhere Resistinserumkonzentrationen bei Probanden mit A-Allel im Vergleich zu den Nichtträgern beobachten (Median 6,4 ng/ml vs. 5,7 ng/ml) (siehe Abb. 24).

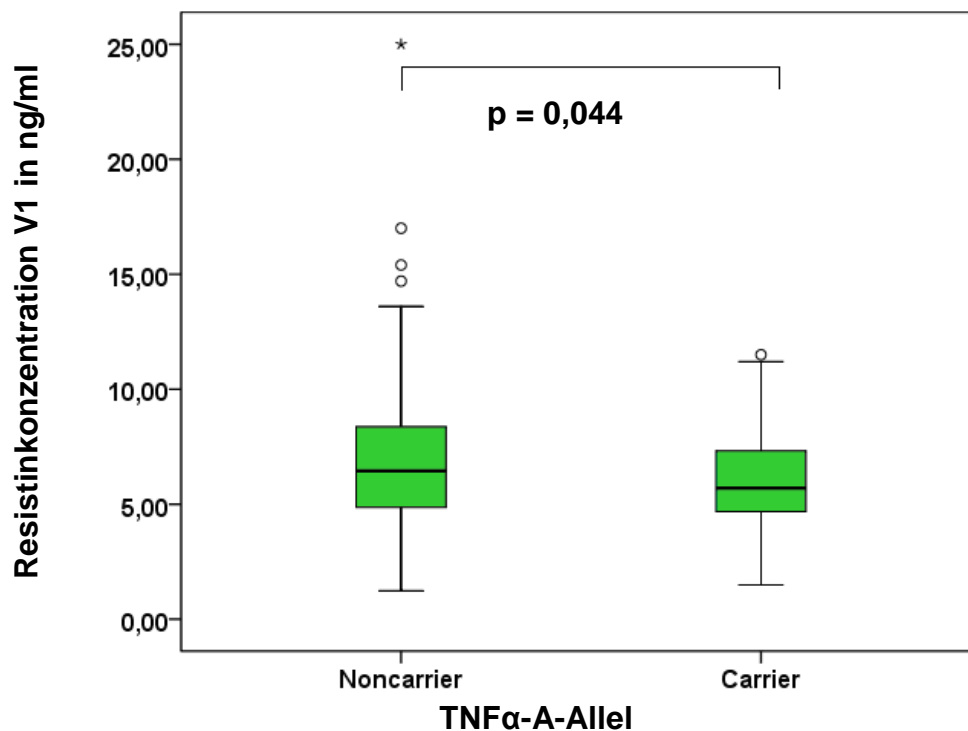


Abb. 25: Boxplotdarstellung der Resistinkonzentration zu Therapiebeginn (Visit 1) in ng/ml nach TNF $\alpha$ - A-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Wert, der über dem 3. Interquartilsabstand liegt = extremer Ausreißer

Zwar konnten zunächst auch signifikante Unterschiede bezüglich der Änderung des Resistins in Abhängigkeit des A-Allel-Status festgestellt werden (univariable Analyse  $p = 0,047$ ) allerdings konnte dieses Ergebnis in der multivariablen Analyse (also nach Adjustierung für das signifikant unterschiedliche Ausgangsniveau) nicht bestätigt werden (adjustierte Analyse  $p = 0,533$ ).

### 3.3.1.3 Assoziationen mit dem G-Allel

Die Analyse der G-Allel-Träger des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Vergleich zu den Nichtträgern ergab für keinen der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied.

Man konnte jedoch feststellen, dass Patienten, die Träger des G-Allels sind, tendenziell ein geringeres Ausgangsgewicht hatten als Patienten, die homozygot für das A-Allel sind (Median 87,9 kg vs. 103,9 kg; univariable Analyse  $p = 0,103$ ; adjustierte Analyse  $p = 0,153$ ).

Ähnliches konnte man auch bei den Änderungswerten (V1 zu V2) von Proinsulin und IL-6 beobachten.

G-Allel-Träger zeigten in der Tendenz einen Abfall der Proinsulinwerte im Laufe der stationären Therapie während bei Patienten ohne G-Allel der Spiegel des Proinsulins im Serum anstieg (Median -0,3 pmol/l vs. 1,1 pmol/l).

Auch die IL-6-Konzentrationen sanken in der Gruppe der G-Allel-Träger im Vergleich zu den Nichtträgern (Median -0,2 pg/ml vs. 0,7 pg/ml).

**Tabelle 22: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann-Whitney U-Test der G-Allel-Carrier und -Noncarrier des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus mit dem Ausgangswert des Gewichts zu Therapiebeginn (Visit 1), mit der Änderung der Proinsulinkonzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit 2 – Visit 1) und mit der Änderung der Interleukin-6-Konzentration während der Therapie (Visit 2 – Visit 1).**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Träger mit den Nichtträgern, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	G-Allel	Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
<b>Gewicht V1 [kg]</b>	Noncarrier	103,8	103,9	16,3	81,7	122,6	0,103
	Carrier	90,2	87,9	23,2	37,9	196,4	*0,153
<b>Proinsulin V2-V1 [pmol/l]</b>	Noncarrier	1,1	1,1	1,2	-0,6	2,4	0,112
	Carrier	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	10,2	*0,817
<b>IL-6 V2-V1 [pg/ml]</b>	Noncarrier	0,7	0,7	1,2	-0,7	2,4	0,082
	Carrier	-0,1	-0,2	2,7	-16,8	28,3	*0,637

### **3.3.2 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus**

#### **3.3.2.1 Assoziationen mit den Genotypen**

Die Analysen der drei unterschiedlichen Genotypgruppen ergaben für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede weder zum Zeitpunkt V1 noch in der Änderung der Werte (V1 zu V2).

### 3.3.2.2 Assoziationen mit dem A-Allel

Bei der Untersuchung des Probandenkollektivs auf Unterschiede der verschiedenen erhobenen Parameter in den Gruppen der A-Allel-Träger im Vergleich zu den Nichtträgern konnten signifikante Differenzen bei den Ausgangswerten des BMI, der relativen Leistung und des Proinsulins festgestellt werden.

Die Probanden, die homozygot für das G-Allel sind, waren zu Beginn der stationären Therapie signifikant leistungsstärker als Probanden mit A-Allel-Status (Median 1,70 Watt/kg vs. 1,63 Watt/kg, univariable Analyse  $p = 0,038$ ; multivariable Analyse  $p = 0,016$ ) (siehe Abb. 25).

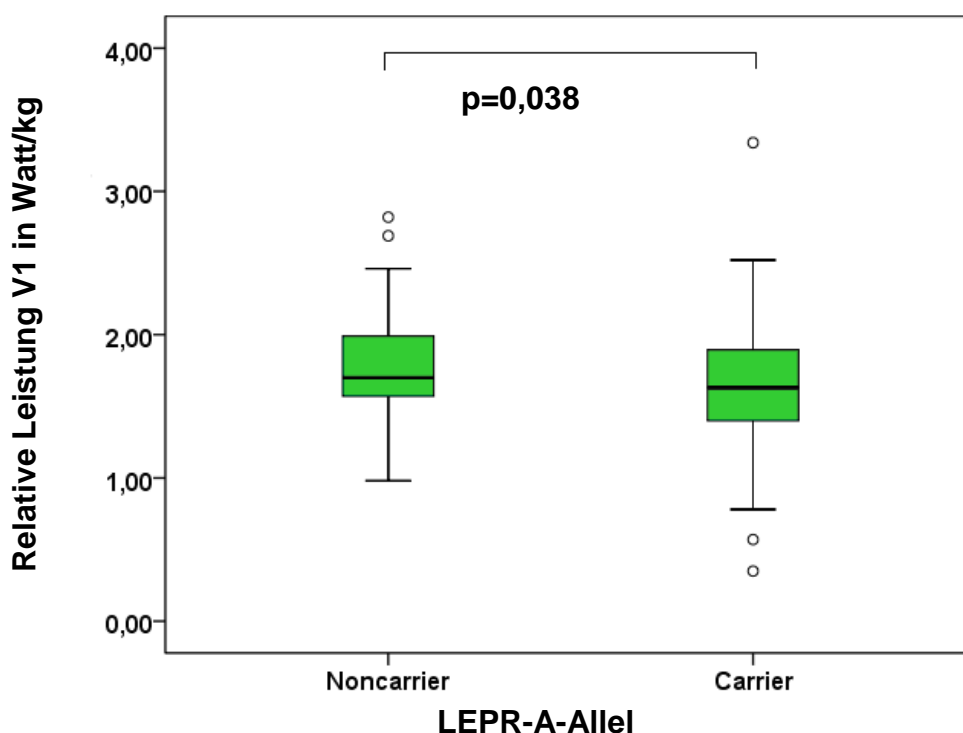


Abb. 26: Boxplotdarstellung der relativen Leistung zu Therapiebeginn (Visit 1) in Watt/kg nach LEPR- A-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer

Die Analyse der Proinsulin-Ausgangswerte zeigte eine signifikant höhere Konzentration bei den A-Allel-Trägern im Vergleich zu den Nichtträgern (Median 7,7 pmol/l vs. 6,7 pmol/l; univariable Analyse  $p = 0,036$ ; multivariable Analyse  $p = 0,035$ ).

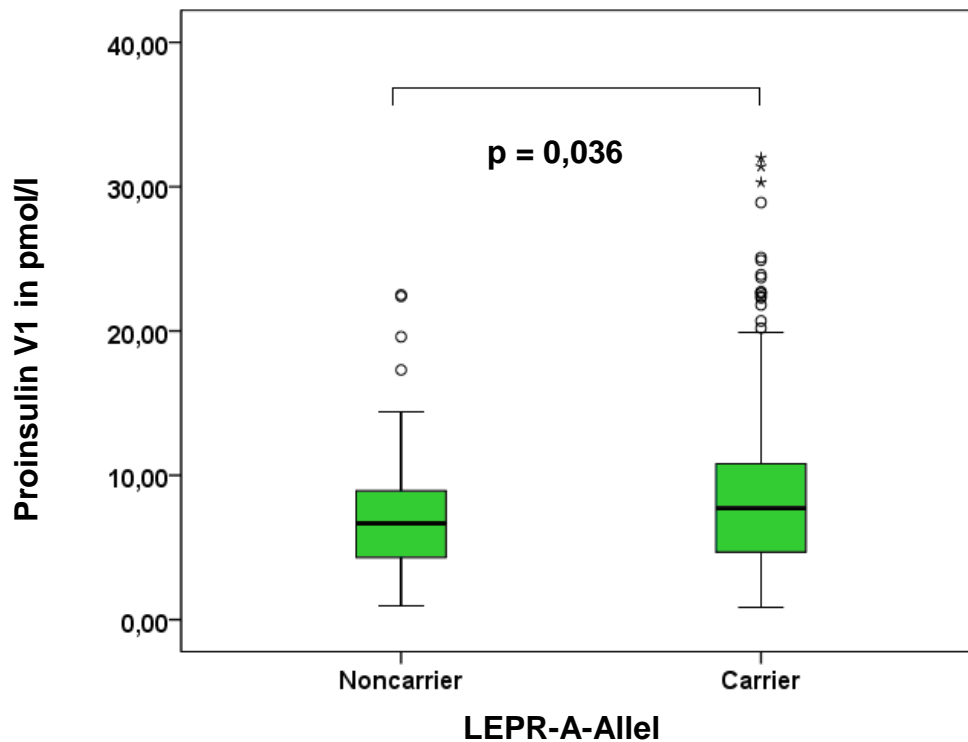


Abb. 27: Boxplotdarstellung der Proinsulinkonzentration zu Therapiebeginn (Visit 1) in pmol/l nach LEPR- A-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Ebenso war der Body Mass Index zu Beginn der Therapie bei den A-Allel-Trägern des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus signifikant größer als bei den Noncarriern (Median 32,9 kg/m<sup>2</sup> vs. 32,0 kg/m<sup>2</sup>; univariable Analyse p = 0,110; multivariable Analyse p = 0,032).

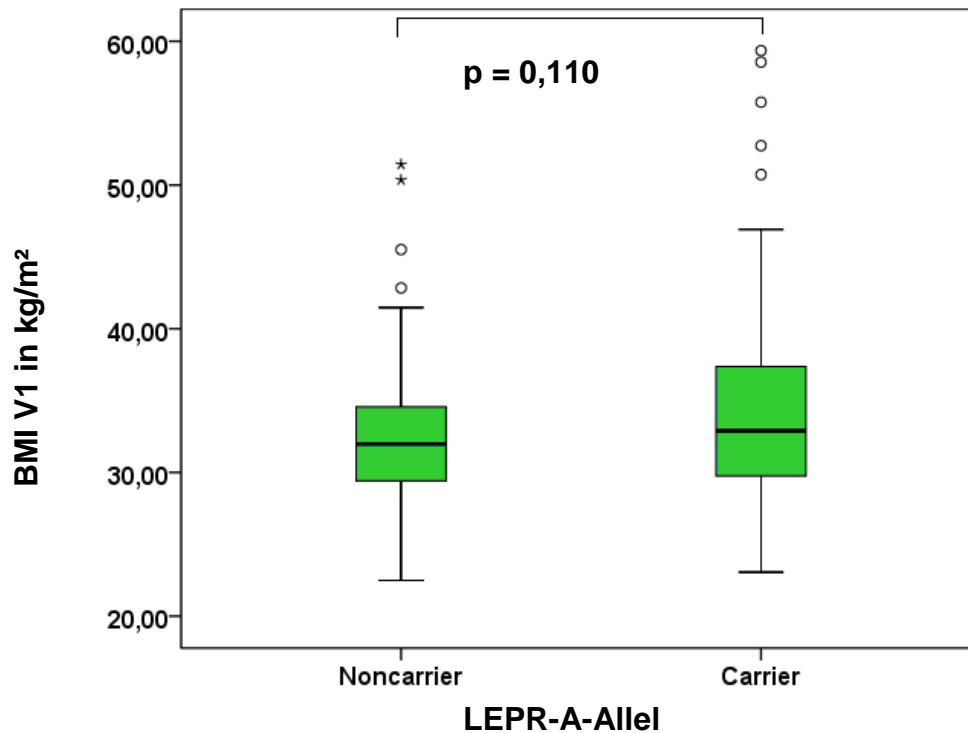


Abb. 28: Boxplotdarstellung des Body Mass Index zu Therapiebeginn (Visit1) in kg/m<sup>2</sup> nach LEPR- A-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Bezüglich der Änderung der erhobenen anthropometrischen, biochemischen und leistungsdiagnostischen Parameter konnten im Rahmen der Analysen keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Allerdings sanken die Serumkonzentrationen des LDL-Cholesterins (Median der A-Allel-Träger -23 mg/dl vs. -15 mg/dl bei den Nichtträgern), des CRP (Median der Allel-Träger -1,74 mg/l vs. -0,87 mg/l bei den Nichtträgern) und des Insulins (Median der A-Allel-Träger -0,6 mU/l vs. -0,4 mU/l bei den Nichtträgern) der A-Allel-Träger stärker im Vergleich zu den Nichtträgern (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 23: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann-Whitney U-Test der A-Allel-Carrier und -Noncarrier des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus mit der Änderung der LDL-Konzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit 2 – Visit 1), mit der Änderung der CRP-Konzentration (Visit 2 – Visit 1) und mit der Änderung der Insulinkonzentration während der Therapie (Visit 2 – Visit 1).**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der A-Allel-Träger mit den Nichtträgern, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und für den entsprechenden Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	A-Allel	Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
<b>LDL V2-V1 [mg/dl]</b>	Noncarrier	-19	-15	23	-104	38	<b>0,011</b>
	Carrier	-26	-23	21	-97	17	*0,068
<b>CRP V2-V1 [mg/l]</b>	Noncarrier	-0,95	-0,87	5,74	-15,21	36,02	<b>0,009</b>
	Carrier	-2,32	-1,74	5,06	-23,92	38,14	0,215
<b>Insulin V2-V1 [mU/l]</b>	Noncarrier	-1,0	-0,4	4,5	-17,1	7,8	0,368
	Carrier	-0,4	-0,6	4,8	-21,0	12,2	*0,080



### 3.3.2.3 Assoziationen mit dem G-Allel

Bei einem Vergleich der Gruppe der G-Allel-Träger und Nichtträger konnte man lediglich leichte Verschiedenheiten in den IL-6-Ausgangswerten (Median der G-Allel-Träger 1,2 pg/ml vs. 1,0 pg/ml bei den Nichtträgern) und der Änderung der CRP-Serumkonzentrationen (Median der G-Allel-Träger -1,42 mg/l vs. -1,98 mg/l bei den Nichtträgern) feststellen, die jedoch in der Analyse nach Confounderadjustierung nicht signifikant waren (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 24: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann-Whitney U-Test der G-Allel-Carrier und -Noncarrier des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus mit dem Ausgangswert der Interleukin-6-Konzentration zu Therapiebeginn (Visit 1) und mit der Änderung der CRP-Konzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit 2 – Visit 1).**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Träger mit den Nichtträgern, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den CRP-Änderungswerten auch für den CRP-Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	G-Allel	Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	1,7	1,0	3,9	0,1	34,7	<b>0,047</b>
	Carrier	1,6	1,2	1,8	0,1	20,3	*0,790
CRP V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	-3,06	-1,98	4,49	-23,92	3,79	0,142
	Carrier	-1,69	-1,42	5,43	-20,85	38,14	*0,054

### 3.3.3 Assoziationen der phänotypischen Veränderungen mit dem APM1 T45G-Polymorphismus

#### 3.3.3.1 Assoziationen mit den Genotypen

Die Untersuchungen nach Assoziationen in der Ausprägung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus und den erhobenen Parametern ergab für die Vergleichswerte zum Zeitpunkt V1 keine signifikanten Unterschiede.

Allerdings ergab sich eine signifikante Änderung der Serumkonzentrationen von CRP zwischen den verschiedenen Genotypgruppen. Beim Vergleich der einzelnen Genotypgruppen TT, TG und GG miteinander, kann man feststellen, dass bezüglich der CRP-Änderungswerte vor allem Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Genotyp TT und GG ( $p$ -Wert = 0,002) und zwischen den Gruppen mit dem Genotyp TG und GG ( $p$ -Wert = 0,001) bestehen (siehe Abb. 28).

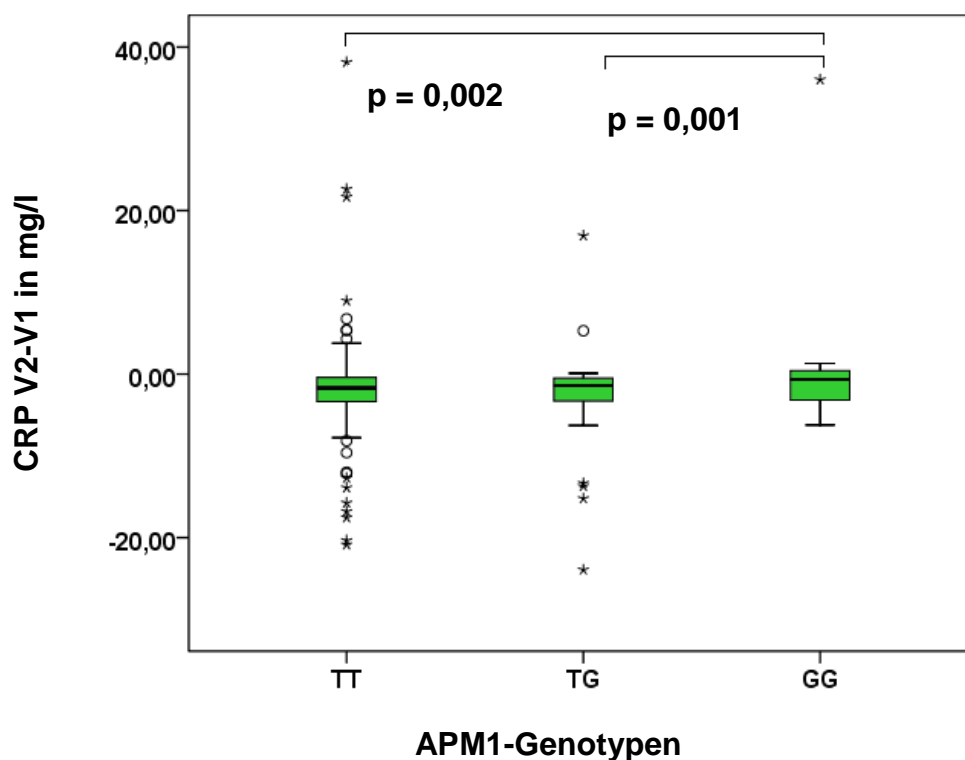


Abb. 29: Boxplotdarstellung der Veränderung der CRP-Konzentration (Visit2 – Visit1) in mg/l nach APM1-Genotypen

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Für die Veränderung des TNF $\alpha$  im Therapieverlauf ergab sich im Gesamttest ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,040$ ), welcher sich in den anschließenden post-hoc Gruppenvergleichen auf die Unterschiede zwischen den Genotypengruppen TG und GG ( $p = 0,012$ ) und zwischen TT und GG ( $p = 0,013$ ) zurückführen ließ. Allerdings konnte das signifikante Ergebnis in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für den TNF $\alpha$ -Ausgangswert, Alter und Geschlecht sich nicht mehr bestätigen (Median Genotypgruppe GG 0,7 pg/ml vs. 0,1 pg/ml sowohl in der Gruppe der heterozygoten Genträger als auch der homozygoten T-Allel-Träger; multivariable Analyse  $p = 0,121$ ) (siehe Tabelle 23).

Bezüglich der Änderung der Triglyceride während der stationären Therapie konnte eine tendenziell stärkere Zunahme in der Gruppe der Probanden mit dem Genotyp GG gegenüber den beiden anderen Genotypengruppen TT und GT (Median GG 24 mg/dl vs. 4 mg/dl bei den Gruppen des Genotyps TG und TT; univariable Analyse  $p = 0,106$ ; multivariable Analyse  $p = 0,113$ ) verzeichnet werden (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 25: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann Whitney U und Kruskal-Wallis-Test der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus mit den Änderungswerten der TNF $\alpha$ -Konzentration (Visit 2 – Visit 1) und mit der Änderung der Triglyceridkonzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit 2 – Visit 1).**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der Genotypen, der bei dem overall-Gesamtgruppentest mittels Kruskal-Wallis-Test und bei den Vergleichsanalysen von zwei Genotypen miteinander mittels Mann Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und für den jeweiligen Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	APM1	MW	Median	S	Min.	Max.	p-Wert univariate Analyse			
							overall	TT vs. TG	TG vs. GG	TT vs. GG
TNF $\alpha$ V2-V1 [pg/ml]	TT	-0,1	0,1	1,6	-14,1	4,6				
	TG	0,0	0,1	1,8	-10,1	6,1	<b>0,040</b>	0,900	<b>0,012</b>	<b>0,013</b>
	GG	0,9	0,7	0,8	0,2	2,8	*0,121	0,622	0,082	<b>0,043</b>
Tri- glyceride V2-V1 [mg/dl]	TT	6	4	20	-63	95				
	TG	7	4	15	-30	44	0,106			
	GG	21	24	19	1	55	*0,113	0,859	0,053	<b>0,037</b>

### 3.3.3.2 Assoziationen mit dem T-Allel

Die Ergebnisse der Analysen bezüglich des T-Allels des APM1 T45G-Polymorphismus sind in Tabelle 33 des Anhangs aufgeführt.

Ein Vergleich der Probanden mit T-Allel-Status und ohne T-Allel-Status zeigte für die Änderungen der Triglyceride, der CRP-Konzentrationen und der TNF $\alpha$ -Werte signifikante Abweichungen.

Sowohl die Triglyceride (Median 24 mg/dl vs. 4 mg/dl; univaribale Analyse  $p = 0,035$ ; multivariable Analyse  $p = 0,037$ ) als auch die TNF $\alpha$ -Serumkonzentrationen (Median 0,7 pg/ml vs. 0,1 pg/ml; univariable Analyse  $p = 0,011$ ; multivariable Analyse  $p = 0,046$ ) stiegen bei den Nichtträgern im Laufe des vierwöchigen stationären Aufenthalts signifikant stärker an als bei den T-Allel-Trägern (siehe Abb. 29 und Abb. 30).

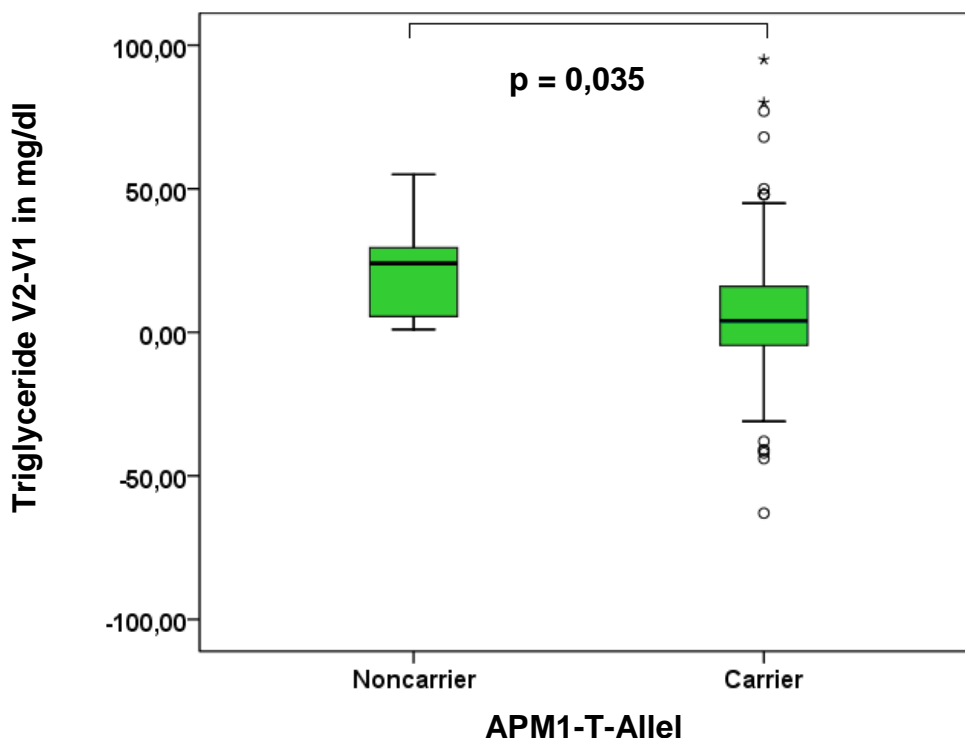


Abb. 30: Boxplotdarstellung der Änderung der Triglyceridkonzentration während der stationären Therapie (Visit2 - Visit1) in mg/dl nach APM1- T-Allel-Trägern

○ Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen

= Ausreißer

★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

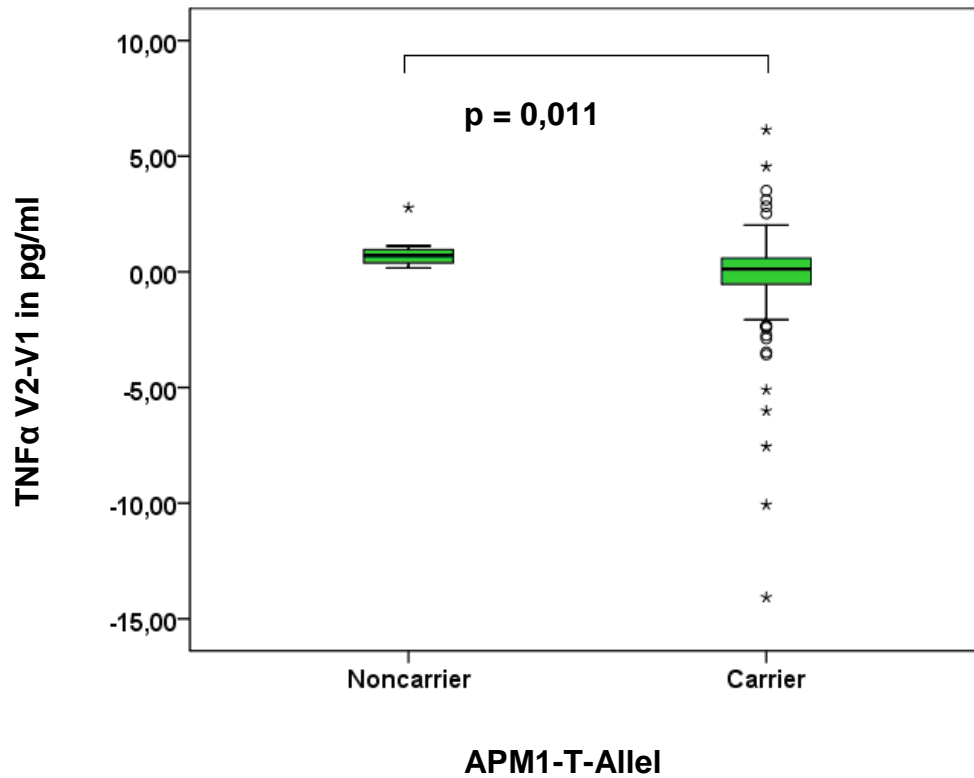


Abb. 31: Boxplotdarstellung der Änderung der TNF $\alpha$ -Konzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit2 - Visit1) in pg/ml nach APM1- T-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Bezüglich der Änderung der CRP-Werte während der Therapie ließ sich eine signifikant größere Abnahme in der Gruppe der Carrier im Vergleich zur Gruppe der Noncarrier beobachten (Median -1,64 mg/l vs. -0,64 mg/l; univaribale Analyse  $p = 0,313$ ; multivariable Analyse  $p = 0,001$ ) (siehe Abb. 31).

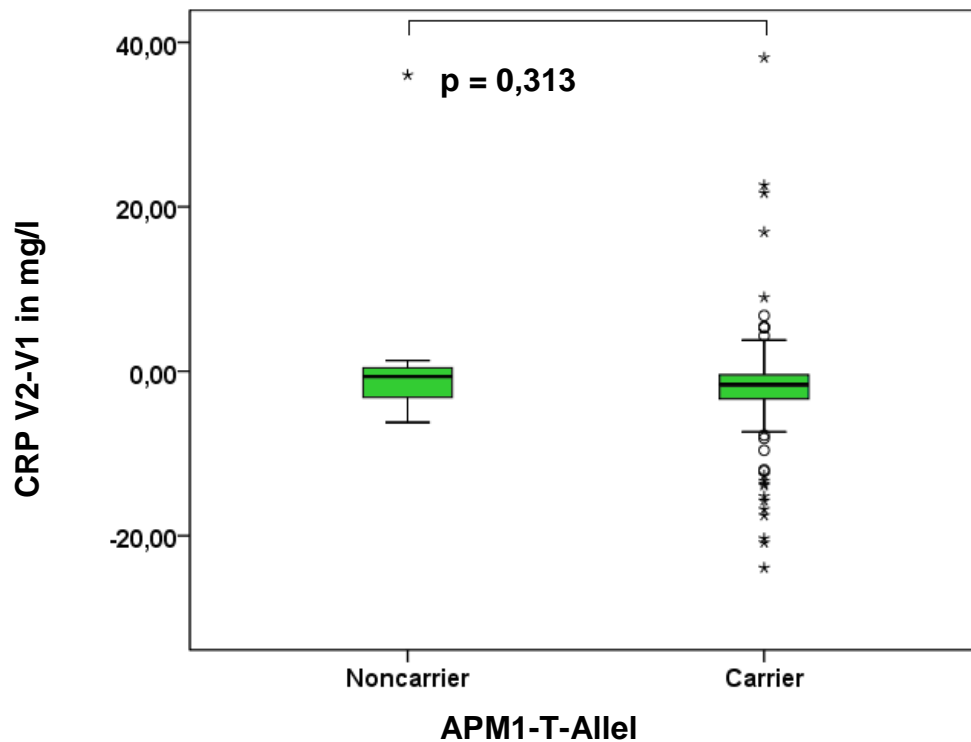


Abb. 32: Boxplotdarstellung der Änderung der CRP-Konzentration während der vierwöchigen stationären Therapie (Visit2 - Visit1) in mg/l nach APM1- T-Allel-Trägern

- Werte, die zwischen dem 1,5. und 3fachen Interquartilsabstand liegen = Ausreißer
- ★ Werte, die über dem 3. Interquartilsabstand liegen = extreme Ausreißer

Für die Verteilungsunterschiede der erhobenen Parameter zum Zeitpunkt V1 konnten durch die Analysen keine signifikanten Werte zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 33 des Anhangs).

Allerdings wurden tendenziell höhere BMI- (Median 34,3 kg/m<sup>2</sup> vs. 32,5 kg/m<sup>2</sup>; univariable Analyse p = 0,094; multivariabel Analyse p = 0,208) und BMI-SDS-Werte (Median 3,07 vs. 2,34; univariable Analyse p = 0,084; multivariabel Analyse p = 0,133) in der Gruppe der homozygoten G-Allel-Träger im Vergleich zur Gruppe der T-Allel-Träger verzeichnet (siehe Tabelle 24).

Zudem konnte man höhere Cholesterin- (Median 155 mg/dl vs. 143 mg/dl; univariable Analyse p = 0,067; multivariabel Analyse p = 0,051) und HDL-Cholesterin-Ausgangswerte (Median 50 mg/dl vs. 39 mg/dl; univariable Analyse p = 0,071; multivariabel Analyse p = 0,632) bei Probanden, die Träger des T-Allels sind, im Gegensatz zu Probanden, die lediglich Träger des A-Allels des APM1 T45G-Polymorphismus sind, beobachten (siehe Tabelle 24).

**Tabelle 26: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann Whitney U-Test der T-Allel-Träger des APM1 T45G-Polymorphismus mit dem Ausgangswert des BMI, des BMI-SDS, der Cholesterinkonzentration und der HDL-Konzentration zu Therapiebeginn (Visit 1)**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der Genotypen, der mittels Mann Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter und Geschlecht**

	<b>T-Allel</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>S</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p-Wert</b>
<b>BMI V1 [kg/m<sup>2</sup>]</b>	Noncarrier	37,0	34,3	6,5	30,8	50,4	0,094
	Carrier	33,7	32,5	5,9	22,5	59,4	*0,208
<b>BMI-SDS V1</b>	Noncarrier	3,10	3,07	0,58	2,47	4,41	0,084
	Carrier	2,75	2,72	0,53	1,44	4,41	
<b>Cholesterin V1 [mg/dl]</b>	Noncarrier	136	143	28	73	166	0,067
	Carrier	158	155	31	67	344	*0,051
<b>HDL V1 [mg/dl]</b>	Noncarrier	48	39	26	24	113	0,071
	Carrier	51	50	12	25	94	*0,632

### 3.3.3.3 Assoziationen mit dem G-Allel

Vergleicht man die G-Allel-Träger und die Nichtträger des APM1 T45G-Polymorphismus bezüglich der untersuchten Parameter zum Zeitpunkt V1 und bezüglich der Änderungswerte miteinander, kann man keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Lediglich die Änderungswerte des retinolbindenden Proteins (RbP) zeigten in der Tendenz eine stärkere Abnahme in der Gruppe der Nichtträger gegenüber den G-Allel-Trägern (Median -0,002 g/l vs. -0,001 g/l) (siehe Tabelle 25).

**Tabelle 27: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse mittels Mann Whitney U-Test der G-Allel-Träger des APM1 T45G-Polymorphismus mit den Änderungswerten der RbP-Konzentration (Visit 2 – Visit 1)**

**S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Träger, der mittels Mann Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und für den RbP-Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	<b>G-Allel</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>S</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p-Wert</b>
<b>RbP V2-V1 [g/l]</b>	Noncarrier	-0,003	-0,002	0,005	-0,02	0,02	0,215
	Carrier	-0,001	-0,001	0,006	-0,01	0,01	*0,081



#### **4 Diskussion**

Die weltweite Bedeutung der Adipositas hat in den letzten Jahren stark zugenommen, was vor allem mit der steigenden Prävalenz und dem mit Übergewicht verbundenen erhöhten Krankheitsrisiko zu erklären ist. Der alarmierende Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, der jüngst auch vor allem im Kindes- und Jugendalter beobachtet wird, ist heute eines der größten pädiatrischen Probleme (Sledzinska 2009).

Neben vielen körperlichen Begleiterkrankungen, die von Stoffwechselstörungen über Atherosklerose bis hin zu orthopädischen Problemen reichen, sind bei Kindern auch seelische Belastungen nicht zu unterschätzen. 77 % der übergewichtigen Kinder haben auch im Erwachsenenalter ein Gewichtsproblem. Das Risikoprofil bezüglich Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten ist umso ungünstiger, je früher sich die Adipositas manifestiert (Freedman 2001).

Gerade deshalb ist es von Bedeutung der Entwicklung der Adipositas möglichst früh entgegenzuwirken und mit einer gezielten Therapie bereits im Kindesalter zu beginnen.

Das Therapiekonzept der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden besteht in der frühzeitigen Behandlung der Adipositas und hat damit u. a. die Sekundärprävention von übergewichtsabhängigen Folgeerkrankungen zum Ziel. Neben einer Ernährungsumstellung als Grundlage der Adipositastherapie, setzt sich das Behandlungsprogramm der Klinik Schönsicht aus bewegungs- und sporttherapeutischen, sowie psychologisch-pädagogischen Bausteinen zusammen.

Trotz einheitlicher Behandlung über einen definierten Zeitraum gibt es von Individuum zu Individuum zum Teil allerdings erhebliche Unterschiede im Outcome.

Einige Studien konnten bereits zeigen, dass die Veränderung der Körperkomposition und das Ausmaß der Verbesserung metabolischer Funktionen von genetischen Faktoren abhängig sind (Chagnon 2001).

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen genetischen Voraussetzungen und dem Erfolg einer gewichtsreduzierenden stationären Therapie bei adipösen Kindern und Jugendlichen herauszuarbeiten. Untersucht wurde der Einfluss der genetischen Variationen der Polymorphismen Tumornekrosefaktor-alpha G-308A, Leptinrezeptor Gln223Arg und Adiponectin T45G auf die Behandlungsergebnisse der stationären Therapie.

Der Erfolg des stationären Behandlungsprogramms wurde einerseits an den direkt messbaren Gewichtsveränderungen und dem daraus abgeleiteten BMI-SDS (standard deviation score des Body Mass Index) beurteilt. Zum anderen wurden die Kinder und Jugendlichen zu Beginn und am Ende des stationären Aufenthaltes auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit mittels Fahrradergometrien untersucht. Als dritter Einflussfaktor auf den Therapieerfolg wurden Veränderungen während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes verschiedener Serumparameter, die in Zusammenhang mit Adipositas und deren Folgeerkrankungen stehen, bestimmt. Zu den biochemischen Zielparametern zählten neben Einflussgrößen des Fettstoffwechsels, wie Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride, auch Inflammationsmarker, wie TNF $\alpha$ , CRP und IL-6, sowie Proinsulin, Insulin, Resistin und RbP (Retinol-bindendes Protein).

#### **4.1 Probandenrekrutierung**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der Rehabilitationsklinik Schönsicht in Berchtesgaden. Alle Teilnehmer unserer Studie waren zwischen acht und 19 Jahren alt und absolvierten dort ein vierwöchiges Therapieprogramm bestehend aus einem interdisziplinären Behandlungskonzept. Zu den Ausschlusskriterien gehörte das Vorliegen einer sekundären Adipositas, die durch endokrinologische Grunderkrankungen oder monogene Erkrankungen beeinflusst wird.

Die einheitliche stationäre Therapie umfasste eine Ernährungsmodifikation, bestehend aus einer energiereduzierten Mischkost (1400 – 1600 kcal/d) und zusätzlichen Kochkursen und Diätschulungen, sowie einem Bewegungsprogramm mit mindestens 13 Sportstunden in der Woche und einer psychologisch-pädagogische Betreuung. Die Therapie erfolgte unter standardisierten Bedingungen, sodass alle Probanden die nahezu gleiche Kalorienaufnahme hatten und durch ein einheitliches Sportprogramm einem in etwa gleichen Energieverbrauch ausgesetzt waren.

In einer Eingangsuntersuchung zu Beginn und einer Kontrolluntersuchung nach vier Wochen am Ende der stationären Therapie wurden die unter 2.3 beschriebenen und für diese Studie relevanten anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Daten erhoben.

In einem Gespräch mit den Eltern und Kindern wurde das Ziel der Studie erläutert und die Anonymität der Daten versichert. Durch eine Einverständniserklärung stimmten die Teilnehmer und Eltern dem gesamten Studienprogramm zu. Hier fand eine erste Selektionierung statt, da wenige Patienten zum Teil durch fehlende Motivation und zum Teil auch durch eine Skepsis gegenüber genetischen Untersuchungen nicht an der Studie teilnehmen wollten.

Zudem mussten nach Abschluss der Eingangsuntersuchung 16 Kinder wieder ausgeschlossen werden, da sie die stationäre Therapie in der Klinik Schönsicht vorzeitig beendet hatten oder aus Verletzungs- bzw. Krankheitsgründen längere Zeit nicht am Sportunterricht teilnehmen konnten. Das endgültige Kollektiv bestand schließlich aus 360 Teilnehmern und umfasste 215 weibliche und 145 männliche Probanden. Es ist zu erwähnen, dass durch unvollständige Messwerte und zu wenig Material nicht jeder der untersuchten Parameter bei allen Kindern in Zusammenhang mit den Polymorphismen beurteilt werden konnte.

In der Gruppe gab es zudem einige Inhomogenitäten, die im Folgenden erörtert werden, mit dem Ziel, eine verbesserte Objektivierbarkeit der Daten in weiteren Studien bzw. der Fortsetzung der Probandenrekrutierung in der Klinik Schönsicht zu erreichen.

Es sollte in weiteren Studien überlegt werden, ob eine alters- oder entwicklungsabhängige Einteilung des Probandenkollektivs sinnvoll wäre. Durch einen Altersunterschied von bis zu elf Jahren bestehen extreme Entwicklungsunterschiede. Die erhobenen Daten werden durch Eintritt in die Pubertät durch viele zusätzliche Faktoren beeinflusst, sodass ein objektiver Vergleich der Probanden im Gesamtkollektiv problematisch ist. Hierzu sollte zumindest eine deutliche Erhöhung der Fallzahl erfolgen, damit ergäbe sich die Möglichkeit zur Subgruppenanalyse.

Zudem lernen einige Kinder und Jugendliche während der Therapie Freude und Spaß an der Bewegung kennen, sodass viele Teilnehmer auch ihre Freizeit bei Sportspielen im Freien verbringen. Andere hingegen verbringen die Zeit außerhalb des Therapieprogramms in ihren Zimmern und treiben weniger Sport, sodass ein unterschiedlicher Leistungszuwachs zustande kommen kann. Diese Unterschiede entstehen durch Motivationsverschiedenheiten und sind von der Initiative der Studienteilnehmer abhängig und deshalb kaum zu verändern oder zu verbessern.

Zusätzlich nehmen nicht alle an den angebotenen Sportpflichtprogrammen komplett einheitlich teil, da wenige Probanden durch kleine Verletzungen nicht alle vorgegebenen Sportaufgaben ausüben können oder krankheitsbedingt pausieren müssen. Hier wäre z.B. der Einsatz von Aktivitätssensoren zur Objektivierung der tatsächlichen körperlichen Aktivität während der Therapie zu überlegen.

Durch zu wenig Studienpersonal lagen zum Teil drei bis vier Tage zwischen den Eingangsuntersuchungen der einzelnen Studienteilnehmer. Ähnliches trifft auch für die Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen am Ende der Therapie zu. Für eine exakte Vergleichbarkeit der Veränderungen der Daten ist es nötig, die Eingangsuntersuchung direkt vor Beginn und die Kontrolluntersuchung unmittelbar am Ende der stationären Therapie durchzuführen. In dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum kann auch eine Verschiebung der Datenerhebung von wenigen Tagen zu Veränderungen der Messwerte führen.

Die größte Problematik trat in der Erfassung der relativen Leistungsfähigkeit auf.

Zum einen waren die Untersuchungszeitpunkte sehr ungünstig gelegt, sodass ein Teil der Probanden beispielsweise unmittelbar vor der Fahrradergometrieuntersuchung ein intensives Sportprogramm absolviert hatte und deshalb möglicherweise schneller ermüdbar war als Probanden, die ausgeruht waren. Ein Belastungstest direkt nach der Mahlzeit ohne entsprechende Pause erwies sich ebenfalls als ungünstig. Auch kleinere Verletzungen, wie Hautblasen oder Muskelverspannungen und -zerrungen führten folglich zu einem vorzeitigen Untersuchungsabbruch.

Ein wesentliches Problem liegt jedoch in der Objektivierbarkeit der leistungsdiagnostischen Daten, da die Messung der maximalen Leistungsfähigkeit gemessen in W/kg auf dem Fahrradergometer von der Motivation der untersuchten Probanden abhängig ist. So gab es nicht nur zwischen den Teilnehmern starke Motivationsunterschiede, sondern auch im intraindividuellen Vergleich fiel auf, dass die Probanden am Ende der Therapie müde waren und weniger Interesse und Teilnahmebereitschaft zeigten.

## 4.2 Phänotypische Veränderungen

Der Erfolg gewichtsreduzierender Therapieprogramme wurde bereits durch mehrere Studien beschrieben. Ziel des stationären Aufenthalts in der Klinik war eine Gewichtsreduktion, sowie die Erhöhung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit und die Reduktion von Begleiterkrankungen, durch z.B. Verbesserung metabolischer Funktionen. Untersuchungen von Woo (2004) bestätigen die Hypothese, dass eine Kombinationstherapie aus kalorienreduzierter Diät und einem regelmäßigen Sportprogramm zu einer stärkeren Senkung des Gesundheitsrisikos führen als beispielsweise alleinige Diäten. Zudem konnte anhand der Endotheldicke der Carotiden gezeigt werden, dass die übergewichtsassoziierten endothelialen Dysfunktionen durch ein intensives Therapieprogramm bei Kindern und Jugendlichen reversibel sind (Woo 2004).

Bereits durch einen 29-tägigen Aufenthalt kam es bei Kindern zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 6 kg und einer Reduktion des BMI-SDS um 0,28. Zugleich wurden signifikante Verbesserungen des Blutdrucks, der aeroben Fitness und des Selbstwertgefühls beobachtet (Gately 2005). Bei einer vergleichbaren Aufenthaltsdauer von ca. vier Wochen konnten wir in unserer Studie deutlich bessere Ergebnisse feststellen. Die 360 untersuchten Kinder und Jugendliche verloren durchschnittlich 8,4 kg Gewicht, was einer Verbesserung des BMI-SDS um 0,38 entspricht.

Zudem kam es im untersuchten Kollektiv während der Therapie zu einer signifikanten ( $p < 0,001$ ) Verbesserung der relativen Leistungsfähigkeit um durchschnittlich 0,4 W/kg. In einem 8,7monatigen Interventionsprogramm zur ambulanten Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme der relativen Leistungsfähigkeit festgestellt werden (Korsten-Reck 2006).

Tolfrey beschrieb 1998 den Einfluss körperlichen Trainings auf den Fettstoffwechsel. Durch 3x wöchentliches 30minütiges Fahrradfahren über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen sank das LDL-Cholesterin bei präpubertären Kindern um 10,2 %, während das HDL-Cholesterin um 9,3 % in der Trainingsgruppe anstieg. In der Kontrollgruppe hingegen sanken die HDL-Konzentrationen und die gemessenen LDL-Konzentrationen blieben über den Zeitraum unverändert (Tolfrey 1998).

Auch in unserer Studie konnte eine positive Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter durch die umfangreiche Therapie festgestellt werden. Während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes kam es bei den Kindern und

Jugendlichen zu einer durchschnittlichen Abnahme des LDL-Cholesterins um 25 mg/dl, was gleichzeitig einer Reduktion um 25 % entspricht. Ein therapieinduzierter Anstieg der HDL-Konzentration konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

Weiterhin konnte die Vermutung, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Abnahme der Plasmaleptinkonzentration führt, bestätigt werden. Während der Therapie in der Klinik konnte ein signifikanter Abfall der Leptinkonzentration im Serum von durchschnittlich 38,88 ng/dl auf 18,61 ng/dl erreicht werden. Diese Werte entsprechen einer Reduktion um ca. 48 %. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits durch Mars (2004) beschrieben. Hier konnte eine Abnahme der Leptinkonzentration um 39,4 % durch viertägige 65%ige Energierestriktion erzielt werden.

Zusätzlich wurde durch unsere Untersuchungen die These gestärkt, dass Frauen einen höheren Leptinspiegel als Männer haben (Couillard 1997). Während die Jungen bei der Eingangsuntersuchung im Mittel einen Leptinwert von 26,79 ng/dl hatten, lag die Serumleptinkonzentration der Mädchen zu Beginn der stationären Therapie bei 46,96 ng/dl. Ein Grund für den höheren Leptinspiegel bei Frauen ist der höhere Gehalt an Fettgewebe. Studien haben zudem gezeigt, dass Östrogene vor allem in hohen Konzentrationen die Leptinsekretion stimulieren, während Androgene zu einer Suppression der Sekretion führen (Al-Daghri 2007).

Während der stationären Therapie kam es sowohl im Probandenkollektiv der Jungen, als auch im Kollektiv der Mädchen zu einer signifikanten Erhöhung der Adiponectinkonzentration um durchschnittlich 0,52 µg/ml. Obwohl Adiponectin in den Fettzellen produziert wird, ist die Serumkonzentration bei Adipösen geringer und steigt durch Gewichtsreduktion an (Körner 2005). Während einer Gewichtsreduktion mit einem BMI-Abfall von 21 % kam es in Untersuchungen von Yang zu einem Anstieg der Adiponectinplasmakonzentration von 46 %. Trotz einer Reduktion des Fettgewebes während einer gewichtsreduzierenden Therapie kam es zu einem Anstieg der Adiponectinplasmakonzentration, was eine Regulation der Synthese über negatives Feedback vermuten lässt (Yang 2001).

Die Hypothese, dass die Adipositas auch mit einer niedriggradigen Entzündungsreaktion mit erhöhten Inflammationsmarkern einhergeht, wurde jüngst durch einige Arbeitsgruppen bestätigt. In einer Interventionsstudie konnten signifikant höhere CRP-Konzentrationen bei adipösen Kindern im Alter von sieben bis neun

Jahren im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern gleichen Alters nachgewiesen werden (Pedrosa 2010).

Andere Studien bestätigen einen positiven Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration im Serum und der Höhe des Body Mass Index (Kassi 2010).

Durch eine Gewichtszunahme von durchschnittlich  $67,6 \pm 9,1$  kg auf  $74,0 \pm 11$  kg und weniger Bewegung kam es während eines Zeitraums von vier Wochen bei 18 gesunden Männern und Frauen zu einem signifikanten Anstieg des Inflammationsmarkers CRP (Astrand 2010). Ein möglicher Grund für den gewichtsabhängigen CRP-Anstieg wird dabei in der Hypoadiponectinämie, die sich durch zunehmende Körperfettmasse manifestiert, gesehen (Devaraj 2008).

Die 329 von uns untersuchten übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendliche zeigten zu Beginn eine durchschnittliche Serum-CRP-Konzentration von 3,93 mg/l, die entsprechend den vom Labor herausgegebenen Referenzwerten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Im Verlauf der vierwöchigen Therapie konnte dieses Risiko durch eine Abnahme der CRP-Spiegel auf durchschnittlich 1,88 mg/l gesenkt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen den Therapieerfolg des stationären Aufenthaltes in der Klinik Schönsicht. Allerdings zeigen die meisten der bisher untersuchten Therapieprogramme keinen erfolgreichen Langzeiteffekt (Miller 2004).

Es ist zu berücksichtigen, dass die aktuell vorliegende Arbeit keinen Aufschluss über die langfristigen Auswirkungen des Behandlungsprogramms gibt und der Langzeiterfolg des Klinikaufenthaltes durch anschließende Arbeiten noch evaluiert wird.

Trotz eines standardisierten Therapieprogramms, das eine einheitliche Kalorienzufuhr bei gleicher Bewegung beinhaltet, ist das Ansprechen der Kinder auf die Therapie sehr verschieden. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass individuelle genetische Variationen eine große Bedeutung für den Therapieerfolg haben.

### 4.3 Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )

1993 wurde erstmals von Hotamisligil beschrieben, dass der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) unter anderem auch im Fettgewebe von Makrophagen sezerniert wird. Makrophagen infiltrieren bei Übergewichtigen ins weiße Fettgewebe, wobei das Ausmaß der Makrophagen-Akkumulation direkt mit dem Grad der Adipositas korreliert (Coenen 2007).

Obwohl die genaue Beteiligung von TNF $\alpha$  an der Ausbildung der Adipositas noch nicht ausreichend geklärt ist, wurden bereits mehrere Genvarianten des Tumornekrosefaktors-alpha mit einer Assoziation zu Übergewicht beschrieben.

In-vitro-Untersuchungen konnten zeigen, dass der homozygote A-Allel-Genotyp des TNF $\alpha$  G-308A-polymorphismus zu einer höheren Transkriptionsrate von TNF $\alpha$  führt, als bei wild-type-G-Allel-Trägern. Ebenso war der Basalinsulinspiegel bei AA-Genotyp-Trägern bei vergleichbaren Glucosekonzentrationen höher und die Insulinsensitivität geringer als bei Probanden mit G-Allel (Fernandez-Real 1997).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass hohe TNF $\alpha$ -Spiegel zu einer Insulinresistenz führen. In kleinen Studien scheint der TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus jedoch nicht mit dem Grad der Adipositas und Insulinresistenz assoziiert zu sein (Pyrzak 2006).

Die Hypothese, dass der Polymorphismus bei der Pathogenese des metabolischen Syndroms eine Rolle spielt, konnten durch Untersuchungen, die eine positive Assoziation zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus mit Übergewicht, dem arteriellen Blutdruck und dem Plasmainsulinspiegel aufzeigen, unterstützt werden. A-Allel-Carrier haben ein 23 %iges Risiko Übergewicht zu entwickeln und zeigten signifikant höhere systolische Blutdruck- und Plasmainsulinwerte (Sookoian 2005).

Verschiedene Studien stellten auch einen Zusammenhang zwischen dem TNF $\alpha$ -Polymorphismus und dem Fettstoffwechsel her. Männer, die A-Allel-Träger sind, haben signifikant niedrigere HDL-Konzentrationen im Serum (Davis 2005).

Es stellt sich die Frage, ob der TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus Einfluss auf die anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und laborchemischen Veränderungen während einer vierwöchigen stationären Therapie hat.

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse unserer Studie erläutert und diskutiert. Alle Ergebnisse und Zusammenhänge sind in den Tabelle 26, 27 und 28 des Anhangs aufgeführt.



#### **4.3.1 TNF $\alpha$ G-308A und sein Einfluss auf die relative Leistungsfähigkeit**

Vereinzelt wurden bereits Interaktionen zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Leistungsfähigkeit beschrieben.

In einer Studie mit 214 älteren Teilnehmern mit einer Osteoarthritis des Knies legten homozygote G-Allel-Träger dieses Polymorphismus pro Zeiteinheit weitere Gehstrecken zurück und zeigten bessere Leistungen beim Treppensteigen als Probanden mit mindestens einem Minor-A-Allel. Nach sechsmonatigem körperlichem Training kam es bei A-Allel-Carriern zu einer stärkeren Verbesserung der Leistungsfähigkeit als bei Patienten mit GG-Genotyp. Es konnte eine positive Assoziation zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangs-Leistungsfähigkeit, sowie der körperlichen Antwort auf ein sechsmonatiges Training festgestellt werden (Nicklas 2005).

Das in unserer Studie untersuchte Kollektiv befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium und die Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus war in unserem Probandenkollektiv vergleichbar mit der Genotypenfrequenz von Teilnehmern anderer Studien (Pyrzak 2006). Ebenso konnte durch vorhergehende Studien gezeigt werden, dass es keinen Unterschied in der Allel- bzw. Genotypenfrequenz dieses Polymorphismus zwischen Normal- und Übergewichtigen gibt (Um 2004).

Auch in unserem Probandenkollektiv konnten wir einen positiven Zusammenhang zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der relativen Leistungsfähigkeit gemessen in Watt/kg feststellen.

Sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse mit Adjustierung für den Ausgangswert der relativen Leistung zu Beginn der Therapie, das Alter und das Geschlecht zeigten sich signifikant geringere Änderungen in der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit AG-Genotyp im Vergleich zu homozygoten G-Allel-Carriern ( $p = 0,030$ , nach Adjustierung  $p = 0,016$ ). Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur fünf der untersuchten Probanden homozygote A-Allel-Träger waren, weshalb diese Probandengruppe nicht in die Analyse miteinbezogen wurde und nur deskriptiv dargestellt wurde.

Auch der Vergleich der verschiedenen Allelgruppen stellte in unserer Auswertung einen signifikanten Unterschied bezüglich der Leistungsänderung heraus. Bei A-Allel-Trägern änderte sich die Leistung während der vierwöchigen stationären Therapie weniger als bei den Noncarriern ( $p = 0,033$ ).

Obwohl auch in unserer Studie eine positive Assoziation des TNF $\alpha$ -Polymorphismus mit der Leistungsänderung besteht, sind die Ergebnisse im Vergleich zu denen von Nicklas konträr. Während sich bei Nicklas durch körperliches Training die Gruppe der A-Allel-Träger des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus stärker verbesserte, änderte sich in unserer Studie die Leistung bei diesen Probanden weniger. Ein möglicher Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte das unterschiedliche Probandenkollektiv in beiden Studien sein. Da TNF $\alpha$  auch eine Rolle bei den Inflammationsreaktionen des Körpers spielt, könnte es sein, dass die Verbesserung der Leistungsfähigkeit in der Studie von Nicklas auf eine Verbesserung der Kniearthritits und einer daraus resultierenden Besserung der Leistungen beim Treppensteigen zurückzuführen ist, da die Patienten bei Bewegung weniger Schmerzen hatten.

Es ist zu berücksichtigen, dass es bei der Erfassung der leistungsdiagnostischen Daten zwischen den Studienteilnehmern starke Motivationsunterschiede gab. Zudem beeinflusste auch die Unterstützung der Untersuchenden die Ergebnisse der Fahrradergometrie, weshalb diese nicht optimal objektivierbar sind.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in unserem Probandenkollektiv der TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus das Ausmaß der Änderung der relativen Leistungsfähigkeit während einer vierwöchigen stationären Therapie beeinflusst. Diese Ergebnisse bestätigen die signifikanten Interaktionen des Polymorphismus mit der körperlichen Leistung. Der genaue Zusammenhang sollte allerdings in weiteren Studien überprüft werden, zumal es bisher keine suffizienten Daten zu Interventionsstudien mit prospektivem Charakter bei Kindern gibt.

#### **4.3.2 TNF $\alpha$ G-308A und sein Einfluss auf die Resistinkonzentration**

Es gibt bisher keine Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Resistinkonzentration untersuchten. Allerdings sind neuere Untersuchungen bekannt, die die Hypothese stützen, dass es eine Beziehung zwischen Resistin und Insulinresistenz, gewichtsinduziertem Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Adipositas gibt.

Resistin wurde 2001 durch eine Arbeitsgruppe in Pennsylvania entdeckt. Eine Injektion des Hormons führte bei Mäusen zu Insulinresistenz, woraus sich der Name ableitete (Steppan 2001). Interessanterweise wird Resistin bei Nagetieren von Adipozyten gebildet, während die Sekretion beim Menschen durch Leukozyten

stattfindet (Son 2010). Zum Teil wird Resistin auch durch Makrophagen des Fettgewebes exprimiert (Curat 2006).

Bei adipösen Kindern wurde jüngst in einer Interventionsstudie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI-SDS und dem Resistinspiegel gezeigt, wobei es bei Kindern ohne bedeutenden Gewichtsverlust innerhalb eines Jahres zu einem Anstieg des Resistin kam (Roth 2010).

Da auch TNF $\alpha$  eine Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz und Adipositas spielt und der TNF $\alpha$ -Polymorphismus an Position -308 zu einer gesteigerten Gentranskription in Adipozyten und folglich zu einer gesteigerten TNF $\alpha$ -Expression führt, stellt sich die Frage, ob und inwiefern eine Assoziation zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Resistinkonzentration im Serum besteht.

In unserem Probandenkollektiv wurden sowohl in der univariablen ( $p = 0,044$ ) als auch in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ( $p = 0,026$ ) signifikant höhere Resistinserumkonzentrationen zu Beginn der stationären Therapie bei Probanden mit A-Allel des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Vergleich zu den Noncarriern beobachtet.

Dies lässt vermuten, dass nicht nur der Grad der Adipositas sondern auch Varianten des TNF $\alpha$ -Polymorphismus Einfluss auf den Resistinserumspiegel haben.

Es ist anzumerken, dass es bezüglich der Resistinwerte keinen vom Labor angegebenen Referenzbereich gibt, sodass keine Aussage über ein mögliches erhöhtes Gesundheitsrisiko gemacht werden kann.

Allerdings unterstützen die in dieser Arbeit festgestellte positive Zusammenhang zwischen dem TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Resistinkonzentration im Serum und die in vorhergehenden Untersuchungen beschriebenen Resistinwirkungen die Vermutung, dass Resistin eine Rolle in der Ausprägung der Adipositas und seinen Begleiterkrankungen hat.

Zur weiteren Beurteilung dieser Zusammenhänge und insbesondere Replikationen dieser Ergebnisse sind weitere Studien in unabhängigen Kohorten notwendig.

#### 4.4 Leptinrezeptor (LEPR)

Eine wesentliche Funktion im Fettstoffwechsel und damit in der Entstehung der Adipositas kommt dem 1994 klonierten Leptin zu (Zhang 1994). Die wichtigsten Produzenten von Leptin sind reife Adipozyten, wobei die Sekretion mit zunehmender Adipozytengröße signifikant ansteigt (Skurk 2007). Die Bildung ist im subkutanen Fettgewebe stärker als im viszeralen (Fontana 2007). Zudem wird Leptin auch in geringen Mengen in der Plazenta, der Magenmukosa, der Skelettmuskulatur, dem Knochenmark, der Hypophyse und dem Hypothalamus gebildet (Bado 1998, Morash 1999). Die Sekretion wird durch Insulin, Glucocorticoide und TNF $\alpha$  stimuliert und durch Wachstumshormone, Katecholamine und Androgene inhibiert (Wabitsch 1997). Männer haben demnach einen wesentlich niedrigeren Leptinspiegel als Frauen (Couillard 1997).

Genetische Fehlregulationen und Veränderungen des Leptins und seines Rezeptors führen zu fehlgesteuerter Funktion und Wirkungsveränderung, was bereits durch verschiedene Forschungsarbeiten gezeigt wurde (Liu 2004).

Es konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und dem diastolischen Blutdruck festgestellt werden (Bienertová-Vasku 2009). Die Vermutung, dass der LEPR Gln223Arg-Polymorphismus auch eine Bedeutung in der Prädisposition des metabolischen Syndroms hat, konnte durch Untersuchungen von Gottlieb bestätigt werden. Patienten mit metabolischem Syndrom waren signifikant häufiger Träger des Arg-Allels (Gottlieb 2009).

Da Leptin eine Regulationsfunktion zwischen Nahrungsaufnahme, Sättigung und Fettgewebsbildung wahrnimmt, ist es nahe liegend dass es auch in der Ausbildung des Phänotyps der Adipositas eine Rolle spielt.

Es stellt sich deshalb die Frage, ob der Gln223Arg-Polymorphismus des Leptinrezeptors auch Einfluss auf den stationären Erfolg einer vierwöchigen stationären Therapie, gemessen an anthropometrischen, biochemischen und leistungsdiagnostischen Daten, hat.

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten ( $p < 0,05$ ) Zusammenhänge zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und den untersuchten Parametern beschrieben und diskutiert. Eine Darstellung aller Ergebnisse der Analysen ist in den Tabellen 29, 30 und 31 des Anhangs aufgeführt.

#### 4.4.1 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf den Body Mass Index

In den letzten Jahren haben sich einige Forschungsgruppen mit einem möglichen Zusammenhang des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Höhe des Body Mass Index (BMI) beschäftigt, wobei die Ergebnisse zum Teil sehr divergent sind.

Die Leptinkonzentration im Serum korreliert mit dem Taillen- und Hüftumfang und ist direkt proportional zum Körperfettgehalt (Al-Daghri 2007). Allerdings zeigte keiner der drei untersuchten LEPR-Polymorphismen (K109R, Q223R, K656N) in Analysen von Heo 2001 einen signifikanten Zusammenhang zu BMI oder Bauchumfang (Heo 2001). Ähnliche Ergebnisse konnten einige Jahre später erhoben werden. Bei übergewichtigen Kindern konnte keine Assoziation zwischen dem Gln223Arg-Polymorphismus des Leptinrezeptors und dem BMI gefunden werden (Pyrzak 2009). Demgegenüber stehen andere Veröffentlichungen, die den Einfluss einer genetischen Prädisposition des Leptinrezeptors zur Körperkomposition und damit auch zur Höhe des BMI zeigen. Probanden, die an Position 223 des Leptinrezeptorgens ein Arginin tragen, haben ein höheres Körpergewicht und einen höheren BMI als Probanden mit einem Glutamin an der gleichen Stelle (Chen 2006). Diese positive Interaktion konnte wenig später in einer anderen Studie bestätigt werden. Das Risiko-Allel für Adipositas und eine erhöhte totale Körperfettmasse bei postmenopausalen Frauen ist G, welches ein Arginin an Position 223 des Leptinrezeptorgens zur Folge hat (Fairbrother 2007).

Guízar-Mendoza konnte keinen Unterschied in der Genotypfrequenz des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen feststellen (Guízar-Mendoza 2005).

Das von uns untersuchte Probandenkollektiv befand sich für diesen Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Unsere Studie bestätigt die Vermutung, dass der LEPR Gln223Arg-Polymorphismus einen Einfluss auf den BMI habe. Adipöse Kinder, die Träger des Major-A-Allels sind, hatten am Anfang der vierwöchigen Lebensstilintervention einen signifikant höheren BMI-Wert als die Noncarrier des A-Allels. Die statistische Signifikanz zeigte sich lediglich in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit einem p-Wert = 0,032 (zum Vergleich der p-Wert der univariablen Analyse = 0,110). Es ist anzunehmen, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht einen Einfluss auf die Interaktion zwischen Varianten des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und des BMI haben, da sich erst nach Adjustierung für diese Werte eine Signifikanz

zeigte. Zudem konnten wir den positiven Zusammenhang nur für den BMI feststellen, während eine Interaktionsanalyse zwischen dem Polymorphismus des Leptinrezeptors und dem BMI-SDS, der gerade im Kinder- und Jugendalter eine genauere Beurteilung erlaubt, kein signifikantes Ergebnisse zeigte, obwohl der BMI-SDS alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten berücksichtigt.

Die Diskrepanz der Ergebnisse aus verschiedenen Studien wird in der Forschung diskutiert. Eine mögliche Erklärung ist die geringe Aussagekraft des BMI, der nicht die Fettmasse selbst, sondern die gesamte Körpermasse berücksichtigt und somit gerade bei pubertären Probanden wenig sensitiv ist. Menschen mit reduzierter Muskelmasse, wie es bei untrainierten Kindern oft der Fall ist, können beispielsweise trotz normalen BMIs eine erhöhte Fettmasse haben. Gleiches gilt auch für den BMI-SDS.

Deshalb sollte überlegt werden, in weiteren Studien die Erhöhung der Fettmasse möglicherweise durch direkte Methoden wie der DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) zu bestimmen (Gutin 1996).

Obwohl in unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem A-Allel des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und dem BMI zu Beginn einer gewichtsreduzierenden Therapie bei Kindern nachgewiesen wurde, sollte diese Interaktion gerade aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse und Messmethoden in unabhängigen Studien und insbesondere größeren Kollektiven bestätigt werden.

#### **4.4.2 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf die relative Leistungsfähigkeit**

Vereinzelt wurden Zusammenhänge zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der körperlichen Aktivität beschrieben.

Homozygote Arg223-Allel-Träger zeigten einen niedrigeren 24h-Energieumsatz sowie eine geringere körperliche Aktivität als Probanden mit homozygotem Gln-Allel (Stefan 2002).

Neuere Studien geben ebenfalls Hinweise dafür, dass Variationen im Leptinrezeptorgen zu unterschiedlichen Stoffwechselfvorgängen während körperlichem Training führen (Loos 2006).

Auch durch die Analysen unserer Studie konnte eine Interaktion des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der relativen Leistungsfähigkeit der übergewichtigen und adipösen Kinder und Jugendlichen zu Beginn einer

Lebensstilintervention nachgewiesen werden. Homozygote G-Allel-Träger waren zu Beginn der vierwöchigen Therapie signifikant leistungsstärker als Probanden, die Träger des A-Allels sind (univariable Analyse  $p = 0,038$ , multivariable Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht  $p = 0,016$ ). Während in den Untersuchungen von Stefan (2002) Probanden, die homozygote Arg-Allel-Träger sind, weniger leistungsstark waren, zeigte sich in unserem Probandenkollektiv gerade bei diesen Patienten eine höhere Leistungsfähigkeit zu Beginn der Therapie. Zwischen den beiden Allel-Gruppen konnten bezüglich der Leistungsänderungen keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden. Bei der Auswertung der drei unterschiedlichen Genotypen ergaben sich für die relative Leistungsfähigkeit keine signifikanten Unterschiede weder zu Beginn der stationären Therapie noch in der Änderung während der Interventionsmaßnahme. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der körperlichen Leistungsfähigkeit gibt, allerdings sind gerade wegen der zum Teil widersprüchlichen Beobachtungen weitere Untersuchungen nötig, um die Assoziation zu stützen.

#### **4.4.3 LEPR Gln223Arg und sein Einfluss auf die Proinsulinkonzentration**

Obwohl bereits mehrfach Zusammenhänge zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und einem gewichtsinduzierten Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, fehlen Forschungsergebnisse, die eine mögliche Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und der Proinsulinkonzentration herausgearbeitet haben.

Proinsulin ist das Vorläuferhormon von Insulin, wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas aus Präproinsulin gebildet und besteht aus einer A-Kette, einer B-Kette und dem C-Peptid. Durch proteolytische Abspaltung des C-Peptids entsteht schließlich aus Proinsulin das aktive Insulin. Bei Gesunden finden sich lediglich Spuren von intaktem Proinsulin in der Zirkulation. Durch steigenden Insulinbedarf wird die Spaltungskapazität überschritten, wodurch immer mehr Proinsulin ins Plasma gelangt. Intaktes Proinsulin ist ein hochspezifischer Marker für die Diagnostik der Insulinresistenz und zudem ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, da es die Sekretion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1) stimuliert und gleichzeitig die Fibrinolyse hemmt (Pfützner 2004). Die Konzentrationen von

intaktem Proinsulin im Plasma erlauben eine genauere Vorhersage für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse als Insulin (Yudkin 2002).

Erhöhte Insulin- oder Proinsulinkonzentrationen im Serum sind mit einem ansteigenden Risiko einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln, verbunden (Pradhan 2003).

Genetische Forschungsarbeiten deuten auf eine Assoziation zwischen dem LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und einer Glucoseintoleranz bzw. der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus hin.

Salopuro konnte 2005 in seinen Untersuchungen zeigen, dass LEPR Gln223Gln-Genotyp-Träger eine höhere Konversion von gestörter Glucosetoleranz zu einem manifesten Typ 2 Diabetes mellitus aufzeigen als Patienten mit mindestens einem Arg-Allel (Salopuro 2005). Im gleichen Jahr wurde festgestellt, dass bei Patienten, die einen höheren Plasmainsulinspiegel haben, die Prävalenz des Gln223-Allels höher ist (Guízar-Mendoza 2005).

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig auch einen möglichen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten des Leptinrezeptor-Polymorphismus und der Proinsulinkonzentration herauszuarbeiten.

Wir konnten bei unseren Analysen unabhängig von Alter und Geschlecht signifikant (univariable Analyse  $p = 0,036$ , multivariable Analyse  $p = 0,035$ ) höhere Ausgangswerte der Proinsulinkonzentration bei Probanden, die mindestens ein Arg-Allel tragen, im Vergleich zu den Nichtträgern feststellen.

Hier muss auch angemerkt werden, dass von 369 untersuchten Kindern insgesamt 199 erhöhte Spiegel von intaktem Proinsulin im Serum zeigten (Proinsulin  $\geq 7$  pmol/l). Davon konnten bei 87 Kindern Werte  $\geq 11$  pmol/l gemessen werden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Insulinresistenz mit Sekretionsstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas hindeutet. Bei diesen Kindern wäre therapeutisch auch eine Behandlung der Insulinresistenz empfehlenswert. Allerdings existieren bezüglich der Proinsulinplasmakonzentration bisher nur Referenzwerte für Erwachsene, sodass zur genaueren Beurteilung der Proinsulinwerte bei Kindern und Jugendlichen altersentsprechende Grenzwerte, die ein erhöhtes Gesundheitsrisiko anzeigen, nötig wären.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem LEPR Gln223Arg Polymorphismus und der Proinsulinkonzentration zu Beginn einer gewichtsreduzierenden Therapie bei adipösen Kindern und Jugendlichen.



Um diese Beobachtung und die Vermutung, dass erhöhte Proinsulinspiegel auch bei Kindern auf das Vorliegen einer Insulinresistenz und der damit verbundenen Sekretionsstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas zurückzuführen sind, zu bestätigen, sind weitere Studien nötig.

#### **4.5 Adiponectin (APM1)**

Zu den in Fettzellen gebildeten Hormonen gehört auch das Adiponectin, wobei die Synthese und Sekretion ausschließlich in reifen Adipozyten des weißen Fettgewebes stattfindet (Körner 2005). Die Expression ist im subkutanen Fettgewebe stärker als im viszeralen und die Adipozytengröße spielt für das Sekretionsausmaß keine Rolle (Skurk 2007). Die typische Sekretionsform ist das Trimer, allerdings zirkulieren im Blut verschieden große Komplexe aus Trimeren, die als Medium Molecular Weight (MMW = Hexamer) und High Molecular Weight (HMW = 18mer) bezeichnet werden. HMW ist die biologisch aktive Form, allerdings ist noch nicht geklärt, ob die Bestimmung des Gesamt-Adiponectins ausreichend ist, oder ob zur Beurteilung die Konzentration der HMW-Form gemessen werden muss (Blüher 2007).

Zusammenfassend stellt Adiponectin nicht nur einen protektiven metabolischen und kardiovaskulären Faktor dar, sondern wirkt zudem antiinflammatorisch und steht in Zusammenhang mit Adipositas.

Mehrere Studien konnten wiederholt aufzeigen, dass Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) im ACDC-Gen (adipocyte collagen domain-containing) mit niedrigen Serumspiegeln assoziiert sind (Tankó 2005). Genetische Variationen in der Produktion oder Wirkung von Adiponectin können an metabolischen und kardiovaskulären Fehlfunktionen beteiligt sein. Es sind Polymorphismen im Genlocus von Adiponectin bekannt, die sichere Einflussfaktoren der zirkulierenden Adiponectinkonzentration, Insulinsensitivität und Atherosklerose darstellen (Menzaghi 2007).

Untersuchungen haben gezeigt, dass ein höherer Prozentsatz von Typ 2 Diabetikern mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) das Minorallel 45G des APM1 T45G Polymorphismus trägt, als Probanden ohne KHK (Foucan 2010).

Vereinzelt konnte auch ein Zusammenhang zwischen dem APM1 T45G-Polymorphismus und dem Fettstoffwechsel aufgezeigt werden. Bereits 2003 konnte Ukkola eine positive Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und dem

Serumcholesterin bei Übergewichtigen feststellen (Ukkola 2003). Zudem weisen Probanden mit homozygotem T-Allel-Genotyp tendenziell höhere HDL-Konzentrationen auf ( $p = 0,051$ ) als G-Allel-Carrier (Mousavinasab 2006).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob Veränderungen der Körperkomposition, der relativen Leistungsfähigkeit und der Serumparameter während einer Therapie mit kalorienreduzierter Kost und intensivem Sportprogramm mit Varianten des APM1 T45G Polymorphismus assoziiert sind.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Analysen des APM1 T45G-Polymorphismus mit den Untersuchungsparametern mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,05$ ) erläutert. Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 32, 33 und 34 des Anhangs dargestellt.

#### **4.5.1 APM1 T45G und sein Einfluss auf die Triglyceridkonzentration**

Ein wichtiger Aspekt der Adipositas und dem gewichtsinduzierten Risikoanstieg für kardiovaskuläre Erkrankungen sind Dysregulationen im Fettstoffwechsel.

Bei Normalgewichtigen ist der Adiponectinspiegel negativ mit der Konzentration von Triglyceriden und positiv mit der HDL-Konzentration assoziiert (Nayak 2010). Diese Beobachtungen konnten auch bei übergewichtigen Menschen bestätigt werden (Kassi 2010). Es konnte jedoch nicht nur eine positive Assoziation zwischen den zirkulierenden Konzentrationen von Adiponectin und Parametern des Fettstoffwechsels festgestellt werden, sondern auch zwischen genetischen Variationen des Adiponectin-Genlocus und Triglyceriden, Cholesterin oder HDL-Konzentrationen scheint ein gewisser Zusammenhang zu bestehen.

Homozygote G-Allel-Träger des APM1 T45G-Polymorphismus hatten signifikant höhere Triglyceridwerte als Probanden mit TT-Genotyp. Zudem stellte Sone die Vermutung auf, dass dieser Polymorphismus des Adiponectin-Gens auch mit der Konzentration des Gesamtcholesterins zusammenhängen könnte (Sone 2010).

Tsuzaki konnte in seinen Untersuchungen bereits einen Einfluss von SNPs im Adiponectin-Gen auf Veränderungen der übergewichtsbezogenen Parameter während einer kalorienreduzierten achtwöchigen Diät bei 32 Japanerinnen nachweisen. Bei Probandinnen, die Träger des TT-Genotyps des APM1 T45G-Polymorphismus sind, nahm die Triglycerid-Konzentration im Serum signifikant stärker ab als bei Studienteilnehmerinnen mit heterozygotem Genotyp (Tsuzaki 2009).

Das in unserer Studie untersuchte Probandenkollektiv befand sich für den APM1 T45G-Polymorphismus im Hardy-Weinberg-Equilibrium. Ukkola konnte keinen Unterschied in der Genotypverteilung dieses SNPs zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen feststellen (Ukkola 2003).

In den Auswertungen der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Allel des APM1 T45G-Polymorphismus und der Änderung der Triglyceride während einer vierwöchigen Lebensstilintervention bei adipösen Kindern und Jugendlichen gezeigt werden. Die Konzentration der Triglyceride im Serum stieg bei den Noncarriern im Verlauf der vier Wochen signifikant stärker an als bei den Major-T-Allel-Carriern. Diese Signifikanz blieb auch nach Adjustierung für die Ausgangswerte zu Beginn der Therapie, für Alter und Geschlecht bestehen (univariable Analyse  $p = 0,035$ , multivariable Analyse  $p = 0,037$ ). Im Vergleich der Genotypen zeigte sich im Gesamtgruppentest bezüglich der Triglycerid-Änderungswerte kein signifikanter Unterschied. Es konnte jedoch tendenziell eine stärkere Zunahme in der Probandengruppe mit dem Genotyp GG gegenüber den beiden anderen Genotypengruppen TT und TG gesehen werden (univariable Analyse  $p = 0,106$ , multivariable Analyse  $p = 0,113$ ).

Durch die Ergebnisse unserer Studie lässt sich die Hypothese, dass es eine Interaktion zwischen dem APM1 T45G-Polymorphismus und der Änderung der Triglyceridwerte während einer Lebensstilintervention gibt, bestätigen.

#### **4.5.2 APM1 T45G und sein Einfluss auf die CRP-Konzentration**

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den akute-Phase-Proteinen, dessen Expression in der Leber im Rahmen von Entzündungsreaktionen vor allem durch Interleukin-6 angeregt wird. In neueren Forschungen wurde CRP als Risikofaktor für Arteriosklerose beschrieben. In Tiermodellen beeinflusst CRP atherosklerotische Vorgänge indem es beispielsweise die Aufnahme von oxidiertem LDL (Low Density Lipoprotein) durch Makrophagen stimuliert (Singh 2008). Die Beobachtung, dass die Plaques bei Patienten mit instabiler Angina pectoris eine höhere CRP-Konzentration zeigen als die Plaques bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, lässt vermuten, dass CRP auch an der Destabilisierung atherosklerotischer Plaque beteiligt ist (Ishikawa 2003). In einigen Studien konnte eine signifikante Assoziation der

Konzentration von C-reaktivem Protein mit dem KHK-Risiko nachgewiesen werden (Ridker 2005).

Zudem wurde gezeigt, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration im Serum und der Höhe des Body Mass Index gibt (Kassi 2010). Devaraj sieht die Hypoadiponectinämie, die sich mit zunehmender Körperfettmasse manifestiert, als Ursache für den CRP-Anstieg bei Zunahme des Gewichts an (Devaraj 2008).

Obwohl in wenigen Studien bereits über eine positive Assoziation der Adiponectinkonzentration mit dem CRP-Spiegel im Plasma diskutiert wurde, existiert bisher keine Forschungsarbeit, die einen möglichen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen des Adiponectins und dem Ausmaß der Entzündungsreaktion bei Adipösen untersuchte.

In unserer Studie sollte eine mögliche Interaktion des APM1 T45G-Polymorphismus mit der Konzentration von C-reaktivem Protein festgestellt werden.

Die Untersuchungen nach Assoziationen in der Ausprägung der Genotypen dieses Polymorphismus und den erhobenen Parametern ergab für die Änderung der Serumkonzentration von CRP in unserem Probandenkollektiv einen signifikanten Unterschied. Dabei bestehen bezüglich der CRP-Änderungswerte Unterschiede vor allem zwischen den Probandengruppen mit dem Genotyp TT und GG ( $p = 0,002$ ) und den Gruppen mit TG- und GG-Genotyp ( $p = 0,001$ ). Der CRP-Spiegel sank bei Studienteilnehmern mit dem Genotyp TG am stärksten, während es in der Gruppe der TT-Genotyp-Träger zu einem geringeren Abfall der CRP-Serumkonzentration im Verlauf der vierwöchigen Interventionstherapie kam. Bei den homozygoten Minor-G-Allel-Trägern kam es während der Therapie sogar zu einem Anstieg des CRP im Plasma. Es ist demnach auch wenig erstaunlich, dass sich bei einem Vergleich der T-Allel-Träger zu den Nichtträgern eine signifikant größere Abnahme der CRP-Serumkonzentration im Verlauf des Klinikaufenthaltes in der Gruppe der Carrier im Vergleich zu den Noncarriern beobachten ließ (univaribale Analyse  $p = 0,313$ , multivariable Analyse  $p = 0,001$ ).

Zu Beurteilung dieser Ergebnisse sollte auch auf die geringe Spezifität des C-reaktiven Proteins hingewiesen werden. Eine CRP-Erhöhung ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen zu beobachten, wobei die Bildung des Entzündungsmarkers ein unspezifischer Vorgang ist und keinen Aufschluss über die Ursache gibt. So können leicht erhöhte Werte, wie sie auch im Rahmen der Adipositas beobachtet werden,

durch virale Erkältungskrankheiten oder beispielsweise ein Panaritium hervorgerufen werden.

Zur Interpretation einer möglichen Erhöhung des CRP und einem daraus abgeleiteten erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sollten die CRP-Konzentration im Serum bei Übergewichtigen und Adipösen engmaschig kontrolliert werden. Durch regelmäßige Beobachtung der CRP-Werte lassen sich eventuelle Fehldeutungen, die durch andere Erkrankungen beeinflusst werden, minimieren.

Dennoch liefern unsere Ergebnisse erstmalig einen Anhalt für eine gewisse Assoziation zwischen dem APM1 T45G-Polymorphismus und einer veränderten CRP-Konzentration in Folge einer Therapieintervention bei adipösen Kindern.

#### **4.5.3 APM1 T45G und sein Einfluss auf die TNF $\alpha$ -Konzentration**

Der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ) ist ähnlich dem C-reaktiven Protein bei lokalen und systemischen Entzündungsreaktionen beteiligt. Obwohl TNF $\alpha$  im Hypothalamus zur Unterdrückung des Appetits beiträgt und somit in vivo auch zu Kachexie führen kann, ist mittlerweile auch bekannt, dass er ebenfalls in der Pathogenese der Adipositas eine große Rolle spielt. Einerseits induziert TNF $\alpha$  sowohl in vitro als auch in vivo eine Insulinresistenz und andererseits beeinflusst er die Genexpression vor allem auch im Fettgewebe (Ruan 2002 & 2003).

Interessanterweise scheint TNF $\alpha$  aber in umgekehrter Form die Expression des APM1-Gens zu beeinflussen, die durch den Inflammationsmarker inhibiert wird (Barth 2002). Zusätzlich ist die Serumkonzentration von Adiponectin auch von den verschiedenen genetischen Variationen des APM1 T45G-Polymorphismus abhängig (Mackevics 2006).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob und inwiefern der APM1 T45G-Polymorphismus mit der TNF $\alpha$ -Konzentration im Plasma bzw. mit der Änderung der TNF $\alpha$ -Werte im Verlauf einer gewichtsreduzierenden Therapie zusammenhängt.

In unserer Studie zeigte ein Vergleich zwischen Probanden mit und ohne T-Allel-Status des APM1 T45G-Polymorphismus für die Änderung der TNF $\alpha$ -Werte signifikante Abweichungen. Die TNF $\alpha$ -Serumkonzentrationen stiegen während der vierwöchigen stationären Therapiemaßnahme bei den Nichtträgern signifikant stärker

an als bei den T-Allel-Trägern (univariable Analyse  $p = 0,011$ , multivariable Analyse  $p = 0,046$ ).

Auch im Vergleich der drei verschiedenen Genotypengruppen ergab sich im Gesamttest für die Änderung der TNF $\alpha$ -Werte im Therapieverlauf ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,040$ ). Im post-hoc Gruppenvergleich war dieser auf die Unterschiede zwischen den Genotypgruppen TG und GG ( $p = 0,012$ ) und zwischen den Gruppen mit Genotyp TT und GG ( $p = 0,013$ ) zurückzuführen. In der Gruppe der heterozygoten Genträger kam es im Therapieverlauf durchschnittlich zu keiner Änderung der TNF $\alpha$ -Spiegel (Mittelwert 0,0 pg/ml), bei den homozygoten T-Allel-Trägern kam es zu einem geringen Abfall (Mittelwert -0,1 pg/ml) und bei Probanden mit GG-Genotyp zu einem Anstieg der Konzentration im Serum (Mittelwert 0,9 pg/ml). Nach Adjustierung für den TNF $\alpha$ -Ausgangswert zu Beginn des Klinikaufenthaltes, für Alter und Geschlecht ließ sich das signifikante Ergebnis in der multivariablen Analyse nicht bestätigen ( $p = 0,121$ ).

Trotz bereits mehrfach beschriebener Assoziationen zwischen den Plasmaspiegeln von Adiponectin und dem Tumornekrosefaktor-alpha, konnten wir in unseren Untersuchungen erstmals einen positiven Zusammenhang zwischen den Allelgruppen des APM1 T45G und der Änderung der TNF $\alpha$ -Konzentration im Serum während einer vierwöchigen Lebensstilintervention bei adipösen Kindern und Jugendlichen aufzeigen.

## **5 Zusammenfassung**

Eine große Anzahl an Studien zeigte einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Markergenen und der Entwicklung und Ausprägung einer Adipositas. Im Gegensatz dazu liegen bisher kaum Untersuchungsergebnisse vor, die einen Zusammenhang zwischen Genetik und den Auswirkungen einer gewichtsreduzierenden Therapie bei Kindern herstellen.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, eine mögliche Assoziation zwischen genetischer Prädisposition und dem Ansprechen einer standardisierten Lebensstilintervention bestehend aus einem Bewegungsprogramm und einer kalorienreduzierten Kost zu untersuchen.

Insgesamt wurden 360 adipöse und übergewichtige Kinder und Jugendliche rekrutiert, sodass das Gesamtkollektiv aus 215 weiblichen und 145 männlichen Studienteilnehmern bestand. Die Probanden waren zu Beginn der stationären Therapie durchschnittlich  $13,8 \pm 2,2$  Jahre alt und hatten ein mittleres Gewicht von  $90,7 \pm 23,1$  kg entsprechend einem geschlechts- und alterskorrigierten BMI-SDS von  $2,76 \pm 0,53$ .

Sowohl am Anfang der stationären Therapie als auch am Ende nach dem vierwöchigen Klinikaufenthalt wurden die Kinder und Jugendlichen untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurden Parameter der Körperkomposition (Gewicht, Größe, BMI, BMI-SDS), des Fettstoffwechsels (Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin), des Glucosestoffwechsels (Insulin, Proinsulin) sowie Entzündungsmarker (CRP, TNF $\alpha$ , IL-6) und vom Fettgewebe sezernierte Hormone (Adiponectin, Leptin, Resistin, RbP) bestimmt. Die relative Leistungsfähigkeit der Kinder gemessen in Watt/kg wurde durch Fahrradergometrie-Untersuchungen festgestellt. Im Verlauf der Therapie fanden sich für die Gewichtsreduktion, den BMI-SDS, die relative Leistung, die LDL- und Gesamtcholesterin-Konzentration, die Leptin-, Insulin-, Proinsulin-, Resistin, CRP- und Adiponectinspiegel, signifikante Verbesserungen ( $p < 0,05$ ).

Mittels Polymerasekettenreaktion und Gelelektrophorese wurden Polymorphismen in den Genen, welche für den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ ), den Leptinrezeptor (LEPR) und das Adiponectin (Apm) kodieren, analysiert.

Der TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus zeigte einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zur Resistinkonzentration zu Beginn der Therapie sowie zu der Änderung der relativen Leistungsfähigkeit innerhalb der vierwöchigen Interventionsmaßnahme.

Eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) konnte auch für die Assoziation des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus mit dem Body Mass Index, mit dem Proinsulin-Plasmaspiegel sowie mit der relativen Leistung der Probanden vor dem Therapieprogramm festgestellt werden.

Für den untersuchten Apm1 T45G-Polymorphismus wurde eine signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ) mit dem Ausmaß der Änderungen der Triglyceride, des CRP und des TNF $\alpha$  im Therapieverlauf herausgearbeitet.

Zur Bestätigung dieser Hypothesen sollte das Probandenkollektiv auf ca. 1000 Probanden ausgeweitet werden und die Ergebnisse in weiteren Interventionsstudien mit ähnlichem Therapieansatz reproduziert werden.

Unabhängig dazu zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen genetischen Markern und dem Therapieerfolg einer stationären Therapie bei adipösen Kindern und unterstützen damit die These einer Modulation des Therapieergebnisses bei adipösen Kindern durch genetische Faktoren.



## 6 Anhang

**Tabelle 28: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**Die Analysen der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus fanden nur zwischen den Genotypgruppen GG und AG statt. Der Gruppe mit AA-Genotyp konnten nur fünf Probanden zugeordnet werden, weshalb diese nur deskriptiv dargestellt wird.**

**N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum  
p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der Genotypen GG und AG, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	TNF $\alpha$	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	GG	258	0	13,8	13,9	2,3	8,6	19,1	0,735
	AG	73	0	13,8	13,8	2,2	8,2	19,1	
	AA	5	0	14,5	14,9	1,8	11,9	16,4	
Gewicht V1 [kg]	GG	258	0	90,2	88,0	24,0	37,9	196,4	0,682
	AG	73	0	90,2	87,7	20,4	43,6	146,3	
	AA	5	0	103,8	103,9	16,3	81,7	122,6	
Gewicht V2 [kg]	GG	258	0	81,9	80,0	21,3	34,8	169,4	0,676
	AG	73	0	81,9	81,1	18,3	38,2	129,0	
	AA	5	0	94,8	94,2	14,1	75,1	111,3	
Gewicht V2-V1 [kg]	GG	258	0	-8,3	-7,8	3,5	-34,1	-3,1	0,409
	AG	73	0	-8,3	-8,0	3,0	-17,3	4,3	
	AA	5	0	-9,0	-9,7	2,4	-11,3	-6,4	
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	GG	258	0	33,8	32,7	6,2	23,1	59,4	0,918
	AG	73	0	33,4	32,3	5,3	22,5	46,1	
	AA	5	0	36,1	36,4	3,9	32,3	41,9	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	GG	258	0	30,5	29,2	5,5	21,2	52,6	0,900
	AG	73	0	30,1	29,3	4,8	21,5	42,4	
	AA	5	0	33,0	33,0	3,2	29,7	37,9	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	GG	258	0	-3,3	-3,1	1,2	-11,7	-1,2	0,708
	AG	73	0	-3,3	-3,2	1,1	-5,8	1,0	
	AA	5	0	-3,1	-3,4	0,8	-4,0	-2,1	
BMI-SDS V1	GG	258	0	2,77	2,72	0,54	1,63	4,41	0,659
	AG	73	0	2,71	2,72	0,51	1,44	3,81	
	AA	5	0	3,05	3,10	0,35	2,67	3,48	
BMI-SDS V2	GG	258	0	2,38	2,34	0,62	0,99	4,24	0,709
	AG	73	0	2,34	2,38	0,56	1,20	3,58	
	AA	5	0	2,70	2,72	0,35	2,34	3,22	
BMI-SDS V2-V1	GG	258	0	-0,38	-0,37	0,12	-1,01	-0,12	0,681
	AG	73	0	-0,37	-0,36	0,14	-0,80	0,17	
	AA	5	0	-0,34	-0,33	0,07	-0,44	-0,26	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	GG	253	5	1,66	1,63	0,40	0,35	3,34	0,455
	AG	73	0	1,71	1,70	0,38	0,92	2,69	
	AA	5	0	1,54	1,53	0,22	1,31	1,89	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	GG	245	13	2,09	2,07	0,46	0,24	3,67	0,168
	AG	66	7	2,01	1,98	0,46	0,88	3,17	
	AA	5	0	1,93	2,00	0,22	1,65	2,21	

	TNF $\alpha$	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Rel. Leistung V2-V1 [Watt/kg]	GG	245	13	0,42	0,42	0,30	-0,46	1,34	
	AG	66	7	0,33	0,27	0,30	-0,43	1,14	<b>0,030</b>
	AA	5	0	0,39	0,34	0,23	0,14	0,68	<b>*0,016</b>
Cholesterin V1 [mg/dl]	GG	256	2	158	156	34	67	344	
	AG	72	1	155	153	25	88	219	0,600
	AA	5	0	148	153	21	118	169	
Cholesterin V2 [mg/dl]	GG	241	17	137	136	27	49	288	
	AG	71	2	132	131	25	84	229	0,062
	AA	5	0	137	135	22	107	166	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	GG	239	19	-23	-21	22	-96	31	
	AG	71	2	-24	-23	21	-88	28	0,622
	AA	5	0	-11	-9	14	-34	3	<b>*0,657</b>
LDL V1 [mg/dl]	GG	255	3	104	103	36	29	293	
	AG	72	1	100	98	27	48	188	0,421
	AA	5	0	101	109	20	71	118	
LDL V2 [mg/dl]	GG	238	20	81	81	25	18	224	
	AG	69	4	75	74	23	37	171	<b>0,028</b>
	AA	5	0	85	77	23	56	109	
LDL V2-V1 [mg/dl]	GG	235	23	-25	-22	22	-104	21	
	AG	69	4	-24	-22	22	-86	38	0,922
	AA	5	0	-16	-15	14	-39	0	<b>*0,636</b>
HDL V1 [mg/dl]	GG	255	3	50	49	13	24	94	
	AG	70	3	52	51	13	33	113	0,369
	AA	5	0	49	46	9	41	64	
HDL V2 [mg/dl]	GG	240	18	50	48	13	25	87	
	AG	70	3	51	47	14	29	105	0,804
	AA	5	0	47	45	7	39	57	
HDL V2-V1 [mg/dl]	GG	238	20	0	0	8	-32	40	
	AG	68	5	-1	-1	9	-20	45	0,440
	AA	5	0	-3	-2	4	-7	1	<b>*0,850</b>
Triglyceride V1 [mg/dl]	GG	257	1	64	60	25	15	156	
	AG	72	1	63	58	26	27	163	0,658
	AA	5	0	51	46	15	32	69	
Triglyceride V2 [mg/dl]	GG	240	18	72	69	31	11	193	
	AG	71	2	67	64	27	24	161	0,203
	AA	5	0	57	59	6	48	63	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	GG	239	19	7	4	20	-44	95	
	AG	71	2	3	3	17	-63	68	0,191
	AA	5	0	7	11	11	-10	16	<b>*0,246</b>
RbP V1 [g/l]	GG	254	4	0,031	0,030	0,008	0,013	0,055	
	AG	72	1	0,031	0,029	0,009	0,015	0,062	0,310
	AA	5	0	0,027	0,028	0,005	0,020	0,031	
RbP V2 [g/l]	GG	244	14	0,029	0,028	0,007	0,013	0,051	
	AG	69	4	0,028	0,026	0,009	0,015	0,064	<b>0,021</b>
	AA	5	0	0,026	0,029	0,006	0,018	0,033	

	TNF $\alpha$	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
RbP V2-V1 [g/l]	GG	240	18	-0,002	-0,002	0,006	-0,021	0,015	
	AG	68	5	-0,003	-0,003	0,005	-0,018	0,011	0,241
	AA	5	0	0,000	-0,001	0,006	-0,009	0,005	*0,238
CRP2 V1 [mg/l]	GG	254	4	4,01	2,60	5,61	0,15	66,50	
	AG	72	1	4,29	2,87	5,31	0,21	25,10	0,968
	AA	5	0	2,91	1,94	2,13	1,39	6,57	
CRP2 V2 [mg/l]	GG	244	14	1,62	0,61	3,27	0,15	29,30	
	AG	69	4	2,94	0,72	7,68	0,15	43,80	0,593
	AA	5	0	2,04	0,96	2,84	0,15	7,06	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	GG	240	18	-2,18	-1,60	4,08	-23,92	22,63	
	AG	68	5	-1,42	-1,42	8,63	-20,85	38,14	0,477
	AA	5	0	-0,88	-1,21	1,04	-1,99	0,49	*0,057
Proinsulin V1 [pmol/l]	GG	254	4	8,6	7,6	5,5	0,9	32,0	
	AG	72	1	9,0	7,5	6,1	1,2	30,3	0,763
	AA	5	0	5,9	4,9	2,9	3,2	10,3	
Proinsulin V2 [pmol/l]	GG	244	14	8,1	7,0	4,6	0,0	24,7	
	AG	69	4	8,3	7,4	5,2	0,5	30,7	0,779
	AA	5	0	7,0	6,5	2,3	5,0	10,9	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	GG	240	18	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	10,2	
	AG	68	5	-0,8	-0,3	3,8	-12,8	7,5	0,799
	AA	5	0	1,1	1,1	1,2	-0,6	2,4	*0,809
Adiponectin V1 [ $\mu$ g/ml]	GG	254	4	9,2	8,7	3,1	2,7	34,2	
	AG	72	1	9,1	8,9	2,4	3,6	15,9	0,574
	AA	5	0	10,1	9,8	1,9	7,9	12,8	
Adiponectin V2 [ $\mu$ g/ml]	GG	244	14	9,6	9,0	3,1	2,2	21,8	
	AG	69	4	10,2	10,7	2,7	4,4	15,6	<b>0,021</b>
	AA	5	0	9,9	9,2	2,3	7,9	13,0	
Adiponectin V2-V1 [ $\mu$ g/ml]	GG	240	18	0,4	0,8	2,9	-25,2	9,2	
	AG	68	5	0,9	1,0	2,0	-3,3	4,9	0,181
	AA	5	0	-0,2	0,2	1,3	-1,9	1,3	*0,110
Insulin V1 [mU/l]	GG	254	4	11,5	9,9	6,1	1,5	38,2	
	AG	72	1	11,0	10,2	5,4	2,9	26,8	0,728
	AA	5	0	11,7	13,6	4,9	5,1	17,1	
Insulin V2 [mU/l]	GG	244	14	11,0	9,8	5,6	2,3	45,6	
	AG	69	4	10,4	8,9	5,7	2,5	31,0	0,284
	AA	5	0	12,0	12,5	3,9	6,9	16,9	
Insulin V2-V1 [mU/l]	GG	240	18	-0,6	-0,4	5,1	-21,0	12,2	
	AG	68	5	-0,7	-1,1	3,8	-10,3	7,6	0,621
	AA	5	0	0,3	1,4	2,3	-3,0	2,5	*0,827
Leptin V1 [ng/ml]	GG	254	4	38,7	34,1	24,6	2,1	179,0	
	AG	72	1	38,7	34,3	23,2	3,9	106,0	0,788
	AA	5	0	49,8	52,2	19,3	28,6	78,1	

	TNF $\alpha$	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Leptin V2 [ng/ml]	GG	244	14	18,6	15,2	14,4	0,7	85,0	
	AG	69	4	18,6	15,8	14,6	1,6	80,2	0,932
	AA	5	0	30,1	22,6	16,5	18,3	58,3	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	GG	240	18	-20,2	-17,4	14,2	-94,0	9,0	
	AG	68	5	-21,3	-21,4	12,3	-57,1	1,1	0,352
	AA	5	0	-19,7	-19,8	9,9	-33,9	-8,5	*0,896
IL-6 V1 [pg/ml]	GG	252	6	1,75	1,19	2,85	0,14	34,70	
	AG	72	1	1,40	1,04	1,38	0,10	10,30	0,141
	AA	5	0	1,02	1,01	0,42	0,43	1,52	
IL-6 V2 [pg/ml]	GG	244	14	1,39	0,89	1,59	0,00	11,80	
	AG	68	5	1,81	0,96	3,84	0,21	28,90	0,572
	AA	5	0	1,67	1,63	1,13	0,58	3,42	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	GG	238	20	-0,22	-0,19	2,11	-16,81	8,78	
	AG	67	6	0,40	-0,01	4,10	-6,01	28,34	0,204
	AA	5	0	0,66	0,66	1,15	-0,74	2,41	*0,176
TNF $\alpha$ V1 [pg/ml]	GG	252	6	2,5	2,0	2,0	0,3	17,2	
	AG	72	1	2,3	2,0	1,6	0,5	12,5	0,799
	AA	5	0	3,8	1,3	5,5	1,1	13,7	
TNF $\alpha$ V2 [pg/ml]	GG	241	17	2,4	2,1	1,5	0,5	9,8	
	AG	67	6	2,3	2,0	1,2	0,7	7,1	0,650
	AA	5	0	3,8	1,3	5,5	1,0	13,6	
TNF $\alpha$ V2-V1 [pg/ml]	GG	235	23	-0,1	0,1	1,7	-14,1	6,1	
	AG	66	7	0,0	0,2	1,3	-7,6	3,1	0,897
	AA	5	0	0,1	0,1	0,6	-0,7	0,9	*0,931
Resistin V1 [ng/ml]	GG	254	4	6,8	6,4	2,9	1,2	25,0	
	AG	72	1	6,0	5,7	2,2	1,5	11,5	0,061
	AA	5	0	5,5	5,6	1,7	3,1	7,9	*0,060
Resistin V2 [ng/ml]	GG	243	15	6,0	5,5	2,3	1,6	15,1	
	AG	69	4	5,7	5,2	2,3	1,5	13,6	0,369
	AA	5	0	5,5	5,3	2,4	3,4	9,3	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	GG	239	19	-0,7	-0,7	2,0	-7,5	10,1	
	AG	68	5	-0,3	-0,4	1,7	-6,6	3,7	0,072
	AA	5	0	0,0	0,6	1,5	-2,2	1,5	*0,571

**Tabelle 29: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den A-Allel-Carriern und Noncarriern des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum  
p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der A-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	258	0	13,8	13,9	2,3	8,6	19,1	0,868
	Carrier	78	0	13,9	13,9	2,2	8,2	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	258	0	90,2	88,0	24,0	37,9	196,4	0,448
	Carrier	78	0	91,1	88,9	20,4	43,6	146,3	
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	258	0	81,9	80,0	21,3	34,8	169,4	0,430
	Carrier	78	0	82,8	81,8	18,3	38,2	129,0	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	258	0	-8,3	-7,8	3,5	-34,1	-3,1	0,327
	Carrier	78	0	-8,3	-8,1	3,0	-17,3	4,3	*0,353
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	258	0	33,8	32,7	6,2	23,1	59,4	0,845
	Carrier	78	0	33,6	32,5	5,2	22,5	46,1	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	258	0	30,5	29,2	5,5	21,2	52,6	0,825
	Carrier	78	0	30,3	29,5	4,7	21,5	42,4	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	258	0	-3,3	-3,1	1,2	-11,7	-1,2	0,750
	Carrier	78	0	-3,3	-3,2	1,0	-5,8	1,0	*0,455
BMI-SDS V1	Noncarrier	258	0	2,77	2,72	0,54	1,63	4,41	0,912
	Carrier	78	0	2,74	2,74	0,50	1,44	3,81	
BMI-SDS V2	Noncarrier	258	0	2,38	2,34	0,62	0,99	4,24	0,970
	Carrier	78	0	2,36	2,40	0,56	1,20	3,58	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	258	0	-0,38	-0,37	0,12	-1,01	-0,12	0,577
	Carrier	78	0	-0,37	-0,36	0,14	-0,80	0,17	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	253	5	1,66	1,63	0,40	0,35	3,34	0,609
	Carrier	78	0	1,70	1,68	0,37	0,92	2,69	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	245	13	2,09	2,07	0,46	0,24	3,67	0,122
	Carrier	71	7	2,00	1,99	0,44	0,88	3,17	
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	Noncarrier	245	13	0,42	0,42	0,30	-0,46	1,34	<b>0,033</b>
	Carrier	71	7	0,33	0,27	0,30	-0,43	1,14	<b>*0,021</b>
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	256	2	158	156	34	67	344	0,523
	Carrier	77	1	155	153	24	88	219	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	241	17	137	136	27	49	288	0,077
	Carrier	76	2	132	131	25	84	229	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	239	19	-23	-21	22	-96	31	0,863
	Carrier	76	2	-23	-22	21	-88	28	*0,734
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	255	3	104	103	36	29	293	0,435
	Carrier	77	1	100	98	26	48	188	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	238	20	81	81	25	18	224	<b>0,045</b>
	Carrier	74	4	76	74	23	37	171	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	235	23	-25	-22	22	-104	21	0,748
	Carrier	74	4	-24	-21	21	-86	38	*0,718

	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	255	3	50	49	13	24	94	0,399
	Carrier	75	3	52	51	13	33	113	
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	240	18	50	48	13	25	87	0,918
	Carrier	75	3	51	46	13	29	105	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	238	20	0	0	8	-32	40	0,319
	Carrier	73	5	-1	-1	8	-20	45	*0,728
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	257	1	64	60	25	15	156	0,477
	Carrier	77	1	63	57	26	27	163	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	240	18	72	69	31	11	193	0,137
	Carrier	76	2	67	63	27	24	161	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	239	19	7	4	20	-44	95	0,221
	Carrier	76	2	4	3	17	-63	68	*0,198
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	254	4	0,0312	0,0300	0,00774	0,01	0,06	0,198
	Carrier	77	1	0,0304	0,0280	0,00843	0,02	0,06	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	244	14	0,0290	0,0280	0,00665	0,01	0,05	<b>0,018</b>
	Carrier	74	4	0,0274	0,0260	0,00887	0,02	0,06	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	240	18	-0,0023	-0,0020	0,00555	-0,02	0,02	0,347
	Carrier	73	5	-0,0029	-0,0030	0,00531	-0,02	0,01	*0,206
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	254	4	4,01	2,60	5,61	0,15	66,50	0,964
	Carrier	77	1	4,20	2,85	5,17	0,21	25,10	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	244	14	1,62	0,61	3,27	0,15	29,30	0,500
	Carrier	74	4	2,88	0,73	7,45	0,15	43,80	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	240	18	-2,18	-1,60	4,08	-23,92	22,63	0,332
	Carrier	73	5	-1,38	-1,21	8,33	-20,85	38,14	*0,055
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	254	4	8,6	7,6	5,5	0,9	32,0	0,984
	Carrier	77	1	8,8	7,4	6,0	1,2	30,3	
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	244	14	8,1	7,0	4,6	0,0	24,7	0,834
	Carrier	74	4	8,2	7,3	5,1	0,5	30,7	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	Noncarrier	240	18	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	10,2	0,904
	Carrier	73	5	-0,6	-0,3	3,7	-12,8	7,5	*0,771
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	254	4	9,2	8,7	3,1	2,7	34,2	0,423
	Carrier	77	1	9,2	9,0	2,4	3,6	15,9	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	244	14	9,6	9,0	3,1	2,2	21,8	<b>0,021</b>
	Carrier	74	4	10,2	10,7	2,7	4,4	15,6	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	240	18	0,4	0,8	2,9	-25,2	9,2	0,296
	Carrier	73	5	0,9	0,9	2,0	-3,3	4,9	*0,125
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	254	4	11,5	9,9	6,1	1,5	38,2	0,820
	Carrier	77	1	11,0	10,2	5,3	2,9	26,8	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	244	14	11,0	9,8	5,6	2,3	45,6	0,405
	Carrier	74	4	10,5	9,0	5,5	2,5	31,0	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	240	18	-0,6	-0,4	5,1	-21,0	12,2	0,735
	Carrier	73	5	-0,6	-1,1	3,7	-10,3	7,6	*0,882
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	254	4	38,7	34,1	24,6	2,1	179,0	0,569
	Carrier	77	1	39,4	35,4	23,1	3,9	106,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	244	14	18,6	15,2	14,4	0,7	85,0	0,598
	Carrier	74	4	19,4	16,3	14,9	1,6	80,2	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	240	18	-20,2	-17,4	14,2	-94,0	9,0	0,357
	Carrier	73	5	-21,2	-21,2	12,1	-57,1	1,1	*0,645

	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	252	6	1,7	1,2	2,8	0,1	34,7	0,111
	Carrier	77	1	1,4	1,0	1,3	0,1	10,3	
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	244	14	1,4	0,9	1,6	0,0	11,8	0,434
	Carrier	73	5	1,8	1,0	3,7	0,2	28,9	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	238	20	-0,2	-0,2	2,1	-16,8	8,8	0,103
	Carrier	72	6	0,4	0,0	4,0	-6,0	28,3	*0,151
TNFα V1 [pg/ml]	Noncarrier	252	6	2,5	2,0	2,0	0,3	17,2	0,629
	Carrier	77	1	2,4	1,9	2,1	0,5	13,7	
TNFα V2 [pg/ml]	Noncarrier	241	17	2,4	2,1	1,5	0,5	9,8	0,503
	Carrier	72	6	2,4	1,9	1,8	0,7	13,6	
TNFα V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	235	23	-0,1	0,1	1,7	-14,1	6,1	0,918
	Carrier	71	7	0,0	0,1	1,2	-7,6	3,1	*0,732
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	254	4	6,8	6,4	2,9	1,2	25,0	<b>0,044</b>
	Carrier	77	1	6,0	5,7	2,2	1,5	11,5	<b>*0,026</b>
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	243	15	6,0	5,5	2,3	1,6	15,1	0,338
	Carrier	74	4	5,7	5,2	2,3	1,5	13,6	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	239	19	-0,7	-0,7	2,0	-7,5	10,1	<b>0,047</b>
	Carrier	73	5	-0,3	-0,4	1,7	-6,6	3,7	*0,533

**Tabelle 30: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarriern des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum  
p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	5	0	14,5	14,9	1,8	11,9	16,4	0,461
	Carrier	331	0	13,8	13,9	2,3	8,2	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	5	0	103,8	103,9	16,3	81,7	122,6	0,103
	Carrier	331	0	90,2	87,9	23,2	37,9	196,4	*0,153
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	5	0	94,8	94,2	14,1	75,1	111,3	0,084
	Carrier	331	0	81,9	80,1	20,7	34,8	169,4	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	5	0	-9,0	-9,7	2,4	-11,3	-6,4	0,418
	Carrier	331	0	-8,3	-7,8	3,4	-34,1	4,3	*0,765
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	5	0	36,1	36,4	3,9	32,3	41,9	0,181
	Carrier	331	0	33,7	32,6	6,0	22,5	59,4	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	5	0	33,0	33,0	3,2	29,7	37,9	0,119
	Carrier	331	0	30,4	29,2	5,3	21,2	52,6	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	5	0	-3,1	-3,4	0,8	-4,0	-2,1	0,836
	Carrier	331	0	-3,3	-3,1	1,2	-11,7	1,0	*0,631
BMI-SDS V1	Noncarrier	5	0	3,05	3,10	0,35	2,67	3,48	0,153
	Carrier	331	0	2,76	2,72	0,53	1,44	4,41	
BMI-SDS V2	Noncarrier	5	0	2,70	2,72	0,35	2,34	3,22	0,141
	Carrier	331	0	2,37	2,34	0,60	0,99	4,24	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	5	0	-0,34	-0,33	0,07	-0,44	-0,26	0,497
	Carrier	331	0	-0,38	-0,37	0,13	-1,01	0,17	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	5	0	1,54	1,53	0,22	1,31	1,89	0,338
	Carrier	326	5	1,67	1,64	0,39	0,35	3,34	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	5	0	1,93	2,00	0,22	1,65	2,21	0,410
	Carrier	311	20	2,08	2,06	0,46	0,24	3,67	
Rel. Leist. V2-V1 [W/kg]	Noncarrier	5	0	0,39	0,34	0,23	0,14	0,68	0,972
	Carrier	311	20	0,40	0,41	0,31	-0,46	1,34	*0,925
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	148	153	21	118	169	0,566
	Carrier	328	3	157	154	32	67	344	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	137	135	22	107	166	0,808
	Carrier	312	19	136	134	27	49	288	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	-11	-9	14	-34	3	0,162
	Carrier	310	21	-23	-22	22	-96	31	*0,696
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	101	109	20	71	118	0,961
	Carrier	327	4	103	101	34	29	293	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	85	77	23	56	109	0,600
	Carrier	307	24	80	79	25	18	224	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	-16	-15	14	-39	0	0,318
	Carrier	304	27	-25	-22	22	-104	38	*0,690



	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	49	46	9	41	64	0,878
	Carrier	325	6	51	50	13	24	113	
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	47	45	7	39	57	0,544
	Carrier	310	21	50	48	13	25	105	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	-3	-2	4	-7	1	0,294
	Carrier	306	25	0	-1	8	-32	45	*0,492
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	51	46	15	32	69	0,223
	Carrier	329	2	64	60	25	15	163	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	57	59	6	48	63	0,268
	Carrier	311	20	71	68	30	11	193	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	5	0	7	11	11	-10	16	0,782
	Carrier	310	21	6	4	20	-63	95	*0,515
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	5	0	0,0266	0,0280	0,00456	0,02	0,03	0,188
	Carrier	326	5	0,0311	0,0300	0,00792	0,01	0,06	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	5	0	0,0262	0,0290	0,00638	0,02	0,03	0,629
	Carrier	313	18	0,0286	0,0280	0,00725	0,01	0,06	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	5	0	-0,0004	-0,0010	0,00581	-0,01	0,01	0,377
	Carrier	308	23	-0,0025	-0,0020	0,00549	-0,02	0,02	*0,599
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	5	0	2,91	1,94	2,13	1,39	6,57	0,961
	Carrier	326	5	4,07	2,69	5,54	0,15	66,50	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	5	0	2,04	0,96	2,84	0,15	7,06	0,503
	Carrier	313	18	1,91	0,63	4,64	0,15	43,80	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	5	0	-0,88	-1,21	1,04	-1,99	0,49	0,230
	Carrier	308	23	-2,01	-1,60	5,41	-23,92	38,14	*0,792
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	5	0	5,9	4,9	2,9	3,2	10,3	0,227
	Carrier	326	5	8,7	7,6	5,6	0,9	32,0	
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	5	0	7,0	6,5	2,3	5,0	10,9	0,767
	Carrier	313	18	8,1	7,1	4,8	0,0	30,7	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	Noncarrier	5	0	1,1	1,1	1,2	-0,6	2,4	0,112
	Carrier	308	23	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	10,2	*0,817
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	5	0	10,1	9,8	1,9	7,9	12,8	0,252
	Carrier	326	5	9,2	8,8	2,9	2,7	34,2	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	5	0	9,9	9,2	2,3	7,9	13,0	0,761
	Carrier	313	18	9,7	9,3	3,0	2,2	21,8	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	5	0	-0,2	0,2	1,3	-1,9	1,3	0,263
	Carrier	308	23	0,5	0,8	2,7	-25,2	9,2	*0,909
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	5	0	11,7	13,6	4,9	5,1	17,1	0,609
	Carrier	326	5	11,3	10,1	6,0	1,5	38,2	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	5	0	12,0	12,5	3,9	6,9	16,9	0,374
	Carrier	313	18	10,8	9,7	5,6	2,3	45,6	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	5	0	0,3	1,4	2,3	-3,0	2,5	0,547
	Carrier	308	23	-0,6	-0,5	4,8	-21,0	12,2	*0,783
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	49,8	52,2	19,3	28,6	78,1	0,177
	Carrier	326	5	38,7	34,1	24,3	2,1	179,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	30,1	22,6	16,5	18,3	58,3	0,054
	Carrier	313	18	18,6	15,4	14,4	0,7	85,0	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	-19,7	-19,8	9,9	-33,9	-8,5	0,944
	Carrier	308	23	-20,4	-18,0	13,8	-94,0	9,0	*0,142

	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	1,0	1,0	0,4	0,4	1,5	0,482
	Carrier	324	7	1,7	1,2	2,6	0,1	34,7	
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	1,7	1,6	1,1	0,6	3,4	0,303
	Carrier	312	19	1,5	0,9	2,3	0,0	28,9	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	0,7	0,7	1,2	-0,7	2,4	0,082
	Carrier	305	26	-0,1	-0,2	2,7	-16,8	28,3	*0,637
TNF $\alpha$ V1 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	3,8	1,3	5,5	1,1	13,7	0,305
	Carrier	324	7	2,5	2,0	2,0	0,3	17,2	
TNF $\alpha$ V2 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	3,8	1,3	5,5	1,0	13,6	0,306
	Carrier	308	23	2,4	2,1	1,4	0,5	9,8	
TNF $\alpha$ V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	5	0	0,1	0,1	0,6	-0,7	0,9	0,907
	Carrier	301	30	-0,1	0,2	1,6	-14,1	6,1	*0,134
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	5,5	5,6	1,7	3,1	7,9	0,391
	Carrier	326	5	6,6	6,3	2,7	1,2	25,0	
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	5,5	5,3	2,4	3,4	9,3	0,725
	Carrier	312	19	5,9	5,5	2,3	1,5	15,1	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	5	0	0,0	0,6	1,5	-2,2	1,5	0,313
	Carrier	307	24	-0,6	-0,6	2,0	-7,5	10,1	*0,772

**Tabelle 31: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter. N = Anzahl der Probanden, MW = Mittelwert, Med. = Median, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**Overall p-Wert = Signifikanzwert des Gesamtgruppentests der Vergleichsanalyse der Genotypen AA, AG und GG, der mittels Kruskal Wallis-Test ermittelt wurde**

**AA vs. AG-, AG vs. GG-, AA vs. GG-p-Wert = Signifikanzwerte der Vergleichsanalyse der entsprechenden Genotypen miteinander, der mittels Mann Whitney U-Test, ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	LEPR	N		MW	Med.	S	Min.	Max.	p-Wert			
		Gültig	Fehlend						overall	AAvs.AG	AGvs.GG	AAvs.GG
Alter V1 [Jahre]	AA	94	0	14,0	13,9	2,3	9,3	19,1				
	AG	178	0	13,7	13,8	2,3	8,6	19,1	0,366			
	GG	63	0	14,1	14,2	2,3	8,2	18,5				
Gewicht V1 [kg]	AA	94	0	91,9	90,5	25,4	48,3	169,2				
	AG	178	0	90,7	88,3	23,3	37,9	196,4	0,543			
	GG	63	0	87,4	85,1	19,6	43,6	144,3				
Gewicht V2 [kg]	AA	94	0	83,4	82,3	22,9	44,2	157,0				
	AG	178	0	82,3	80,8	20,5	34,8	169,4	0,629			
	GG	63	0	79,7	78,1	17,7	38,2	131,5				
Gewicht V2-V1 [kg]	AA	94	0	-8,5	-8,1	3,1	-17,6	-3,3				
	AG	178	0	-8,4	-7,9	3,7	-34,1	-3,1	0,316			
	GG	63	0	-7,7	-7,1	3,0	-15,0	4,3	*0,656			
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	AA	94	0	33,9	32,0	6,4	24,8	55,8				
	AG	178	0	34,0	33,5	5,9	23,1	59,4	0,219			
	GG	63	0	32,7	32,0	5,3	22,5	51,4				
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	AA	94	0	30,6	28,7	5,9	22,3	50,1				
	AG	178	0	30,6	30,1	5,2	21,2	52,6	0,282			
	GG	63	0	29,7	28,7	4,8	22,6	46,3				
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	AA	94	0	-3,3	-3,2	1,0	-5,7	-1,4				
	AG	178	0	-3,4	-3,2	1,3	-11,7	-1,2	0,321			
	GG	63	0	-3,0	-3,0	1,0	-6,2	1,0	*0,691			
BMI-SDS V1	AA	94	0	2,74	2,63	0,57	1,74	4,22				
	AG	178	0	2,80	2,80	0,51	1,63	4,41	0,160			
	GG	63	0	2,68	2,67	0,53	1,44	4,41				
BMI-SDS V2	AA	94	0	2,35	2,28	0,65	1,11	3,88				
	AG	178	0	2,42	2,41	0,58	0,99	4,24	0,149			
	GG	63	0	2,29	2,26	0,59	1,20	4,19				
BMI-SDS V2-V1	AA	94	0	-0,39	-0,38	0,14	-0,81	-0,03				
	AG	178	0	-0,38	-0,36	0,12	-1,01	-0,17	0,501			
	GG	63	0	-0,39	-0,38	0,14	-0,80	0,17				
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	AA	90	4	1,67	1,65	0,40	0,35	2,52				
	AG	177	1	1,64	1,62	0,38	0,57	3,34	0,093			
	GG	63	0	1,77	1,70	0,40	0,98	2,82	*0,056			
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	AA	87	7	2,09	2,07	0,50	0,24	3,39				
	AG	167	11	2,05	2,05	0,45	1,07	3,67	0,471			
	GG	61	2	2,12	2,12	0,43	1,26	3,17				

	LEPR	N		MW	Med.	S	Min.	Max.	p-Wert			
		Gültig	Fehlend						overall	AAvs.AG	AGvs.GG	AAvs.GG
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	AA	87	7	0,43	0,42	0,32	-0,43	1,29				
	AG	167	11	0,41	0,40	0,31	-0,46	1,34	0,304			
	GG	61	2	0,35	0,39	0,27	-0,19	1,14	*0,595			
Cholesterin V1 [mg/dl]	AA	94	0	156	152	34	73	344				
	AG	177	1	157	155	31	67	242	0,789			
	GG	61	2	157	154	30	74	239				
Cholesterin V2 [mg/dl]	AA	89	5	136	133	27	90	288				
	AG	168	10	134	134	26	49	229	0,514			
	GG	59	4	139	138	28	80	199				
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	AA	89	5	-23	-23	22	-80	31				
	AG	167	11	-24	-21	21	-96	22	0,267			
	GG	58	5	-18	-19	21	-76	28	*0,315			
LDL V1 [mg/dl]	AA	93	1	102	102	38	29	293				
	AG	176	2	104	103	32	29	195	0,632			
	GG	62	1	102	98	32	34	194				
LDL V2 [mg/dl]	AA	88	6	79	77	25	39	224				
	AG	165	13	79	79	24	18	171	0,516			
	GG	58	5	82	84	25	36	140				
LDL V2-V1 [mg/dl]	AA	87	7	-25	-22	21	-86	17				
	AG	163	15	-26	-23	21	-97	15	<b>0,038</b>	0,783	<b>0,012</b>	<b>0,044</b>
	GG	58	5	-19	-15	23	-104	38	*0,162			
HDL V1 [mg/dl]	AA	91	3	51	52	13	25	87				
	AG	176	2	50	50	12	24	92	0,710			
	GG	62	1	52	48	16	33	113				
HDL V2 [mg/dl]	AA	88	6	51	49	12	28	79				
	AG	167	11	50	48	12	25	87	0,845			
	GG	59	4	52	47	16	30	105				
HDL V2-V1 [mg/dl]	AA	86	8	0	1	7	-22	16				
	AG	165	13	0	-1	7	-32	23	0,811			
	GG	59	4	0	0	10	-18	45	*0,650			
Triglyceride V1 [mg/dl]	AA	94	0	64	58	25	29	163				
	AG	177	1	63	61	25	15	156	0,909			
	GG	62	1	65	59	24	33	138				
Triglyceride V2 [mg/dl]	AA	89	5	69	65	30	31	184				
	AG	167	11	70	69	28	11	168	0,683			
	GG	59	4	74	66	34	26	193				
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	AA	89	5	5	4	21	-63	80				
	AG	166	12	7	4	18	-41	95	0,707			
	GG	59	4	8	5	22	-41	68	*0,857			
RbP V1 [g/l]	AA	92	2	0,031	0,030	0,008	0,014	0,049				
	AG	177	1	0,031	0,029	0,008	0,013	0,062	0,338			
	GG	61	2	0,032	0,032	0,007	0,018	0,051				
RbP V2 [g/l]	AA	88	6	0,029	0,028	0,007	0,013	0,047				
	AG	169	9	0,028	0,027	0,007	0,015	0,064	0,186			
	GG	60	3	0,030	0,029	0,007	0,017	0,048				

	LEPR	N		MW	Med.	S	Min.	Max.	p-Wert			
		Gültig	Fehlend						overall	AAvs.AG	AGvs.GG	AAvs.GG
RbP V2-V1 [g/l]	AA	86	8	-	-	0,006	-	0,015				
	AG	168	10	-	-	0,005	-	0,012	0,358			
	GG	58	5	-	-	0,005	-	0,009	*0,340			
CRP2 V1 [mg/l]	AA	92	2	4,85	2,64	8,35	0,22	66,50				
	AG	177	1	3,90	2,93	4,09	0,15	25,10	0,537			
	GG	61	2	3,32	2,12	3,14	0,18	15,50				
CRP2 V2 [mg/l]	AA	88	6	1,31	0,54	2,10	0,15	13,80				
	AG	169	9	1,98	0,68	4,79	0,15	43,80	0,763			
	GG	60	3	2,21	0,54	5,75	0,15	41,50				
CRP2 V2-V1 [mg/l]	AA	86	8	-3,06	-1,98	4,49	-	3,79				
	AG	168	10	-1,95	-1,69	5,31	-	38,14	0,026	0,466	0,024	0,009
	GG	58	5	-0,95	-0,87	5,74	-	36,02	*0,121			
Proinsulin V1 [pmol/l]	AA	92	2	8,2	6,9	5,7	0,9	31,4				
	AG	177	1	9,2	8,2	5,6	1,3	32,0	0,021	0,064	0,011	0,379
	GG	61	2	7,4	6,7	4,8	1,0	22,5	*0,051			
Proinsulin V2 [pmol/l]	AA	88	6	8,1	6,9	5,0	1,3	30,7				
	AG	169	9	8,6	7,6	4,7	0,0	24,7	0,022	0,249	0,006	0,115
	GG	60	3	6,7	6,3	4,1	0,7	18,1				
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	AA	86	8	-0,4	-0,2	3,3	-12,8	7,5				
	AG	168	10	-0,7	-0,3	3,8	-11,7	10,2	0,560			
	GG	58	5	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	7,5	*0,226			
Adiponectin V1 [µg/ml]	AA	92	2	9,0	8,7	2,6	2,7	15,7				
	AG	177	1	9,3	8,9	3,3	3,6	34,2	0,818			
	GG	61	2	9,2	8,9	2,2	4,7	15,9				
Adiponectin V2 [µg/ml]	AA	88	6	9,4	9,1	2,7	2,2	17,5				
	AG	169	9	9,9	9,4	3,2	3,5	21,8	0,552			
	GG	60	3	9,7	9,3	2,8	5,2	18,3				
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	AA	86	8	0,4	0,8	2,3	-7,1	4,6				
	AG	168	10	0,5	1,0	3,1	-25,2	6,0	0,439			
	GG	58	5	0,5	0,4	2,2	-3,9	9,2	*0,691			
Insulin V1 [mU/l]	AA	92	2	11,5	10,0	6,0	3,2	34,3				
	AG	177	1	11,4	10,5	5,6	1,5	34,0	0,330			
	GG	61	2	10,7	8,8	6,1	1,9	30,4				
Insulin V2 [mU/l]	AA	88	6	11,6	10,9	5,3	2,3	31,0				
	AG	169	9	10,9	9,7	5,4	2,8	45,6	0,005	0,189	0,009	0,003
	GG	60	3	9,6	7,7	5,8	2,5	28,0				
Insulin V2-V1 [mU/l]	AA	86	8	-0,4	-1,0	4,4	-13,1	9,4				
	AG	168	10	-0,4	-0,3	4,9	-21,0	12,2	0,666			
	GG	58	5	-1,0	-0,4	4,5	-17,1	7,8	*0,189			
Leptin V1 [ng/ml]	AA	92	2	35,6	33,6	22,0	3,9	108,0				
	AG	177	1	41,3	35,4	25,7	2,1	179,0	0,194			
	GG	61	2	37,2	32,4	23,1	5,9	103,0				

	LEPR	N		MW	Med.	S	Min.	Max.	p-Wert			
		Gültig	Fehlend						overall	AAvs.AG	AGvs.GG	AAvs.GG
Leptin V2 [ng/ml]	AA	88	6	17,5	13,2	14,3	0,7	80,2				
	AG	169	9	19,7	16,9	15,2	0,7	85,0	0,445			
	GG	60	3	18,1	15,0	12,6	0,8	55,0				
Leptin V2-V1 [ng/ml]	AA	86	8	-19,6	-17,1	12,1	-63,3	1,1				
	AG	168	10	-21,3	-19,3	14,2	-94,0	8,6	0,391			
	GG	58	5	-19,3	-15,5	14,4	-62,0	9,0	*0,992			
IL-6 V1 [pg/ml]	AA	91	3	1,72	0,97	3,94	0,14	34,70				
	AG	177	1	1,57	1,23	1,42	0,28	10,80	0,138			
	GG	60	3	1,84	1,24	2,68	0,10	20,30				
IL-6 V2 [pg/ml]	AA	88	6	1,28	0,80	1,26	0,18	6,47				
	AG	169	9	1,42	0,99	1,75	0,00	15,10	0,388			
	GG	59	4	1,52	0,90	1,91	0,21	10,90				
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	AA	85	9	-0,10	-0,13	2,33	- 16,81	6,05				
	AG	168	10	-0,15	-0,22	2,10	- 10,11	14,48	0,503			
	GG	56	7	-0,28	-0,09	1,89	-9,40	4,91	*0,765			
TNFα V1 [pg/ml]	AA	91	3	2,5	2,2	1,7	0,5	10,9				
	AG	176	2	2,4	1,9	2,0	0,3	15,2	0,665			
	GG	61	2	2,6	1,9	2,6	0,4	17,2				
TNFα V2 [pg/ml]	AA	86	8	2,3	2,1	1,3	0,6	6,4				
	AG	167	11	2,5	2,0	1,7	0,5	13,6	0,702			
	GG	59	4	2,3	2,1	1,5	0,6	9,8				
TNFα V2-V1 [pg/ml]	AA	83	11	-0,2	0,0	1,4	-10,1	3,1				
	AG	165	13	0,1	0,2	1,4	-7,6	6,1	0,235			
	GG	57	6	-0,3	0,2	2,1	-14,1	2,8	*0,125			
Resistin V1 [ng/ml]	AA	92	2	6,6	5,9	3,0	2,1	25,0				
	AG	177	1	6,6	6,4	2,6	2,3	17,0	0,925			
	GG	61	2	6,6	6,1	2,9	1,2	15,4				
Resistin V2 [ng/ml]	AA	88	6	5,9	5,4	2,4	2,0	15,1				
	AG	168	10	5,9	5,5	2,2	2,0	13,6	0,936			
	GG	60	3	5,9	5,4	2,6	1,5	15,0				
Resistin V2-V1 [ng/ml]	AA	86	8	-0,5	-0,8	2,2	-6,6	10,1				
	AG	167	11	-0,7	-0,6	1,9	-7,5	6,3	0,977			
	GG	58	5	-0,7	-0,5	1,6	-5,0	2,9	*0,882			

**Tabelle 32: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den A-Allel-Carriern und Noncarriern des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum  
p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der A-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	63	0	14,1	14,2	2,3	8,2	18,5	0,268
	Carrier	272	0	13,8	13,9	2,3	8,6	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	63	0	87,4	85,1	19,6	43,6	144,3	0,271
	Carrier	272	0	91,1	89,0	24,0	37,9	196,4	
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	63	0	79,7	78,1	17,7	38,2	131,5	0,336
	Carrier	272	0	82,7	81,1	21,3	34,8	169,4	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	63	0	-7,7	-7,1	3,0	-15,0	4,3	0,175
	Carrier	272	0	-8,5	-7,9	3,5	-34,1	-3,1	*0,619
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	63	0	32,7	32,0	5,3	22,5	51,4	0,110
	Carrier	272	0	34,0	32,9	6,1	23,1	59,4	<b>*0,032</b>
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	63	0	29,7	28,7	4,8	22,6	46,3	0,163
	Carrier	272	0	30,6	29,5	5,4	21,2	52,6	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	63	0	-3,0	-3,0	1,0	-6,2	1,0	0,140
	Carrier	272	0	-3,4	-3,2	1,2	-11,7	-1,2	*0,658
BMI-SDS V1	Noncarrier	63	0	2,68	2,67	0,53	1,44	4,41	0,123
	Carrier	272	0	2,78	2,74	0,53	1,63	4,41	
BMI-SDS V2	Noncarrier	63	0	2,29	2,26	0,59	1,20	4,19	0,123
	Carrier	272	0	2,40	2,37	0,61	0,99	4,24	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	63	0	-0,39	-0,38	0,14	-0,80	0,17	0,437
	Carrier	272	0	-0,38	-0,37	0,12	-1,01	-0,03	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	63	0	1,77	1,70	0,40	0,98	2,82	<b>0,038</b>
	Carrier	267	5	1,65	1,63	0,39	0,35	3,34	<b>*0,016</b>
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	61	2	2,12	2,12	0,43	1,26	3,17	0,411
	Carrier	254	18	2,06	2,05	0,47	0,24	3,67	
Rel. Leistung V2-V1 [W/kg]	Noncarrier	61	2	0,35	0,39	0,27	-0,19	1,14	0,158
	Carrier	254	18	0,41	0,41	0,31	-0,46	1,34	*0,442
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	61	2	157	154	30	74	239	0,780
	Carrier	271	1	157	153	32	67	344	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	59	4	139	138	28	80	199	0,269
	Carrier	257	15	135	133	26	49	288	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	58	5	-18	-19	21	-76	28	0,104
	Carrier	256	16	-23	-22	22	-96	31	*0,201
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	62	1	102	98	32	34	194	0,644
	Carrier	269	3	103	103	34	29	293	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	58	5	82	84	25	36	140	0,349
	Carrier	253	19	79	78	24	18	224	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	58	5	-19	-15	23	-104	38	<b>0,011</b>
	Carrier	250	22	-26	-23	21	-97	17	*0,068

	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	62	1	52	48	16	33	113	0,640
	Carrier	267	5	51	50	12	24	92	
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	59	4	52	47	16	30	105	0,935
	Carrier	255	17	50	48	12	25	87	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	59	4	0	0	10	-18	45	0,731
	Carrier	251	21	0	0	7	-32	23	*0,379
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	62	1	65	59	24	33	138	0,690
	Carrier	271	1	63	60	25	15	163	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	59	4	74	66	34	26	193	0,790
	Carrier	256	16	70	68	29	11	184	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	59	4	8	5	22	-41	68	0,508
	Carrier	255	17	6	4	19	-63	95	*0,820
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	61	2	0,0320	0,0320	0,00716	0,02	0,05	0,141
	Carrier	269	3	0,0307	0,0300	0,00805	0,01	0,06	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	60	3	0,0297	0,0290	0,00686	0,02	0,05	0,155
	Carrier	257	15	0,0284	0,0270	0,00729	0,01	0,06	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	58	5	-0,0019	-0,0020	0,00516	-0,02	0,01	0,360
	Carrier	254	18	-0,0025	-0,0020	0,00551	-0,02	0,02	*0,600
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	61	2	3,32	2,12	3,14	0,18	15,50	0,296
	Carrier	269	3	4,22	2,77	5,91	0,15	66,50	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	60	3	2,21	0,54	5,75	0,15	41,50	0,767
	Carrier	257	15	1,75	0,65	4,08	0,15	43,80	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	58	5	-0,95	-0,87	5,74	-15,21	36,02	<b>0,009</b>
	Carrier	254	18	-2,32	-1,74	5,06	-23,92	38,14	0,215
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	61	2	7,4	6,7	4,8	1,0	22,5	<b>0,036</b>
	Carrier	269	3	8,9	7,7	5,6	0,9	32,0	* <b>0,035</b>
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	60	3	6,7	6,3	4,1	0,7	18,1	<b>0,012</b>
	Carrier	257	15	8,4	7,3	4,8	0,0	30,7	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	Noncarrier	58	5	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	7,5	0,850
	Carrier	254	18	-0,6	-0,3	3,6	-12,8	10,2	*0,085
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	61	2	9,2	8,9	2,2	4,7	15,9	0,593
	Carrier	269	3	9,2	8,8	3,0	2,7	34,2	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	60	3	9,7	9,3	2,8	5,2	18,3	0,820
	Carrier	257	15	9,7	9,3	3,0	2,2	21,8	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	58	5	0,5	0,4	2,2	-3,9	9,2	0,246
	Carrier	254	18	0,5	1,0	2,8	-25,2	6,0	*0,993
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	61	2	10,7	8,8	6,1	1,9	30,4	0,157
	Carrier	269	3	11,4	10,4	5,7	1,5	34,3	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	60	3	9,6	7,7	5,8	2,5	28,0	<b>0,003</b>
	Carrier	257	15	11,1	10,3	5,4	2,3	45,6	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	58	5	-1,0	-0,4	4,5	-17,1	7,8	0,368
	Carrier	254	18	-0,4	-0,6	4,8	-21,0	12,2	*0,080
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	61	2	37,2	32,4	23,1	5,9	103,0	0,482
	Carrier	269	3	39,3	34,6	24,6	2,1	179,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	60	3	18,1	15,0	12,6	0,8	55,0	0,983
	Carrier	257	15	19,0	15,5	14,9	0,7	85,0	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	58	5	-19,3	-15,5	14,4	-62,0	9,0	0,327
	Carrier	254	18	-20,7	-18,8	13,6	-94,0	8,6	*0,922



	A-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	60	3	1,8	1,2	2,7	0,1	20,3	0,651
	Carrier	268	4	1,6	1,2	2,6	0,1	34,7	
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	59	4	1,5	0,9	1,9	0,2	10,9	0,953
	Carrier	257	15	1,4	0,9	1,6	0,0	15,1	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	56	7	-0,3	-0,1	1,9	-9,4	4,9	0,911
	Carrier	253	19	-0,1	-0,2	2,2	-16,8	14,5	*0,641
TNF $\alpha$ V1 [pg/ml]	Noncarrier	61	2	2,6	1,9	2,6	0,4	17,2	0,698
	Carrier	267	5	2,5	2,0	1,9	0,3	15,2	
TNF $\alpha$ V2 [pg/ml]	Noncarrier	59	4	2,3	2,1	1,5	0,6	9,8	0,455
	Carrier	253	19	2,5	2,0	1,6	0,5	13,6	
TNF $\alpha$ V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	57	6	-0,3	0,2	2,1	-14,1	2,8	0,636
	Carrier	248	24	0,0	0,1	1,4	-10,1	6,1	*0,192
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	61	2	6,6	6,1	2,9	1,2	15,4	0,962
	Carrier	269	3	6,6	6,3	2,7	2,1	25,0	
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	60	3	5,9	5,4	2,6	1,5	15,0	0,719
	Carrier	256	16	5,9	5,4	2,3	2,0	15,1	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	58	5	-0,7	-0,5	1,6	-5,0	2,9	0,930
	Carrier	253	19	-0,6	-0,6	2,0	-7,5	10,1	*0,785

**Tabelle 33: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarriern des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum  
p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	94	0	14,0	13,9	2,3	9,3	19,1	0,611
	Carrier	241	0	13,8	13,9	2,3	8,2	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	94	0	91,9	90,5	25,4	48,3	169,2	0,685
	Carrier	241	0	89,9	87,8	22,4	37,9	196,4	
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	94	0	83,4	82,3	22,9	44,2	157,0	0,752
	Carrier	241	0	81,6	79,9	19,8	34,8	169,4	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	94	0	-8,5	-8,1	3,1	-17,6	-3,3	0,291
	Carrier	241	0	-8,2	-7,7	3,5	-34,1	4,3	*0,556
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	94	0	33,9	32,0	6,4	24,8	55,8	0,855
	Carrier	241	0	33,7	32,9	5,8	22,5	59,4	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	94	0	30,6	28,7	5,9	22,3	50,1	0,759
	Carrier	241	0	30,4	29,6	5,1	21,2	52,6	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	94	0	-3,3	-3,2	1,0	-5,7	-1,4	0,456
	Carrier	241	0	-3,3	-3,1	1,2	-11,7	1,0	*0,568
BMI-SDS V1	Noncarrier	94	0	2,74	2,63	0,57	1,74	4,22	0,535
	Carrier	241	0	2,77	2,74	0,52	1,44	4,41	
BMI-SDS V2	Noncarrier	94	0	2,35	2,28	0,65	1,11	3,88	0,497
	Carrier	241	0	2,39	2,36	0,58	0,99	4,24	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	94	0	-0,39	-0,38	0,14	-0,81	-0,03	0,544
	Carrier	241	0	-0,38	-0,37	0,12	-1,01	0,17	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	90	4	1,67	1,65	0,40	0,35	2,52	0,998
	Carrier	240	1	1,68	1,64	0,39	0,57	3,34	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	87	7	2,09	2,07	0,50	0,24	3,39	0,536
	Carrier	228	13	2,07	2,06	0,44	1,07	3,67	
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	Noncarrier	87	7	0,43	0,42	0,32	-0,43	1,29	0,308
	Carrier	228	13	0,39	0,40	0,30	-0,46	1,34	*0,386
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	94	0	156	152	34	73	344	0,493
	Carrier	238	3	157	155	30	67	242	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	89	5	136	133	27	90	288	0,517
	Carrier	227	14	136	134	26	49	229	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	89	5	-23	-23	22	-80	31	0,568
	Carrier	225	16	-22	-21	21	-96	28	*0,681
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	93	1	102	102	38	29	293	0,508
	Carrier	238	3	103	101	32	29	195	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	88	6	79	77	25	39	224	0,359
	Carrier	223	18	80	80	24	18	171	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	87	7	-25	-22	21	-86	17	0,620
	Carrier	221	20	-24	-21	22	-104	38	*0,989

	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	91	3	51	52	13	25	87	0,429
	Carrier	238	3	51	49	13	24	113	
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	88	6	51	49	12	28	79	0,566
	Carrier	226	15	50	48	13	25	105	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	86	8	0	1	7	-22	16	0,531
	Carrier	224	17	0	-1	8	-32	45	*0,980
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	94	0	64	58	25	29	163	0,773
	Carrier	239	2	64	60	25	15	156	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	89	5	69	65	30	31	184	0,382
	Carrier	226	15	71	68	30	11	193	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	89	5	5	4	21	-63	80	0,495
	Carrier	225	16	7	4	19	-41	95	*0,581
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	92	2	0,0306	0,0300	0,00835	0,01	0,05	0,619
	Carrier	238	3	0,0311	0,0300	0,00772	0,01	0,06	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	88	6	0,0287	0,0280	0,00718	0,01	0,05	0,497
	Carrier	229	12	0,0286	0,0270	0,00725	0,02	0,06	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	86	8	-0,0021	-0,0010	0,00569	-0,02	0,02	0,433
	Carrier	226	15	-0,0025	-0,0020	0,00535	-0,02	0,01	*0,245
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	92	2	4,85	2,64	8,35	0,22	66,50	0,949
	Carrier	238	3	3,75	2,69	3,87	0,15	25,10	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	88	6	1,31	0,54	2,10	0,15	13,80	0,580
	Carrier	229	12	2,04	0,67	5,05	0,15	43,80	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	86	8	-3,06	-1,98	4,49	-23,92	3,79	0,142
	Carrier	226	15	-1,69	-1,42	5,43	-20,85	38,14	*0,054
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	92	2	8,2	6,9	5,7	0,9	31,4	0,255
	Carrier	238	3	8,8	7,7	5,4	1,0	32,0	
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	88	6	8,1	6,9	5,0	1,3	30,7	0,734
	Carrier	229	12	8,1	7,1	4,6	0,0	24,7	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	Noncarrier	86	8	-0,4	-0,2	3,3	-12,8	7,5	0,285
	Carrier	226	15	-0,7	-0,3	3,7	-16,1	10,2	*0,536
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	92	2	9,0	8,7	2,6	2,7	15,7	0,629
	Carrier	238	3	9,3	8,9	3,0	3,6	34,2	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	88	6	9,4	9,1	2,7	2,2	17,5	0,343
	Carrier	229	12	9,9	9,4	3,1	3,5	21,8	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	86	8	0,4	0,8	2,3	-7,1	4,6	0,853
	Carrier	226	15	0,5	0,9	2,9	-25,2	9,2	*0,412
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	92	2	11,5	10,0	6,0	3,2	34,3	0,985
	Carrier	238	3	11,2	10,1	5,7	1,5	34,0	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	88	6	11,6	10,9	5,3	2,3	31,0	<b>0,039</b>
	Carrier	229	12	10,6	9,3	5,6	2,5	45,6	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	86	8	-0,4	-1,0	4,4	-13,1	9,4	0,826
	Carrier	226	15	-0,6	-0,4	4,8	-21,0	12,2	*0,316
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	92	2	35,6	33,6	22,0	3,9	108,0	0,166
	Carrier	238	3	40,2	34,4	25,0	2,1	179,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	88	6	17,5	13,2	14,3	0,7	80,2	0,222
	Carrier	229	12	19,3	16,4	14,6	0,7	85,0	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	86	8	-19,6	-17,1	12,1	-63,3	1,1	0,531
	Carrier	226	15	-20,8	-18,4	14,3	-94,0	9,0	*0,961

	G-Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	91	3	1,7	1,0	3,9	0,1	34,7	<b>0,047</b>
	Carrier	237	4	1,6	1,2	1,8	0,1	20,3	*0,790
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	88	6	1,3	0,8	1,3	0,2	6,5	0,184
	Carrier	228	13	1,4	1,0	1,8	0,0	15,1	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	85	9	-0,1	-0,1	2,3	-16,8	6,1	0,250
	Carrier	224	17	-0,2	-0,2	2,0	-10,1	14,5	*0,501
TNFα V1 [pg/ml]	Noncarrier	91	3	2,5	2,2	1,7	0,5	10,9	0,372
	Carrier	237	4	2,5	1,9	2,1	0,3	17,2	
TNFα V2 [pg/ml]	Noncarrier	86	8	2,3	2,1	1,3	0,6	6,4	0,886
	Carrier	226	15	2,5	2,0	1,6	0,5	13,6	
TNFα V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	83	11	-0,2	0,0	1,4	-10,1	3,1	0,154
	Carrier	222	19	0,0	0,2	1,6	-14,1	6,1	*0,262
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	92	2	6,6	5,9	3,0	2,1	25,0	0,718
	Carrier	238	3	6,6	6,3	2,6	1,2	17,0	
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	88	6	5,9	5,4	2,4	2,0	15,1	0,883
	Carrier	228	13	5,9	5,4	2,3	1,5	15,0	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	86	8	-0,5	-0,8	2,2	-6,6	10,1	0,870
	Carrier	225	16	-0,7	-0,5	1,8	-7,5	6,3	*0,630

**Tabelle 34: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des Apm1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter.**

**N = Anzahl der Probanden, MW = Mittelwert, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum**

**Overall p-Wert = Signifikanzwert des Gesamtgruppentests der Vergleichsanalyse der Genotypen TT, TG und GG, der mittels Kruskal Wallis-Test ermittelt wurde**

**TT vs. TG-, TG vs. GG-, TT vs. GG-p-Wert = Signifikanzwerte der Vergleichsanalyse der entsprechenden Genotypen miteinander, der mittels Mann Whitney U-Test, ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	Apm1	N		MW	Median	S	Min.	Max.	p-Wert univariate Analyse			
		Gültig	Fehlend						overall	TTvs.TG	TGvs.GG	TTvs.GG
Alter V1 [Jahre]	TT	263	0	13,9	13,8	2,3	8,2	19,1				
	TG	63	0	13,7	14,0	2,1	8,8	19,1	0,385			
	GG	9	0	14,8	15,4	2,7	10,4	18,2				
Gewicht V1 [kg]	TT	263	0	90,2	89,0	22,5	37,9	196,4				
	TG	63	0	91,2	82,9	26,7	50,4	168,5	0,428			
	GG	9	0	99,5	90,7	21,0	78,8	138,3				
Gewicht V2 [kg]	TT	263	0	81,9	80,9	20,1	34,8	169,4				
	TG	63	0	82,7	75,0	23,4	46,2	146,6	0,401			
	GG	9	0	90,6	83,6	18,9	73,4	123,5				
Gewicht V2-V1 [kg]	TT	263	0	-8,3	-7,9	3,2	-27,0	4,3				
	TG	63	0	-8,5	-7,4	4,3	-34,1	-3,3	0,764			
	GG	9	0	-9,0	-9,0	3,0	-14,8	-5,4	*0,999			
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	TT	263	0	33,6	32,7	5,4	22,5	55,8				
	TG	63	0	34,2	31,8	7,7	24,6	59,4	0,229			
	GG	9	0	37,0	34,3	6,5	30,8	50,4				
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	TT	263	0	30,3	29,4	4,9	21,2	50,1				
	TG	63	0	30,7	28,8	6,6	22,5	52,6	0,201			
	GG	9	0	33,6	31,9	6,0	28,2	46,3				
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	TT	263	0	-3,3	-3,1	1,1	-9,8	1,0				
	TG	63	0	-3,4	-3,2	1,5	-11,7	-1,6	0,875			
	GG	9	0	-3,4	-3,5	1,1	-5,1	-2,2	*0,781			
BMI-SDS V1	TT	263	0	2,76	2,72	0,51	1,44	4,22				
	TG	63	0	2,75	2,70	0,62	1,74	4,41	0,215			
	GG	9	0	3,10	3,07	0,58	2,47	4,41				
BMI-SDS V2	TT	263	0	2,37	2,34	0,57	0,99	3,88				
	TG	63	0	2,37	2,34	0,70	1,16	4,24	0,228			
	GG	9	0	2,76	2,68	0,65	1,96	4,19				
BMI-SDS V2-V1	TT	263	0	-0,38	-0,37	0,13	-1,01	0,17				
	TG	63	0	-0,38	-0,37	0,11	-0,73	-0,17	0,713			
	GG	9	0	-0,34	-0,34	0,13	-0,51	-0,12				
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	TT	259	4	1,67	1,63	0,39	0,35	3,34				
	TG	62	1	1,71	1,70	0,42	0,78	2,82	0,435			
	GG	9	0	1,53	1,59	0,25	0,98	1,78				
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	TT	247	16	2,06	2,05	0,46	0,24	3,67				
	TG	60	3	2,13	2,17	0,45	1,07	3,39	0,119			
	GG	8	1	1,81	1,83	0,38	1,26	2,37				

	Apm1	N		MW	Median	S	Min.	Max.	p-Wert univariate Analyse			
		Gültig	Fehlend						overall	TTvs.TG	TGvs.GG	TTvs.GG
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	TT	247	16	0,40	0,39	0,30	-0,43	1,34				
	TG	60	3	0,42	0,44	0,31	-0,46	1,14	0,345			
	GG	8	1	0,29	0,24	0,27	-0,02	0,69	*0,567			
Cholesterin V1 [mg/dl]	TT	261	2	157	155	29	87	242				
	TG	62	1	158	155	40	67	344	0,186			
	GG	9	0	136	143	28	73	166				
Cholesterin V2 [mg/dl]	TT	250	13	136	134	25	70	229				
	TG	59	4	135	135	32	49	288	1,000			
	GG	7	2	136	129	19	117	166				
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	TT	249	14	-22	-22	22	-96	31				
	TG	58	5	-24	-24	22	-71	19	0,216			
	GG	7	2	-11	-14	11	-22	4	*0,643			
LDL V1 [mg/dl]	TT	259	4	103	103	31	41	195				
	TG	63	0	107	104	41	29	293	0,138			
	GG	9	0	81	82	27	29	121				
LDL V2 [mg/dl]	TT	245	18	80	77	23	32	171				
	TG	59	4	81	81	31	18	224	0,687			
	GG	7	2	74	68	12	59	93				
LDL V2-V1 [mg/dl]	TT	242	21	-24	-22	22	-104	38				
	TG	59	4	-27	-23	21	-75	11	0,325			
	GG	7	2	-16	-14	12	-37	2	*0,971			
HDL V1 [mg/dl]	TT	258	5	51	50	12	25	94				
	TG	62	1	50	48	12	33	81	0,116			
	GG	9	0	48	39	26	24	113				
HDL V2 [mg/dl]	TT	248	15	51	49	13	28	105				
	TG	59	4	49	47	12	25	87	0,346			
	GG	7	2	50	42	22	27	95				
HDL V2-V1 [mg/dl]	TT	244	19	0	-1	8	-22	45				
	TG	59	4	0	-1	7	-32	15	0,990			
	GG	7	2	-1	1	8	-18	7	*0,794			
Triglyceride V1 [mg/dl]	TT	261	2	64	60	25	25	163				
	TG	63	0	61	61	23	15	146	0,717			
	GG	9	0	72	59	32	40	138				
Triglyceride V2 [mg/dl]	TT	249	14	71	66	30	26	184				
	TG	59	4	68	69	26	11	145	0,271			
	GG	7	2	99	79	51	52	193				
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	TT	248	15	6	4	20	-63	95				
	TG	59	4	7	4	15	-30	44	0,106			
	GG	7	2	21	24	19	1	55	*0,113	0,859	0,053	<b>0,037</b>
RbP V1 [g/l]	TT	258	5	0,031	0,030	0,008	0,013	0,062				
	TG	63	0	0,030	0,029	0,008	0,015	0,053	0,296			
	GG	9	0	0,030	0,031	0,007	0,014	0,038				
RbP V2 [g/l]	TT	250	13	0,029	0,027	0,007	0,013	0,064				
	TG	59	4	0,029	0,028	0,007	0,018	0,046	0,205			
	GG	8	1	0,032	0,032	0,004	0,024	0,038				

	Apm1	N		MW	Median	S	Min.	Max.	p-Wert univariate Analyse			
		Gültig	Fehlend						overall	TTvs.TG	TGvs.GG	TTvs.GG
RbP V2-V1 [g/l]	TT	245	18	-0,003	-0,002	0,005	-0,021	0,015				
	TG	59	4	-0,002	-0,002	0,006	-0,013	0,012	0,300			
	GG	8	1	0,000	0,001	0,004	-0,007	0,007	*0,185			
CRP2 V1 [mg/l]	TT	258	5	3,89	2,77	4,24	0,15	25,20				
	TG	63	0	3,75	2,13	4,68	0,15	24,30	0,405			
	GG	9	0	10,99	4,27	21,05	0,95	66,50				
CRP2 V2 [mg/l]	TT	250	13	1,88	0,65	4,20	0,15	43,80				
	TG	59	4	1,40	0,54	3,54	0,15	25,30	0,107			
	GG	8	1	6,92	1,12	14,13	0,15	41,50				
CRP2 V2-V1 [mg/l]	TT	245	18	-2,02	-1,70	4,96	-20,85	38,14				
	TG	59	4	-2,51	-1,41	5,05	-23,92	16,93	0,581			
	GG	8	1	2,87	-0,64	13,63	-6,24	36,02	*0,005	0,451	0,001	0,002
Proinsulin V1 [pmol/l]	TT	258	5	8,7	7,6	5,6	0,9	32,0				
	TG	63	0	8,6	6,8	5,7	1,3	25,1	0,837			
	GG	9	0	9,3	7,7	5,7	1,7	19,7				
Proinsulin V2 [pmol/l]	TT	250	13	8,2	7,1	4,7	0,0	30,7				
	TG	59	4	7,7	6,4	4,7	0,5	21,5	0,275			
	GG	8	1	10,1	9,2	5,2	1,8	18,9				
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	TT	245	18	-0,5	-0,3	3,7	-12,8	10,2				
	TG	59	4	-1,1	-0,6	3,7	-16,1	7,7	0,334			
	GG	8	1	0,4	0,2	2,6	-3,9	4,8	*0,244			
Adiponectin V1 [µg/ml]	TT	258	5	9,2	8,9	3,0	2,7	34,2				
	TG	63	0	9,3	8,9	2,3	5,0	15,8	0,288			
	GG	9	0	8,1	6,6	2,6	5,7	12,7				
Adiponectin V2 [µg/ml]	TT	250	13	9,8	9,4	3,0	2,2	21,8				
	TG	59	4	9,6	9,2	2,7	4,9	16,8	0,867			
	GG	8	1	9,4	9,2	2,8	6,2	13,9				
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	TT	245	18	0,6	0,8	2,8	-25,2	9,2				
	TG	59	4	0,3	0,8	2,6	-5,9	5,8	0,567			
	GG	8	1	1,0	0,7	1,4	-0,8	3,5	*0,699			
Insulin V1 [mU/l]	TT	258	5	11,3	10,0	6,0	1,5	38,2				
	TG	63	0	11,2	10,1	5,7	3,2	30,4	0,474			
	GG	9	0	13,4	12,8	6,1	5,8	25,5				
Insulin V2 [mU/l]	TT	250	13	10,9	9,6	5,8	2,3	45,6				
	TG	59	4	10,4	9,6	4,4	2,8	22,2	0,199			
	GG	8	1	13,8	14,3	5,2	5,7	22,2				
Insulin V2-V1 [mU/l]	TT	245	18	-0,5	-0,6	4,8	-15,8	12,2				
	TG	59	4	-0,9	0,0	5,1	-21,0	8,0	0,985			
	GG	8	1	-0,2	-0,2	2,8	-3,3	5,0	*0,591			
Leptin V1 [ng/ml]	TT	258	5	38,9	33,9	23,2	2,1	109,0				
	TG	63	0	38,7	35,1	29,4	5,7	179,0	0,463			
	GG	9	0	42,8	38,8	14,2	24,2	70,8				

	Apm1	N		MW	Median	S	Min.	Max.	p-Wert univariate Analyse			
		Gültig	Fehlend						overall	TTvs.TG	TGvs.GG	TTvs.GG
Leptin V2 [ng/ml]	TT	250	13	19,1	16,0	14,3	0,7	80,2				
	TG	59	4	17,5	12,8	15,5	0,7	85,0	0,245			
	GG	8	1	22,6	16,8	12,2	10,1	41,5				
Leptin V2-V1 [ng/ml]	TT	245	18	-20,3	-17,9	13,4	-63,3	9,0				
	TG	59	4	-21,0	-17,3	15,7	-94,0	0,9	0,895			
	GG	8	1	-20,2	-20,7	5,3	-29,3	-13,9	*0,599			
IL-6 V1 [pg/ml]	TT	256	7	1,51	1,14	1,53	0,10	17,10				
	TG	63	0	1,78	1,24	2,76	0,14	20,30	0,923			
	GG	9	0	5,00	1,09	11,18	0,58	34,70				
IL-6 V2 [pg/ml]	TT	249	14	1,55	0,98	2,44	0,00	28,90				
	TG	59	4	1,25	0,83	1,50	0,18	10,90	0,325			
	GG	8	1	1,45	1,07	0,91	0,58	3,28				
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	TT	242	21	0,04	-0,15	2,84	-16,81	28,34				
	TG	59	4	-0,55	-0,19	1,99	-10,11	2,44	0,349			
	GG	8	1	0,17	-0,09	1,13	-1,41	2,43	*0,470			
TNFα V1 [pg/ml]	TT	257	6	2,5	1,9	2,1	0,3	17,2				
	TG	62	1	2,6	2,2	2,0	0,4	13,7	0,789			
	GG	9	0	2,3	2,1	1,0	1,0	4,7				
TNFα V2 [pg/ml]	TT	245	18	2,4	2,1	1,4	0,5	9,8				
	TG	59	4	2,5	2,0	1,9	0,6	13,6	0,256			
	GG	8	1	3,2	2,6	1,9	1,8	7,5				
TNFα V2-V1 [pg/ml]	TT	239	24	-0,1	0,1	1,6	-14,1	4,6				
	TG	58	5	0,0	0,1	1,8	-10,1	6,1	<b>0,040</b>	0,900	<b>0,012</b>	<b>0,013</b>
	GG	8	1	0,9	0,7	0,8	0,2	2,8	*0,121	0,622	0,082	<b>0,043</b>
Resistin V1 [ng/ml]	TT	258	5	6,6	6,1	2,5	1,2	17,0				
	TG	63	0	6,3	6,1	2,5	2,6	13,0	0,179			
	GG	9	0	9,9	9,0	6,6	3,0	25,0				
Resistin V2 [ng/ml]	TT	249	14	5,9	5,5	2,3	1,5	15,1				
	TG	59	4	5,6	5,0	2,4	2,2	15,0	0,253			
	GG	8	1	7,2	5,9	3,4	3,5	12,1				
Resistin V2-V1 [ng/ml]	TT	244	19	-0,6	-0,6	2,0	-7,5	10,1				
	TG	59	4	-0,7	-0,8	1,8	-3,9	5,2	0,835			
	GG	8	1	-0,8	-0,2	2,2	-4,2	2,2	*0,679			



**Tabelle 35: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den T-Allel-Carriern und Noncarriern des Apm1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter. N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der T-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	T- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	9	0	14,8	15,4	2,7	10,4	18,2	0,195
	Carrier	326	0	13,8	13,9	2,3	8,2	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	9	0	99,5	90,7	21,0	78,8	138,3	0,227
	Carrier	326	0	90,4	88,0	23,3	37,9	196,4	
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	9	0	90,6	83,6	18,9	73,4	123,5	0,208
	Carrier	326	0	82,0	80,7	20,7	34,8	169,4	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	9	0	-9,0	-9,0	3,0	-14,8	-5,4	0,480
	Carrier	326	0	-8,3	-7,8	3,4	-34,1	4,3	
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	9	0	37,0	34,3	6,5	30,8	50,4	0,094
	Carrier	326	0	33,7	32,5	5,9	22,5	59,4	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	9	0	33,6	31,9	6,0	28,2	46,3	0,076
	Carrier	326	0	30,4	29,3	5,3	21,2	52,6	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	9	0	-3,4	-3,5	1,1	-5,1	-2,2	0,739
	Carrier	326	0	-3,3	-3,1	1,2	-11,7	1,0	
BMI-SDS V1	Noncarrier	9	0	3,10	3,07	0,58	2,47	4,41	0,084
	Carrier	326	0	2,75	2,72	0,53	1,44	4,41	
BMI-SDS V2	Noncarrier	9	0	2,76	2,68	0,65	1,96	4,19	0,088
	Carrier	326	0	2,37	2,34	0,60	0,99	4,24	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	9	0	-0,34	-0,34	0,13	-0,51	-0,12	0,415
	Carrier	326	0	-0,38	-0,37	0,13	-1,01	0,17	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	9	0	1,53	1,59	0,25	0,98	1,78	0,249
	Carrier	321	5	1,67	1,64	0,39	0,35	3,34	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	8	1	1,81	1,83	0,38	1,26	2,37	0,095
	Carrier	307	19	2,08	2,06	0,46	0,24	3,67	
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	Noncarrier	8	1	0,29	0,24	0,27	-0,02	0,69	0,307
	Carrier	307	19	0,40	0,40	0,31	-0,46	1,34	
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	9	0	136	143	28	73	166	0,067
	Carrier	323	3	158	155	31	67	344	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	136	129	19	117	166	0,982
	Carrier	309	17	136	134	27	49	288	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	-11	-14	11	-22	4	0,108
	Carrier	307	19	-23	-22	22	-96	31	
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	9	0	81	82	27	29	121	0,054
	Carrier	322	4	104	103	33	29	293	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	74	68	12	59	93	0,476
	Carrier	304	22	80	79	25	18	224	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	-16	-14	12	-37	2	0,268
	Carrier	301	25	-25	-22	22	-104	38	

	T- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	9	0	48	39	26	24	113	0,071
	Carrier	320	6	51	50	12	25	94	*0,632
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	50	42	22	27	95	0,401
	Carrier	307	19	50	48	12	25	105	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	-1	1	8	-18	7	0,888
	Carrier	303	23	0	-1	8	-32	45	*0,809
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	9	0	72	59	32	40	138	0,598
	Carrier	324	2	64	60	25	15	163	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	99	79	51	52	193	0,110
	Carrier	308	18	70	67	29	11	184	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	7	2	21	24	19	1	55	<b>0,035</b>
	Carrier	307	19	6	4	20	-63	95	<b>*0,037</b>
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	9	0	0,0297	0,0310	0,00747	0,01	0,04	0,938
	Carrier	321	5	0,0311	0,0300	0,00791	0,01	0,06	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	8	1	0,0315	0,0320	0,00431	0,02	0,04	0,075
	Carrier	309	17	0,0286	0,0270	0,00729	0,01	0,06	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	8	1	-0,0001	0,0005	0,00449	-0,01	0,01	0,204
	Carrier	304	22	-0,0026	-0,0020	0,00551	-0,02	0,02	*0,277
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	9	0	10,99	4,27	21,05	0,95	66,50	0,272
	Carrier	321	5	3,86	2,69	4,32	0,15	25,20	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	8	1	6,92	1,12	14,13	0,15	41,50	0,194
	Carrier	309	17	1,79	0,63	4,08	0,15	43,80	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	8	1	2,87	-0,64	13,63	-6,24	36,02	0,313
	Carrier	304	22	-2,12	-1,64	4,98	-23,92	38,14	<b>*0,001</b>
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	9	0	9,3	7,7	5,7	1,7	19,7	0,689
	Carrier	321	5	8,7	7,5	5,6	0,9	32,0	
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	8	1	10,1	9,2	5,2	1,8	18,9	0,184
	Carrier	309	17	8,1	7,1	4,7	0,0	30,7	
Proinsulin V2- V1 [pmol/l]	Noncarrier	8	1	0,4	0,2	2,6	-3,9	4,8	0,376
	Carrier	304	22	-0,6	-0,3	3,7	-16,1	10,2	*0,275
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	9	0	8,1	6,6	2,6	5,7	12,7	0,179
	Carrier	321	5	9,2	8,9	2,9	2,7	34,2	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	8	1	9,4	9,2	2,8	6,2	13,9	0,697
	Carrier	309	17	9,7	9,3	3,0	2,2	21,8	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	8	1	1,0	0,7	1,4	-0,8	3,5	0,716
	Carrier	304	22	0,5	0,8	2,7	-25,2	9,2	*0,747
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	9	0	13,4	12,8	6,1	5,8	25,5	0,224
	Carrier	321	5	11,3	10,1	6,0	1,5	38,2	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	8	1	13,8	14,3	5,2	5,7	22,2	0,072
	Carrier	309	17	10,8	9,6	5,6	2,3	45,6	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	8	1	-0,2	-0,2	2,8	-3,3	5,0	0,875
	Carrier	304	22	-0,6	-0,5	4,8	-21,0	12,2	*0,405
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	9	0	42,8	38,8	14,2	24,2	70,8	0,283
	Carrier	321	5	38,8	34,0	24,5	2,1	179,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	8	1	22,6	16,8	12,2	10,1	41,5	0,243
	Carrier	309	17	18,8	15,5	14,5	0,7	85,0	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	8	1	-20,2	-20,7	5,3	-29,3	-13,9	0,638
	Carrier	304	22	-20,4	-17,9	13,9	-94,0	9,0	*0,591

	T- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	9	0	5,0	1,1	11,2	0,6	34,7	0,949
	Carrier	319	7	1,6	1,2	1,8	0,1	20,3	
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	8	1	1,5	1,1	0,9	0,6	3,3	0,313
	Carrier	308	18	1,5	0,9	2,3	0,0	28,9	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	8	1	0,2	-0,1	1,1	-1,4	2,4	0,473 *0,929
	Carrier	301	25	-0,1	-0,2	2,7	-16,8	28,3	
TNFα V1 [pg/ml]	Noncarrier	9	0	2,3	2,1	1,0	1,0	4,7	0,873
	Carrier	319	7	2,5	2,0	2,1	0,3	17,2	
TNFα V2 [pg/ml]	Noncarrier	8	1	3,2	2,6	1,9	1,8	7,5	0,101
	Carrier	304	22	2,4	2,0	1,5	0,5	13,6	
TNFα V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	8	1	0,9	0,7	0,8	0,2	2,8	<b>0,011</b> <b>*0,046</b>
	Carrier	297	29	-0,1	0,1	1,6	-14,1	6,1	
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	9	0	9,9	9,0	6,6	3,0	25,0	0,082
	Carrier	321	5	6,5	6,1	2,5	1,2	17,0	
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	8	1	7,2	5,9	3,4	3,5	12,1	0,387
	Carrier	308	18	5,9	5,4	2,3	1,5	15,1	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	8	1	-0,8	-0,2	2,2	-4,2	2,2	0,986 *0,607
	Carrier	303	23	-0,6	-0,6	2,0	-7,5	10,1	

**Tabelle 36: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarriern des Apm1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung (zum Zeitpunkt V1) bzw. der Werteverteilung am Therapieende zum Zeitpunkt V2 und der Änderung (V1 zu V2) der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter. N = Anzahl der Probanden, S = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum p-Wert = Signifikanzwert der Vergleichsanalyse der G-Allel-Carrier und Noncarrier, der mittels Mann-Whitney U-Test ermittelt wurde**

**\*p-Wert = p-Wert der multivariablen Analyse nach Confounderadjustierung für Alter, Geschlecht und bei den Änderungswerten auch für den Ausgangswert zu Therapiebeginn**

	G- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
Alter V1 [Jahre]	Noncarrier	263	0	13,9	13,8	2,3	8,2	19,1	0,962
	Carrier	72	0	13,9	14,2	2,2	8,8	19,1	
Gewicht V1 [kg]	Noncarrier	263	0	90,2	89,0	22,5	37,9	196,4	0,937
	Carrier	72	0	92,2	87,8	26,1	50,4	168,5	
Gewicht V2 [kg]	Noncarrier	263	0	81,9	80,9	20,1	34,8	169,4	0,945
	Carrier	72	0	83,7	79,1	22,9	46,2	146,6	
Gewicht V2-V1 [kg]	Noncarrier	263	0	-8,3	-7,9	3,2	-27,0	4,3	0,972
	Carrier	72	0	-8,5	-7,5	4,1	-34,1	-3,3	
BMI V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	263	0	33,6	32,7	5,4	22,5	55,8	0,857
	Carrier	72	0	34,5	32,9	7,6	24,6	59,4	
BMI V2 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	263	0	30,3	29,4	4,9	21,2	50,1	0,744
	Carrier	72	0	31,1	29,5	6,5	22,5	52,6	
BMI V2-V1 [kg/m <sup>2</sup> ]	Noncarrier	263	0	-3,3	-3,1	1,1	-9,8	1,0	0,631
	Carrier	72	0	-3,4	-3,2	1,4	-11,7	-1,6	
BMI-SDS V1	Noncarrier	263	0	2,76	2,72	0,51	1,44	4,22	0,775
	Carrier	72	0	2,80	2,75	0,62	1,74	4,41	
BMI-SDS V2	Noncarrier	263	0	2,37	2,34	0,57	0,99	3,88	0,747
	Carrier	72	0	2,42	2,36	0,70	1,16	4,24	
BMI-SDS V2-V1	Noncarrier	263	0	-0,38	-0,37	0,13	-1,01	0,17	0,719
	Carrier	72	0	-0,37	-0,37	0,11	-0,73	-0,12	
Rel. Leistung V1 [Watt/kg]	Noncarrier	259	4	1,67	1,63	0,39	0,35	3,34	0,857
	Carrier	71	1	1,68	1,68	0,41	0,78	2,82	
Rel. Leistung V2 [Watt/kg]	Noncarrier	247	16	2,06	2,05	0,46	0,24	3,67	0,522
	Carrier	68	4	2,09	2,07	0,45	1,07	3,39	
Rel. Leist. V2-V1 [Watt/kg]	Noncarrier	247	16	0,40	0,39	0,30	-0,43	1,34	0,499
	Carrier	68	4	0,41	0,43	0,30	-0,46	1,14	
Cholesterin V1 [mg/dl]	Noncarrier	261	2	157	155	29	87	242	0,568
	Carrier	71	1	155	153	39	67	344	
Cholesterin V2 [mg/dl]	Noncarrier	250	13	136	134	25	70	229	0,981
	Carrier	66	6	135	135	31	49	288	
Cholesterin V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	249	14	-22	-22	22	-96	31	0,850
	Carrier	65	7	-23	-20	22	-71	19	
LDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	259	4	103	103	31	41	195	0,875
	Carrier	72	0	103	100	40	29	293	
LDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	245	18	80	77	23	32	171	0,793
	Carrier	66	6	81	81	29	18	224	
LDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	242	21	-24	-22	22	-104	38	0,521
	Carrier	66	6	-26	-21	21	-75	11	

	G- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
HDL V1 [mg/dl]	Noncarrier	258	5	51	50	12	25	94	0,122
	Carrier	71	1	49	47	14	24	113	
HDL V2 [mg/dl]	Noncarrier	248	15	51	49	13	28	105	0,166
	Carrier	66	6	49	47	13	25	95	
HDL V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	244	19	0	-1	8	-22	45	0,962 *0,498
	Carrier	66	6	-1	0	7	-32	15	
Triglyceride V1 [mg/dl]	Noncarrier	261	2	64	60	25	25	163	0,671
	Carrier	72	0	62	60	24	15	146	
Triglyceride V2 [mg/dl]	Noncarrier	249	14	71	66	30	26	184	0,494
	Carrier	66	6	72	70	30	11	193	
Triglyceride V2-V1 [mg/dl]	Noncarrier	248	15	6	4	20	-63	95	0,397 *0,434
	Carrier	66	6	8	5	16	-30	55	
RbP V1 [g/l]	Noncarrier	258	5	0,0314	0,0300	0,00791	0,01	0,06	0,133
	Carrier	72	0	0,0297	0,0290	0,00772	0,01	0,05	
RbP V2 [g/l]	Noncarrier	250	13	0,0285	0,0270	0,00739	0,01	0,06	0,552
	Carrier	67	5	0,0290	0,0280	0,00671	0,02	0,05	
RbP V2-V1 [g/l]	Noncarrier	245	18	-0,0028	-0,0020	0,00543	-0,02	0,02	0,215 *0,081
	Carrier	67	5	-0,0014	-0,0010	0,00563	-0,01	0,01	
CRP2 V1 [mg/l]	Noncarrier	258	5	3,89	2,77	4,24	0,15	25,20	0,699
	Carrier	72	0	4,66	2,16	8,65	0,15	66,50	
CRP2 V2 [mg/l]	Noncarrier	250	13	1,88	0,65	4,20	0,15	43,80	0,237
	Carrier	67	5	2,06	0,61	5,95	0,15	41,50	
CRP2 V2-V1 [mg/l]	Noncarrier	245	18	-2,02	-1,70	4,96	-20,85	38,14	0,950 *0,774
	Carrier	67	5	-1,87	-1,31	6,73	-23,92	36,02	
Proinsulin V1 [pmol/l]	Noncarrier	258	5	8,7	7,6	5,6	0,9	32,0	0,770
	Carrier	72	0	8,7	6,8	5,7	1,3	25,1	
Proinsulin V2 [pmol/l]	Noncarrier	250	13	8,2	7,1	4,7	0,0	30,7	0,655
	Carrier	67	5	8,0	6,8	4,8	0,5	21,5	
Proinsulin V2-V1 [pmol/l]	Noncarrier	245	18	-0,5	-0,3	3,7	-12,8	10,2	0,393 *0,385
	Carrier	67	5	-1,0	-0,6	3,6	-16,1	7,7	
Adiponectin V1 [µg/ml]	Noncarrier	258	5	9,2	8,9	3,0	2,7	34,2	0,717
	Carrier	72	0	9,2	8,7	2,4	5,0	15,8	
Adiponectin V2 [µg/ml]	Noncarrier	250	13	9,8	9,4	3,0	2,2	21,8	0,638
	Carrier	67	5	9,6	9,2	2,7	4,9	16,8	
Adiponectin V2-V1 [µg/ml]	Noncarrier	245	18	0,6	0,8	2,8	-25,2	9,2	0,401 *0,520
	Carrier	67	5	0,3	0,8	2,5	-5,9	5,8	
Insulin V1 [mU/l]	Noncarrier	258	5	11,3	10,0	6,0	1,5	38,2	0,778
	Carrier	72	0	11,4	10,5	5,8	3,2	30,4	
Insulin V2 [mU/l]	Noncarrier	250	13	10,9	9,6	5,8	2,3	45,6	0,541
	Carrier	67	5	10,8	10,2	4,6	2,8	22,2	
Insulin V2-V1 [mU/l]	Noncarrier	245	18	-0,5	-0,6	4,8	-15,8	12,2	0,905 *0,757
	Carrier	67	5	-0,8	-0,1	4,9	-21,0	8,0	
Leptin V1 [ng/ml]	Noncarrier	258	5	38,9	33,9	23,2	2,1	109,0	0,803
	Carrier	72	0	39,2	36,8	27,9	5,7	179,0	
Leptin V2 [ng/ml]	Noncarrier	250	13	19,1	16,0	14,3	0,7	80,2	0,435
	Carrier	67	5	18,1	13,8	15,2	0,7	85,0	
Leptin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	245	18	-20,3	-17,9	13,4	-63,3	9,0	0,860 *0,517
	Carrier	67	5	-20,9	-18,1	14,8	-94,0	0,9	

	G- Allel	N		Mittelwert	Median	S	Min.	Max.	p-Wert
		Gültig	Fehlend						
IL-6 V1 [pg/ml]	Noncarrier	256	7	1,5	1,1	1,5	0,1	17,1	0,692
	Carrier	72	0	2,2	1,2	4,7	0,1	34,7	
IL-6 V2 [pg/ml]	Noncarrier	249	14	1,6	1,0	2,4	0,0	28,9	0,459
	Carrier	67	5	1,3	0,8	1,4	0,2	10,9	
IL-6 V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	242	21	0,0	-0,2	2,8	-16,8	28,3	0,328
	Carrier	67	5	-0,5	-0,2	1,9	-10,1	2,4	
TNF $\alpha$ V1 [pg/ml]	Noncarrier	257	6	2,5	1,9	2,1	0,3	17,2	0,493
	Carrier	71	1	2,5	2,1	1,9	0,4	13,7	
TNF $\alpha$ V2 [pg/ml]	Noncarrier	245	18	2,4	2,1	1,4	0,5	9,8	0,486
	Carrier	67	5	2,6	2,1	1,9	0,6	13,6	
TNF $\alpha$ V2-V1 [pg/ml]	Noncarrier	239	24	-0,1	0,1	1,6	-14,1	4,6	0,370
	Carrier	66	6	0,1	0,2	1,7	-10,1	6,1	
Resistin V1 [ng/ml]	Noncarrier	258	5	6,6	6,1	2,5	1,2	17,0	0,950
	Carrier	72	0	6,8	6,5	3,4	2,6	25,0	
Resistin V2 [ng/ml]	Noncarrier	249	14	5,9	5,5	2,3	1,5	15,1	0,281
	Carrier	67	5	5,8	5,1	2,5	2,2	15,0	
Resistin V2-V1 [ng/ml]	Noncarrier	244	19	-0,6	-0,6	2,0	-7,5	10,1	0,571
	Carrier	67	5	-0,7	-0,7	1,8	-4,2	5,2	

## **7 Quellenverzeichnis**

- [1] Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Al-Rubeaan K, Mohieldin M, Al-Katari M, Jones AF, Kumar S (2007) Serum leptin and its relation to anthropometric measures of obesity in pre-diabetic Saudis. *Cardiovascular Diabetology*. 6(18)
- [2] Anukulkit C, Rao A, Dunshea FR, Clarke IJ (2009) A test of the lipostat theory in a seasonal (ovine) model under natural conditions reveals a close relationship between adiposity and melanin concentrating hormone expression. *Domest Anim Endocrinol*. 36(3): 138-51
- [3] Astrand O, Carlsson M, Nilsson I, Lindstrom T, Borga M, Nystrom FH (2010) Weight gain by hyper-alimentation elevates CRP levels but does not affect circulating levels of adiponectin or resistin in healthy subjects. *Eur J Endocrinol*.
- [4] Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le MArchand-Brustel Y, Lewin MJ (1998) The stomach is a source of leptin. *Nature*. 394(6695): 790-3
- [5] Barth N, Langmann T, Schölmerich J, Schmitz G, Schäffler A (2002) Identification of regulatory elements in the human adipose most abundant gene transcript-1 (apM-1) promotor: role of SP1/SP3 and TNF-alpha as regulatory pathways. *Diabetologia*. 45(10): 1425-33
- [6] Bellizzi MC, Dietz WH (1999) Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *American Journal of Clinical Nutrition*; 70(1): 173S-175S
- [7] Bienertová-Vasku J, Bienert P, Forejt M, Tomandl J, Brázdová Z, Vasku A (2009) Genotype x nutrient association of common polymorphisms in obesity-related genes with food preferences and time structure of energy intake. *Br J Nutr*. 103(3): 352-9
- [8] Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, Kratzsch J, Fasshauer M, Kralisch S, Williams CJ, Mantzoros CS (2007) Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Relation to Metabolic Variables at Baseline and in Response to an Exercise Treatment Program. *Diabetes Care*. 30(2): 280-285
- [9] Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Spranger J (2005) Changes of Adiponectin Oligomer Composition by Moderate Weight Reduction. *Diabetes*; 54: 2712-2719
- [10] Bouchard C, Pérusse L (1993) Genetic aspects of obesity. *Ann N Y Acad Sci*; 699: 26-35
- [11] Bray MS (2000) Genomics, genes and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol*; 88(2): 788-792
- [12] Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B (2003) Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol.*; 148(5): 535-42

- [13] Chagnon YC, Rice T, Pérusse L, Borecki IB, Ho-Kim MA, Lacaille M, Paré C, Bouchard L, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2001) Genomic scan for genes affecting body composition before and after training in Caucasians from HERITAGE. *J Appl Physiol*; 90(5): 1777-1787
- [14] Chen Z, Guo DS, Li Y, Kong XY, Guo M, Wu YF (2006) Study on the relationship between Gln223arg variant in leptin receptor gene and obesity. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 27(12): 1078-81
- [15] Coenen KR, Gruen ML, Chait A, Hasty AH (2007) Diet-Induced Increases in Adiposity, but Not Plasma Lipids, Promote Macrophage Infiltration Into White Adipose Tissue. *Diabetes*. 56: 564-573
- [16] Cole TJ (1990) The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr.*; 44(1): 45-60
- [17] Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP (1997) Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*. 40(10): 1178-1184
- [18] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A (2006) Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 49(4): 744-747
- [19] Davis CL, Wang X, Snieder H, Treiber FA (2005) Genetic and environmental determinants of lipid profile in black and white youth: a study of four candidate genes. *Ethn Dis*. 15(4): 568-77
- [20] Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I (2008) Adiponectin Decreases C-Reactive Protein Synthesis From Endothelial Cells. Evidence for an Adipose Tissue-Vascular Loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28
- [21] Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Luft FC, Sharma AM (2003) Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*; 52: 942-947
- [22] Fairbrother UL, Tankó LB, Walley AJ, Christiansen C, Froguel P, Blakemore AIF (2007) Leptin Receptor Genotype at Gln223Arg Is Associated With Body Composition, BMD, and Vertebral Fracture in Postmenopausal Danish Women. *Journal of bone and mineral research*. 22(4): 544-550
- [23] Fernández-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández-Castaner M, Vendrell J, Richart C, Soler J (1997) The TNF-alpha gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. *Diabetes*. 46(9): 1468-1472
- [24] Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S (2007) Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 56(4): 1010-3



- [25] Foucan L, Ezourhi N, Maimaitiming S, Hedreville S, Inamo J, Atallah A, Bangou-Bredent J, Aubert R, Chout R, Fumeron F, Donnet JP, Marre M (2010) Adiponectin multimers and ADIPOQ T45G in coronary artery disease in Caribbean type 2 diabetic subjects of African descent. *Obesity (Silver Spring)*. 18(7): 1466-8
- [26] Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS (2001) Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; 108(3): 712-8
- [27] Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Bewick BM, Radley D, Hill AJ (2005) Children's Residential Weight-Loss Programs Can Work: A Prospective Cohort Study of Short-Term Outcomes for Overweight and Obese Children. *Pediatrics*. 116(1): 73-77
- [28] Gottlieb MG, Bodanese LC, Leite LE, Schwanke CH, Piccoli JC, da Rocha Mi, da Cruz IB (2009) Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metab Syndr Relat Disord*. 7(4): 341-8
- [29] Guízar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martínez SE, López-Cardona MG, Ahuatzin-Trémery R, Sánchez-Corona J (2005) Association analysis of the Gln23Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens*. 19(5): 341-6
- [30] Guo SW, Thompson EA (1992) Performing the Exact Test of Hardy-Weinberg Proportion for Multiple Allels. *Biometrics*; 48: 361-372
- [31] Gutin B, Litaker M, Islam S, Manos T, Smith C, Treiber F (1996) Body-composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold-thickness measurements, and bioimpedance analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 63: 287-292
- [32] Hale L, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF (1996) Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin. Invest.*; 98: 1277-82
- [33] Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, Hattori S, Kasai K (2005) Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats. *Diabetologia*; 48: 1066-1074
- [34] Heo M, Leibel RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, Pesonen U, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa MIJ, Chagnon Y, Bouchard C, Donohoue PA, Burns TL, Shuldiner AR, Silver K, Andersen RE, Pedersen O, Echwald S, Sorensen TIA, Behn P, Permutt MA, Jacobs KB, Elston RC, Hoffman DJ, Allison DB (2001) Pooling Analysis of Genetic Data: The Association of Leptin Receptor (LEPR) Polymorphisms With Variables Related to Human Adiposity. *Genetics*. 159: 1163-1178
- [35] Heufelder AE, Spitzweg C, Joba W, Brabant G (1997) Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Leptin beim Menschen. *Dtsch Arztebl*; 94(44): A-2909/B-2485/C-2309
- [36] Hiort Olaf, Danne Thomas, Wabitsch Martin: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin: Springer, 2010.

- [37] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259(5091): 87-91
- [38] Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, Asada Y, Eto T (2003) Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*. 91(3): 287-292
- [39] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*; 116(7): 1784-1792
- [40] Kassi E, Dalamaga M, Hroussalas G, Kazanis K, Merantzi G, Zachari A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dionyssiou-Asteriou A (2010) Adipocyte factors, high-sensitive C-reactive protein levels and lipoxidative stress products in overweight postmenopausal women with normal and impaired OGTT. *Maturitas*. 67(1): 72-7
- [41] Körner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, Blüher M, Kratzsch J, Kiess W (2005) Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun*. 337(2): 540-50
- [42] Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, Rücker G, Dickhuth HH, Berg A (2006) Freiburg Intervention Trial for Obese Children (FITOC): Ergebnisse einer klinischen Beobachtungsstudie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 57(2): 36-41
- [43] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D (2001) Perzentilkurven für Körpergröße und -gewicht. *Monatsschr. Kinderheilk.*
- [44] Kühnel W (1997) LEPTIN – Neue Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie. *Med.Res.Rev.*; 17(3): 225-34
- [45] Liu ZJ, Endoh A, Li R, Ohzeki T (2004) Effects of leptin dexamethasone on long and short leptin receptor mRNA. *Pediatrics International*. 46(5): 561-564
- [46] Lobstein T, Baur L, Uauy R (2004) Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*; 5: 4-85
- [47] Loos RJ, Rankinen T, Chagnon Y, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C (2006) Polymorphisms in the leptin and leptin receptor genes in relation to resting metabolic rate and respiratory quotient in the Québec Family Study. *Int J Obes (Lond)*. 30(1): 183-90
- [48] Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, Cip P, Doppelmayr H, Lejnieks A, Gohlke H, Ladurner G, Illig T, Iglseder B, Kronenberg F, Paulweber B (2006) The Adiponectin gene is associated with Adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. *Eur J Hum Genet*. 14(3): 349-56

- [49] Maes HH, Neale MC, Eaves LJ (1997) Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 27(4): 325-51
- [50] Mars M, van Rossum CTM, de Graaf C, Hoebbee B, de Groot LCPGM, Kok FJ (2004) Leptin Responsiveness to Energy Restriction: Genetic Variation in the Leptin Receptor Gene. *Obesity Research.* 12: 442-444
- [51] Menzaghi C, Trischitta V, Doria A (2007) Genetic Influences of Adiponectin on Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes.* 56: 1198-1209
- [52] Miller YD, Dunstan DW (2004) The effectiveness of physical activity interventions for the treatment of overweight and obesity and type 2 diabetes. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 7(1): 52-59
- [53] Moore LL, Lombardi DA, White MJ, Campbell JL, Oliveria SA, Ellison RC (1991) Influence of parents' physical activity levels on activity levels of young children. *J Pediatr.*; 118(2): 215-9
- [54] Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E (1999) Leptin Gene Expression in the Brain and Pituitary Gland. *Endocrinology.* 140(12): 5995-5998
- [55] Mousavinasab F, Tähtinen T, Jokelainen J, Koskela P, Vanhala M, Oikarinen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M (2006) Common polymorphisms (single-nucleotide polymorphisms SNP+45 and SNP+276) of the Adiponectin gene regulate serum Adiponectin concentrations and blood pressure in young Finnish men. *Mol Genet Metab.* 87(2): 147-51
- [56] Mutch DM, Clément K (2006) Unraveling the Genetics of Human Obesity. *PLoS Genet*; 2(12): e188
- [57] Nayak BS, Ramsingh D, Gooding S, Legall G, Bissram S, Mohammed A, Raychaudhuri A, Sahadeo B, Pandohie V, Figaro K (2010) Plasma Adiponectin levels are related to obesity, inflammation, blood lipids and insulin in type 2 diabetic and non-diabetic Trinidadians. *Prim Care Diabetes.* 4(3): 187-92
- [58] Nicklas BJ, Mychaleckyj J, Kritchevsky S, Palla S, Lange LA, Lange EM, Messier SP, Bowden D, Pahor M (2005) Physical function and its response to exercise: association with cytokine gene variation in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 60(10): 1292-8
- [59] Payerl D, Sudi K, Gallistl S, Horejsi R, Möller R, Tafeit E; Reibnegger G (2001) The relationship between leptin, insulin and insulin resistance in young physically active and sedentary women. *Spectrum*; Suppl. 2001
- [60] Pedrosa C, Oliveira BM, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida MD, Correia F (2010) Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *Eur J Pediatr.*

- [61] Pfützner A, Pfützner AH, Larbig M, Forst T (2004) Role of Intact Proinsulin in Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 6(3): 405-412
- [62] Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfeld SB (1998) Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*; 132:204-210
- [63] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB (2004) Plasma Adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*; 291(14): 1730-7
- [64] Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Liu S, Ridker PM (2003) Insulin, proinsulin and proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med*. 114(6): 438-44
- [65] Pyrzak B, Wisniewska A, Rymkiewicz-Kluczynska B (2006) Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene G-308A polymorphism relationship to insulin resistance and lipid abnormalities in children with obesity. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 12(3): 171-4
- [66] Pyrzak B, Wisniewska A, Kucharska A, Wasik M, Demkow U (2009) No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *Eur J Med Res*. 7(14): 201-4
- [67] Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R (2006) Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*; 55(1): 113-8
- [68] Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE (2005) Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 294(3): 326-33
- [69] Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF (2002) Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes*. 51(11): 3176-88
- [70] Ruan H, Lodish HF (2003) Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev*. 14(5): 447-55
- [71] Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M (2005) Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes*. 29(10): 1245-51
- [72] Saville DJ (1990) Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution. *The American Statistician*; 44(2): 174-180

- [73] Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T (2005) Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr*; 164(11): 705-7
- [74] Sethi JK, Hotamisligil GS (1999) The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol.*; 10(1): 19-29
- [75] Singh U, Dasu MR, Yancey PG, Afify A, Devaraj S, Jialal I (2008) Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *The Journal of Lipid Research.* 49: 1015-1023
- [76] Skoog T, van't Hooft FM, Kallin B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A (1999) A Common Functional Polymorphism (C→A Substitution at Position -863) in the Promotor Region of the Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Gene Associated With Reduced Circulating Levels of TNF- $\alpha$ . *Hum Mol Genet.*; 8(8): 1443-9
- [77] Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H (2007) Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 92(3): 1023-1033
- [78] Sledzinska M, Liberek A, Kaminska B (2009) Adipokines and obesity in children and adolescents. *Med Wieku Rozwoj.* 13(4): 244-51
- [79] Snyder EE, Walts B, Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C (2004) The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res.*; 12(3): 369-439
- [80] Son YM, Ahn SM, Kim GR, Moon YS, Kim SH, Park YM, Lee WK, Min TS, Han SH, Yun CH (2010) Resistin enhances the expansion of regulatory T cell through modulation of dendritic cell. *BMC Immunology.* 11: 33
- [81] Sone Y, Yamaguchi K, Fujiwara A, Kido T, Kawahara K, Ishiwaki A, Kondo K, Morita Y, Tominaga N, Otsuka Y (2010) Association of Lifestyle Factors, Polymorphisms in Adiponectin, Perilipin and Hormone Sensitive Lipase, and Clinical Markers in Japanese Males. *J Nutr Sci Vitaminol.* 56(2): 123-31
- [82] Sookoian SC, González C, Pirola CJ (2005) Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res.* 13(12): 2122-31
- [83] Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, Ossowski V, Thompson DB, Hanson RL, Ravussin E, Tataranni PA (2002) The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(12): 1629-32
- [84] Stefan N, Stumvoll M, Machicao F, Koch M, Häring HU, Fritsche A (2004) C825T Polymorphism of the G Protein beta3 subunit is associated with obesity but not with insulin sensitivity. *Obesity Research*; 12(4): 679-683

- [85] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 409(6818): 307-12
- [86] Tankó LB, Siddiq A, Lecoœur C, Larsen PJ, Christiansen C, Walley A, Froguel P (2005) ACDC/Adiponectin and PPAR- $\gamma$  Gene Polymorphisms: Implications for Features of Obesity. *Obesity Research* 13(12): 2113-2121
- [87] Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C (1997) Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Human Molecular Genetics*; 6: 675-679
- [88] Tolfrey K, Campbell IG, Batterham AM (1998) Exercise training induced alterations in prepubertal children's lipid-lipoprotein profile. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30(12): 1684-1692
- [89] Trujillo ME, Scherer PE (2006) Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease. *Endocrine Reviews*; 27(7): 762-778
- [90] Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Saiga K, Sano Y, Hamada T, Moritani T, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Sakane N (2009) Adiponectin gene single-nucleotide polymorphisms and treatment response to obesity. *J Endocrinol Invest.* 32(5): 395-400
- [91] Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Sjöström L, Bouchard C (2003) Mutations in the Adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. *Metabolism* 52(7): 881-4
- [92] Um JY, Kang BK, Lee SH, Shin JY, Hong SH, Kim HM (2004) Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene and waist-hip ratio in obese Korean women. *Mol Cells.* 18(3): 340-5
- [93] Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H (1997) Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest.* 100: 808-813
- [94] Wabitsch M (2004) Obese children and adolescents in Germany. A call for action. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 47(3): 251-5
- [95] Walston J, Seibert M, Yen CJ, Cheskin LJ, Andersen RE (1999) Tumor necrosis factor-alpha-238 and -308 polymorphisms do not associated with traits related to obesity and insulin resistance. *Diabetes*; 48(10): 2096-8
- [96] Wang Y, Beydoun MA (2007) The Obesity Epidemic in the United States – Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiologic Reviews*; 29(1): 6-28
- [97] Wechsler Johannes G.: Adipositas: Ursachen und Therapie. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin: Blackwell Verlag, 2003.

- [98] Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RYT, Qiao M, Leung SSF, Lam CWK, Metreweli C, Celermajer DS (2004) Effects of Diet and Exercise on Obesity-Related Vascular Dysfunction in Children. *Circulation*. 109: 1981-1986
- [99] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM (2001) Weight Reduction Increases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86(8): 3815-3819
- [100] Yudkin JS (2002) Increased Proinsulin Concentrations and Excess Risk of Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes and Prediabetes. *Circulation*. 106: e202
- [101] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372(6505): 425-32

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

- Abbildung 1: UV-Lichtbild Darstellung der PCR des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus
- Abbildung 2: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus
- Abbildung 3: UV-Lichtbild Darstellung der PCR des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus
- Abbildung 4: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus
- Abbildung 5 : UV-Lichtbild Darstellung der PCR des APM1 T45G-Polymorphismus
- Abbildung 6: UV-Lichtbild Darstellung des Restriktionsverdaus des APM1 T45G-Polymorphismus
- Abbildung 7: Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv
- Abbildung 8: Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen
- Abbildung 9: Verteilung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen
- Abbildung 10: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv
- Abbildung 11: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen
- Abbildung 12: Verteilung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen
- Abbildung 13: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im gesamten Probandenkollektiv
- Abbildung 14: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Jungen
- Abbildung 15: Verteilung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus im Probandenkollektiv der Mädchen
- Abbildung 16: Veränderung des BMI-SDS bei Jungen und Mädchen
- Abbildung 17: Veränderung der relativen Leistung gemessen in Watt/kg bei Jungen und Mädchen
- Abbildung 18: Veränderung der LDL-Cholesterinkonzentration gemessen in mg/dl bei Jungen und Mädchen
- Abbildung 19: Veränderung der TNF $\alpha$ -Konzentration gemessen in pg/ml bei den Jungen und Mädchen
- Abbildung 20: Veränderung der Leptinkonzentration gemessen in ng/ml bei den Jungen und Mädchen
- Abbildung 21: Veränderung der Adiponectinkonzentration gemessen in  $\mu$ g/ml bei den Jungen und Mädchen
- Abbildung 22: Veränderung der CRP-Konzentration gemessen in mg/l bei den Jungen und Mädchen
- Abbildung 23: Boxplotdarstellung der Änderung der relativen Leistung in Watt/kg nach TNF $\alpha$ -Genotypen



Abbildung 24: Boxplotdarstellung der Änderung der relativen Leistung in Watt/kg nach TNF $\alpha$ - A-Allel-Trägern

Abbildung 25: Boxplotdarstellung der Resistinkonzentration zu Therapiebeginn in ng/ml nach TNF $\alpha$ -A-Allel-Trägern

Abbildung 26: Boxplotdarstellung der relativen Leistung zu Therapiebeginn in Watt/kg nach LEPR-A-Allel-Trägern

Abbildung 27: Boxplotdarstellung der Proinsulinkonzentration zu Therapiebeginn in pmol/l nach LEPR-A-Allel-Trägern

Abbildung 28: Boxplotdarstellung des Body Mass Index zu Therapiebeginn in kg/m<sup>2</sup> nach LEPR-A-Allel-Trägern

Abbildung 29: Boxplotdarstellung der Änderung der CRP-Konzentration in mg/l nach APM1-Genotypen

Abbildung 30: Boxplotdarstellung der Änderung der Triglyceridkonzentration in mg/dl nach APM1-T-Allel-Trägern

Abbildung 31: Boxplotdarstellung der Änderung der TNF $\alpha$ -Konzentration in pg/ml nach APM1-T-Allel-Trägern

Abbildung 32: Boxplotdarstellung der Änderung der CRP-Konzentration in mg/l nach APM1-T-Allel-Trägern

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der relevanten Phänotypen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung

Tabelle 2: Zielparameter

Tabelle 3: Chemikalien

Tabelle 4: Lösungen

Tabelle 5: Gele

Tabelle 6: Restriktionsenzyme

Tabelle 7: Primer des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

Tabelle 8: Programmablauf des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

Tabelle 9: Primer des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus

Tabelle 10: Programmablauf des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus

Tabelle 11: Primer des APM1 T45G-Polymorphismus

Tabelle 12: Programmablauf des APM1 T45G-Polymorphismus

Tabelle 13: Orte der Serumparameter-Bestimmung

Tabelle 14: Verteilung der Allele des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus

Tabelle 15: Verteilung der Allele des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus

Tabelle 16: Verteilung der Allele des APM1 T45G-Polymorphismus

- Tabelle 17: Ergebnisse der Untersuchungen des Gesamtkollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1), am Therapieende (Visit 2); und berechnete Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie
- Tabelle 18: Ergebnisse der Untersuchungen des Jungenkollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1), am Therapieende (Visit 2); und berechnete Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie
- Tabelle 19: Ergebnisse der Untersuchungen des Mädchenkollektivs zu Therapiebeginn (Visit 1), am Therapieende (Visit 2); und berechnete Änderungswerte (Visit 2 – Visit 1) während der Therapie
- Tabelle 20: Veränderung des alters- und geschlechtsbezogenen Body Mass Index nach Einteilung in die verschiedenen Adipositas-Kategorien anhand der Perzentilenkurven
- Tabelle 21: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus mit dem Resistin-Ausgangswert, der CRP-Konzentrationsänderung und der Änderung der Adiponectinkonzentrationsänderung
- Tabelle 22: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der G-Allel-Carrier und -Noncarrier des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus mit dem Ausgangswert des Gewichts, der Proinsulin-konzentrationsänderung und der Interleukin-6-Konzentrationsänderung
- Tabelle 23: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der A-Allel-Carrier und -Noncarrier des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus mit der LDL-Konzentrationsänderung, der CRP-Konzentrationsänderung und der Insulinkonzentrationsänderung
- Tabelle 24: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der G-Allel-Carrier und -Noncarrier des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus mit dem Interleukin-6-Ausgangswert und der CRP-Konzentrationsänderung
- Tabelle 25: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus mit der TNF $\alpha$ -Konzentrationsänderung und der Triglyceridkonzentrationsänderung
- Tabelle 26: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der T-Allel-Träger des APM1 T45G-Polymorphismus mit dem Ausgangswert des BMI, des BMI-SDS, der Cholesterinkonzentration und der HDL-Konzentration
- Tabelle 27: Ergebnisdarstellung der Assoziationsanalyse der G-Allel-Träger des APM1 T45G-Polymorphismus mit der RbP-Konzentrationsänderung
- Tabelle 28: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 29: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den A-Allel-Carriern und Noncarrieren des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 30: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarrieren des TNF $\alpha$  G-308A-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 31: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter

- Tabelle 32: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den A-Allel-Carriern und Noncarriern des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 33: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarriern des LEPR Gln223Arg-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 34: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen der Ausprägung der Genotypen des APM1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 35: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den T-Allel-Carriern und Noncarriern des APM1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter
- Tabelle 36: Darstellung aller Ergebnisse der Assoziationsanalysen zwischen den G-Allel-Carriern und Noncarriern des APM1 T45G-Polymorphismus und der Ausgangsverteilung bzw. der Werteverteilung am Therapieende und der Änderung der anthropometrischen, leistungsdiagnostischen und biochemischen Parameter

## Danksagung

Während dieser Arbeit über einen Zeitraum von 4 Jahren mit vielen labortechnischen Untersuchungen und der Zusammenarbeit mit adipösen Kindern hat mich eine Vielzahl von Menschen positiv begleitet und engagiert unterstützt. Ich möchte mich bei allen mit diesen Worten persönlich bedanken.

Ohne das Angebot von Herrn Univ.-Prof. Dr. Halle, Inhaber des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der TU München, sowie die dauerhafte Begleitung auf dem Weg meiner Doktorarbeit durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Bernd Wolfarth wäre die Arbeit, die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Ergebnisse nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Dr. Halle und Herrn Priv.-Doz. Dr. Wolfarth gebührt an erster Stelle mein besonderer Dank für das Angebot zur Dissertation und die in jeder Phase kompetente Begleitung.

Die Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Lehrstuhls sowie die vielfachen Begegnungen und fachkundigen Besprechungen mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Wolfarth über gewonnene Ergebnisse, deren weitere Verwendung in der Dissertation und die sich daraus ergebenden Ableitungen und neuen Forschungsziele waren in jeder Phase unterstützend kommunikativ und für mich hoch motivierend. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Bernd Wolfarth für die Begleitung während dieser Zeit.

Von Dankbarkeit und persönlicher Wertschätzung waren die Begegnungen mit Frau Anja Pertl geprägt. Frau Pertl hat mich vom April 2007 bis Dezember 2009 überaus kompetent bei meinen Laborarbeiten betreut. Sie stand mir durch ihre fachliche Kompetenz immer bei allen Fragen und Anliegen zur Verfügung und hat durch ihre wertvollen Anregungen einen wichtigen Beitrag für den Erfolg meiner Arbeit geleistet.

Viele richtungweisende Erkenntnisse sind aus dem Ergebnis von Arbeitsbesprechungen und Diskussionen entstanden. Hier danke ich Frau Dr. Monika Siegrist für die Zeit und die vielen Besprechungen zur Verbesserung der Studiendurchführung und die laufende Begleitung meiner Arbeit mit wertvollen Korrekturhinweisen.

Um das gewünschte Ziel der Dissertation zu erreichen und die gewonnenen Erkenntnisse in einen wissenschaftlichen und für die Zukunft verwertbaren Rahmen einzubinden, habe ich über viele Wochenenden in Berchtesgaden mit Probanden aus der Klinik Schönsicht Daten erhoben und anschließend statistisch ausgewertet. Auch allen Probanden herzlichen Dank.

Bei dieser Arbeit wurde ich an vielen Wochenenden von Frau Melanie Rank und Herrn Jan Müller bei der Datenerhebung begleitet. Ohne diese Unterstützung hätte ich meine Arbeit in der vorliegenden Qualität und Zeit nicht absolvieren können. Die Zusammenarbeit wird mir lange Zeit in sehr dankbarer Erinnerung bleiben.

Vor Ort in Berchtesgaden hat Herr Dr. Helmut Langhof mit seinem Team mir diese Arbeit ermöglicht und mich in jeder Phase unterstützt. Ich sage Danke an Herrn Dr. Langhof und an alle Mitarbeiter, die mich auf meinem Weg bis zum Abschluss dieser Dissertation konstruktiv und in menschlich angenehmer Weise begleitet haben.

Auch Herrn Tibor Schuster gilt mein besonderer Dank für die Hilfeleistung bei den statistischen Auswertungen. Ohne sein kompetentes Wissen wäre mir eine Auswertung in dieser Form nicht möglich gewesen.

Neben allen erwähnten Personen war es für mich auch wichtig, dass meine Familie und meine Eltern die Grundlagen für mein Medizinstudium gelegt und geschaffen haben. Meine Familie hat mich unterstützt und war immer für Fragen und Hilfestellungen ansprechbar. Am Ende meiner Ausführungen möchte ich einen ganz besonderen Dank an meine Eltern und meine Schwester für die jederzeitige Unterstützung und Begleitung aussprechen.