



Technische Universität München, Fakultät für Medizin
Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Einfluss des Präventionsprojekts
„Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“
auf den Adiponektinspiegel

Marianne Katharina Stetten

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

Vorsitzender: **Prof. Dr. Ernst J. Rummeny**
Prüfer der Dissertation: **1. Prof. Dr. Martin Halle**
2. Priv.-Doz. Dr. Axel Preßler

Die Dissertation wurde am 04.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 02.05.2018 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
2	WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND ZU ADIPONEKTIN	6
2.1	Adipokine	6
2.2	Entdeckung von Adiponektin	6
2.3	Sekretion von Adiponektin.....	6
2.4	Molekularer Aufbau von Adiponektin.....	7
2.5	Genetische Grundlagen zu Adiponektin	9
2.6	Adiponektinrezeptoren	9
2.7	Regulation von Adiponektin.....	10
2.7.1	Genetische Regulation	10
2.7.2	Hormonelle Regulation	10
2.7.3	Regulation durch Nahrungsaufnahme und Gewicht	10
2.8	Regulation der Adiponektinrezeptoren	11
2.9	Allgemeiner Signaltransduktionsweg.....	12
2.10	Hypoadiponektinämie und ihre Folgen.....	13
2.10.1	Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom	13
2.10.2	Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2.....	15
2.10.3	Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit Inflammation und kardiovaskulären Erkrankungen	16
2.10.4	Weitere Hypoadiponektinämie - assoziierte Erkrankungen	17
2.11	Visionäre Ideen für den Blutmarker Adiponektin	18
3	MATERIAL UND METHODIK	20
3.1	Studiendesign und Kollektiv.....	20
3.2	Untersuchungen.....	24
3.2.1	Anthropometrie	24
3.2.2	Blutdruckmessung	25
3.2.3	Blutabnahme.....	25
3.2.4	Weitere Untersuchungsverfahren	25
3.2.5	Adiponektinbestimmung	26
3.3	Statistik.....	28

4	ERGEBNISSE.....	29
4.1	Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung zu Projektbeginn (Visit 1)	29
4.1.1	Allgemeine Beschreibung der Kohorte zu Projektbeginn.....	29
4.1.2	Deskriptive Statistik von Adiponektin zu Projektbeginn.....	30
4.1.3	Korrelationen zwischen Adiponektin und relevanten Variablen bei Projektbeginn	32
4.1.4	Einfluss relevanter Variablen auf den Adiponektinspiegel.....	37
4.1.5	Adiponektin bei Kindern mit metabolischem Syndrom.....	39
4.2	Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung (Vergleich der Daten	
	vom Projektbeginn (Visit 1) mit den Daten nach 18 Monaten (Visit 3)	40
4.2.1	Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe	
	zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3)	40
4.2.2	Vergleich der Änderungen der Variablen zwischen Interventions- und.....	
	Kontrollgruppe zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3).....	43
4.2.3	Vergleich der Adiponektinwerte zu Projektbeginn (Visit 1) und	
	nach 18 Monaten (Visit 3).....	45
4.2.3.1	Unterschiede in der Entwicklung der Adiponektinwerte	
	zwischen den Interventions- und den Kontrollschulen.....	45
4.2.3.2	Altersspezifische Unterschiede der Adiponektinwerte bei Visit 3	45
4.2.3.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung der	
	Adiponektinwerte im Projektverlauf.....	46
4.2.4	Vergleich des Body-Mass-Index (BMI) zu Projektbeginn (Visit 1)	
	und nach 18 Monaten (Visit 3)	47
4.2.5	Einfluss der Intervention auf die übergewichtigen und adipösen Kinder	48
4.2.6	Korrelationen zwischen dem Adiponektinanstieg und der Veränderung	
	relevanter Variablen im Projektverlauf	48
4.2.7	Einfluss relevanter Variablen auf Adiponektin im Projektverlauf	49
5	DISKUSSION.....	51
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	VERZEICHNISSE	67
7.1	Literaturverzeichnis.....	67
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	75
7.3	Tabellenverzeichnis.....	76
	Danksagung und Selbstständigkeitserklärung	77

Abkürzungsverzeichnis

AdipoR1	Adiponektinrezeptor 1
AdipoR2	Adiponektinrezeptor 2
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
AS	Aminosäure
BMI	Body-Mass-Index
CaMKK	Ca ²⁺ / Calmodulin-abhängige Proteinkinase Kinase β
Da	Dalton
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMW	high-molecular-weight
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
I	Interventionsgruppe
IL-6	Interleukin-6
K	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LMW	light-molecular-weight
MMW	middle-molecular-weight
p	Signifikanz
p38 MAPK	p38-mitogenaktivierte Proteinkinase
PLC	Phospholipase C
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α
r	Korrelationskoeffizient
r _s	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
S _A -Index	Verhältnis von HMW-Adiponektin zum Gesamtadiponektin
SNP	Single-nucleotide polymorphism
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
V1/ V3	Visit 1/ Visit 3

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Alter zwischen 3 und 17 Jahren sind 15 % der Kinder übergewichtig und 6,3 % adipös. Dies geht aus den Daten der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts hervor (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007). Wenn man bedenkt, dass Adipositas unter anderem mit Insulinresistenz, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Bluthochdruck, erhöhten Entzündungswerten, erhöhtem Thromboserisiko und der Entwicklung von Karzinomen assoziiert ist, wird das Ausmaß der Folgen der Adipositas deutlich (Grundy et al., 2004), (Donohoe et al., 2011). Der genannten Prävalenz liegen die Perzentilen von Frau Kromeyer-Hauschild zugrunde. Per definitionem waren demnach 10 % der Kinder, die in Studien von 1985-1999 eingeschlossen waren, übergewichtig und 3 % adipös (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Dies bedeutet, dass bereits 2007, bezogen auf die Referenzdaten, 30,3 % mehr Kinder übergewichtig und doppelt so viele Kinder adipös waren. Da dieser Trend sehr bedenklich ist, gibt es vermehrt Ansätze die Gesundheit der Kinder auf Schulebene zu fördern. Insbesondere gesündere Ernährung und mehr Bewegung soll den Kindern zu einer besseren Gesundheit verhelfen.

Adiponektin gilt als protektiver Faktor, insbesondere für Adipositas-assoziierte Erkrankungen sowie als Biomarker von prognostischem Wert (Kadowaki et al., 2006). Da Adiponektin bei adipösen Personen jedoch in geringerem Maße vorkommt (Hu et al., 1996), nimmt es vermutlich eine Schlüsselfunktion ein, indem es die Adipositas als Ursache und ihre Folgeerkrankungen verknüpft. Daher ist es von hoher Relevanz zu erforschen von welchen Faktoren der Adiponektinwert im Kinder- und Jugendalter abhängt und inwieweit er beeinflussbar ist. Da die Datenlage zu Adiponektin bei Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend ist, soll diese Arbeit einen Beitrag zu dieser Fragestellung leisten. Die Studie „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München hat hierzu als kontrolliert-randomisierte Interventionsstudie neue Erkenntnisse erbracht. Im Rahmen der Studie wurden 366 Kinder vollständig untersucht und zu ihren Lebensgewohnheiten befragt. Die Intervention, die für 213 Kinder durchgeführt wurde, bestand aus einer Reihe von Anreizen zur Lifestyle-Modifikation mit gesünderer Ernährung und mehr Bewegung. Von 233 Kindern konnte auch bei der Folgeuntersuchung nach der 18-monatigen Intervention ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Die zentrale Frage dieser Arbeit ist es zu klären, ob die Adiponektinwerte von Schulkindern durch eine 18-monatige schulbasierte Intervention im Vergleich zu einer Kontrollgruppe positiv beeinflussbar sind. Sekundäres Ziel ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Risikoprofilen der Kinder und ihrem Adiponektinspiegel. Die Ergebnisse werden in der vorliegenden Dissertation analysiert, diskutiert und in den wissenschaftlichen Kontext eingebettet.

2 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND ZU ADIPONEKTIN

2.1 Adipokine

Die Ansicht, dass das weiße Fettgewebe nur als Speicherfett fungiert, ist mittlerweile veraltet. Sie wurde abgelöst durch die Erkenntnis, dass das weiße Fettgewebe auch endokrin aktives Gewebe darstellt. Die Adipozyten produzieren die Adipozytokine, kurz Adipokine genannt. Dabei handelt es sich um Proteine mit endokriner Funktion, darunter Adiponektin, Leptin, Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Adipsin und Resistin (Kershaw, 2004).

2.2 Entdeckung von Adiponektin

Adiponektin wurde 1995 bis 1996 von vier unabhängigen Forschungsgruppen beschrieben, jedoch unterschiedlich benannt (Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa), AdipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa), und apM1 (adipose most abundant gene transkript 1)) (Scherer et al., 1995), (Hu et al., 1996), (Nakano et al., 1996), (Maeda et al., 1996). Inzwischen hat sich der Name Adiponektin durchgesetzt.

2.3 Sekretion von Adiponektin

Die Proteinbiosynthese und Sekretion von Adiponektin findet sowohl im weißen als auch im braunen Fettgewebe statt (Zhang et al., 2002), (Hu et al., 1996). Während die meisten anderen Interleukine und Inflammationsmarker aus dem Fettgewebe vornehmlich von den stromavaskulären Zellen produziert werden, wird Adiponektin vor allem von den reifen Adipozyten produziert (Fain, 2004), (Hu et al., 1996). Von allen Adipokinen zirkuliert Adiponektin mit der höchsten Konzentration im Blut (5 - 40 $\mu\text{g/ml}$). Es nimmt damit einen Anteil von etwa 0,01 - 0,05 % des Plasmaproteins (Gesamtprotein 65 - 85 mg/ml) ein. Adiponektin wird vermutlich ultradian (mehrmals täglich) pulsatil ausgeschüttet. Der Adiponektinspiegel ist nachts um 30 % niedriger als untertags, hat seinen Tiefpunkt gegen 3.00 Uhr nachts, steigt dann wieder an und erreicht gegen 11.00 Uhr morgens seinen Höchstpunkt (Gavrila et al., 2003). Auf kurzfristige, prandiale Veränderungen zeigt es keine Reaktion (Imbeault et al., 2004). Bei Frauen findet sich im Vergleich zu den Männern etwa die 1,5-fache Menge an Adiponektin im Plasma (Andreasson et al., 2012), (Laughlin et al., 2007). Die Adiponektinspiegel sinken von Geburt an um dann in der Vorpubertät bis

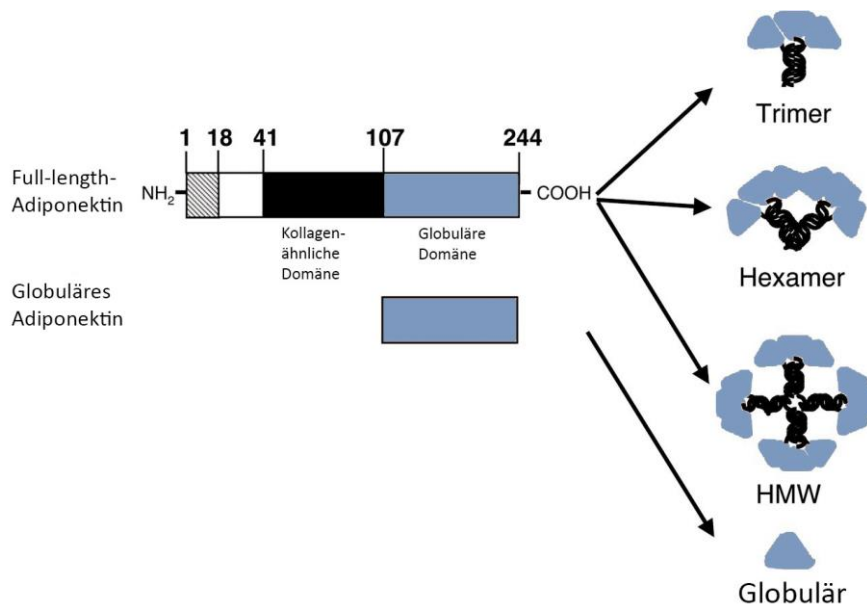
zur Pubertät zu stagnieren (Cangemi et al., 2012). Im Erwachsenenalter steigen die Werte wieder an (Schautz et al., 2012), (Andreasson et al., 2012).

2.4 Molekularer Aufbau von Adiponektin

Zuerst entdeckten Scherer et al. Acrp30 (adipocyte complement related protein of 30 kDa) im Mäuseserum. Dieses Molekül hat ein Gewicht von 30 kDa, ist 247 Aminosäuren lang und im Wesentlichen aus vier Teilen aufgebaut: Es beginnt am aminoterminalen Ende mit einer Signalsequenz, dieser folgt eine kurze Sequenz von 27 Aminosäuren, die keinem bekannten Protein ähnlich ist. Ab Aminosäure 45 beginnt eine Kollagen-ähnliche Domäne, die sich aus 22 Wiederholungen der Aminosäuren Glycin - X - Prolin oder Glycin - X - X zusammensetzt. Am COOH-terminalen Ende befindet sich die globuläre Domäne, welche eine eindeutige Homologie zu den Kollagenen VIII und X, sowie zu Untereinheiten des Komplementfaktors 1q aufweist (Scherer et al., 1995).

Nakano et al. isolierten nur kurze Zeit später humanes Adiponektin (damals unter dem Begriff GBP28) mit 244 Aminosäuren und einem Gewicht von 28 kDa. Dieses war sehr ähnlich zu Acrp30 aufgebaut. Auch hier findet sich der viergeteilte Aufbau des Moleküls wieder: Das humane Adiponektin beginnt ebenfalls mit einem Signalpeptid (Aminosäure (AS) 1–18), gefolgt von einer kurzen nicht-helikalen Domäne, der sich schließlich wiederum die Kollagen-ähnliche Domäne anschließt (AS 42–107). Letztere besteht aus 22 Wiederholungen der Aminosäuren Glycin - X - Y. Am COOH-terminalen Ende liegt die globuläre Domäne (AS 108–244) (Nakano et al., 1996) (siehe Abbildung 1). Ein kleiner Teil des Gesamt-Adiponektins wird von der langen Adiponektinform (full-length-Adiponektin) durch posttranslationale Modifikation (processing) zu globulärem Adiponektin (Fruebis et al., 2001).

Abbildung 1: Sequenzierung von Adiponektin (full-length und globulär) und seine möglichen Formationen (Globulär, Trimer, Hexamer und high-molecular-weight (HMW))



Nach Coban et al. (Coban et al., 2016)

Drei Adiponektinmonomere können sich durch Interaktion der globulären Domäne zu einem Trimer zusammenlagern. Dieses, auch als light-molecular-weight (LMW) bezeichnete Adiponektin, zirkuliert im Blut, zum Teil an Albumin gebunden, bei erwachsenen Frauen und Männern mit etwa 1 - 4 µg/ml. 2 - 6 Trimere lagern sich durch Interaktion der kollagenen Domäne zu Hexameren (auch middle-molecular-weight (MMW)-Adiponektin genannt) oder größeren Komplexen bis zu 18meren, auch high-molecular-weight (HMW)-Adiponektin genannt, zusammen. Hierzu bilden sich Disulfidbrücken zwischen Cysteinen am aminoterminalen Ende aus (siehe Abbildung 1). Sowohl MMW- als auch HMW-Adiponektin zirkuliert im Blut in wesentlich höheren Konzentrationen als LMW-Adiponektin, insbesondere bei Frauen (Hada et al., 2007), (Waki et al., 2003).

Die Unterschiede in der Aktivität der Adiponektinkonformationen werden kontrovers diskutiert und sind noch Gegenstand der Forschung. Es herrscht aber weitgehend Übereinstimmung, dass HMW-Adiponektin im Vergleich zu den anderen Konformationen biologisch aktiver ist. Bei speziellen Fragestellungen, wie dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Diabetes mellitus Typ 2, kann der S_A -Index (das Verhältnis von HMW-Adiponektin zum Gesamtadiponektin) aussagekräftiger als die einzelnen Werte sein (Aso et al., 2006).

2.5 Genetische Grundlagen zu Adiponektin

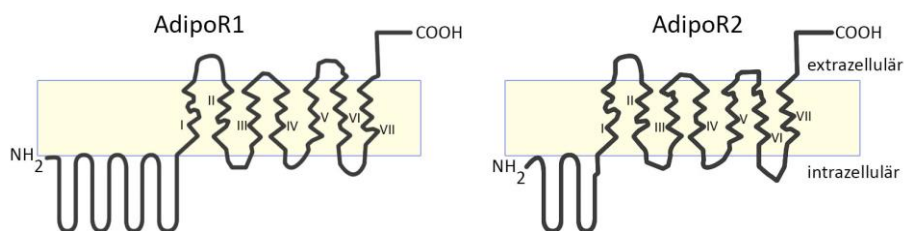
Das Adiponektin Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert (3q27) - ein Locus der seinerseits Diabetes-assoziiert ist (Takahashi et al., 2000), (Kadowaki und Yamauchi, 2005). Das Gen umfasst 17 kb und besteht aus drei Exons und zwei Introns (Takahashi et al., 2000).

2.6 Adiponektinrezeptoren

Für Adiponektin sind zwei Rezeptoren bekannt: Adiponektinrezeptor 1 (AdipoR1) und Adiponektinrezeptor 2 (AdipoR2). Sowohl AdipoR1 als auch AdipoR2 sind 7-transmembran-Rezeptoren. Im Unterschied zu anderen Rezeptoren dieser Art liegt das carboxyterminale Ende hier extra- und das aminoterminal Ende intrazellulär (siehe Abbildung 2). Sie funktionieren außerdem nicht über die Kopplung an ein G-Protein und unterscheiden sich damit strukturell als auch funktionell von den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Beide Rezeptortypen sind in der Lage Homo- oder Heteromultimere miteinander auszubilden (Yamauchi et al., 2003), (Kadowaki und Yamauchi, 2005).

Rezeptoren für die Komplementfaktorfamilie C1q können ebenfalls Funktionen von Adiponektin vermitteln. Sie sind anscheinend bei der anti-entzündlichen Komponente von Adiponektin beteiligt (Yokota et al., 2000). Auch T-Cadherin, welches in C2C12-Myoblasten vorkommt, kann Adiponektin (Hexamere und HMW-Adiponektin) binden (Hug et al., 2004).

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Adiponektinrezeptoren 1 und 2



Vereinfachtes Schema nach Kadowaki und Yamauchi (Kadowaki und Yamauchi, 2005)

2.7 Regulation von Adiponektin

Um den Wirkungsgrad von Adiponektin zu regeln, kann die Expressionsrate von Adiponektin und seinen Rezeptoren verändert werden. Auch posttranslationale Modifikationen wie die Hydroxylierung oder die Glycosylierung können die Wirkung noch verändern. So soll z.B. die posttranslationale Modifikation von Adiponektin die insulinsensitivierende Wirkung von Adiponektin steigern können (Wang et al., 2002).

2.7.1 Genetische Regulation

Comuzzie et al. gehen davon aus, dass der Adiponektinspiegel zu 46 % durch hereditäre Faktoren vorbestimmt ist (Comuzzie et al., 2001). Dabei sind vor allem solche genetischen Varianten interessant, die zur Krankheitsentwicklung beitragen können. Inzwischen sind eine Vielzahl von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) des Adiponektingens bekannt. Die Hälfte dieser SNPs hat keine weiteren Folgen, die andere Hälfte ist insbesondere mit der Hypoadiponektinämie und der Insulinresistenz assoziiert. Einige Mutationen bewirken, dass keine Trimer- oder HMW-Form mehr gebildet werden kann. Manche Mutationen zeigen auch eine Assoziation zu Diabetes mellitus (Hara et al., 2002), (Waki et al., 2003), (Biswas et al., 2011), (Mather et al., 2012).

2.7.2 Hormonelle Regulation

Frauen weisen signifikant höhere Adiponektinwerte sowie einen höheren S_A -Index als Männer auf (Aso et al., 2006). Dies ist wohl insbesondere dem hemmenden Effekt der Androgene auf die Adiponektinproduktion zuzuschreiben (Nishizawa et al., 2002), (Frederiksen et al., 2012). Auch eine Stimulation mit Insulin, TNF- α , Endothelin-1 oder Glucocorticoiden vermindert die Adiponektinexpression. Insulin-like-growth-Faktor-1 erhöht dagegen die Transkriptionsrate des Adiponektingens (Gil-Campos et al., 2004).

2.7.3 Regulation durch Nahrungsaufnahme und Gewicht

Adiponektin korreliert negativ mit dem Körpergewicht. Bei übergewichtigen Mäusen entdeckte Hu und seine Kollegen bereits 1996, dass deren Adiponektinexpression vermindert ist (Hu et al., 1996). Später konnte auch beim Menschen durch eine Gewichtszunahme ein sinkender Adiponektinspiegel im Serum beobachtet werden. Bei Gewichtsreduktion (durch weniger

Kalorienzufuhr und körperliche Betätigung) steigt der Adiponektinspiegel wieder an (Reinehr et al., 2004), (Okauchi et al., 2009), (Silva et al., 2011). Silva berichtet außerdem, dass auch die tägliche Zufuhr von Fisch oder Nahrungsergänzungsmitteln mit Omega-3-Fettsäuren sowie die zusätzliche Zufuhr von Ballaststoffen den Adiponektinspiegel ansteigen lassen (Silva et al., 2011). Hingegen weisen Jaakkola et al. darauf hin, dass eine Umstellung von gesättigten auf möglichst ungesättigte Fettsäuren bei Kindern keine Veränderung des Adiponektinspiegels im Vergleich mit der Kontrollgruppe erbrachte (Jaakkola et al., 2015). Huang et al. zeigen bei 831 Krankenschwestern, dass eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung (gemessen mit dem Alternative-Healthy-Eating-Index-2010) ebenfalls mit höheren Adiponektinwerten assoziiert ist (Huang et al., 2016b).

Man kann zusammenfassen, dass sowohl genetische und hormonelle Faktoren wie auch Lebensstilfaktoren den Adiponektinspiegel beeinflussen können.

2.8 Regulation der Adiponektinrezeptoren

Nicht nur Adiponektin selbst, auch seine Rezeptoren unterliegen einer Regulation. Es ist naheliegend, dass auch hier genetische und hormonelle Faktoren sowie ein Adipositas-begünstigender Lebensstil die wichtigsten Einflussgrößen sind.

Ein korrekter Genabschnitt ist die Voraussetzung zur richtigen Bildung und Funktionsweise der Rezeptoren. SNPs (Einzelnukleotid-Polymorphismen) im Genabschnitt der Adiponektinrezeptoren können zu einem erhöhten Diabetesrisiko führen (Mather et al., 2012).

Hormonellen Einfluss auf die Adiponektinrezeptoren übt besonders Insulin aus: Der Plasmainsulinspiegel korreliert im Mausmodell negativ mit der AdipoR1/R2-Expression (Tsuchida et al., 2004). Die Rezeptorexpression ist im Mausmodell sowohl im Muskel als auch in der Leber von der Nahrungsaufnahme abhängig. Nach dem Fasten ist die Expression erhöht und nach Gewichtszunahme wieder vermindert (Tsuchida et al., 2004). Auch bei übergewichtigen Menschen konnte gezeigt werden, dass die Adiponektinrezeptordichte beim Fasten steigt (Kim et al., 2006), (Kim et al., 2006), (Kistorp et al., 2005), (Lee et al., 2015). Christiansen et al. kommen zu dem Schluss, dass eine Gewichtsabnahme besonders dann zu einer Erhöhung der Adiponektinrezeptorexpression führt, wenn sie auf Bewegung zurückzuführen ist (Christiansen et al., 2010). Bei einer verminderten Adiponektinrezeptorexpression spricht man auch von einer Adiponektinresistenz.

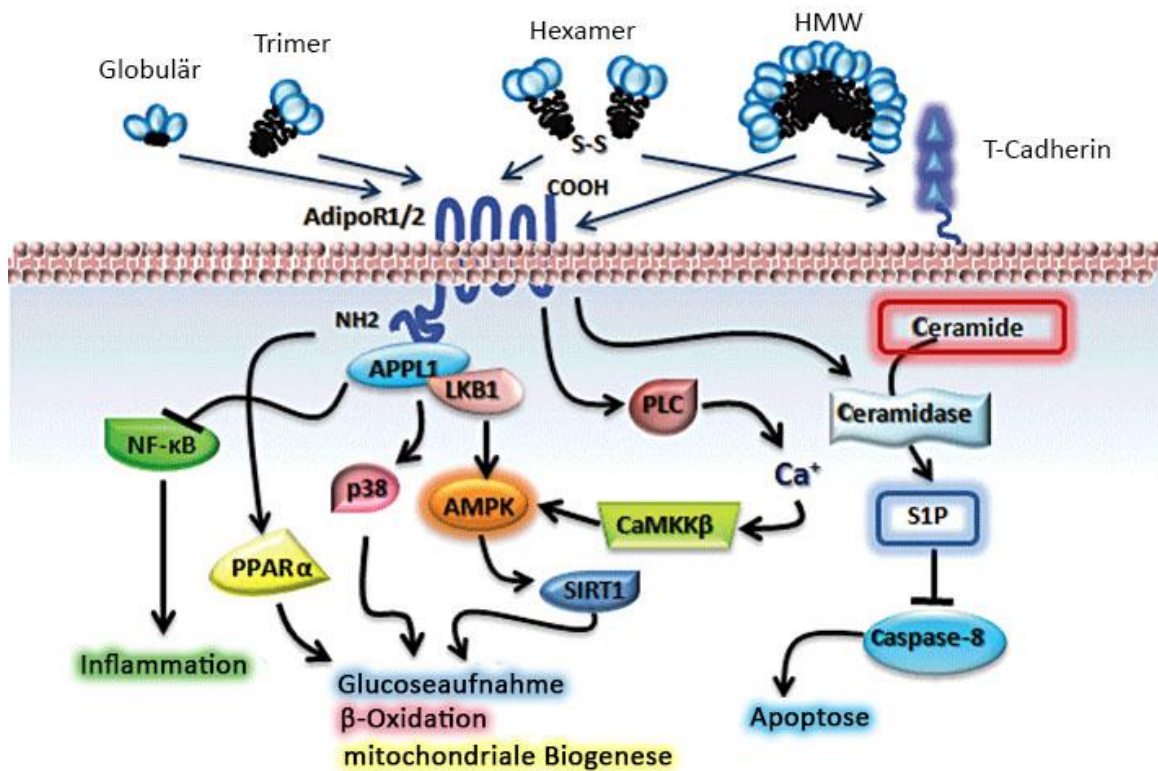
2.9 Allgemeiner Signaltransduktionsweg

Die Adiponektinrezeptoren (AdipoR1/R2) aktivieren den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α) (direkt) sowie die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und die p38-mitogenaktivierte Proteinkinase (p38-MAPK), jeweils über den APPL1 / LKB1 - Signalweg (Adapterprotein und Leberkinase B) (siehe Abbildung 3). Neben dem APPL1 / LKB1 - Signalweg kann auch ein Phospholipase C (PLC) - induzierter Calcium-Einstrom über die Ca^{2+} / Calmodulin-abhängige Proteinkinase Kinase β (CaMKK β) die AMPK aktivieren. Die AMPK fördert (über Sirtulin 1 (SIRT1)), ebenso wie p38-MAPK und PPAR α , die Glucoseaufnahme in die Zellen, die β -Oxidation (Fettsäureoxidation) sowie die mitochondriale Biogenese. Die gesteigerte Aufnahme von Glucose ist insbesondere für Muskelgewebe relevant und wird durch den Einbau von Glucosetransportern (GLUT 4) erreicht. Die gesteigerte Fettsäureoxidation findet in der Leber statt und wird durch Hemmung von Enzymen der Gluconeogenese und Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) gefördert (Kadowaki und Yamauchi, 2005), (Mao et al., 2006), (Zhou et al., 2009), (Iwabu et al., 2010), (Hui et al., 2012).

Weiterhin wird über die AdipoR1- und AdipoR2-Rezeptoren ein anti-inflammatorischer und anti-apoptotischer Effekt bewirkt. Der anti-inflammatorische Effekt wird durch die Suppression des Transkriptionsfaktors NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) vermittelt (Xu et al., 2011). Der anti-apoptotische Effekt wird durch die Suppression von Caspase-8 durch Sphingosin-1-Phosphat (S1P) erreicht. S1P wird Adiponektin-vermittelt durch die Ceramidase aus Ceramiden gebildet (Holland et al., 2011).

Neben diesen Kaskaden gibt es noch zahlreiche andere Signalmoleküle (u.a. RACK1, CK2 β , ERp46 und Lymphotoxin β) deren Zusammenhänge noch nicht eindeutig geklärt sind (Hui et al., 2012).

Abbildung 3: Signalkaskade und Funktionen von Adiponektin



HMW (high molecular weight - Adiponektin); AdipoR (Adiponektinrezeptor); APPL1 / LKB1 (Adapterprotein und Leberkinase B); NF-κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells); PPARα (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α); p38 (p38-MAPK); SIRT1 (Sirtulin 1); PLC (Phospholipase C); CaMKKβ (Ca²⁺ / Calmodulin-abhängige Proteinkinase Kinase β); S1P (Sphingosin-1-Phosphat).

Nach Hui et al. (Hui et al., 2012)

2.10 Hypoadiponektinämie und ihre Folgen

2.10.1 Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom

Das metabolische Syndrom bei Kindern und Jugendlichen (10 - 16 Jahre) ist von der International Diabetes Federation (IDF) durch die abdominelle Adipositas (Taillenumfang ab der 90. Perzentile) plus mindestens zwei der folgenden Kriterien definiert:

- Hypertriglyceridämie über 150 mg/dl
- High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin unter 40 mg/dl
- Arterielle Hypertonie über 130/85 mmHg
- Nüchtern - Plasmaglukose über 100 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2 (International Diabetes Federation, 2007)

Zum Zusammenhang zwischen Adiponektin und den einzelnen Kriterien des metabolischen Syndroms lassen sich folgende Aussagen treffen:

Adiponektin korreliert negativ mit dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Taillenumfang, dem Hauptkriterium des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen (Laughlin et al., 2007), (Jaakkola et al., 2015). Bei den Fettstoffwechselfparametern zeigt sich eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und den Triglyceriden sowie eine positive Korrelation mit dem HDL-Cholesterin, auch nach der Adjustierung mit dem BMI (Laughlin et al., 2007), (Jaakkola et al., 2015).

Was den Zusammenhang zwischen Adiponektin und dem Blutdruck betrifft, finden sich kontroverse Ergebnisse: Einige Forscher wiesen nach, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei höheren Adiponektinwerten signifikant niedriger ist. Dies würde für Blutdruckwerte im hypertensiven als auch im normotensiven Bereich gelten (Okamoto et al., 2006), (Baden et al., 2013). Abweichend dazu kommen andere Forscher zu dem Schluss, dass Adiponektin nicht mit dem Blutdruck korreliert, oder zumindest dann nicht, wenn man das Körpergewicht berücksichtigt (Vega und Grundy, 2013), (Ayina et al., 2016). Die Forschergruppen um Chow und Imatoh sehen die Hypoadiponektinämie stattdessen als Prädiktor für die Entwicklung eines Hypertonus (Chow et al., 2007), (Imatoh et al., 2008).

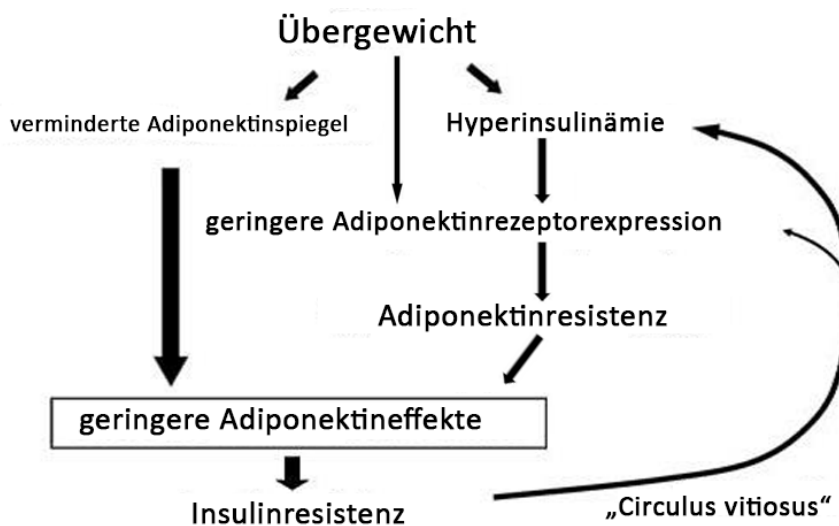
Bei einem Diabetes mellitus Typ 2 sowie bei einer gestörten Glucosetoleranz ist der Adiponektinspiegel signifikant erniedrigt. Es wird vermutet, dass eine Hypoadiponektinämie sogar ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist (Luo et al., 2012), (Su et al., 2011).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Adiponektin mit den meisten Kriterien des metabolischen Syndroms und folglich auch mit dem metabolischen Syndrom selbst korreliert (Coban et al., 2016). Shafiee et al. finden bei einer Gruppe von 180 iranischen Jugendlichen einen Zusammenhang zwischen dem Adiponektinwert und der Anzahl der kardiometabolischen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms, mit Ausnahme des Blutdrucks (Shafiee et al., 2015). Das Zusammenspiel von Adiponektin mit dem metabolischen Syndrom ist von besonderer Bedeutung, da das metabolische Syndrom ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und somit auch für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist (Engeli, 2007).

2.10.2 Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

Wie bereits erwähnt, ist Adiponektin maßgeblich an der Blutzuckerhomeostase und am Lipidmetabolismus beteiligt. Adiponektin steigert die β -Oxidation und hält damit die Triglyceride im Blut gering. Durch die Drosselung der Gluconeogenese schafft Adiponektin eine gesteigerte Insulinsensitivität (Kadowaki und Yamauchi, 2005). Liegt nun eine Hypoadiponektinämie (z.B. im Rahmen einer Adipositas) vor, sind der verminderte Fettsäurenabbau und die gesteigerte Gluconeogenese folgenschwere Konsequenzen. Die erhöhte Gluconeogeneserate wird vermutlich durch die Adipositas-assoziierte Adiponektinresistenz noch verstärkt. Tsuchida et al. erforschten am Mausmodell, dass die Insulinresistenz ihrerseits wiederum eine verminderte Expression von Adiponektinrezeptoren zur Folge hat und so die Adiponektinresistenz verstärkt (Circulus vitiosus, siehe Abbildung 4) (Tsuchida et al., 2004). Cook und Semple kommen nach eingehenden Untersuchungen allerdings zu dem Schluss, dass nicht klar sei was Ursache und Folge ist: Hypoadiponektinämie oder Insulinresistenz (Cook und Semple, 2010).

Abbildung 4: Zusammenhänge zwischen Adipositas, Adiponektinresistenz und Insulinresistenz (Circulus vitiosus)



Nach Kadowaki und Yamauchi (Kadowaki und Yamauchi, 2005)

Da die Insulinresistenz nachweislich zum Diabetes mellitus Typ 2 führen kann (Eriksson et al.), ist es naheliegend, dass nicht nur bei der Insulinresistenz, sondern auch beim Diabetes mellitus Typ 2 die Genexpression von Adiponektinrezeptoren herunterreguliert ist. Tatsächlich zeigt sich bei einer Hyperinsulinämie von bereits drei Stunden eine verminderte Expression von Adiponektinrezeptoren

im Muskel (Kim et al., 2006). Auch der Adiponektinspiegel selbst ist bei Diabetes mellitus Typ 2 vermindert. Niedrigere Adiponektinwerte erhöhen sogar das Risiko für die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Lindsay et al., 2002), (Snehalatha et al., 2003), (Jiang et al., 2016). Außerdem können im Adiponektin-Gen (APM1 auf dem Chromosom 3q27) SNPs (Einzelnucleotid-Polymorphismen) vorliegen, die Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind (Hara et al., 2002), (Vasseur, 2002).

2.10.3 Hypoadiponektinämie im Zusammenhang mit Inflammation und kardiovaskulären Erkrankungen

Adiponektin zeigt eine schützende Wirkung auf die Intima, indem die Expression von inflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen (intracellular adhesion molecule - 1, vascular cellular adhesion molecule - 1 und E-selectin) gehemmt wird, sodass sich weniger Monozyten anlagern können (Kadowaki und Yamauchi, 2005). In vitro konnte außerdem gezeigt werden, dass die Endothelzellen unter Adiponektineinfluss mehr Stickstoffmonoxid (NO) freisetzen. Dies trägt zur Vasodilatation bei und verstärkt somit den anti-arteriosklerotischen Effekt (Chen et al., 2003). Zudem unterdrückt Adiponektin in den Endothelzellen die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (Ouedraogo et al., 2006). Adiponektin hemmt das Wachstum der Makrophagenvorstufen und supprimiert die Funktionen der reifen Makrophagen. Auch eine allgemeine anti-inflammatorische Wirkung trägt zum Schutz vor Arteriosklerose bei (Yokota et al., 2000). Aktuell wurden noch weitere physiologische Ansätze gefunden, die vermutlich zum schützenden Effekt vor kardiovaskulären Erkrankungen beitragen (direkte Stimulation des Transkriptionsfaktors Myocyten - Enhancer - Faktor - 2 (MEF2) und Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid - Synthase (iNOS) und der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (Wang und Scherer, 2016).

Nicht zuletzt hat auch der unter 2.10.2 beschriebene anti-diabetogene Effekt seinen positiven Einfluss auf die Gefäße. Indem ein ausreichender Adiponektinspiegel vor Arteriosklerose schützt, senkt er das Vorkommen der koronaren Herzkrankheit (Kumada et al., 2003), (Gherman und Mironiuc, 2012).

Insgesamt scheint ein niedriger Adiponektinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein (Okamoto, 2011), (Witberg et al., 2016). Das Team von Ortega et al. konnte bei Typ 2 - Diabetikern sogar einen kausalen Zusammenhang zwischen hohem Adiponektinlevel und vermindertem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko nachweisen (Ortega Moreno et al., 2016). Paradoxerweise scheinen allerdings bei vorbestehender chronischer

Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären Erkrankungen hohe Adiponektinspiegel ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität zu sein. Der Hypothese nach kann Adiponektin bei einer schweren vorbestehenden Erkrankung kompensatorisch hochreguliert sein (Kistorp et al., 2005), (Dekker et al., 2008).

2.10.4 Weitere Hypoadiponektinämie - assoziierte Erkrankungen

Die vielfältigen Effekte von Adiponektin lassen schon vermuten, dass die Hypoadiponektinämie noch bei weiteren Erkrankungen eine pathophysiologische Rolle spielt. In letzter Zeit erschienen viele neue Studien, die dies untermauern.

Von besonderer Bedeutung sind die gefundenen Zusammenhänge zwischen der Hypoadiponektinämie und dem häufigeren Auftreten einiger Karzinome. Hierbei seien das Kolonkarzinom, das Nierenzellkarzinom, das Mammakarzinom, das Endometriumkarzinom, die Leukämie und andere hämato-onkologische Erkrankungen, sowie entfernter das Magenkarzinom und das Prostatakarzinom genannt. Hierbei liegt unter anderem folgender Mechanismus zu Grunde: Viele Tumorzellen exprimieren Adiponektinrezeptoren. Durch in - vitro - Versuche ist bekannt, dass das Adiponektin die Zellproliferation hemmt und Apoptose-einleitend wirkt. (Dalamaga et al., 2012).

Eine weitere bedeutende Rolle spielt Adiponektin für die Funktion der Niere. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der adiporenenalen Achse. So zeigen Adiponektin-knock-out-Mäuse eine beeinträchtigte Funktion der Fußfortsätze der Podozyten, einhergehend mit einer doppelt so hohen Albumin-Ausscheidungsrate über den Urin (Sharma et al., 2008), (Sharma, 2009). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist Adiponektin im Vergleich mit gesunden Probanden signifikant vermindert. Paradoxerweise zeigen sich bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz jedoch erhöhte Adiponektinspiegel. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist die sinkende Adiponektin-Clearance im Verlauf der Erkrankung (Ambarkar et al., 2016). Bei bestehender Nephropathie sind höhere Adiponektinspiegel dann ein unabhängiger Prädiktor für die Progression der Erkrankung (Kollerits et al., 2007), (Jorsal et al., 2008).

Des Weiteren konnte Adiponektin als protektiver Faktor für Adipositas-assoziierte Lebererkrankungen, wie der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, identifiziert werden (Buechler et al., 2011).

Eventuell ist auch das Polycystische Ovarial (PCO) - Syndrom, die häufigste endokrinologische Störung bei prämenopausalen Frauen, mit einem niedrigen Adiponektinspiegel assoziiert (Mazloomi

et al., 2012). Allerdings sind Frauen mit PCO - Syndrom häufig übergewichtig. Nach einer weiteren Studie soll Adiponektin keinen unabhängigen Effekt haben (Fog Svendsen et al., 2012). Eine andere Forschergruppe fand aber heraus, dass verminderte Adiponektinspiegel oder defekte Adiponektinrezeptoren mitunter an der gesteigerten ovariellen Androgenproduktion beim PCO - Syndrom beteiligt sind (Comim et al., 2013).

Es gibt noch zahlreiche weitere Erkrankungen, die negative Korrelationen mit dem Adiponektinspiegel aufweisen, wie z.B. die Psoriasis, die vaskuläre Demenz oder auch Panikstörungen (Juhyun et al., 2014), (Coban et al., 2016), (Unsal et al., 2012). Dabei stellt sich stets die Frage, ob die Hypoadiponektinämie Ursache oder zumindest ein Bindeglied im Entstehungsprozess der Krankheit ist. Oft wird die Hypoadiponektinämie als Krankheitsursache betrachtet, obwohl die meisten Studien dafür keinen Nachweis liefern können.

Generell hat Adiponektin bereits durch die allgemeine anti-inflammatorische Wirkung einen wichtigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf - sowohl bei akuten als auch chronischen Erkrankungen (Yokota et al., 2000).

2.11 Visionäre Ideen für den Blutmarker Adiponektin

Adiponektin ist ein bedeutendes Bindeglied im Netz aus Adipositas, Inflammation und Adipositas-assoziierten Erkrankungen; es spielt aber auch für nicht-Adipositas-assoziierte Erkrankungen eine Rolle. Bisher wird die Messung von Adiponektin insbesondere für Studienzwecke verwendet. Doch es könnte sein, dass Adiponektin als Biomarker für diverse Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder Karzinome) auch in der Praxis üblicher Parameter wird.

Es besteht die Hoffnung das Wissen um Adiponektin therapeutisch einsetzen zu können; sei es als direkte medikamentöse Gabe von Adiponektin bzw. einem Adiponektinrezeptoragonisten oder durch die Beeinflussung des Regelkreises von Adiponektinrezeptoren und Adiponektinexpression.

Ein vielversprechender Ansatz hierzu ist ein neuer, synthetisch hergestellter AdipoR1 - und AdipoR2 - Agonist namens „AdipoRon“. Bei Experimenten mit AdipoRon an Mäusen konnten in der Leber und im Muskel ähnliche Effekte wie durch Adiponektin beim Menschen nachgewiesen werden. Auch über den hier ausgelösten Signaltransduktionsweg kam es zu einer Aktivierung der AMPK und dem PPAR- α . Gab man übergewichtigen Mäusen, die zuvor mit einer high-fat-Diät gefüttert wurden, AdipoRon, verbesserte sich die Insulinresistenz und die Glucoseintoleranz. Bei der Verabreichung an db/db (Diabetes-) Mäusen kam es sogar zu einer Verbesserung des Diabetes (Okada-Iwabu et al., 2013).

Es gibt zahlreiche Anwendungsideen für ein solches Medikament, wie z.B. beim Diabetes mellitus Typ 2, bei kardiovaskulären Erkrankungen, beim kolorektalen Karzinom sowie bei Depressionen (Okada-Iwabu et al., 2013), (Yau et al., 2015), (Malih und Najafi, 2015), (Zhang et al., 2015).

3 MATERIAL UND METHODIK

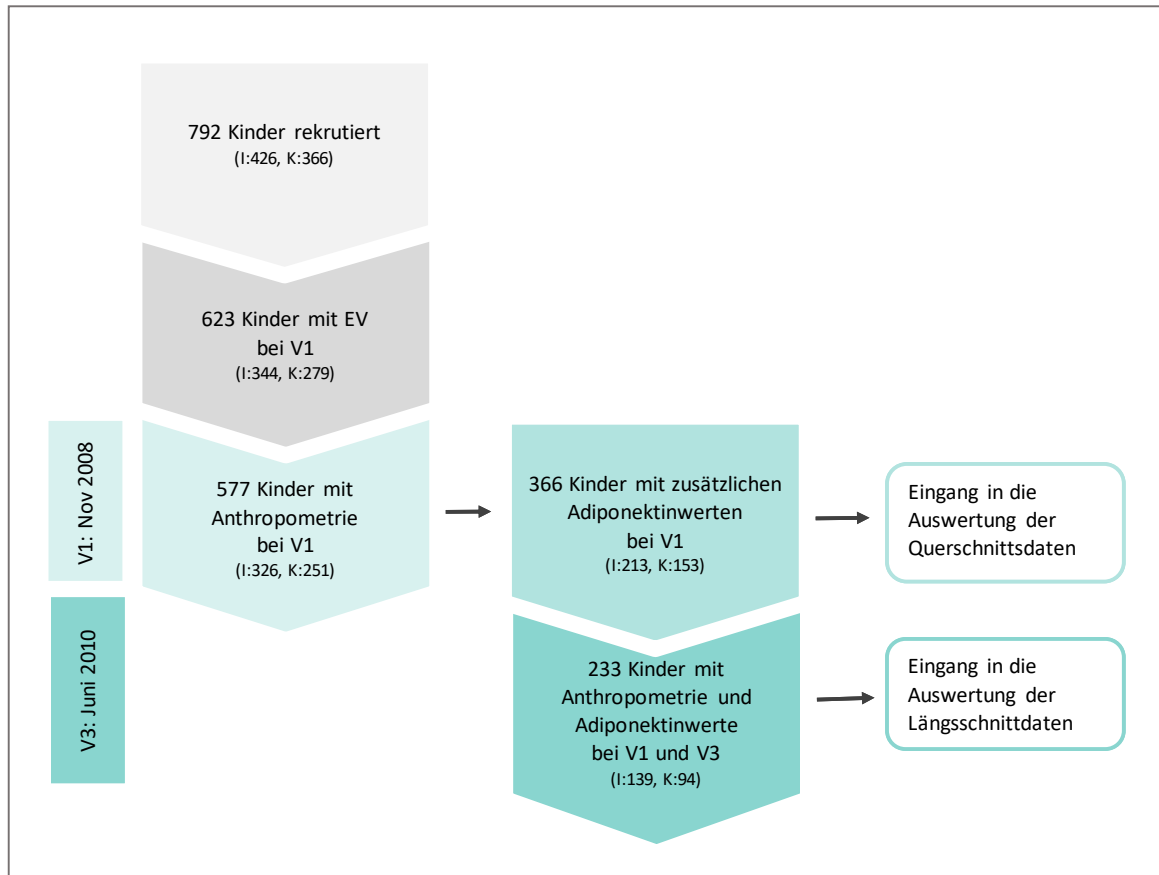
3.1 Studiendesign und Kollektiv

Die Studie „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München war die dritte Stufe des dreiteiligen Gesundheitsprojekts JuvenTUM (Jugend. Vitalität. Entwicklung. Technische Universität München) und eingegliedert in die übergeordnete Gesundheitsinitiative „Gesund. Leben. Bayern“. Der Ethikantrag wurde unter der Nummer 2110/08 bewilligt. Ihre finanzielle Unterstützung erfuhr die Studie vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege.

Ab Juni 2008 wurden alle Münchner Real- und Hauptschulen postalisch zur Teilnahme eingeladen. Insgesamt konnten so 15 Real- und Hauptschulen, davon drei aus dem Münchner Umland, mit insgesamt 792 Schülern rekrutiert werden. Es wurden bewusst Haupt- und Realschulen gesucht, da die Schüler dieser Schulen zum Einen einen höheren Förderbedarf haben und zum Anderen höhere BMI- und Blutdruckwerte als Gymnasiasten aufweisen (Gelbrich et al., 2008) und daher postuliert werden darf, dass der Erfolg einer Intervention deutlicher hervortreten könnte. Die Studie war für vier Jahre angelegt. Die Schulleitungen und alle interessierten Lehrer und Lehrerinnen erhielten telefonisch Informationen zum genauen Ablauf des Projekts. Im November 2008 startete die Studie mit den 623 Kindern, die bis dato eine Einverständniserklärung der Eltern zur Datenaufbereitung vorlegen konnten.

Die Aufteilung der Schulen in Interventions- und Kontrollschulen erfolgte bereits im Vorfeld Cluster-randomisiert per Losverfahren. Die Einteilung auf Schulebene hat gegenüber der Einteilung auf Schüler- oder Klassenebene den Vorteil, dass kein Austausch zwischen Interventions- und Kontrollschülern stattfindet. Zudem konnten somit Schüler, die die Klasse wechselten trotzdem weiterverfolgt werden. Durch die Randomisierung wurden acht Schulen mit insgesamt 426 teilnehmenden Kindern als Interventionsschulen und sieben Schulen mit insgesamt 366 Kindern als Kontrollschulen definiert. Von den 623 Schülern, deren Eltern mit der Datenauswertung einverstanden waren, waren 344 aus den Interventionsschulen und 279 aus den Kontrollschulen. Das bedeutet, dass ca. 81 % der rekrutierten Kinder aus Interventionsschulen und ca. 77 % der rekrutierten Kinder aus Kontrollschulen eine Einverständniserklärung vorlegen konnten. Bei der ersten Untersuchung (Visit 1) konnten schließlich 577 Kinder vollständig untersucht werden; von 366 Kindern konnten wir zusätzlich vollständige Laborparameter durch eine Blutuntersuchung erheben. Von diesen Kindern waren 213 Kinder (58 %) aus den Interventionsschulen und 153 Kinder (42 %) aus den Kontrollschulen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Flow - Chart der teilnehmenden und analysierten Kinder



V1 = Visit 1; V3 = Visit 3; EV = Einverständniserklärung; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe.

Die Interventionsgruppe erhielt über den gesamten Zeitraum der Studie gesundheitsfördernde Maßnahmen, deren Ziel eine messbare und damit objektivierbare Steigerung ihrer Gesundheit war. Erreicht werden sollte dies vor allem durch regelmäßigen Sport in der Schule und im Alltag, durch eine gesteigerte Alltagsaktivität und gesunde Ernährung. Die Kinder wurden nicht durch starre Vorgaben zu einer Umstellung der Lebensgewohnheiten gezwungen, sondern vielmehr zu einer gesünderen Lebensweise angeregt und motiviert. Dazu wurde ein mehrdimensionaler Ansatz verfolgt, der Ideen zur Umsetzung vorschlägt, Wissen schult und auch das Umfeld der Kinder miteinbezieht. Konkret dienten dazu folgende Projektbausteine:

- Wöchentliche Lifestyle-Stunden während des regulären Unterrichts (teilweise im Sportunterricht integriert) oder nachmittags zur Vermittlung der Bedeutung von Bewegung, gesunder Ernährung und Trinkverhalten, von Nikotin und Alkohol sowie von Stressbewältigung
- Teilnahme möglichst aller Kinder in einem Sportverein oder Ausübung eines Freizeitsports
- Gesundheitsprojekte in den Schulen, zum Teil im Rahmen der Projektstage
- Eltern-Kind-Kochen und das Erstellen einer Rezeptsammlung
- Elternabende und Informationsbriefe an die Eltern
- Gespräche und Fortbildungen für die Lehrerschaft

Im 1. Projektjahr (November 2008 - Juli 2009):

- 1. Modul: Sport im Verein (Erstellung eines Sportwochenplans, Vorstellung verschiedener Sportarten durch die Kinder, Vorstellung der Sportvereine, Schnupperstunden, gesunde Effekte von Sport (Unterrichtsgespräch))
- 2. Modul: Richtig trinken im Alltag und beim Sport (Wasserbilanz und Trinkmenge, Stellenwert verschiedener Getränke, Trinkprotokoll, Vergleich und Stellenwert verschiedener Getränke, Zuckeranteil in Getränken)
- 3. Modul: Gesund essen hält fit (Die Ernährungspyramide, Obst und Gemüse: Saisonale Aspekte, Geschmackstest, Der Fettgehalt verschiedener Lebensmittel, Leben mit Genuss im Alltag, gemeinsames Kochen und Experimente)
- 4. Modul: Wohlbefinden und Entspannung (Spiele für Spaß und Wohlbefinden, Entspannungsgeschichten, Spiele und Übungen zur Sinnesschulung, Entspannung zu Hause, Umgang mit Fernsehen, Bewegung im Freien)

Im 2. Projektjahr (September 2009 - Juli 2010):

- 1. Modul: Wiederholung des 1. Projektjahres
- 2. Modul: Gesund durch Medienkompetenz (Freizeitplanung, Stärken und Fähigkeiten, Alternativen zum Fernsehen, Chancen und Gefahren der Medien)
- 3. Modul: Fit für die Schule (Konzentration und Leistungsfähigkeit, Bewegung und schulische Leistungsfähigkeit, Schlaf, Alltagsaktivität, Haltung, Wohlbefinden, Testen von Schrittzählern)
- 4. Modul: Vom Spaß zur Sucht (Sehnsüchte umsetzen - statt in Süchte flüchten, Schritte in die Sucht, Rauchen, Trinken, Onlinesucht, Wertevermittlung („Mein Leben ist lebenswert“))

Neben den aufgeführten Projektbausteinen, die der Verhaltensprävention dienen, sollte aber auch der Verhältnisprävention Rechnung getragen werden. Je nach Bedarf der Schule gehörte hierzu die Einrichtung von regelmäßigen „bewegten Pausen“ oder die Umstrukturierung des Pausenverkaufs.

3.2 Untersuchungen

Die erste Untersuchung (Visit 1) erfolgte im November 2008 bei den Kindern der 5. Klasse. Die zweite Untersuchung (Visit 2) wurde nach einem halben Jahr (Juni 2009) durchgeführt. Im weiteren Verlauf erfolgten die Untersuchungen jährlich (Visit 3 im Juni 2010, Visit 4 im Mai 2011 und Visit 5 im Juni 2012). Bei der ersten und der dritten Untersuchung wurde zusätzlich zu den Standard - Blutuntersuchungen der Adiponektinwert im Serum analysiert. Die Werte dieser beiden Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit statistisch ausgewertet und interpretiert. Eine Untersuchung bestand aus einer körperlichen Untersuchung mit Erhebung der Anthropometrie, einer Blutdruckmessung, einer Blutabnahme, einer Aufnahme des Augenhintergrunds, einer Messung der Pulswellengeschwindigkeit, einer Erhebung des Fitnessstatus an Hand des Münchner Fitness-tests sowie diverser Fragebögen zu den Themen Gesundheit, körperliche Aktivität, Ernährung und soziokultureller Hintergrund.

3.2.1 Anthropometrie

Die anthropometrische Untersuchung umfasste die Messung der Größe, des Gewichts, des Bauch- und Oberarmumfangs sowie der Hautfalten an vier Stellen. Die Untersuchung wurde in einem eigenen Untersuchungsraum von zuvor speziell geschulten Mitarbeitern durchgeführt.

Für die Messung des Körpergewichts wurden die Kinder barfuß und in leichter Bekleidung mit einer geeichten Personenwaage gewogen und das Ergebnis mit einer Genauigkeit von 0,1 kg abgelesen. Die Größe wurde mit Hilfe eines Stadiometers mit einer Genauigkeit von 0,1 cm ermittelt. Aus diesen Daten wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet. Die BMI-Perzentilen wurden nach den Daten von Kromeyer-Hauschild et al. zugeteilt (Kromeyer-Hauschild et al., 2001).

Die Messung des Oberarm- und Bauchumfangs erfolgte in aufrechter Position stehend mittels eines unelastischen Maßbands. Der Oberarmumfang wurde am entspannten Oberarm im Bereich des größten Umfangs bestimmt. Für den Bauchumfang wurde das Maßband horizontal um die Stelle mit der stärksten Einziehung der Rumpfsseitenkontur zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm gelegt. Der Umfang wurde auf 0,5 cm genau abgelesen. Die Hautfaltenmessung erfolgte mit einem Lange-Caliper an M. biceps, M. triceps, subscapular und suprailiacal gemäß den Herstellerangaben auf 0,1 cm genau. An Hand dieser Werte kann rechnerisch auf die Körperzusammensetzung und damit auch auf den Körperfettanteil (%) der Kinder geschlossen werden. Dazu wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Regressionsformeln nach Weststrate und Deurenburg verwendet (Weststrate und Deurenburg, 1989), (Deurenburg et al., 1990).

3.2.2 Blutdruckmessung

Die systolische und diastolische Blutdruckmessung erfolgte nach Riva Rocci (RR) mittels Blutdruckmanschette und Stethoskop am Oberarm. Die Größe der Blutdruckmanschette wurde nach dem Oberarmumfang ausgewählt. Bei einem Oberarmumfang von 19 bis 25 cm wurde eine Kinder-Blutdruckmanschette verwendet, bei größerem Oberarmumfang eine Erwachsenen-Manschette.

3.2.3 Blutabnahme

Die Blutentnahme erfolgte morgens zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr am nüchternen, liegenden Probanden. Es wurden insgesamt ca. 12 - 14 ml Blut mit Hilfe einer Flügelkanüle („butterfly“) in zwei Serum- und ein EDTA-Röhrchen abgenommen. Die Blutproben wurden umgehend zum hauseigenen Labor transportiert. Dort erfolgte direkt die Analyse des kleinen Blutbilds aus dem EDTA-Blut. Die Serumröhrchen wurden zentrifugiert. Ein Teil des Überstands wurde für die Bestimmung der klinischen Chemie im Labor Synlab verwendet. Dort wurden die folgenden Parameter analysiert: Blutbild, Elektrolyte, Eisen und Ferritin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, direktes und indirektes Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinkinase vom Myokardtyp, High-Density-Lipoprotein (HDL)- und Low-Density-Lipoprotein (LDL)- Cholesterin, Triglyceride, Blutglucose, CRP und hochsensitives CRP (hsCRP). Der Rest des Serums wurde in sieben Eppendorf-Röhrchen aliquotiert und anschließend tiefgekühlt. Mit diesen Proben wurde in der Medizinischen Klinik II in Großhadern Adiponektin, Leptin, Insulin, Testosteron, Östradiol und Interleukin-6 (IL-6) bestimmt. Die Werte hsCRP und IL-6 werden in eigenen Dissertationen ausgewertet. Die hier untersuchten Adiponektinwerte wurden bei der ersten Untersuchung im November 2008, sowie bei der dritten Untersuchung im Juni 2010 erhoben.

3.2.4 Weitere Untersuchungsverfahren

Alle teilnehmenden Kinder füllten eigenständig diverse Fragebögen aus. Dabei handelte es sich um die Erhebung von Familieneckdaten, Gesundheitsfragen, den Aktivitätsfragebogen nach Bös, einen Ernährungsfragebogen und den kiddo-KINDL-Fragebogen. Hierbei wurde auch das Aktivitätsniveau der Kinder erhoben, wobei die Kinder angeben sollten, an wie vielen Tagen der Woche sie sich mindestens eine Stunde sportlich betätigen würden. Die Einteilung der körperlichen Aktivität in drei Stufen erfolgte nach folgendem Schema:

Stufe 1: an bis zu 2 Tagen pro Woche \geq 1 Stunde körperliche Aktivität oder Sport

Stufe 2: 3 - 5 Tage pro Woche \geq 1 Stunde körperliche Aktivität oder Sport

Stufe 3: ab 6 Tage pro Woche \geq 1 Stunde körperliche Aktivität oder Sport

Im Rahmen der Studie wurden außerdem Aufnahmen des Augenhintergrunds mit einer Non-Mydriatikum - Kamera angefertigt sowie eine Pulswellenanalyse durchgeführt. Zu einem gesonderten Termin wurde der Münchner Fitnesstest durchgeführt (Ballprellen, Zielwerfen, Rumpfbeugen, Standhochspringen, Halten im Hang und Stufensteigen zur Messung von Kondition und Geschicklichkeit). Diese Werte wurden in eigenen Dissertationen ausgewertet, weswegen hier nicht näher darauf eingegangen wird.

3.2.5 Adiponektinbestimmung

Für die Adiponektinbestimmung wurde das Blut aus den EDTA-Röhrchen verwendet. Dieses wurde sobald als möglich für 15 Minuten bei 1000-facher Erdbeschleunigung zentrifugiert. Anschließend wurde das EDTA-Plasma in Eppendorf-Röhrchen aliquotiert und bei unter -20°C eingefroren. Die Proben wurden tiefgefroren in die Medizinische Abteilung II des Klinikums Großhadern gebracht. Dort lagerten sie bis zur Messung bei -80°C . Für die Messung waren jeweils ca. $10\ \mu\text{l}$ des EDTA-Plasmas nötig.

Die Bestimmung erfolgte mit dem D&R Kit "Quantikine[®]" Human Total Adiponectin / Acrp30 Immunoassay. Das Kit misst das humane Gesamt-Adiponektin (LMW-, MMW- und HMW-Adiponektin). Es beruht auf dem Grundprinzip des ELISAs (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Der Test dauert 4,5 Stunden.

Sowohl die Proben als auch alle Reagenzien mussten dafür auf Raumtemperatur gebracht und dann 100-fach verdünnt werden ($10\ \mu\text{l}$ Plasma + $990\ \mu\text{l}$ Calibrator-Diluent).

Für die Analysen wurden Mikroplatten mit 96 Vertiefungen verwendet, die bereits mit einem monoklonalen Maus-Antikörper gegen die globuläre Domäne des Adiponektins beschichtet waren. Die Proben wurden in die Vertiefungen pipettiert, sodass die Antikörper das Adiponektin binden konnten. Ungebundene Substanzen wurden ausgewaschen. Anschließend wurde ein zweiter, diesmal enzymverbundener, monoklonaler Antikörper im Überschuss in die Vertiefungen gegeben. Als Enzym diente die Meerrettich-Oxidase. Auch dieser Antikörper richtet sich gegen die globuläre Domäne des Adiponektins. Wiederum wurden die ungebundenen, enzymgekoppelten Antikörper

ausgewaschen. Im nächsten Schritt wurde eine Substrat-Lösung hinzugefügt, welche durch das gebundene Enzym umgesetzt werden kann. Dies wurde durch einen Farbumschlag von farblos zu blau ersichtlich, der sich proportional zum gebundenen Adiponektin vollzog. Der Test endete mit der Zugabe einer Stopp-Lösung und dem damit verbundenen Farbumschlag von blau nach gelb. Die optische Dichte der Proben konnte nun quantitativ mit einem Mikroplattenleser bestimmt werden. Als Bezugsgröße diente die Standardreihe. Diese wurde mit Hilfe einer Ausgangslösung und Verdünnung mit dem Calibrator-Diluent hergestellt. Als Kontrolle wurde eine hauseigene Kontrolllösung verwendet (R and D Systems, 2009).

3.3 Statistik

Zu Projektbeginn (Visit 1) konnten von 366 Kindern vollständige Datensätze aus der Untersuchung und der Laboranalyse gewonnen werden. Diese Kinder wurden im Querschnitt untersucht. 18 Monate später konnten von 233 Kindern (davon 139 Kinder aus der Interventionsgruppe und 94 Kinder aus der Kontrollgruppe) erneut vollständige Daten erhoben werden. Die Veränderung der Daten im Projektverlauf wurde im Längsschnitt untersucht.

Von den untersuchten Variablen wurde jeweils der Mittelwert (arithmetisches Mittel (MW) und Median), das Minimum (Min), das Maximum (Max) und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Bei den anthropometrischen Daten, wie auch bei dem Laborparameter Adiponektin konnte keine relevante Abweichung von einer Normalverteilung detektiert werden. Die Laborparameter hsCRP, IL-6 sowie die Triglyceride waren nicht normalverteilt.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu überprüfen wurde auf den Pearson-Korrelationskoeffizient (r) bzw. auf den Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (r_s) zurückgegriffen. Für den Vergleich zweier Gruppen (Intervention, Kontrolle) oder mehrerer Gruppen (Altersstufen) wurden die Adiponektin-Mittelwerte im unverbundenen T-Test bzw. mittels Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanz getestet. Der verbundene T-Test wurde verwendet um Änderungen innerhalb einer definierten Gruppe (z.B. Interventionsgruppe) im Zeitverlauf zu detektieren. Das Ausmaß potenzieller Einflussfaktoren auf den Adiponektinwert wurde mittels der linearen Regression berechnet. Das Konfidenzintervall lag bei 95 %. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zur Verarbeitung der Daten wurde die Statistiksoftware SPSS Version 22 verwendet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Querschnittsuntersuchung zu Projektbeginn (Visit 1)

4.1.1 Allgemeine Beschreibung der Kohorte zu Projektbeginn

Zu Beginn des Projekts „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ im Jahr 2008 (Visit 1) wurde ein Gesamtkollektiv von 577 Kindern körperlich untersucht, wobei von 366 dieser Kinder zusätzlich Blutwerte, darunter auch das Adiponektin, bestimmt werden konnte. Letztere Gruppe wurde in dieser Arbeit ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Kinder von denen zusätzlich Blutwerte vorlagen, einen im Durchschnitt um 1,5 cm größeren Bauchumfang hatten, als diejenigen Kinder von denen nur die anthropometrischen Daten erhoben werden konnten ($p = 0,03$). Alle anderen Werte waren bei den Kindern mit zusätzlichen Blutwerten und Kindern ohne zusätzliche Blutwerte vergleichbar.

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 151 Mädchen und 215 Jungen. Diese waren im Durchschnitt $11,1 \pm 0,6$ Jahre alt. Einen Überblick über weitere relevante Variablen der Stichprobe zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Parameter der Studienpopulation zu Projektbeginn

Variable	N	MW	Median	Min	Max	SD
Alter (Jahre)	366	11,1	11,1	9,7	13,6	0,6
Körpergröße (cm)	366	147,6	147,0	130,2	175,4	7,4
Gewicht (kg)	366	42,6	40,0	25,0	86,9	11,2
BMI (kg/m ²)	366	19,3	18,4	13,3	34,1	3,7
Bauchumfang (cm)	366	65,2	63,5	51,0	90,5	8,4
Hautfaltendicke Summe, (mm)	366	46,9	40,0	14,0	115,0	24,4
Körperfettanteil (%)	366	20,5	19,9	8,3	33,9	6,4
Blutdruck, systolisch (mmHg)	363	118,4	120,0	95,0	150,0	10,1
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	363	74,0	75,0	55,0	100,0	7,6
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	365	174,7	173,0	100,0	274,0	28,4
LDL-Cholesterin (mg/dl)	364	88,5	88,0	38,0	160,0	19,4
HDL-Cholesterin (mg/dl)	365	64,5	63,0	27,8	113,7	13,8
LDL/HDL-Quotient	364	1,4	1,4	0,4	3,0	0,4
Triglyceride (mg/dl)	363	81,2	69,0	22,0	358,0	45,1
Blutzucker (mg/dl)	365	79,9	80,0	52,0	110,0	8,0
hsCRP (mg/dl)	365	0,12	0,04	0,00	2,28	0,25
IL6 (pg/ml)	365	2,15	1,49	1,49	16,92	1,91
Adiponektin (µg/ml)	366	6,77	6,01	0,15	43,15	4,26
Insulin (µU/ml)	365	12,57	9,18	2,60	97,20	11,84

N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; Min = Minimum; Max = Maximum;

SD = Standardabweichung; Hautfaltendicke, Summe = Summe der Hautfalten von Bizeps, Trizeps, Schulter und Hüfte.

4.1.2 Deskriptive Statistik von Adiponektin zu Projektbeginn

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, lag der Adiponektinwert der Kinder im Mittel bei $6,77 \pm 4,26 \mu\text{g/ml}$. Der Wertebereich reichte von $0,15 \mu\text{g/ml}$ (Minimum) bis $43,15 \mu\text{g/ml}$ (Maximum); 95 % der Adiponektinwerte lagen im Bereich von $6,33 \mu\text{g/ml}$ bis $7,20 \mu\text{g/ml}$.

Die Jungen wiesen mit $6,95 \pm 4,72 \mu\text{g/ml}$ Adiponektin höhere Werte im Vergleich zu den Mädchen mit $6,52 \pm 3,51 \mu\text{g/ml}$ auf ($p = 0,344$) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Deskriptive Statistik von Adiponektin bei Projektbeginn, getrennt nach Geschlecht

Adiponektin V1 (µg/ml)		
Adiponektin V1 (µg/ml)	Mädchen (N = 151)	Jungen (N = 215)
Arithmetisches Mittel	6,52	6,95
95 % Konfidenzintervall des MW	Untergrenze	6,31
	Obergrenze	7,58
Median	5,94	6,13
Standardabweichung	3,51	4,72
Minimum	0,15	0,40
Maximum	19,6	43,15

V1 = Visit 1; N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert.

Um den altersabhängigen Unterschied des Adiponektinspiegels zu untersuchen, wurden drei Altersgruppen gebildet (10-, 11- und 12-Jährige) (Tabelle 3). Ein 9-jähriges Kind und die vier 13-jährigen Kinder wurden für diese Berechnung wegen der zu kleinen Gruppengröße ausgeschlossen.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik von Adiponektin bei Projektbeginn, getrennt nach Alter und Geschlecht.

	Alter (Jahre)	Anzahl	Adiponektin (µg/ml)	
			Mittelwert	SD
Gesamt	10	165	6,75	4,13
	11	163	7,03	4,6
	12	33	5,93	3,2
Weiblich	10	68	6,41	3,24
	11	65	6,75	3,77
	12	16	6,11	3,84
Männlich	10	97	6,99	4,65
	11	98	7,21	5,09
	12	17	5,76	2,57

SD = Standardabweichung

Es zeigten sich bei der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) keine signifikanten Unterschiede der Adiponektin-Mittelwerte zwischen den Altersgruppen, weder für die Gesamtgruppe ($p = 0,400$), noch für Mädchen ($p = 0,754$) oder Jungen ($p = 0,512$) als Untergruppe.

Im Verlauf der Arbeit wird noch auf einen möglichen Einfluss des Alters auf den Adiponektinspiegel bei den um 18 Monate älteren Kindern eingegangen (siehe Kapitel 4.2.3.2).

4.1.3 Korrelationen zwischen Adiponektin und relevanten Variablen bei Projektbeginn

Die Adiponektinwerte korrelierten schwach negativ mit dem BMI ($r = -0,21$, $p < 0,001$), dem Bauchumfang ($r = -0,24$, $p < 0,001$) und dem Oberarmumfang ($r = -0,20$, $p < 0,001$) sowie mit dem hsCRP-Spiegel ($r = -0,20$, $p < 0,001$). Alle weiteren Korrelationen waren sehr schwach (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation von Adiponektin mit relevanten Variablen

Variable	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	
	r bzw. r_s^*	p
BMI (kg/m^2)	-0,21	< 0,001
Bauchumfang (cm)	-0,24	< 0,001
Oberarmumfang (cm)	-0,20	< 0,001
Hautfaltendicke, Summe (mm)	-0,18	0,001
Körperfettanteil (%)	-0,18	0,001
Blutdruck, systolisch (mmHg)	-0,06	0,286
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	0,01	0,836
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	-0,01	0,841
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,03	0,597
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,16	0,003
LDL/HDL-Quotient	-0,13	0,011
Triglyceride (mg/dl)	-0,14	0,009
Blutzucker (mg/dl)	-0,02	0,751
Harnsäure (mg/dl)	-0,18	0,001
Interleukin-6 (pg/ml)	0,02	0,731
hsCRP (mg/dl) *	-0,20	< 0,001
Insulin ($\mu\text{U/ml}$)	-0,15	0,005
Estradiol bei Mädchen (pg/ml)	0,02	0,819
Testosteron bei Jungen (ng/ml)	-0,16	0,024
Aktivitätsniveau ^{1*}	0,04	0,488

Korrelation von Adiponektin mit relevanten normalverteilten Variablen nach dem Pearson-Korrelationskoeffizient (r) bzw. dem *Spearman - Rangkorrelationskoeffizient (r_s) für die Korrelationsberechnung mit dem (nicht-normalverteilten) hsCRP und ¹ Stufen des Aktivitätsniveaus (siehe 3.2.4.), signifikante Korrelationen sind fett hervorgehoben.

Zur Überprüfung der Korrelation wurden Streudiagramme erstellt, die den Zusammenhang zwischen Adiponektin und den Variablen, mit denen die stärkste Korrelation zu verzeichnen war, aufzeigen (Abbildung 6 bis Abbildung 8).

Abbildung 6: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem BMI (kg/m^2) bei Visit 1

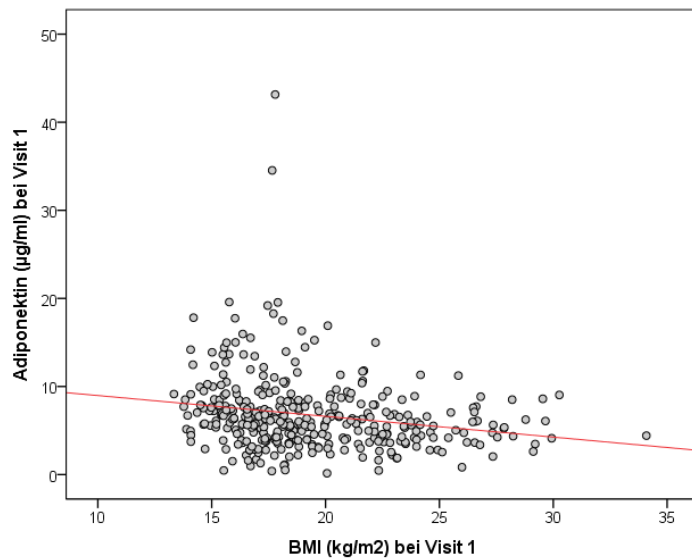


Abbildung 7: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem Bauchumfang (cm) bei Visit 1

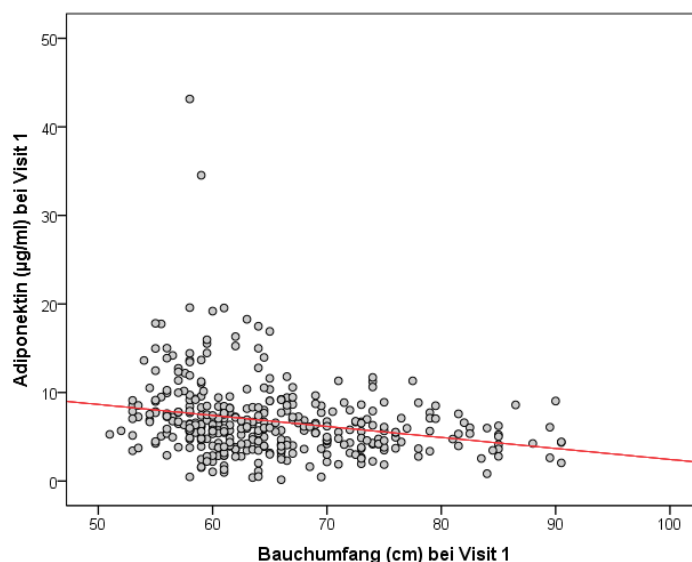
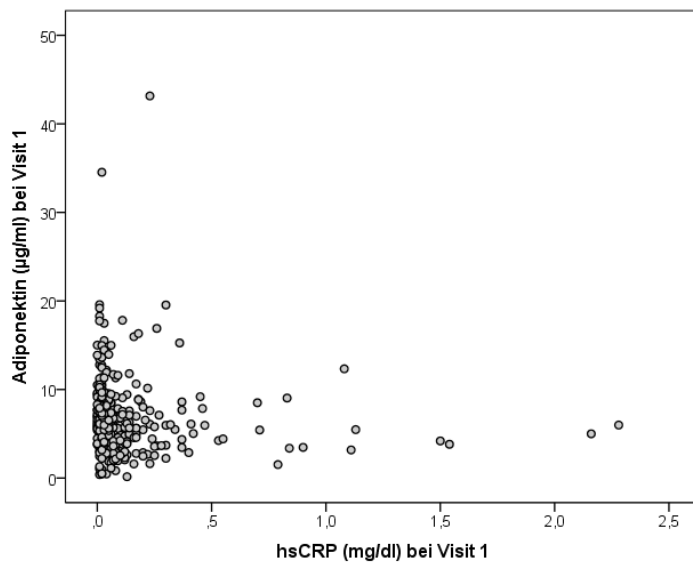


Abbildung 8: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem hsCRP (mg/dl) bei Visit 1



Streudiagramm ohne Regressionsgerade, da hsCRP nicht normalverteilt ist.

Die grafische Darstellung verdeutlicht: Höhere Adiponektinwerte gingen mit einem niedrigerem BMI, einem geringeren Bauchumfang und einem niedrigeren hsCRP einher.

Da ein höherer BMI auch mit einem höheren Bauch- bzw. Oberarmumfang korreliert, wurde eine partielle Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und dem Bauch- bzw. Oberarmumfang mit dem BMI als Kontrollvariable („Störvariable“) berechnet. Hierbei zeigte sich, dass weiterhin eine sehr schwache, aber signifikante Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und dem Bauchumfang bestehen blieb ($r = -0,15$, $p = 0,005$); die Korrelation mit dem Oberarmumfang verschwand jedoch ($r = -0,02$, $p = 0,971$).

Unter den Normalgewichtigen (10. - 90. Perzentile) war eine deutlich größere Streubreite der Adiponektinwerte vorzufinden als unter den Übergewichtigen (siehe auch Abbildung 6). Daher wurden die 244 normalgewichtigen Kinder an Hand ihrer Adiponektinwerte in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 mit Adiponektinwerten unterhalb der 90. Perzentile unserer Stichprobe ($< 11,33 \mu\text{g/ml}$) und Gruppe 2 mit höheren Adiponektinwerten ab der 90. Perzentile unserer Stichprobe ($\geq 11,33 \mu\text{g/ml}$). Diese wurden mit Hilfe unverbundener Mittelwertsvergleiche dahingehend untersucht, ob sich ihre Einflussfaktoren signifikant unterscheiden.

Die normalgewichtigen Kinder mit den niedrigeren Adiponektinwerten ($< 11,33 \mu\text{g/ml}$) wiesen mit 62,2 cm einen um 2,1 cm größeren Bauchumfang als die Kinder der Vergleichsgruppe mit den höheren Adiponektinwerten ($\geq 11,33 \mu\text{g/ml}$) mit einem durchschnittlichen Bauchumfang von 60,1 cm auf. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,012$). Bei den Fettstoffwechselfparametern fiel in der Gruppe der normalgewichtigen Kinder mit niedrigeren Adiponektinwerten ein mit 76,3 mg/dl um 10,7 mg/dl höherer Triglyceridwert ($p = 0,024$) und ein mit 65,9 mg/dl um 6,4 mg/dl niedrigerer HDL- Cholesterinspiegel ($p = 0,012$) im Vergleich zur Gruppe der normalgewichtigen Kinder mit höheren Adiponektinwerten auf. Zudem ist unter den normalgewichtigen Jungen mit niedrigeren Adiponektinwerten das Hormon Testosteron mit 0,48 ng/dl um 0,40 ng/ml höher und damit signifikant höher ($p < 0,001$) als bei den Jungen in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich zwischen normalgewichtigen Kindern mit Adiponektin < 90. Perzentile (< 11,33 µg/ml) und normalgewichtigen Kindern mit Adiponektin ≥ 90. Perzentile (≥ 11,33 µg/ml)

Variable	Adiponekti n Perzentile	Anzahl	MW	Median	Min	Max	SD	p
BMI (kg/m ²)	< 90	213	18,0	17,8	14,6	22,3	1,7	0,112
	≥ 90	31	17,4	17,3	15,1	21,7	1,8	
Bauchumfang (cm)	< 90	213	62,2	61,5	51,0	73,0	4,3	0,012
	≥ 90	31	60,1	59,0	54,0	74,0	4,1	
Oberarmumfang (cm)	< 90	213	22,3	22,0	18,0	28,5	1,8	0,259
	≥ 90	31	21,9	21,5	18,0	28,0	2,1	
Hautfaldendicke, Summe (mm)	< 90	213	37,6	34,0	14	74	13,7	0,313
	≥ 90	31	34,9	30,0	17	74	14,9	
Körperfettanteil (%)	< 90	213	18,5	18,1	8,3	28,0	4,3	0,197
	≥ 90	31	17,4	16,9	10,1	28,0	4,8	
Blutdruck, systolisch (mmHg)	< 90	212	118,4	120,0	95	150	9,8	0,565
	≥ 90	29	117,2	120,0	95	140	10,3	
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	< 90	212	74,3	75,0	55	95	7,3	0,99
	≥ 90	29	74,3	75,0	60	90	8,5	
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	< 90	213	173,3	173,0	114	237	25,9	0,898
	≥ 90	31	175,3	174	124	236	23,8	
LDL-Cholesterin (mg/dl)	< 90	212	86,7	85,0	38	136	18,5	0,818
	≥ 90	31	85,9	85,0	53	126	14,5	
HDL-Cholesterin (mg/dl)	< 90	213	65,9	64,2	43	114	12,9	0,012
	≥ 90	31	72,3	71,8	40	101	15,4	
LDL/HDL-Quotient	< 90	212	1,4	1,3	0,4	2,5	0,4	0,12
	≥ 90	31	1,3	1,1	0,8	2,3	0,4	
Triglyceride (mg/dl)	< 90	211	76,3	67,0	25	287	37,8	0,024
	≥ 90	31	65,6	66,0	22	114	21,3	
Blutzucker (mg/dl)	< 90	213	79,5	79,0	52	109	7,9	0,747
	≥ 90	31	79,0	80,0	64	91	6,7	
Harnsäure (mg/dl)	< 90	213	4,4	4,4	2,8	8,0	0,9	0,132
	≥ 90	31	4,2	4,1	3,2	5,6	0,7	
Interleukin-6 (pg/ml)	< 90	212	1,94	1,49	1,49	16,42	1,54	0,174
	≥ 90	31	2,67	1,64	1,49	14,03	2,88	
hsCRP (mg/l)	< 90	213	0,07	0,03	0,00	2,16	0,18	0,292
	≥ 90	31	0,11	0,03	0,00	1,08	0,20	
Insulin (µU/ml)	< 90	212	10,61	8,60	2,60	78,90	7,88	0,271
	≥ 90	31	9,00	8,60	3,00	22,90	4,29	
Estradiol (Mädchen) (pg/ml)	< 90	90	35,71	22,23	4,90	280,40	43,61	0,514
	≥ 90	12	27,28	13,25	4,90	68,10	23,55	
Testosteron (Jungen) (ng/ml)	< 90	120	0,48	0,07	0,02	6,10	1,06	< 0,001
	≥ 90	18	0,08	0,03	0,02	0,38	0,10	
Aktivitätsniveau ¹	< 90	187	1,7	2,0	1	3	0,7	0,203
	≥ 90	30	1,9	2,0	1	3	0,7	

MW = Mittelwert; Min = Minimum; Max = Maximum; SD = Standardabweichung; p = Signifikanz;

¹ Stufen des Aktivitätsniveaus siehe 3.2.4.

4.1.4 Einfluss relevanter Variablen auf den Adiponektinspiegel

In einer ersten linearen Regression wurde der Einfluss der möglichen Risikofaktoren (unabhängige Variablen) auf Adiponektin (abhängige Variable) untersucht. Hierzu wurden alle Variablen als unabhängige Variablen verwendet, die mit Adiponektin signifikant korrelierten, jedoch untereinander nicht stark ($r < 0,5$) korrelierten. Dies war für die Variablen BMI, Alter, Harnsäure, Triglyceride, HDL-Cholesterin, hsCRP, Insulin und bei den Jungen zusätzlich für Testosteron der Fall.

Für die Mädchen ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 6):

Die Varianzanalyse fiel signifikant aus ($p = 0,008$; F-Wert = 2,85). 12,4 % der Streuung der Adiponektinwerte konnte durch die hier aufgestellte Regression erklärt werden ($R^2 = 0,124$). Der Einfluss des HDL-Cholesterins fiel als einzige Variable signifikant aus ($p = 0,020$; Koeffizient B = 0,06; standardisierter Koeffizient Beta = 0,21).

Für die Jungen ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 6):

Die Varianzanalyse fiel nicht signifikant aus ($p = 0,067$; F-Wert = 1,87). Da der Wert nahe der Signifikanzgrenze lag, wurde dennoch auch hier die Regressionsgüte betrachtet. Mit der aufgestellten Regression könnten 6,9 % der Streuung der Adiponektinwerte erklärt werden. Keine Variable wies einen signifikanten Koeffizienten auf.

Tabelle 6: Lineare Regression mit Adiponektin (Visit 1) als abhängige Variable

Lineare Regression V1	Mädchen			Jungen		
	ANOVA $p = 0,008$, F-Wert = 2,85 $R^2 = 0,124$			ANOVA $p = 0,067$, F-Wert = 1,87 $R^2 = 0,069$		
	B	Beta	p	B	Beta	p
(Konstante)	6,05		0,283	17,13		0,011
Alter (Jahre)	0,1	0,44	0,819	-0,48	-0,61	0,418
BMI (kg/m ²)	-0,12	-0,13	0,258	-0,14	-0,11	0,196
Harnsäure (mg/dl)	-0,37	-0,1	0,262	-0,32	-0,07	0,405
Triglyceride (mg/dl)	<0,01	0,03	0,744	<0,01	-0,08	0,345
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,06	0,21	0,020	<0,01	0,01	0,876
hsCRP (mg/dl)	-0,36	-0,02	0,806	-0,12	-0,03	0,923
Insulin (μ U/ml)	-0,02	-0,04	0,654	-0,01	-0,03	0,745
Testosteron (ng/ml)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,49	-0,1	0,209

ANOVA = Varianzanalyse; V1 = Visit 1; p = Signifikanz; n.b. = nicht bestimmt.

Da der BMI bei allen vorhergehenden bivariaten Berechnungen einen signifikanten Zusammenhang mit den Adiponektinwerten zeigte, wurde eine zweite, vereinfachte Regressionsanalyse durchgeführt, bei der lediglich der BMI und das HDL-Cholesterin als unabhängige Variable verwendet wurde.

Für die Mädchen ergaben sich bei der vereinfachten linearen Regression folgende Ergebnisse (Tabelle 7):

Die Varianzanalyse fiel signifikant aus ($p < 0,001$; F-Wert = 9,46). 11,4 % der Streuung der Adiponektinwerte waren durch den BMI und das HDL-Cholesterin erklärbar. Sowohl der BMI als auch das HDL-Cholesterin zeigten einen signifikanten Einfluss. Für den BMI ergab sich $p = 0,025$ (Koeffizient B = -0,18; standardisierter Koeffizient Beta = -0,19), für das HDL-Cholesterin ergab sich $p = 0,013$ (Koeffizient B = 0,06; standardisierter Koeffizient Beta = 0,02).

Für die Jungen ergaben sich bei der vereinfachten Regressionsanalyse folgende Ergebnisse (Tabelle 7):

Die Varianzanalyse bei den Jungen fiel signifikant aus ($p = 0,025$; F-Wert = 3,76). Hier konnten 3,4 % der Streuung der Adiponektinwerte durch den BMI und das HDL-Cholesterin erklärt werden. Nur der BMI zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Adiponektinwert ($p = 0,015$; Koeffizient B = -0,22; standardisierter Koeffizient Beta = -0,17).

Tabelle 7: Lineare Regression mit Adiponektin (Visit 1) als abhängige Variable und BMI (Visit 1) und HDL-Cholesterin (Visit 1) als unabhängige Variablen

Lineare Regression V1	Mädchen			Jungen		
	ANOVA $p < 0,001$; F-Wert = 9,46 $R^2 = 0,114$			ANOVA $p = 0,025$; F-Wert = 3,76 $R^2 = 0,034$		
	B	Beta	p	B	Beta	p
(Konstante)	6,59		0,008	9,86		<0,001
BMI (kg/m²)	-0,18	-0,19	0,025	-0,22	-0,17	0,015
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,06	0,02	0,013	0,02	0,05	0,440

ANOVA = Varianzanalyse; V1 = Visit 1; p = Signifikanz; BMI = Body-Mass-Index.

4.1.5 Adiponektin bei Kindern mit metabolischem Syndrom

Zu Projektbeginn erfüllten sechs Kinder die Kriterien des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen nach der International Diabetes Federation (IDF) (siehe 2.10.1) (International Diabetes Federation, 2007). Sie wiesen mit $4,71 \pm 2,24$ $\mu\text{g/ml}$ einen niedrigeren durchschnittlichen Adiponektinwert als ihre Mitschüler ohne metabolischem Syndrom mit $6,81 \pm 4,28$ $\mu\text{g/ml}$ auf. Der Unterschied fiel nicht signifikant aus ($p = 0,232$).

4.2 Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung (Vergleich der Daten vom Projektbeginn (Visit 1) mit den Daten nach 18 Monaten (Visit 3))

4.2.1 Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3)

Von den 366 Kindern, die bei Projektbeginn (Visit 1) untersucht wurden, waren 213 Kinder in der Interventionsgruppe und 153 Kinder in der Kontrollgruppe. 18 Monate später (bei Visit 3) konnte von 233 Kindern erneut ein vollständiger Datensatz erhoben werden, davon waren 139 Kinder aus der Interventionsgruppe und 94 Kinder aus der Kontrollgruppe. Diese 233 Kinder bildeten die Stichprobe für die folgenden Berechnungen der Längsschnittuntersuchung. Zunächst wurde überprüft, ob die Kinder der Interventions- und der Kontrollgruppe zu Projektbeginn (Visit 1) vergleichbare Ausgangswerte hatten (Tabelle 8). Der Adiponektinspiegel war zu Projektbeginn bei der Interventionsgruppe um 1,28 µg/ml höher als in der Kontrollgruppe; dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,041$). Des Weiteren wies die Interventionsgruppe zum Projektbeginn einen um 2,6 mmHg höheren diastolischen Blutdruck als die Kontrollgruppe auf; auch dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,012$). Bezüglich aller anderen Parameter war die Interventions- und die Kontrollgruppe zu Beginn des Projekts vergleichbar (Tabelle 8).

Tabelle 9 zeigt den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe 18 Monate später bei Visit 3. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Parameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar.

Tabelle 8: Vergleich allgemein-beschreibender Variablen zwischen Interventions (I)- und Kontrollgruppe (K) zu Projektbeginn

Variable Visit 1	Gruppe	N	MW	Median	Min	Max	SD	p
Alter (Jahre)	I	139	11,1	11,1	10,3	13,6	0,7	0,411
	K	94	11,2	11,1	10,2	12,8	0,7	
Körpergröße (cm)	I	139	147,5	146,2	130,2	170,4	7,8	0,953
	K	94	147,5	151,0	136,1	177,0	7,6	
Gewicht (kg)	I	139	42,8	39,3	25,3	86,9	12,4	0,999
	K	94	42,8	40,9	26,7	73,1	10,3	
BMI (kg/m ²)	I	139	19,4	18,2	13,8	30,2	4,0	0,911
	K	94	19,5	18,3	13,8	29,7	3,3	
Bauchumfang (cm)	I	139	65,0	62,0	52,0	90,0	8,6	0,548
	K	94	65,7	63,5	51,0	90,5	8,2	
Oberarmumfang (cm)	I	139	23,4	22,5	17,5	35,0	3,5	0,823
	K	94	23,5	23,0	18,0	30,5	2,9	
Hautfaltendicke, Summe (mm)	I	139	47,3	38,0	14	115	25,8	0,800
	K	94	48,1	43,5	15	110	22,9	
Körperfettanteil (%)	I	139	20,5	19,4	8,3	33,9	6,6	0,611
	K	94	20,9	20,7	8,7	32,8	6,1	
Blutdruck, systolisch (mmHg)	I	137	118,8	120,0	95	145	10,7	0,585
	K	93	118,1	120,0	100	140	8,5	
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	I	137	75,0	75,0	60	100	8,1	0,012
	K	93	72,4	70,0	55	90	7,4	
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	I	138	177,0	175,0	116	274	27,7	0,257
	K	94	172,8	173,0	110	237	27,0	
LDL-Cholesterin (mg/dl)	I	138	90,1	91,0	38	157	19,0	0,410
	K	94	88,0	88,5	48	133	18,2	
HDL-Cholesterin (mg/dl)	I	138	64,2	63,4	40	95	11,9	0,750
	K	94	64,8	61,5	39	113	15,0	
LDL/HDL - Quotient	I	138	1,4	1,5	0,4	2,6	0,4	0,813
	K	94	1,4	1,4	0,6	2,9	0,5	
Triglyceride (mg/dl)	I	138	79,2	70,0	29	248	39,5	0,725
	K	93	81,2	67,0	35	358	45,02	
Blutzucker (mg/dl)	I	138	80,8	81,0	65	109	7,0	0,303
	K	94	79,6	80,0	52	110	9,1	
Harnsäure (mg/dl)	I	138	4,7	4,6	2,9	7,7	1,0	0,368
	K	94	4,6	4,4	3,1	8,2	1,0	
hsCRP (mg/dl)	I	138	0,11	0,04	0,00	1,54	0,21	0,579
	K	94	0,12	0,05	0,00	2,16	0,26	
Interleukin-6 (pg/ml)	I	139	2,06	1,49	1,49	14,03	1,68	0,739
	K	94	2,13	1,54	1,49	8,90	1,28	
Insulin (µU/ml)	I	139	12,98	9,15	2,60	88,40	13,52	0,608
	K	94	13,88	9,68	3,00	97,20	12,76	
Adiponektin (µg/ml)	I	139	7,24	6,30	0,40	43,15	5,02	0,041
	K	94	5,96	5,31	0,47	34,54	4,05	
Estradiol bei Mädchen (pg/ml)	I	53	31,77	22,71	4,90	255,30	36,80	0,978
	K	43	31,96	19,80	4,90	154,40	30,82	
Testosteron bei Jungen (ng/ml)	I	83	0,44	0,06	0,02	5,00	0,97	0,439
	K	51	0,59	0,07	0,02	6,10	1,28	
Aktivitätsniveau ¹	I	119	1,7	2,0	1	3	0,6	0,126
	K	89	1,6	1,0	1	3	0,7	

N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; I/K = Interventions- / Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung; p = Signifikanz; ¹ Stufen des Aktivitätsniveaus siehe 3.2.4.

Tabelle 9: Vergleich allgemein-beschreibender Variablen zwischen Interventions (I)- und Kontrollgruppe (K) nach 18 Monaten (Visit 3)

Variable Visit 3	Gruppe	N	MW	Median	Min	Max	SD	p
Alter (Jahre)	I	139	12,7	12,7	11,7	15,2	0,7	0,906
	K	94	12,7	12,6	11,7	14,3	0,6	
Körpergröße (cm)	I	139	157,2	157,2	138,9	176,7	8,2	0,898
	K	94	157,2	156,5	141,2	178,6	7,7	
Gewicht (kg)	I	139	52,0	48,0	28,6	98,6	14,3	0,282
	K	94	51,5	49,8	30,1	93,2	12,5	
BMI (kg/m ²)	I	139	20,8	19,3	13,6	34,4	4,3	0,788
	K	94	20,7	19,7	13,7	32,4	3,6	
Bauchumfang (cm)	I	139	68,4	66,0	53,5	101,5	8,9	0,691
	K	94	68,8	68,0	53,5	95,5	8,4	
Oberarmumfang (cm)	I	139	25,6	24,5	18,5	39,5	4,1	0,823
	K	94	25,4	25,0	19,0	34,0	3,2	
Hautfaltendicke, Summe (mm)	I	139	52,3	44,0	18	131	26,7	0,673
	K	94	51,0	47,0	19	109	20,9	
Körperfettanteil (%)	I	139	21,8	20,7	11,0	36,0	6,0	0,853
	K	93	22,0	21,7	9,7	32,0	5,1	
Blutdruck, systolisch (mmHg)	I	139	119,9	120,0	100	150	9,1	0,390
	K	93	120,9	120,0	100	140	8,5	
Blutdruck, diastolisch (mmHg)	I	139	73,9	75,0	55	95	6,2	0,818
	K	93	74,1	75,0	55	100	7,5	
Cholesterin, gesamt (mg/dl)	I	138	165,7	165,0	106	260	27,2	0,194
	K	94	160,8	158,5	104	223	29,4	
LDL-Cholesterin (mg/dl)	I	138	105,5	104,5	54	180	22,2	0,538
	K	94	103,6	104,5	55	165	24,0	
HDL-Cholesterin (mg/dl)	I	138	57,0	65,0	36	90	10,5	0,053
	K	94	54,3	53,0	36	78	9,8	
LDL/HDL - Quotient	I	138	1,9	1,9	0,6	3,4	0,5	0,534
	K	95	1,9	1,9	1,0	3,2	0,5	
Triglyceride (mg/dl)	I	138	81,1	69,5	31	308	43,3	0,627
	K	94	83,4	76,5	27	282	41,4	
Blutzucker (mg/dl)	I	138	77,1	77,0	58	111	8,8	0,114
	K	94	79,3	79,0	59	148	12,3	
Harnsäure (mg/dl)	I	138	4,8	4,7	2,4	8,6	1,0	0,977
	K	94	4,8	4,6	2,4	8,1	1,1	
hsCRP (mg/dl)	I	138	0,09	0,03	0,05	0,83	0,15	0,877
	K	94	0,08	0,05	0,00	0,44	0,10	
Interleukin-6 (pg/ml)	I	65	2,52	2,28	1,50	6,23	1,06	0,686
	K	39	2,43	2,17	1,51	7,53	1,08	
Insulin (µU/ml)	I	139	13,10	10,40	2,75	90,70	11,82	0,354
	K	91	15,00	10,30	3,18	147,00	19,76	
Adiponektin (µg/ml)	I	139	10,50	9,79	2,29	28,63	5,03	0,683
	K	94	10,79	10,30	2,80	30,90	5,77	
Estradiol bei Mädchen (pg/ml)	I	53	59,84	49,66	8,51	181,00	44,90	0,555
	K	42	53,94	34,40	9,67	246,00	51,96	
Testosteron bei Jungen (ng/ml)	I	86	2,32	1,76	0,03	20,70	2,80	0,324
	K	47	3,08	1,74	0,03	41,20	6,09	
Aktivitätsniveau ¹	I	137	1,9	2	1	3	0,6	0,151
	K	91	1,7	2	1	3	0,8	

N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; I/K = Interventions- / Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung; p = Signifikanz; ¹ Stufen des Aktivitätsniveaus siehe 3.2.4.

4.2.2 Vergleich der Änderungen der Variablen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3)

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte der Änderungen der Variablen während des 18-monatigen Projektzeitraums (Δ Variable) von der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichend gegenübergestellt.

Der diastolische Blutdruck ist in der Interventionsgruppe um durchschnittlich $1,1 \pm 9,0$ mmHg gesunken, in der Kontrollgruppe dagegen um durchschnittlich $1,8 \pm 9,3$ mmHg gestiegen. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,017$).

Das HDL-Cholesterin fiel in der Interventionsgruppe durchschnittlich um $7,3 \pm 8,6$ mg/dl und in der Kontrollgruppe um $10,8 \pm 11,8$ mg/dl mit signifikantem Gruppenunterschied ($p = 0,026$).

Der Blutzuckerwert ist in der Interventionsgruppe um $3,7 \pm 8,8$ mg/dl und damit signifikant stärker gesunken als in der Kontrollgruppe, in der der Blutzuckerwert um $0,4 \pm 11,8$ mg/dl gesunken ist ($p = 0,015$).

Alle anderen Variablen veränderten sich während des Projektzeitraums zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar.

Tabelle 10: Vergleich der Änderung allgemein-beschreibender Variablen während des Projektzeitraums zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Variable Visit 3 – Visit 1	Gruppe	N	MW	Median	Min	Max	SD	p
Δ Körpergröße (cm)	I	139	9,8	9,7	1,1	18,5	3,2	0,625
	K	94	9,5	9,3	2,1	16,8	2,9	
Δ Gewicht (kg)	I	139	9,2	8,6	-0,8	25,0	3,8	0,333
	K	94	8,7	8,0	4,1	-0,5	20,1	
Δ BMI (kg/m ²)	I	139	1,4	1,4	-1,6	6,9	1,2	0,230
	K	94	1,2	1,1	-2,5	4,1	1,3	
Δ Bauchumfang (cm)	I	139	3,4	3,5	-4,5	19	3,0	0,623
	K	94	3,2	3,5	-8,0	11,5	3,5	
Δ Oberarmumfang (cm)	I	139	2,2	2,0	-3,0	12,0	1,6	0,229
	K	94	1,9	2,0	-2,0	6,0	1,4	
Δ Hautfaldendicke, Summe (mm)	I	139	5,0	5,0	-40	44	11,6	0,158
	K	94	2,8	2,0	-31	26	11,2	
Δ Körperfettanteil (%)	I	139	1,3	1,5	-10,0	8,0	2,8	0,434
	K	93	1,0	0,7	-8,0	8,0	3,0	
Δ Blutdruck, systolisch (mmHg)	I	137	1,2	0,0	-25	35	10,7	0,246
	K	92	2,8	5,0	-25	25	9,8	
Δ Blutdruck, diastol. (mmHg)	I	137	-1,1	0,0	-25	25	9,0	0,017
	K	92	1,8	0,0	-25	25	9,3	
Δ Cholesterin, gesamt (mg/dl)	I	137	-11,4	-13,0	-70	41	20,2	0,835
	K	94	-12,0	-11,5	-65	40	20,5	
Δ LDL-Cholesterin (mg/dl)	I	137	15,3	14,0	-32	49	13,9	0,851
	K	94	15,6	14,0	-16	56	15,0	
Δ HDL-Cholesterin (mg/dl)	I	137	-7,3	-8,2	-28	20	8,6	0,026
	K	94	-10,8	-10,4	-39	20	11,8	
Δ LDL/HDL-Quotient	I	137	0,5	0,4	-0,4	1,5	0,3	0,159
	K	94	0,5	0,5	-0,2	1,3	0,3	
Δ Triglyceride (mg/dl)	I	137	2,2	0,0	-159	225	45	0,937
	K	93	2,6	6,0	-143	153	41,9	
Δ Blutzucker (mg/dl)	I	137	-3,7	-4,0	-29	27	8,8	0,015
	K	94	-0,4	-1,0	-25	58	11,8	
Δ Harnsäure (mg/dl)	I	137	0,1	0,2	-1,5	2,9	0,7	0,254
	K	94	0,2	0,2	-1,2	2,3	0,7	
Δ hsCRP (mg/dl)	I	137	-0,02	0,00	-1,44	0,80	0,21	0,532
	K	94	-0,04	-0,04	-1,92	0,30	0,25	
Δ Interleukin-6 (pg/ml)	I	65	0,44	0,46	-10,11	4,74	1,91	0,557
	K	39	0,22	0,29	-5,89	6,04	1,75	
Δ Insulin (μU/ml)	I	139	0,13	0,63	-67,20	81,00	13,51	0,662
	K	91	1,03	-0,31	-63,50	105,70	17,71	
Δ Adiponektin (μg/ml)	I	139	3,26	3,05	-39,19	21,16	6,04	0,051
	K	94	4,83	3,96	-29,03	21,84	5,88	
Δ Estradiol bei Mädchen (pg/ml)	I	51	29,11	17,62	-86,30	164,33	43,54	0,551
	K	40	0,22	0,29	-5,89	6,04	1,75	
Δ Testosteron bei Jungen (ng/ml)	I	81	1,74	1,47	-0,57	5,78	1,67	0,763
	K	45	1,65	1,03	0,01	4,63	1,55	
Δ Aktivitätsniveau ¹	I	118	0,1	0	-2	2	0,8	0,995
	K	86	0,1	0,0	-2	2	0,9	

N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; I / K = Interventions- / Kontrollgruppe; SD = Standardabweichung; p = Signifikanz; ¹ Stufen des Aktivitätsniveaus siehe 3.2.4.

4.2.3 Vergleich der Adiponektinwerte zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3)

4.2.3.1 Unterschiede in der Entwicklung der Adiponektinwerte zwischen den Interventions- und den Kontrollschulen

Bei den Kindern der Interventionsschulen stieg der Adiponektinspiegel von $7,24 \pm 5,02 \mu\text{g/ml}$ auf $10,5 \pm 5,03 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). Bei den Kindern in den Kontrollschulen stieg der Adiponektinspiegel von $5,96 \pm 4,05 \mu\text{g/ml}$ auf $10,79 \pm 5,77 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). Dieser Anstieg war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,051$). Aufgrund der signifikant unterschiedlichen Ausgangswerte zu Projektbeginn wurde zudem ein Gruppenvergleich mit adjustierten Ausgangswerten vorgenommen. Diese Berechnung hat ebenfalls ergeben, dass der Anstieg des Adiponektinwerts zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar war ($p_{\text{adj.}} = 0,301$) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwertsdifferenzen der Adiponektinspiegel (Visit 3 - Visit 1) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	Intervention (I) MW \pm SD	Kontrolle (K) MW \pm SD	Diff κ-I (95% KI der Diff κ-I)	p (I/K)	p_{adj.} (I/K)
Baseline (Visit 1)	7,24 \pm 5,02 (N = 139)	5,96 \pm 4,05 (N = 94)	-1,28 (-2,50 bis -0,52)	0,041	
Nach 18 Monaten (Visit 3)	10,50 \pm 5,03 (N = 139)	10,79 \pm 5,77 (N = 94)	0,29 (-1,11 bis 1,70)	0,683	
Diff $v_3 - v_1 \pm$ SD (95% KI der Diff $v_3 - v_1$)	3,26 \pm 6,04 (2,25 bis 4,28)	4,83 \pm 5,88 (3,63 bis 6,04)	1,57 (-0,01 bis 3,14)	0,051	0,301

N = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Diff = Differenz; KI = Konfidenzintervall; $p_{\text{adj.}}$ = Signifikanz, mit adjustiertem Ausgangswert.

4.2.3.2 Altersspezifische Unterschiede der Adiponektinwerte bei Visit 3

Differenzierte man die Adiponektinwerte von Visit 3 nach dem Alter und dem Geschlecht der Schüler zeigte sich der folgende Querschnitt aus Tabelle 12. Für die Berechnung wurde ein 15-jähriges Kind ausgeschlossen, da die Gruppengröße für diese Altersstufe zu gering war.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik von Adiponektin (Visit 3), getrennt nach Alter und Geschlecht

	Alter (Jahre)	Anzahl	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	
			Mittelwert	SD
Gesamt	12	150	10,69	5,44
	13	54	11,17	5,38
	14	7	9,98	5,07
Weiblich	11	9	8,52	3,27
	12	60	10,28	4,33
	13	25	12,09	5,65
	14	4	12,61	4,8
Männlich	11	12	9,80	4,96
	12	90	10,97	6,08
	13	29	10,38	5,10
	14	3	6,47	3,19

SD = Standardabweichung

In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) zeigten sich auch bei der Untersuchung bei Visit 3 keine signifikanten Unterschiede in den Adiponektin-Mittelwerten zwischen den Altersgruppen, weder für die Gesamtgruppe ($p = 0,556$), noch für Mädchen ($p = 0,155$) oder Jungen ($p = 0,538$) als Untergruppe.

4.2.3.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung der Adiponektinwerte im Projektverlauf

Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe war der Adiponektinanstieg zwischen Jungen und Mädchen vergleichbar ($p = 0,866$ für die Interventionsgruppe; $p = 0,212$ für die Kontrollgruppe) (Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Adiponektinspiegels bei der Interventionsgruppe im Projektverlauf

Interventionsgruppe Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	weiblich (w) MW \pm SD	männlich (m) MW \pm SD	Diff _{m-w} (95% KI der Diff _{m-w})	p (w/m)	P _{adj} (w/m)
Baseline (Visit 1)	6,85 \pm 3,94 (N = 55)	7,49 \pm 5,62 (N = 84)	0,64 (-1,08 bis 2,37)	0,458	
Nach 18 Monaten (Visit 3)	10,22 \pm 4,52 (N = 55)	10,69 \pm 5,35 (N = 84)	0,47 (-1,26 bis 2,20)	0,591	
Diff_{v3-v1} \pm SD (95% KI der Diff_{v3-v1})	3,37 (2,17 bis 4,57)	3,19 (1,69 bis 4,70)	-0,18 (-2,26 bis 1,90)	0,866	0,730

N = Anzahl; MW = Mittelwert; Diff = Differenz; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall; p = Signifikanz; p_{adj} = Signifikanz, mit adjustiertem Ausgangswert.

Tabelle 14: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Adiponektinspiegels bei der Kontrollgruppe im Projektverlauf

Kontrollgruppe Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	weiblich (w) MW \pm SD	männlich (m) MW \pm SD	Diff _{m-w} (95% KI der Diff _{m-w})	p (w/m)	p _{adj} (w/m)
Baseline (Visit 1)	5,60 \pm 2,86 (N = 43)	6,26 \pm 4,84 (N = 51)	0,66 (-1,01 bis 2,33)	0,435	
Nach 18 Monaten (Visit 3)	11,26 \pm 4,92 (N = 43)	10,4 \pm 6,42 (N = 51)	-0,87 (-3,25 bis 1,51)	0,470	
Diff_{v3-v1} \pm SD (95% KI der Diff_{v3-v1})	5,66 (4,38 bis 6,94)	4,13 (2,17 bis 6,09)	-1,53 (-3,94 bis 0,88)	0,212	0,304

N = Anzahl; MW = Mittelwert; Diff = Differenz; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall; p = Signifikanz; p_{adj} = Signifikanz, mit adjustiertem Ausgangswert.

4.2.4 Vergleich des Body-Mass-Index (BMI) zu Projektbeginn (Visit 1) und nach 18 Monaten (Visit 3)

Da der BMI der vermutlich wichtigste veränderliche Einflussfaktor auf Adiponektin ist, wurden auch die Mittelwerte des BMI im Verlauf von Visit 1 bis Visit 3, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe, verglichen (Tabelle 15). Der Anstieg des BMI von Interventions- und Kontrollgruppe war vergleichbar (p = 0,230).

Tabelle 15: Vergleich der Mittelwertsdifferenzen des BMI zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im Projektverlauf

BMI (kg/m^2)	Intervention (I) Mittelwert \pm SD	Kontrolle (K) Mittelwert \pm SD	Diff _{K-I} (95% KI der Diff _{K-I})	p (I/K)
Baseline (Visit 1)	19,42 \pm 4,01 (N = 139)	19,47 \pm 3,35 (N = 94)	0,06 (-0,93 bis 1,04)	0,911
Nach 18 Monaten (Visit 3)	20,82 \pm 4,31 (N = 139)	20,67 \pm 3,63 (N = 94)	-0,15 (-1,21 bis 0,92)	0,788
Diff_{v3-v1} \pm SD (95% KI der Diff_{v3-v1})	1,4 \pm 1,22 (1,19 bis 1,69)	1,2 \pm 1,30 (0,46 bis 0,93)	-0,20 (-0,53 bis 0,13)	0,230

N = Anzahl der Probanden; Diff = Differenz; KI = Konfidenzintervall; p = Signifikanz.

4.2.5 Einfluss der Intervention auf die übergewichtigen und adipösen Kinder

Zu Projektbeginn waren 64 derjenigen Kinder, die im Längsschnitt untersucht werden konnten, übergewichtig oder adipös (> 90. Perzentile des BMI). Die Parameter BMI ($p = 0,705$), Körperfettanteil ($p = 0,357$) und Adiponektin ($p = 0,526$) veränderten sich über den Interventionszeitraum in der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar.

4.2.6 Korrelationen zwischen dem Adiponektinanstieg und der Veränderung relevanter Variablen im Projektverlauf

Für die Berechnung der Korrelationen zwischen dem Adiponektinanstieg und den Veränderungen relevanter Variablen im Projektverlauf (Tabelle 16) konnte für alle Änderungen der Variablen, mit Ausnahme der Änderung von Testosteron bei den Jungen, eine Normalverteilung angenommen werden. Der Adiponektinanstieg korrelierte schwach negativ mit der Änderung des BMI ($r = -0,34$, $p < 0,001$), der Änderung des Bauchumfangs ($r = -0,28$, $p < 0,001$) und der Änderung der Hautfaldendicke ($r = -0,20$, $p = 0,002$). Ferner konnte eine sehr schwache Korrelation des Adiponektinanstiegs mit der Änderung des Oberarmumfangs ($r = -0,18$, $p = 0,007$) und der Änderung des Körperfettanteils ($r = 0,15$, $p = 0,023$) festgestellt werden (Tabelle 16, fett gedruckt).

Tabelle 16: Korrelationen zwischen dem Adiponektinanstieg (Δ Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)) und der Änderung relevanter Variablen im Projektverlauf (Δ Variable)

	Δ Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	
	r bzw r_s^*	p
Δ BMI (kg/m^2)	-0,34	0,001
Δ Bauchumfang (cm)	-0,28	0,001
Δ Oberarmumfang (cm)	-0,18	0,007
Δ Hautfaltendicke, Summe (mm)	-0,20	0,002
Δ Körperfettanteil (%)	-0,15	0,023
Δ Blutdruck, systolisch (mmHg)	0,02	0,713
Δ Blutdruck, diastolisch (mmHg)	-0,06	0,391
Δ Cholesterin, gesamt (mg/dl)	0,01	0,945
Δ LDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,58	0,383
Δ HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,09	0,191
Δ LDL/HDL-Quotient	-0,08	0,062
Δ Triglyceride (mg/dl)	0,03	0,705
Δ Blutzucker (mg/dl)	-0,03	0,651
Δ Harnsäure (mg/dl)	-0,83	0,208
Δ Interleukin-6 (pg/ml)	0,08	0,398
Δ hsCRP (mg/dl)	0,03	0,624
Δ Insulin ($\mu\text{U/ml}$)	0,03	0,657
Δ Estradiol bei Mädchen (pg/ml)	-0,07	0,517
Δ Testosteron bei Jungen (ng/ml) *	-0,78	0,332
Δ Aktivitätsniveau ¹	-0,03	0,634

Korrelationen des Adiponektinanstiegs mit den Veränderungen relevanter Variablen nach dem Pearson-Korrelationskoeffizient (r) (insofern die Veränderung normalverteilt war) bzw. dem *Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (r_s) für die Korrelationsberechnung mit dem nicht-normalverteilten Testosteronanstieg; ¹ Stufen des Aktivitätsniveaus siehe 3.2.4; Signifikante Korrelationen sind fett hervorgehoben. Korrelationen, die im Querschnitt bei Projektbeginn signifikant ausfielen, sind grau hinterlegt.

4.2.7 Einfluss relevanter Variablen auf Adiponektin im Projektverlauf

Der Einfluss der Änderungen möglicherweise erklärender Variablen auf die Änderung der Adiponektinwerte wurde in einer linearen Regression untersucht. Die Änderung des Adiponektinwerts war dabei die abhängige Variable, während die Änderung des BMI, der Harnsäure, der Triglyceride, des HDL-Cholesterins, des hsCRP, des Insulins und bei den Jungen zusätzlich die Änderung des Testosterons als unabhängige Einflussvariable angegeben wurde.

Für die Mädchen ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 17):

Die Varianzanalyse war signifikant ($p = 0,005$; $F = 3,38$). 18,7 % der Varianz der Adiponektinänderung war durch die aufgestellte Regression erklärbar ($R^2 = 0,187$). Die Änderung des BMI hatte einen signifikanten Einfluss auf die Änderung des Adiponektinwerts ($p < 0,001$; Konstante $B = -1,48$; standardisierte Konstante Beta = $-0,41$). Die anderen untersuchten Variablenänderungen zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Für die Jungen ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 17):

Die Varianzanalyse fiel signifikant aus ($p = 0,005$; F-Wert = $3,122$). 15,7 % der Streuung der Adiponektinänderung war durch die Regression erklärbar ($R^2 = 0,157$). Die Änderung des BMI hatte einen signifikanten Einfluss auf die Änderung des Adiponektinwerts ($p < 0,001$; Konstante $B = -1,92$; standardisierte Konstante Beta = $-0,39$). Die anderen untersuchten Variablenänderungen zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 17: Lineare Regression mit Δ Adiponektin als abhängige Variable und Δ BMI, Δ Harnsäure, Δ Triglyceride, Δ HDL-Cholesterin, Δ hsCRP, Δ Insulin und Δ Testosteron (bei den Jungen) als unabhängige Variablen

Lineare Regression	Mädchen			Jungen		
	ANOVA $p = 0,005$; F-Wert = $3,38$ $R^2 = 0,187$			ANOVA $p = 0,005$; F-Wert = $3,12$ $R^2 = 0,157$		
	B	Beta	p	B	Beta	p
(Konstante)	6,36		<0,001	6,82		<0,001
Δ BMI (kg/m²)	-1,48	-0,41	<0,001	-1,92	-0,39	<0,001
Δ Harnsäure (mg/dl)	-0,11	-0,20	0,876	0,02	<0,01	0,985
Δ Triglyceride (mg/dl)	0,01	0,10	0,321	<0,01	0,02	0,823
Δ HDL-Cholesterin (mg/dl)	-0,01	-0,03	0,761	0,04	0,07	0,497
Δ hsCRP (mg/dl)	1,73	0,06	0,515	1,26	0,05	0,540
Δ Insulin (μ U/ml)	-0,05	-0,12	0,241	0,02	0,07	0,450
Δ Testosteron (ng/ml)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,35	-0,09	0,378

ANOVA = Varianzanalyse; p = Signifikanz; n.b. = nicht bestimmt.

5 DISKUSSION

Das Projekt „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München war eine schulbasierte, randomisierte Interventionsstudie, die über vier Jahre an Schulen in München und Umgebung durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte überprüft werden, ob durch eine schulbasierte Intervention ein gesunder Lebensstil der Kinder gestärkt werden kann und ob sich dies in den Adiponektinwerten der Kinder widerspiegelt. Dazu wurde zu Beginn der 5. Klasse der Zusammenhang zwischen den Risikoprofilen der Kinder und ihren Adiponektinwerten im Querschnitt untersucht. Des Weiteren sollten die Veränderungen der Adiponektinwerte bei den Kindern mit zunehmendem Alter untersucht werden. Im Längsschnitt wurde zudem die Frage analysiert, ob die durchgeführte 18-monatige Intervention die Adiponektinwerte der Kinder und ferner das Risikoprofil der Kinder positiv beeinflussen konnte.

Adiponektin ist ein Hormon mit anti-inflammatorischer Wirkung und als protektiver Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt (Yokota et al., 2000), (Ortega Moreno et al., 2016). Eine Hypoadiponektinämie wird mit einem häufigeren Auftreten des metabolischen Syndroms, der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2 sowie diverser Karzinome assoziiert (Coban et al., 2016), (Snehalatha et al., 2003), (Jiang et al., 2016), (Dalamaga et al., 2012). Zudem ist die negative Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und dem Body-Mass-Index (BMI) auch bei Kindern und Jugendlichen unumstritten (Riestra et al., 2013), (Nascimento et al., 2014), (Jaakkola et al., 2015). Auf Grund dieser Ergebnisse wäre zu vermuten, dass eine gesundheitsfördernde Intervention, wie die hier erfolgte, einen positiven Effekt auf den Adiponektinspiegel zeigt.

Zentrales Ergebnis der Doktorarbeit ist, dass sich die Adiponektinwerte während des Interventionszeitraums zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar veränderten ($p = 0,051$). Auf einige andere Parameter (im Einzelnen auf den Blutzucker, das HDL-Cholesterin und den diastolischen Blutdruck) konnte ein gesundheitsförderlicher Effekt der Intervention detektiert werden. Ferner bestätigte sich die bereits in anderen Studien beschriebene negative Korrelation zwischen dem Adiponektinspiegel und dem BMI sowohl in der Querschnittsanalyse ($r = -0,21$, $p < 0,001$) als auch in der Längsschnittanalyse ($r = -0,34$, $p < 0,001$) (Riestra et al., 2013), (Nascimento et al., 2014), (Jaakkola et al., 2015).

Zunächst erfolgte eine Analyse der 366 Kinder bei Projektbeginn (151 Mädchen und 215 Jungen) in Hinblick auf Alter und Geschlecht. Die Kinder waren im Durchschnitt $11,1 \pm 0,6$ Jahre alt und hatten im Mittel einen BMI von $19,3 \pm 3,7$ kg/m². 94 Kinder (25,7 %) waren übergewichtig (56 Kinder > 90. - 97. Perzentile) oder adipös (38 Kinder > 97. Perzentile). Die Kinder hatten zu Projektbeginn einen durchschnittlichen Adiponektinwert von $6,77 \pm 4,26$ µg/ml. Die Werte lagen im Bereich von 0,15 µg/ml (Minimum) bis 43,15 µg/ml (Maximum). 95 % der Werte lagen im Bereich von 6,33 µg/ml bis 7,20 µg/ml.

Cangemi et al. zeigten in ihrer Studie an Hand von 2848 Blutproben von Kindern im Alter von 0 - 14 Jahren, dass die Adiponektinwerte von Geburt (Nabelschnurblut) bis zur Vorpubertät sinken um dann in der Pubertät zu stagnieren (Cangemi et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit gab es zu Projektbeginn keine signifikanten Unterschiede der Adiponektinwerte zwischen den Altersgruppen der 10-, 11- und 12-Jährigen (weder für die Gesamtgruppe ($p = 0,400$), noch für Mädchen ($p = 0,754$) oder Jungen ($p = 0,612$) im Speziellen).

In der Literatur ist des Weiteren zu finden, dass bei Frauen höhere Adiponektinwerte im Blut zirkulieren als bei Männern (Laughlin et al., 2007), (Andreasson et al., 2012). Reinehr et al. konnten bei adipösen Kindern zeigen, dass unter den vorpubertären Kindern (Einteilung nach Tanner-Stadien) Mädchen und Jungen noch vergleichbare Adiponektinwerte haben, während unter den pubertären Kindern die Mädchen signifikant höhere Werte aufweisen (Reinehr et al., 2004). Da die Kinder der vorliegenden Arbeit im Durchschnitt $11,1 \pm 0,6$ Jahre alt waren, ist es folglich gut mit der Literatur vereinbar, dass beide Geschlechter vergleichbare Werte ($p = 0,344$) hatten. Dass Frauen einen höheren Adiponektinwert aufweisen, mag zunächst paradox erscheinen, da bei Frauen der durchschnittliche Körperfettanteil höher als bei Männern ist (Gallagher et al., 2000), und ein höherer Körperfettanteil mit niedrigeren Adiponektinwerten einhergeht (Stefan et al., 2002), (Panagopoulou et al., 2008), (Nascimento et al., 2016). Die Ursache ist demnach bei den Geschlechtshormonen zu suchen. Betrachtete man den Zusammenhang der Geschlechtshormone mit dem Adiponektin, so zeigte sich in der vorliegenden Studie bei den Mädchen keine Korrelation mit dem Estradiol ($r = 0,02$, $p = 0,819$), jedoch bei den Jungen eine signifikant negative Korrelation mit dem Testosteron ($r = -0,16$, $p = 0,024$). Dies lässt vermuten, dass bei pubertären Jungen mit steigendem Testosteron der Adiponektinwert stärker abfällt, als bei Mädchen. Auch wenn Studien, die den Zusammenhang zwischen Adiponektin und den Geschlechtshormonen untersucht haben, hierzu unterschiedliche Ergebnisse berichten, überwiegen diejenigen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Adiponektin- und dem Testosteronspiegel detektiert haben. Riestra et al. untersuchten 785 gesunde 12- bis 16-jährige Kinder und kamen zu dem Ergebnis, dass

Adiponektin weder mit dem Estradiol-, noch mit dem Testosteronlevel korreliert (Riestra et al., 2013).

Tsou et al. kamen stattdessen bei einer Gruppe von 500 taiwanesischen Schulkindern zu dem Ergebnis, dass der Abfall des Adiponektinwerts in der Pubertät mit dem Testosteronspiegel korreliert (Tsou et al., 2004). Auch Böttner et al. kamen bei ihrer Untersuchung von 200 normalgewichtigen Schulkindern zu dem Ergebnis, dass die Adiponektinspiegel signifikant mit den Testosteron-, nicht jedoch mit den Estradiolwerten korrelieren (Böttner et al., 2004). Auch die Tatsache, dass Frauen mit einem PCO-Syndrom, welches mit erhöhten Testosteronspiegel einhergeht, zu niedrigeren Adiponektinwerten tendieren (Comim et al., 2013), unterstützt diese These. Passend dazu erkannten Forscher an einer Gruppe älterer Männer, dass deren Adiponektinwerte während einer Testosterontherapie gesunken sind (Frederiksen et al., 2012). Allerdings bedeutet dies nicht, dass das Testosteron der direkte Mediator zur Senkung des Adiponektinspiegels sein muss. So wird vermutet, dass das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) hier eine Schlüsselrolle zwischen Testosteron und Adiponektin einnimmt (Frederiksen et al., 2012), (Gallagher et al., 2000), (Martos-Moreno et al., 2006).

Darüber hinaus wurden in der Querschnittsanalyse die Zusammenhänge zwischen dem Adiponektinspiegel und den weiteren anthropometrischen Daten untersucht.

Bei Projektbeginn zeigte sich eine schwach negative Korrelation zwischen Adiponektin und dem BMI (kg/m^2) ($r = -0,21$, $p < 0,001$). Das bedeutet, dass höhere BMI-Werte mit niedrigeren Adiponektinwerten einhergehen. So lag in der vorliegenden Studie der durchschnittliche Adiponektinwert der 244 normalgewichtigen Kinder (> 10. - 90. Perzentile des BMI) bei $7,17 \pm 4,75 \mu\text{g}/\text{ml}$ und bei den 94 übergewichtigen Kindern (> 90. Perzentile des BMI) bei $5,42 \pm 2,45 \mu\text{g}/\text{ml}$. Dieser Zusammenhang entspricht auch den Ergebnissen zahlreicher vorausgegangener Publikationen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (Okauchi et al., 2009), (Panagopoulou et al., 2008), (Rambhojan et al., 2015).

Auch die 28 untergewichtigen bis stark untergewichtigen Kinder (≤ 10 . Perzentile des BMI) wiesen in der vorliegenden Studie mit einem durchschnittlichen Adiponektin von $7,8 \pm 3,62 \mu\text{g}/\text{ml}$ einen höheren Adiponektin-Mittelwert als die normalgewichtigen Kinder auf.

Es fiel auf, dass die übergewichtigen Kinder (> 90. Perzentile des BMI) durchweg über niedrigere Adiponektinwerte verfügen (Minimum: $0,46 \mu\text{g}/\text{ml}$, Maximum: $14,99 \mu\text{g}/\text{ml}$), während die normalgewichtigen Kinder (> 10. – 90. Perzentile des BMI) eine deutlich größere Streubreite der Adiponektinwerte aufwiesen (Minimum: $0,15 \mu\text{g}/\text{ml}$, Maximum: $43,15 \mu\text{g}/\text{ml}$). Daher wurden

die normalgewichtigen Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt: normalgewichtige Kinder mit normalem oder niedrigem Adiponektinspiegel ($< 90.$ Perzentile der Adiponektinwerte, $N = 213$) und normalgewichtige Kinder mit einem besonders hohen Adiponektinspiegel ($\geq 90.$ Perzentile der Adiponektinwerte, $N = 31$). Hierbei ist allerdings die unterschiedliche Gruppenstärke zu beachten. Die normalgewichtigen Kinder mit einem besonders hohen Adiponektinwert hatten im Vergleich zu ihren ebenfalls normalgewichtigen Mitschülern mit normalen oder niedrigen Adiponektinwerten einen signifikant geringeren Bauchumfang ($p = 0,012$), niedrigere Triglyceride ($p = 0,024$) sowie einen höheren HDL-Cholesterinspiegel ($p = 0,012$). Bei den normalgewichtigen Jungen mit hohem Adiponektinwert zeigte sich außerdem ein signifikant niedrigerer Testosteronspiegel als bei den normalgewichtigen Jungen mit Adiponektinspiegel unterhalb der 90. Perzentile ($p < 0,001$). Es scheint also durchaus sinnvoll zu sein, im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung zu Adiponektin nicht nur bei übergewichtigen, sondern gerade auch bei normalgewichtigen Kindern die Einflussgrößen auf Adiponektin zu untersuchen, da bei den normalgewichtigen Kindern die Streubreite der Adiponektinwerte wesentlich größer ist.

Des Weiteren korrelierte Adiponektin zu Projektbeginn neben dem BMI schwach negativ mit dem Bauchumfang ($r = -0,24$, $p < 0,001$) und dem Oberarmumfang ($r = -0,20$, $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen Adiponektin und dem Oberarmumfang verschwand jedoch unter Berücksichtigung des BMI ($r = -0,02$, $p = 0,971$). Der Bauchumfang korrelierte auch unabhängig vom BMI mit dem Adiponektinwert ($r = -0,15$, $p = 0,005$). Die Datenlage zum Bauch- und insbesondere zum Oberarmumfang in Bezug zu Adiponektin bei Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung des BMI ist bisher nicht repräsentativ.

Ferner korrelierte Adiponektin zu Projektbeginn sehr schwach negativ mit der Summe der Hautfaltendicken (mm) ($r = -0,18$, $p = 0,001$) und dem Körperfettanteil (%) ($r = -0,18$, $p = 0,001$). Der negative Zusammenhang zwischen dem Adiponektin und dem Körperfettanteil wurde auch in anderen Studien beobachtet (Stefan et al., 2002), (Panagopoulou et al., 2008), (Gomes et al., 2014). Da der Körperfettanteil in der vorliegenden Studie aus den Messungen der Hautfaltendicken berechnet wurde, ist es naheliegend, dass auch die Summe der Hautfaltendicke negativ mit Adiponektin korreliert.

Darüber hinaus konnten in der Querschnittsanalyse folgende Zusammenhänge zwischen dem Adiponektinspiegel und den anderen Laborwerten detektiert werden: Zwischen dem Adiponektinspiegel und dem hsCRP-Spiegel (mg/dl) konnte ein negativer Zusammenhang bestätigt werden ($r = -0,20$, $p < 0,001$). HsCRP ist ein systemischer Inflammationsmarker, der auch für die Detektion niedrigschwelliger Entzündungsprozesse geeignet ist. Prospektive Studien erbrachten Nachweise dafür, dass höhere hsCRP-Werte bei augenscheinlich gesunden Personen mit einem

höheren Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden sind, und zwar unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren (Mitra und Panja, 2005), (Araújo et al., 2009). Passend zu diesen Ergebnissen konnte auch in anderen Studien an Erwachsenen und Kindern gezeigt werden, dass hsCRP negativ mit Adiponektin korreliert (Ouchi et al., 2003), (Stakos et al., 2014). Zudem korrelierte Adiponektin zu Projektbeginn sehr schwach negativ mit der Harnsäure (mg/dl) ($r = -0,18$, $p = 0,001$), den Triglyceriden (mg/dl) ($r = -0,14$, $p = 0,009$), dem LDL/HDL-Quotient ($r = -0,13$, $p = 0,011$), dem Insulin ($\mu\text{U/ml}$) ($r = -0,15$, $p = 0,005$) und dem Testosteron (ng/ml) ($r = -0,16$, $p = 0,024$) sowie sehr schwach positiv mit dem HDL-Cholesterin (mg/dl) ($r = 0,16$, $p = 0,003$).

Diese Ergebnisse fügen sich gut in die aktuelle Datenlage ein: Das HDL-Cholesterin, welches als „schützendes Cholesterin“ fungiert, korreliert sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter positiv mit Adiponektin (Panagopoulou et al., 2008), (Shafiee et al., 2015), (Pilz et al., 2006). Obwohl sich in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem Adiponektinspiegel und dem LDL-Cholesterin fand ($r = -0,03$, $p = 0,597$), zeigte sich auf Grund des Zusammenhangs zwischen dem Adiponektinspiegel und dem HDL-Cholesterin ($r = 0,16$, $p = 0,003$) noch eine Korrelation zwischen dem LDL/HDL-Quotienten und dem Adiponektin ($r = -0,13$, $p = 0,011$). (Diese Korrelation ist folglich negativ, weil das HDL-Cholesterin im Nenner des Quotienten steht.)

Zum Zusammenhang zwischen Adiponektin und LDL-Cholesterin zeigen Studien bei Erwachsenen eine negative Korrelation (Kazumi et al., 2002), (Hulthe et al., 2003). Bei Kindern ist die Datenlage noch sehr lückenhaft. Jaakola und seine Kollegen fanden bei ca. 500 15-jährigen Kindern einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und den Triglyceriden sowie dem HDL-Cholesterin, nicht aber dem LDL-Cholesterin (Jaakkola et al., 2015). Okada und seine Gruppe konnte dagegen bei 283 Kindern (im Durchschnitt 11,6 Jahre alt) nur bei den Mädchen ($N = 139$), nicht aber bei den Jungen, einen Zusammenhang zwischen Adiponektin und dem Lipidprofil belegen (negative Korrelation mit LDL-Cholesterin und Triglyceride und positive Korrelation zum HDL-Cholesterin) (Okada et al., 2006).

Eindeutiger scheint der Zusammenhang zwischen Adiponektin und den Triglyceriden, sowohl bei Erwachsenen (Laughlin et al., 2007), (Ayina et al., 2016) als auch im Kindesalter zu sein (Pilz et al., 2006), (Shafiee et al., 2015).

Auch die negative Korrelation zwischen Adiponektin und dem Nüchtern-Insulinspiegel wurde wiederholt bei Erwachsenen und Kindern beschrieben (Panagopoulou et al., 2008), (Takemoto et al., 2015), (Ayina et al., 2016). Aus dem Nüchtern-Insulinspiegel und der Nüchtern-Glucose lässt sich der HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) als Marker für die Insulinresistenz bestimmen (Matthews et al., 1985). Auch der Zusammenhang zwischen der

Hypoadiponektinämie und der Insulinresistenz im Kindesalter konnte mehrfach dargelegt werden (Panagopoulou et al., 2008), (Hershkop et al., 2016).

Der negative Zusammenhang zwischen dem Adiponektin und der Harnsäure erhielt stattdessen bisher wenig Aufmerksamkeit. Und dies, obwohl erhöhte Harnsäurewerte nicht nur bei der Entstehung von Gicht und Nierensteinen eine bedeutende Rolle spielen, sondern auch als Risikofaktor für erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit und Inflammation gelten (Tsai et al., 2009), (Chen et al., 2010). Alper et al. zeigen den positiven Zusammenhang zwischen Harnsäure und dem Blutdruck im Kindesalter an 577 Kinder und Jugendlichen. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die Harnsäurewerte der Kinder und Jugendlichen auch ein Prädiktor für die Entwicklung eines Hypertonus im Erwachsenenalter sind (Alper, JR et al., 2005). Pacifico et al. dokumentierten an 120 adipösen Kindern den Zusammenhang zwischen den Harnsäurewerten und dem metabolischen Syndrom (unabhängig von Alter, Geschlecht, Pubertät und Grad der Adipositas) sowie einen unabhängigen Zusammenhang zwischen den Harnsäurewerten und einer Arteriosklerose der Arteria carotis (Pacifico et al., 2009). Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Harnsäure auch ein kardiometabolischer Risikofaktor ist. Daher erscheint die negative Korrelation zwischen dem Adiponektin und der Harnsäure schlüssig.

Insgesamt konnte damit in der vorliegenden Studie der enge Zusammenhang von Adiponektin und diversen kardiometabolischen Risikofaktoren bestätigt werden.

In der Querschnittsanalyse konnte dagegen kein Nachweis für einen Zusammenhang zwischen dem Adiponektinwert und dem Blutdruck erbracht werden. Konkret konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Blutdruck und dem Adiponektin detektiert werden ($p_{\text{systolisch}} = 0,286$; $p_{\text{diastolisch}} = 0,836$). Auch unter Ausschluss der unter- und übergewichtigen Kinder trat der Blutdruck beim Gruppenvergleich der normalgewichtigen Kinder mit Adiponektinwerten unter der 90. Perzentile mit normalgewichtigen Kindern ab der 90. Perzentile nicht als signifikant hervor ($p_{\text{systolisch}} = 0,565$, $p_{\text{diastolisch}} = 0,990$). Dies entspricht auch den Ergebnissen von Lambert und seinen Kollegen, die an Hand der Daten von über 1300 Kindern und Jugendlichen keinen, vom Gewicht unabhängigen Zusammenhang zwischen Adiponektin und den Blutdruckwerten aufzeigen konnten (Lambert et al., 2009). Bei Erwachsenen finden sich kontroverse Ergebnisse in Bezug auf den Blutdruck im Zusammenhang mit Adiponektin (Chow et al., 2007), (Imatoh et al., 2008), (Ayina et al., 2016). Auch der Blutzucker (mg/dl) korrelierte in der Querschnittsuntersuchung nicht mit dem Adiponektinspiegel ($r = -0,02$, $p = 0,751$). Und dies, obwohl der Zusammenhang einer Hypoadiponektinämie mit dem Diabetes mellitus Typ 2 (Nüchtern - Blutzucker ≥ 126 mg/dl oder Gelegenheits - Blutzucker ≥ 200 mg/dl) hinreichend belegt ist (siehe 2.10.2) (Müller-Wieland et al.), (Lindsay et al., 2002), (Snehalatha et al., 2003), (Su et al., 2011), (Luo et al., 2012), (Jiang et al.,

2016). Das Ergebnis verwundert aber insofern nicht, da bei Studienbeginn keine Kinder mit Diabetes mellitus in die Studie eingeschlossen wurden und daher auch keine erhöhten Blutzuckerwerte zu erwarten waren.

Bei der Untersuchung des metabolischen Syndroms in Bezug zu Adiponektin ergaben sich die folgenden Erkenntnisse: Zu Projektbeginn erfüllten 6 Kinder (1,6 % der Kinder) die Kriterien des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen (International Diabetes Federation, 2007). Sie wiesen einen durchschnittlichen Adiponektinwert von $4,71 \pm 2,24 \mu\text{g/ml}$ auf. Damit lag ihr Adiponektinwert zwar deutlich unter dem Wert der Kinder ohne metabolisches Syndrom ($N = 360$) mit $6,81 \pm 4,28 \mu\text{g/ml}$, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,232$). Es sei hierbei allerdings auf die deutlich unterschiedliche Gruppengröße hingewiesen. Dass Kinder mit niedrigeren Adiponektinwerten signifikant häufiger ein metabolisches Syndrom aufweisen, als Kinder mit höheren Adiponektinwerten zeigten Jaakkola und seine Kollegen (Jaakkola et al., 2015). Shafiee et al. erklärten, dass jeder zusätzliche kardiometabolische Risikofaktor für das metabolische Syndrom (ausgenommen dem Blutdruck) mit einem niedrigeren Adiponektinspiegel einhergeht (Shafiee et al., 2015).

Zudem wurde in der Querschnittsanalyse mittels linearer Regression der Einfluss möglicher Risikofaktoren auf Adiponektin untersucht. Als mögliche Risikofaktoren wurden diejenigen Variablen in die lineare Regression eingeschlossen, die mit Adiponektin signifikant korrelierten, jedoch untereinander nicht stark korrelierten ($r < 0,5$). Somit ergaben sich die Variablen BMI, Alter, Harnsäure, Triglyceride, HDL-Cholesterin, hsCRP, Insulin und bei den Jungen zusätzlich Testosteron als mögliche Risikofaktoren. Bei den Mädchen fiel die Varianzanalyse signifikant aus ($p = 0,008$; F-Wert = 2,85). Es ließen sich damit 12,4 % der Streuung der Adiponektinwerte erklären ($R^2 = 0,124$). HDL-Cholesterin zeigte als einziger möglicher Risikofaktor einen signifikanten Einfluss auf die Streuung von Adiponektin ($p = 0,020$; Koeffizient $B = 0,06$; standardisierter Koeffizient $Beta = 0,21$). Bei den Jungen fiel die Varianzanalyse nicht signifikant aus ($p = 0,067$), wobei die Signifikanz nahe der Signifikanzgrenze lag. Mit dem aufgestellten Regressionsmodell könnten 6,9 % der Streuung der Adiponektinwerte erklärt werden, wobei keine Variable einen einzelnen, signifikanten Einfluss zeigte.

Auf Grund der zuvor berechneten Korrelationen und der Literatur als Grundlage war in der linearen Regression ein signifikanter Einfluss des BMI auf den Adiponektinspiegel zu vermuten. Obwohl bereits diejenigen Variablen ausgeschlossen wurden, die untereinander stark korrelierten, scheint hier eine geringere Korrelation der Risikofaktoren untereinander auszureichen, dass der Einfluss

einzelner Faktoren nicht mehr als signifikant erschienen ist. Daher wurde eine zweite, vereinfachte lineare Regression mit den beiden Variablen BMI und HDL-Cholesterin als mögliche Risikofaktoren aufgestellt. Durch diese konnte bei den Mädchen bei signifikanter Varianzanalyse ($p < 0,001$; F-Wert = 9,45) noch 11,4 % der Streuung der Adiponektinwerte erklärt werden. Nun trat neben dem HDL-Cholesterin ($p = 0,013$; Koeffizient B = 0,06; standardisierter Koeffizient Beta = 0,02) auch der BMI als signifikanter Einflussfaktor hervor ($p = 0,025$; Koeffizient B = -0,18; standardisierter Koeffizient Beta = -0,19). Bei den Jungen konnten bei ebenfalls signifikanter Varianzanalyse ($p = 0,025$; F-Wert = 3,76) noch 3,4 % der Streuung der Adiponektinwerte erklärt werden. Auch bei den Jungen trat nun der BMI als signifikanter Einflussfaktor in Erscheinung ($p = 0,015$; Koeffizient B = -0,22; standardisierter Koeffizient Beta = -0,17).

Insgesamt kann man zusammenfassen, dass das Erklärungsmodell der linearen Regression mit BMI, Alter, Harnsäure, Triglyceride, HDL-Cholesterin, hsCRP, Insulin und bei Jungen zusätzlich Testosteron kaum einen höheren prognostischen Wert hat, als der BMI alleine ($r = -0,21$, $p = 0,001$). Bei den Mädchen scheint neben dem BMI auch das HDL-Cholesterin einen gewissen, aber deutlich geringeren, eigenen Einfluss zu haben.

Nach der 18-monatigen Intervention konnte bei Visit 3 von 233 Kindern (63,7 %) erneut ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Die Daten dieser Kinder wurden in der Längsschnittuntersuchung analysiert.

Zuerst wurde die Entwicklung der Adiponektinspiegel im Hinblick auf die physiologische Entwicklung mit dem Alter betrachtet. Die eingeschlossenen Kinder waren durchschnittlich $12,7 \pm 0,7$ Jahre alt. Innerhalb des Interventionszeitraums von 18 Monaten zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Adiponektins von $6,72 \pm 4,69 \mu\text{g/ml}$ auf $10,62 \pm 5,33 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). In anderen Studien konnte beobachtet werden, dass die Adiponektinwerte von Geburt bis zur Vorpubertät sinken, in der Pubertät stagnieren um dann bis ins hohe Alter wieder anzusteigen (Cangemi et al., 2012), (Schautz et al., 2012), (Takemoto et al., 2015). Von daher ist der Anstieg der Adiponektinwerte in der vorliegenden Studie untypisch. Eine Erklärung, weshalb die Werte sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe bereits im Alter zwischen 11 und 13 Jahren anstiegen, ging aus den ermittelten Daten nicht hervor.

Zusätzlich wurde an Hand einer zweiten Querschnittsanalyse nach dem 18-monatigen Interventionszeitraum untersucht, ob sich hier das Adiponektin signifikant mit dem Alter verändert. Doch auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Adiponektinwerten der 12-, 13- und 14-jährigen Schüler – wiederum weder für die Gesamtgruppe, noch für die Mädchen oder die Jungen im Speziellen. Hierbei gilt es allerdings die unterschiedliche Gruppegröße zu

beachten. In die Berechnung gingen die Werte von 150 12-Jährigen, von 54 13-Jährigen sowie von sieben 14-Jährigen ein. Bei Studien mit Kindern mit ähnlicher Altersspanne finden sich mit steigendem Alter meist sinkende oder stagnierende Adiponektinwerte (Panagopoulou et al., 2008), (Cangemi et al., 2012). Rambhojan und seine Kollegen beschrieben jedoch bei einer Gruppe von 120 Kindern im Alter von 11 - 15 Jahren nach einer einjährigen Intervention steigende Adiponektinwerte – eine Kontrollgruppe gab es allerdings nicht (Rambhojan et al., 2015).

In dieser Arbeit wurde im Folgenden die unterschiedliche Ausgangssituation und die unterschiedliche Entwicklung der Interventions- und der Kontrollgruppe betrachtet.

Bei einem Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Projektbeginn waren die Ausgangsvariablen Alter, Größe, Gewicht, BMI, Bauch- und Oberarmumfang, Summe der Hautfaltendicke, Körperfettanteil, systolischer Blutdruck, Cholesterin (gesamt, LDL, HDL, LDL/HDL), Blutzucker, Triglyceride, hsCRP, Harnsäure, Interleukin-6, Insulin, Estradiol bei den Mädchen bzw. Testosteron bei den Jungen sowie das Aktivitätsniveau vergleichbar. Bei der Interventionsgruppe war jedoch ein signifikant höherer diastolischer Blutdruck ($p = 0,012$) sowie ein signifikant höherer Adiponektinspiegel ($p = 0,041$) festzustellen. Dies wurde in den folgenden Berechnungen berücksichtigt. Zur Untersuchung nach der Intervention (Visit 3) waren alle Variablen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar.

Es folgte ein Vergleich der Veränderung der Variablen von Visit 1 bis Visit 3 (Δ Variable $v_3 - v_1$) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Dabei ergaben sich signifikant unterschiedliche Veränderungen beim Blutzucker, dem HDL-Cholesterin und dem diastolischen Blutdruck.

Der Blutzucker fiel zwischen den beiden Messzeitpunkten (Visit 1 und Visit 3) in der Interventionsgruppe signifikant stärker ab, als in der Kontrollgruppe (3,7 mg/dl versus 0,4 mg/dl; $p = 0,015$). Der diastolische Blutdruck ist während des Interventionszeitraums in der Kontrollgruppe um 1,8 mmHg angestiegen, dagegen konnte in der Interventionsgruppe sogar eine leichte Senkung des diastolischen Blutdrucks um 1,1 mmHg beobachtet werden ($p = 0,017$). Das HDL-Cholesterin sank in beiden Gruppen zwischen den Messzeitpunkten ab, wobei es mit einem Betrag von 10,8 mg/dl in der Kontrollgruppe signifikant stärker abfiel als in der Interventionsgruppe mit einem Betrag von 7,3 mg/dl ($p = 0,026$).

Alle anderen Parameter (Δ Körpergröße, Δ Körpergewicht, Δ BMI, Δ Bauch- und Δ Oberarmumfang, Δ Summe der Hautfaltendicke, Δ Körperfettanteil, Δ systolischer Blutdruck, Δ Gesamtcholesterin, Δ LDL-Cholesterin, Δ Triglyceride, Δ hsCRP, Δ Harnsäure, Δ Interleukin-6, Δ Insulin sowie Δ Estradiol

bei den Mädchen bzw. Δ Testosteron bei den Jungen) veränderten sich in der Interventions- und Kontrollgruppe vergleichbar.

Insgesamt kann man zusammenfassen, dass sich keiner der offensichtlich zu erwartenden Parameter wie dem BMI, dem Bauchumfang oder der Körperfettzusammensetzung von Projektbeginn bis zum Ende der Intervention signifikant unterschiedlich zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe veränderte. Doch es konnten signifikante Unterschiede in der Entwicklung einzelner Parameter nachgewiesen werden. Die Parameter Δ diastolischer Blutdruck, Δ HDL-Cholesterin und Δ Blutzucker veränderten sich alle in der Interventionsgruppe gesundheitlich günstiger als in der Kontrollgruppe. Die unterschiedliche Entwicklung der Gruppen könnte beim Blutzucker, durch bessere Compliance in der Interventionsgruppe, auch kurzfristiger Art gewesen sein. Für die Variablen Δ diastolischer Blutdruck und Δ HDL-Cholesterin konnte dieser Erklärungsansatz keine Rolle gespielt haben. Damit ist es wahrscheinlicher, dass die unterschiedliche Entwicklung auf den Einfluss der Intervention zurückzuführen ist.

Auch in der Längsschnittanalyse wurde das Augenmerk besonders auf das Adiponektin gerichtet. Der Adiponektinspiegel stieg in der Interventionsgruppe von $7,24 \pm 5,02 \mu\text{g/ml}$ bei Projektbeginn (Visit 1) um $3,26 \pm 6,04 \mu\text{g/ml}$ auf $10,5 \pm 5,03 \mu\text{g/ml}$ bei Visit 3 (18 Monate später). In der Kontrollgruppe ergab sich bei einem durchschnittlichen Ausgangswert bei Projektbeginn (Visit 1) von $5,96 \pm 4,05 \mu\text{g/ml}$ ein Anstieg von $4,83 \pm 5,88 \mu\text{g/ml}$ auf $10,79 \pm 5,77 \mu\text{g/ml}$ bei Visit 3 (18 Monate später). Dies bedeutet einen um $1,57 \mu\text{g/ml}$ (95%iges Konfidenzintervall von $-0,01 \mu\text{g/ml}$ bis $3,14 \mu\text{g/ml}$) höheren Anstieg in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe war nicht signifikant ($p = 0,051$), jedoch nahe der Signifikanzgrenze. Auf Grund der bekannten negativen Korrelation zwischen gesundem Lebensstil (mehr Sport und gesündere Ernährung) und dem Adiponektin wäre ein stärkerer Anstieg von Adiponektin in der Interventionsgruppe zu vermuten gewesen. Es ist allerdings zu beachten, dass der durchschnittliche Ausgangswert von Adiponektin zu Projektbeginn in der Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p = 0,041$) als in der Interventionsgruppe war. Dieser Unterschied wurde innerhalb der 18 Monate bis Visit 3 ausgeglichen. Die Interventions- und die Kontrollgruppe wiesen bei Visit 3 vergleichbare Adiponektinwerte auf. Festzuhalten ist, dass die Intervention keinen positiven Einfluss auf die Adiponektinwerte der Kinder hatte.

Es stellt sich weiterhin die Frage, ob die Gruppe der 64 übergewichtigen und adipösen Kinder ($> 90.$ Perzentile des BMI) von der Intervention profitierten. Es konnte allerdings auch bei der Gruppe der übergewichtigen und adipösen Kinder kein Effekt der Intervention auf die Veränderung

des BMI ($p = 0,705$), des Körperfettanteils ($p = 0,357$) oder des Adiponektins ($p = 0,526$) nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurde in der Längsschnittuntersuchung geprüft, inwiefern das Geschlecht und die Geschlechtshormone Testosteron und Estradiol einen Einfluss auf die Entwicklung des Adiponektinwerts nehmen.

Dafür seien nochmal kurz die Ergebnisse aus der Querschnittsuntersuchung zusammengefasst: Bei den Mädchen wurde kein Zusammenhang zwischen dem Estradiol- und dem Adiponektinspiegel ($r = 0,02$, $p = 0,818$) gefunden. Bei den Jungen trat hingegen ein schwacher, aber signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen dem Testosteron- und dem Adiponektinspiegel zu Tage ($r = -0,16$, $p = 0,024$) (siehe Tabelle 4 und Seite 52). Außerdem wurde nachgewiesen, dass unter den normalgewichtigen Jungen mit niedrigeren Adiponektinspiegeln (< 90 . Perzentile) signifikant höhere Testosteronspiegel vorkamen als bei den normalgewichtigen Jungen mit normal- bis hohen Adiponektinspiegeln ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 5 und Seite 54) Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur (siehe Seite 52). Aus diesen Ergebnissen wäre anzunehmen, dass bei den Jungen durch den Anstieg des Testosterons in der Pubertät ein geringerer Anstieg von Adiponektin zu verzeichnen ist als bei den Mädchen.

Trotzdem ergab sich nach dem 18-monatigen Interventionszeitraum ein vergleichbarer Adiponektinanstieg zwischen den beiden Geschlechtern. Zwar war der Adiponektinanstieg sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe bei den Mädchen höher, doch dieser Unterschied fiel nicht signifikant aus, auch dann nicht, wenn der Wert um den BMI adjustiert wurde (Interventionsgruppe: $p_{adj} (w/m) = 0,730$; Kontrollgruppe: $p_{adj} (w/m) = 0,304$). Auch ließ sich keine Korrelation zwischen der Änderung des Testosteronspiegels und der Änderung des Adiponektinspiegels über den Interventionszeitraum nachweisen ($p = 0,332$). Eventuell waren die Kinder durchschnittlich noch im vorpubertären Alter, sodass diese unterschiedliche Entwicklung noch nicht zum Vorschein trat. Eine Bestimmung der Stadien nach Tanner erfolgte in dieser Studie nicht, da sie für eine Schuluntersuchung in der Gruppe unangemessen gewesen wäre. Böttner et al. zeigten bereits 2004 an Hand der Daten von 200 normalgewichtigen deutschen Schulkindern den gegenläufigen Zusammenhang der Pubertätsstadien nach Tanner (1–5) bei Jungen und deren Adiponektinspiegel ($N = 98$; $r = -0,48$, $p < 0,0001$). Bei den Mädchen gab es keinen solchen Zusammenhang (Böttner et al., 2004).

In einer weiteren multiplen linearen Regression wurde das Ausmaß des Einflusses der Änderung möglicherweise erklärender Variablen auf die Änderung des Adiponektins im Interventionszeitraum untersucht. Hierfür wurde das gleiche Regressionsmodell wie in der Querschnittsanalyse verwendet,

mit dem Unterschied, dass das Alter nicht als Einflussfaktor untersucht wurde, da hier auf Grund der vorhergehenden Berechnungen in dieser Studie keine bedeutende Auswirkung zu erwarten gewesen ist. Das Modell untersuchte konkret den Einfluss der Änderung des BMI, der Harnsäure, der Triglyceride, des HDL-Cholesterins, des hsCRP, des Insulins und bei den Jungen zusätzlich des Testosterons auf die Änderung des Adiponektins. Durch die aufgestellte Regression konnten bei den Mädchen 18,7 % und bei den Jungen 15,7 % der Varianz der Adiponektinwerte erklärt werden. Bei beiden Geschlechtern hatte die Änderung des BMI einen signifikanten Einfluss auf die Änderung des Adiponektinwerts (Mädchen: $p < 0,001$; standardisierte Konstante Beta = -0,41; Jungen: $p < 0,001$; standardisierte Konstante Beta = -0,39).

In dieser Arbeit wurden in der Längsschnittuntersuchung ferner die Korrelationen der Änderung des Adiponektinwerts mit den Änderungen weiterer Parameter berechnet. Die schwach negative Korrelation zwischen der Änderung des Adiponektinwerts während der 18 Monate mit der Änderung des BMI ($r = -0,34$, $p = 0,001$) unterstreicht den negativen Zusammenhang von Adiponektinwert und BMI. Ferner korrelierte die Änderung des Adiponektinwerts negativ mit der Änderung des Bauchumfangs ($r = -0,28$, $p = 0,001$), der Änderung des Oberarmumfangs ($r = -0,18$, $p = 0,007$), der Änderung der Summe der Hautfaltendicke ($r = -0,20$, $p = 0,002$) sowie der Änderung des Körperfettanteils ($r = -0,15$, $p = 0,023$).

Alle anderen Änderungen von Variablen die sich über den Zeitraum der 18 Monate ergaben (Δ Blutdruck (systolisch und diastolisch), Δ Harnsäure, Δ Triglyceride, Δ Cholesterin (gesamt, LDL, HDL und LDL/HDL-Quotient), Δ Blutzucker, Δ Interleukin-6, Δ hsCRP, Δ Insulin, Δ Testosteron bei Jungen, Δ Estradiol bei Mädchen und Δ Aktivitätsniveau) korrelierten nicht signifikant mit der Änderung des Adiponektinspiegels in diesem Zeitraum.

Vergleichbare Studien zu der vorliegenden Arbeit über ein Präventionsprojekt bei Kindern im vorpubertären Alter und seine Auswirkung auf Adiponektin gibt es nicht. Es gibt vereinzelt positive Berichte über Lifestyle-Modifikationen bei Kindern und Jugendlichen (Cambuli et al., 2008), (Rambhojan et al., 2015), (Huang et al., 2016a); doch eine randomisiert-kontrollierte Studie mit einer solch großen Anzahl von Kindern, einem idealen Follow-up und der langen Dauer von 18 Monaten ist einmalig.

Blüher und ihre Kollegen präsentierten 2014 die Ergebnisse aus einer Interventionsstudie an 65 übergewichtigen und adipösen Kindern (7 - 18 Jahre). Die Intervention war auf ein Jahr angelegt und bestand aus 150 min Sport pro Woche (davon 90 min durch einen Trainer kontrolliert und

60 min in Eigenregie) in Kombination mit Ernährungsberatung und psychologischer Unterstützung. Trotz einer leichten Verbesserung des BMI-SDS (BMI- Standard Deviation Score), konnten keine signifikanten Veränderungen des Adiponektins detektiert werden. Allerdings fehlte der Studie eine Kontrollgruppe für eine abschließende Bewertung (Blüher et al., 2014). In Studien, in denen durch Diät und / oder Training eine Erhöhung des Adiponektinwerts erreicht wurde, war die Intervention vergleichsweise streng (starke kalorische Restriktion bzw. sehr häufiges Training) (Kriketos et al., 2004), (Christiansen et al., 2010).

Um einen stärkeren, messbaren Effekt in dieser Studie zu erzielen, hätte die Intervention daher vermutlich noch umfangreicher sein müssen (z.B. höhere Anzahl an Sportstunden, Kalorienrestriktion, verbindliche Teilnahme in einem Sportverein, stärkere Kontrolle der Kinder, zusätzliche Anreize für die Kinder). Es ist allerdings in Frage zu stellen, ob dies für ein schulbasiertes Projekt durchführbar gewesen wäre. Denn die durchgeführte, schulbasierte Intervention war bereits sehr umfassend. Zugleich wäre es gut möglich gewesen, eine solche Intervention dauerhaft in das Schulsystem zu integrieren, da sie praktisch einfach und verhältnismäßig kostengünstig umsetzbar war. Doch die Daten lassen darauf schließen, dass eine solche Intervention die Adiponektinwerte der Kinder nicht signifikant erhöhen kann.

Diese Arbeit konnte nicht der Frage nachgehen, welchen praktischen Nutzen und welchen Mehrwert die Messungen von Adiponektin im Vergleich zu etablierten kardiometabolischen Risikoparametern neben der Wissenschaft auch in der Praxis haben wird. Um weiterführende Schlüsse ziehen zu können, wären alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte notwendig. Die Kosten einer Messung waren (mit 43,74 Euro zum Messzeitpunkt), verglichen mit den Kosten anderer Routineparameter, noch überdurchschnittlich hoch. Doch es wäre davon auszugehen, dass die Kosten mit der laufenden Entwicklung und der Häufigkeit der Messungen noch deutlich sinken.

Diese Arbeit liefert allerdings wichtige Erkenntnisse über den Zusammenhang der Lifestylemodifikation und der gesundheitlichen Relevanz. Die Schule allein kann durch eine solche Intervention den möglichen Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung der Schüler kaum alleine abfangen. Die Freude an Bewegung und gesundem Essen wird insbesondere durch die Eltern in der frühen Kindheit vermittelt (Ellrott, 2012), (Schmiade und Mutz, 2012). Durch alle Altersstufen hinweg sind neben den Eltern, die Betreuungseinrichtungen, Vereine etc. gefragt diese Gesundheitskompetenz auszubauen und zu einem gesunden Lebensstil zu motivieren und ihn selbst vorzuleben.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung:

Als Marker für das kardiovaskuläre Risikoprofil hat Adiponektin großes Interesse in der Forschung geweckt. Adiponektin ist ein im Fettgewebe produziertes Hormon, welches, neben dem schützenden Effekt vor kardiovaskulären Erkrankungen, auch anti-inflammatorische Wirkungen besitzt. Eine Hypoadiponektinämie ist mit einem häufigerem Auftreten des metabolischen Syndroms, der Insulinresistenz, dem Diabetes mellitus Typ 2 sowie diverser Karzinome assoziiert. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von Übergewicht, Adipositas und damit auch der Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, ging diese Arbeit der Frage nach, ob ein schulbasiertes Präventionsprojekt über 18 Monate einen positiven Einfluss auf die gesundheitliche Entwicklung der Kinder und im Besonderen auf ihre Adiponektinwerte hat. Die kontrolliert - randomisierte Interventionsstudie „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München soll diese Frage klären.

Methodik:

Im Rahmen der Studie konnte von 366 Kindern im Alter von 9 bis 13 Jahren (59 % Jungen, 41 % Mädchen) bei einer ersten Untersuchung im November 2008 ein vollständiger Datensatz, inklusive der Anthropometrie, einer Blutabnahme und Antworten aus Fragebögen erfasst werden. Die Untersuchung bestand aus der Erhebung von Größe (cm), Gewicht (kg), BMI (kg/m^2), Bauch- und Oberarmumfang (cm), Summe der Hautfaltendicke (mm), Körperfettanteil (%), Blutdruck (systolisch / diastolisch) (mmHg), Gesamt-Cholesterin (mg/dl), LDL-Cholesterin (mg/dl), HDL-Cholesterin (mg/dl), LDL / HDL-Quotient, Triglyceride (mg/dl), Blutzucker (mg/dl), Harnsäure (mg/dl), hsCRP (mg/dl), Interleukin-6 (pg/ml), Insulin ($\mu\text{U}/\text{ml}$), Adiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$), Estradiol bei Mädchen (pg/ml), Testosteron bei Jungen (ng/ml) und dem Aktivitätsniveau (Anzahl aktiver Tage pro Woche). Nach dem 18-monatigen Interventionszeitraum konnte von 233 der Kinder erneut ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Davon waren 139 Kinder in der Interventions- und 94 Kinder in der Kontrollgruppe.

Die Intervention bestand vorrangig in wöchentlichen, schulintegrierten Lifestyle - Stunden mit den Schwerpunktthemen Bewegung und Ernährung.

Ergebnis:

Während des Interventionszeitraums veränderte sich der Adiponektinwert zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Der diastolische Blutdruck sank während des Interventionszeitraums in der Interventionsgruppe um $1,1 \pm 9,0$ mmHg, in der Kontrollgruppe stieg er dagegen um $1,8 \pm 9,3$ mmHg ($p = 0,017$). Das HDL-Cholesterin sank in der Interventionsgruppe um $7,3 \pm 8,6$ mg/dl und in der Kontrollgruppe um $10,8 \pm 11,8$ mg/dl mit signifikantem Gruppenunterschied ($p = 0,026$). Der Blutzuckerwert sank in der Interventionsgruppe um $3,7 \pm 8,8$ mg/dl und damit signifikant stärker als in der Kontrollgruppe, in der der Blutzucker um $0,4 \pm 11,8$ mg/dl gesunken ist ($p = 0,015$).

Alle anderen gemessenen Parameter, darunter auch der BMI, der Bauchumfang, und der Körperfettanteil, veränderten sich zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Der Adiponektinanstieg zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten korrelierte schwach negativ mit der Änderung des BMI ($r = -0,34$, $p < 0,001$), der Änderung des Bauchumfangs ($r = -0,28$, $p < 0,001$) und der Änderung der Hautfaltendicke ($r = -0,20$, $p = 0,002$). Der Adiponektinanstieg korrelierte ferner sehr schwach negativ mit der Änderung des Oberarmumfangs ($r = -0,18$, $p = 0,007$) und der Änderung des Körperfettanteils ($r = -0,15$, $p = 0,023$) in diesem Zeitraum.

In der Querschnittsanalyse der ersten Untersuchung korrelierte das Adiponektin schwach negativ mit dem BMI ($r = -0,21$, $p < 0,001$), dem Bauchumfang ($r = -0,24$, $p < 0,001$), dem Oberarmumfang ($r = -0,20$, $p < 0,001$) sowie dem hsCRP ($r = -0,20$, $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen dem Adiponektin und dem Bauchumfang blieb auch unter Berücksichtigung des BMI bestehen ($r = -0,15$, $p = 0,005$). Normalgewichtige Kinder mit einem hohen Adiponektinspiegel (≥ 90 . Adiponektinperzentile) hatten einen geringeren Bauchumfang ($p = 0,012$), niedrigere Triglyceride ($p = 0,024$), einen höheren HDL-Cholesterinspiegel ($p = 0,012$) und einen niedrigeren Testosteronspiegel (bei Jungen; $p < 0,001$) als die normalgewichtigen Kinder mit einem niedrigen oder durchschnittlichen Adiponektinwert.

Diskussion:

Die Intervention zeigte keinen Einfluss auf den Adiponektinwert. Die Verbesserung des diastolischen Blutdrucks, des HDL-Cholesterins und des Blutzuckers gegenüber der Kontrollgruppe kann als geringfügiger, gesundheitsförderlicher Einfluss des Präventionsprojekts gewertet werden.

Durch die Berechnungen von Korrelationen und Varianzanalysen bestätigte sich der enge Zusammenhang von Adiponektin mit dem BMI sowie mit anderen kardiometabolischen Risikofaktoren. Während das Testosteron eine weitgehend unveränderliche Variable ist, kann auf den BMI und die meisten kardiometabolischen Risikofaktoren durch einen gesunden Lebensstil erheblich Einfluss genommen werden.

7 VERZEICHNISSE

7.1 Literaturverzeichnis

- Alper, A. B., JR, W. Chen, L. Yau, Srinivasan, SR, G. S. Berenson und L. L. Hamm, 2005: Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 45,34–38.
- Ambarkar, M., Pemmaraju, Srinivasarao V L N, S. Gouroju, S. M. Manohar, A. R. Bitla, N. Yajamanam und S. Vishnubhotla, 2016: Adipokines and their relation to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Clin Diagn Res* 10,8.
- Andreasson, A. N., A.-L. Undén, S. Elofsson und K. Brismar, 2012: Leptin and adiponectin: Distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol* 24,595–601.
- Araújo, J. P., P. Lourenço, A. Azevedo, F. Friões, F. Rocha-Gonçalves, A. Ferreira und P. Bettencourt, 2009: Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: A systematic review. *J Card Fail* 15,256–266.
- Aso, Y., R. Yamamoto, S. Wakabayashi, T. Uchida, K. Takayanagi, K. Takebayashi, T. Okuno, T. Inoue, K. Node, T. Tobe, T. Inukai und Y. Nakano, 2006: Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 55,1954–1960.
- Ayina, C. N., J. J. Noubiap, N. L. S. Etoundi, P. Boudou, J. F. Gautier, M. K. Mengnjo, J. C. Mbanya und E. Sobngwi, 2016: Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a sub-saharan african population. *Lipids Health Dis* 15,96.
- Baden, M. Y., Y. Yamada, Y. Takahi, Y. Obata, K. Saisho, S. Tamba, K. Yamamoto, M. Umeda, A. Furubayashi, Y. Tsukamoto, K. Sakaguchi und Y. Matsuzawa, 2013: Association of adiponectin with blood pressure in healthy people. *Clin Endocrinol* 78,226–231.
- Biswas, D., V. Vettriselvi, J. Choudhury und R. Jothimalar, 2011: Adiponectin gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem* 26,172–177.
- Blucher, S., G. Panagiotou, D. Petroff, J. Markert, A. Wagner, T. Klemm, A. Filippaios, A. Keller und C. S. Mantzoros, 2014: Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity* 22,1701–1708.
- Böttner, A., J. Kratzsch, G. Muller, T. M. Kapellen, S. Blucher, E. Keller, M. Blucher und W. Kiess, 2004: Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 89,4053–4061.
- Buechler, C., J. Wanninger und M. Neumeier, 2011: Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 17,2801–2811.
- Cambuli, V. M., M. C. Musiu, M. Incani, M. Paderi, R. Serpe, V. Marras, E. Cossu, M. G. Cavallo, S. Mariotti, S. Loche und M. G. Baroni, 2008: Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 93,3051–3057.
- Cangemi, G., N. Di Iorgi, S. Barco, G. Reggiardo, M. Maghnie und G. Melioli, 2012: Plasma total adiponectin levels in pediatrics: reference intervals calculated as a continuous variable of age. *Clin biochem* 45,1703–1705.
- Chen, H., M. Montagnani, T. Funahashi, I. Shimomura und M. J. Quon, 2003: Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 278,45021–45026.
- Chen, X., Y. Li, C. S. Sheng, Q. F. Huang, Y. Zheng und J. G. Wang, 2010: Association of serum uric acid with aortic stiffness and pressure in a Chinese workplace setting. *Am J Hypertens* 23,387–392.

- Chow, W. S., B. M. Cheung, A. W. Tso, A. Xu, N. M. Wat, C. H. Fong, L. H. Ong, S. Tam, K. C. Tan, E. D. Janus, T. H. Lam und K. S. Lam, 2007: Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 49,1455–1461.
- Christiansen, T., S. K. Paulsen, J. M. Bruun, T. Ploug, S. B. Pedersen und B. Richelsen, 2010: Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 95,911–919.
- Coban, M., L. Tasli, S. Turgut, S. Özkan, M. Tunç Ata und F. Akın, 2016: Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris. *Ann dermatol* 28,74–79.
- Comim, F. V., K. Hardy und S. Franks, 2013: Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *PLoS one* 8,e80416.
- Comuzzie, A. G., T. Funahashi, G. Sonnenberg, L. J. Martin, H. J. Jacob, A. E. Black, D. Maas, M. Takahashi, S. Kihara, S. Tanaka, Y. Matsuzawa, J. Blangero, D. Cohen und A. Kissebah, 2001: The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86,4321–4325.
- Cook, J. R. und R. K. Sempke, 2010: Hypoadiponectinemia - Cause or Consequence of Human "Insulin Resistance"? *J Clin Endocrinol Metab* 95,1544–1554.
- Dalamaga, M., K. N. Diakopoulos und C. S. Mantzoros, 2012: The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr Rev*.
- Dekker, J. M., T. Funahashi, G. Nijpels, S. Pilz, C. D. A. Stehouwer, M. B. Snijder, L. M. Bouter, Y. Matsuzawa, I. Shimomura und R. J. Heine, 2008: Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 93,1489–1496.
- Deurenberg, P., J. J. Pieters und J. G. Hautvast, 1990: The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 63,293–303.
- Donohoe, C. L., S. L. Doyle und J. V. Reynolds, 2011: Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 3,12.
- Ellrott, T., 2012: Psychologie der Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 37,155–167.
- Engeli, S., 2007: Pathogenese des metabolischen Syndroms - Insulinresistenz, chronische Entzündungsreaktionen und Lipotoxizität stehen im Zentrum. *Der Klinikarzt* 36,390–395.
- Eriksson, J., A. Franssila-Kallunki und M. Ekstrand: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependant diabetes mellitus. *N Engl J med* 1989,337–343.
- Fain, J. N., 2004: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145,2273–2282.
- Fog Svendsen, P., M. Christiansen, P. L. Hedley, L. Nilas, S. Bonlokke Pedersen und S. Madsbad, 2012: Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*.
- Frederiksen, L., K. Hojlund, D. M. Hougaard, T. H. Mosbech, R. Larsen, A. Flyvbjerg, J. Frystyk, K. Brixen und M. Andersen, 2012: Testosterone therapy decreases subcutaneous fat and adiponectin in aging men. *Eur J Endocrinol* 166,469–476.
- Fruebis, J., T. S. Tsao, S. Javorschi, D. Ebbets-Reed, M. R. Erickson, F. T. Yen, B. E. Bihain und H. F. Lodish, 2001: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98,2005–2010.
- Gallagher, D., S. B. Heymsfield, M. Heo, S. A. Jebb, P. R. Murgatroyd und Y. Sakamoto, 2000: Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 72,694–701.

- Gavrila, A., C.-K. Peng, J. L. Chan, J. E. Mietus, A. L. Goldberger und C. S. Mantzoros, 2003: Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 88,2838–2843.
- Gelbrich, G., S. Bluher, A. Reich, G. Muller und W. Kiess, 2008: Prevalence of obesity and elevated blood pressure as well as onset of puberty in German school children attending different educational tracks. *Horm Res* 70,340–348.
- Gherman, C. D. und A. I. Mironiuc, 2012: Evaluation of serum adipokines in peripheral arterial occlusive disease. *Mediators Inflamm* 2012,257808.
- Gil-Campos, M., R. R. Canete und A. Gil, 2004: Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 23,963–974.
- Gomes, D. A. L., L. M.-C. G. Luiz, V. A. C. Pinheiro, Luiz Pereira de Oliveira F, C. I. Santana und d. F. S. Nascimento, 2014: Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutricion hospitalaria* 30,66–74.
- Grundy, S. M., H. B. Brewer, JR, J. I. Cleeman, S. C. Smith, JR und C. Lenfant, 2004: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*,13–18.
- Hada, Y., T. Yamauchi, H. Waki, A. Tsuchida, K. Hara, H. Yago, O. Miyazaki, H. Ebinuma und T. Kadowaki, 2007: Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 356,487–493.
- Hara, K., P. Boutin, Y. Mori, K. Tobe, C. Dina, K. Yasuda, T. Yamauchi, S. Otabe, T. Okada, K. Eto, H. Kadowaki, R. Hagura, Y. Akanuma, Y. Yazaki, R. Nagai, M. Taniyama, K. Matsubara, M. Yoda, Y. Nakano, M. Tomita, S. Kimura, C. Ito, P. Froguel und T. Kadowaki, 2002: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51,536–540.
- Hershkop, K., O. Besor, N. Santoro, B. Pierpont, S. Caprio und R. Weiss, 2016: Adipose insulin resistance in obese adolescents across the spectrum of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 101,2423–2431.
- Holland, W. L., R. A. Miller, Z. V. Wang, K. Sun, B. M. Barth, H. H. Bui, K. E. Davis, B. T. Bikman, N. Halberg, J. M. Rutkowski, Wade, V. M. Tenorio, M. S. Kuo, J. T. Brozinick, B. B. Zhang, M. J. Birnbaum, S. A. Summers und P. E. Scherer, 2011: Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 17,55–63.
- Hu, E., P. Liang und E. M. Spiegelman, 1996: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271,10697–10703.
- Huang, C., M. Cantell, S. Crawford, D. Dewey und D. Pacaud, 2016a: The relationship between physical activity level and cardiovascular disease biomarkers in healthy, normal-weight 3- to 6-year-old children and their parents. *Appl Physiol Nutr Metab* 41,907–910.
- Huang, T., D. K. Tobias, A. Hruby, N. Rifai, S. S. Tworoger und F. B. Hu, 2016b: An increase in dietary quality is associated with favorable plasma biomarkers of the brain-adipose axis in apparently healthy US women. *J nutr.*
- Hug, C., J. Wang, N. S. Ahmad, J. S. Bogan, T.-S. Tsao und H. F. Lodish, 2004: T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 101,10308–10313.
- Hui, X., Lam, Karen S L, P. M. Vanhoutte und A. Xu, 2012: Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 165,574–590.
- Hulthe, J., L. M. Hulthen und B. Fagerberg, 2003: Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metab Clin Exp* 52,1612–1614.
- Imatoh, T., M. Miyazaki, Y. Momose, S. Tanihara und H. Ue, 2008: Adiponectin levels associated with the development of hypertension: a prospective study. *Hypertens Res* 31,229–233.

- Imbeault, P., M. Pomerleau, M. E. Harper und E. Doucet, 2004: Unchanged fasting and postprandial adiponectin levels following a 4-day caloric restriction in young healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60,429–433.
- International Diabetes Federation, 2007: The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf. 01.06.2016
- Iwabu, M., T. Yamauchi, M. Okada-Iwabu, K. Sato, T. Nakagawa, M. Funata, M. Yamaguchi, S. Namiki, R. Nakayama, M. Tabata, H. Ogata, N. Kubota, I. Takamoto, Y. K. Hayashi, N. Yamauchi, H. Waki, M. Fukayama, I. Nishino, K. Tokuyama, K. Ueki, Y. Oike, S. Ishii, K. Hirose, T. Shimizu, K. Touhara und T. Kadowaki, 2010: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* 464,1313–1319.
- Jaakkola, J. M., K. Pakkala, M. Viitala, T. Ronnema, J. Viikari, H. Niinikoski, H. Lagstrom, A. Jula, O. Simell und O. Raitakari, 2015: Association of adiponectin with adolescent cardiovascular health in a dietary intervention study. *J pediatr* 167,353.
- Jiang, Y., I. Owei, J. Wan, S. Ebenibo und S. Dagogo-Jack, 2016: Adiponectin levels predict prediabetes risk: the Pathobiology of Prediabetes in A Biracial Cohort (POP-ABC) study. *BMJ open diabetes res care* 4,e000194.
- Jorsal, A., L. Tarnow, J. Frystyk, M. Lajer, A. Flyvbjerg, H. H. Parving, N. Vionnet und P. Rossing, 2008: Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 74,649–654.
- Juhyun, S., T. L. Won, A. P. Kyung und E. L. Jong, 2014: Association between risk factors for vascular dementia and adiponectin. *BioMed Res Int (BioMed Research International)* 2014.
- Kadowaki, T. und T. Yamauchi, 2005: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*,439–451.
- Kadowaki, T., T. Yamauchi, N. Kubota, K. Hara, K. Ueki und K. Tobe, 2006: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *JCI* 116,1784–1792.
- Kazumi, T., A. Kawaguchi, K. Sakai, T. Hirano und G. Yoshino, 2002: Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25,971–976.
- Kershaw, E. E., 2004: Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89,2548–2556.
- Kim, M. J., M. Maachi, C. Debar, E. Loizon, K. Clement, E. Bruckert, B. Hainque, J. Capeau, H. Vidal und J. P. Bastard, 2006: Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss. *Eur J Endocrinol* 155,161–165.
- Kistorp, C., J. Faber, S. Galatius, F. Gustafsson, J. Frystyk, A. Flyvbjerg und P. Hildebrandt, 2005: Plasma adiponectin, Body Mass Index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 112,1756–1762.
- Kollerits, B., D. Fliser, Im Heid, E. Ritz und F. Kronenberg, 2007: Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int* 71,1279–1286.
- Kriketos, A. D., S. K. Gan, Am Poynten, S. M. Furler, D. J. Chisholm und L. V. Campbell, 2004: Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 27,629–630.
- Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, D. Kunze, F. Geller, H. C. Geiss, V. Hesse, A. v. Hippel, U. Jaeger, D. Johnsen, W. Korte, K. Menner, G. Müller, J. M. Müller, A. Niemann-Pilatus, T. Remer, F. Schaefer, H. U. Wittchen, S. Zabransky, K. Zellner, A. Ziegler und J. Hebebrand, 2001: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149,807–818.
- Kumada, M., S. Kihara, S. Sumitsuji, T. Kawamoto, S. Matsumoto, N. Ouchi, Y. Arita, Y. Okamoto, I. Shimomura, H. Hiraoka, T. Nakamura, T. Funahashi und Y. Matsuzawa, 2003: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23,85–89.

- Kurth, B.-M. und A. Schaffrath Rosario, 2007: Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Ernährung* 1,213–219.
- Lambert, M., J. O'Loughlin, E. E. Delvin, E. Levy, A. Chioloro und G. Paradis, 2009: Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth. *J Hypertens* 27,1025–1032.
- Laughlin, G. A., E. Barrett-Connor, S. May und C. Langenberg, 2007: Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 165,164–174.
- Lee, S. H., H. R. Hong, T. K. Han und H. S. Kang, 2015: Aerobic training increases the expression of adiponectin receptor genes in the peripheral blood mononuclear cells of young men. *Biol Sport* 32,181–186.
- Lindsay, R. S., T. Funahashi, R. L. Hanson, Y. Matsuzawa, S. Tanaka, P. A. Tataranni, W. C. Knowler und J. Krakoff, 2002: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360,57–58.
- Luo, R., X. Li, R. Jiang, X. Gao, Z. Lu und W. Hua, 2012: Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *J Int Med Res* 40,621–630.
- Maeda, K., K. Okubo, I. Shimomura, T. Funahashi, Y. Matsuzawa und K. Matsubara, 1996: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221,286–289.
- Malih, S. und R. Najafi, 2015: AdipoRon: a possible drug for colorectal cancer prevention? *Tumour Biol* 36,6673–6675.
- Mao, X., C. K. Kikani, R. A. Riojas, P. Langlais, L. Wang, F. J. Ramos, Q. Fang, C. Y. Christ-Roberts, J. Y. Hong, R. Y. Kim, F. Liu und L. Q. Dong, 2006: APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 8,516–523.
- Martos-Moreno, G. á., V. Barrios und J. Argente, 2006: Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol* 155,429–434.
- Mather, K. J., C. A. Christophi, K. A. Jablonski, W. C. Knowler, R. B. Goldberg, S. E. Kahn, T. Spector, Z. Dastani, D. Waterworth, J. B. Richards, T. Funahashi, F. X. Pi-Sunyer, T. I. Pollin, J. C. Florez und P. W. Franks, 2012: Common variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/2), adiponectin concentrations, and diabetes incidence in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*.
- Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher und R. C. Turner, 1985: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28,412–419.
- Mazloomi, S., F. Sharifi, R. Hajhosseini, S. Kalantari und S. Mazloomzadeh, 2012: Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012,949427.
- Mitra, B. und M. Panja, 2005: High sensitive C-reactive protein: a novel biochemical markers and its role in coronary artery disease. *J Assoc Physicians India* 53,25–32.
- Müller-Wieland, D., A. Petermann, M. Nauck, L. Heinemann, W. Kerner, U. A. Müller und R. Landgraf: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2016/dus_2016_S2_Supplement_Praxisempfehlungen_M%C3%BCller-Wieland_Definition__Klassifikation_und_Diagnostik_des_DM_Online-PDF.pdf. 01.11.2016.
- Nakano, Y., T. Tobe, N. H. Choi-Miura, T. Mazda und M. Tomita, 1996: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 120,803–812.
- Nascimento, H., A. I. Alves, A. F. Medeiros, S. Coimbra, C. Catarino, E. Bronze-da-Rocha, E. Costa, P. Rocha-Pereira, G. Silva, L. Aires, A. Seabra, J. Mota, H. F. Mansilha, C. Rego, A. Santos-Silva und L. Belo, 2016: Impact of a school-based intervention protocol - ACORDA Project - on adipokines in an overweight and obese pediatric population. *Pediatr Exerc Sci*.

- Nascimento, H., E. Costa, S. Rocha, C. Lucena, P. Rocha-Pereira, C. Rêgo, H. F. Mansilha, A. Quintanilha, L. Aires, J. Mota, A. Santos-Silva and L. Belo, 2014: Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of 8-mo regular physical exercise program. *Pediatr Res (Pediatric research)* 76,159–165.
- Nishizawa, H., I. Shimomura, K. Kishida, N. Maeda, H. Kuriyama, H. Nagaretani, M. Matsuda, H. Kondo, N. Furuyama, S. Kihara, T. Nakamura, Y. Tochino, T. Funahashi and Y. Matsuzawa, 2002: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 51,2734–2741.
- Okada, T., E. Saito, Y. Kuromori, M. Miyashita, F. Iwata, M. Hara and K. Harada, 2006: Relationship between serum adiponectin level and lipid composition in each lipoprotein fraction in adolescent children. *Atherosclerosis* 188,179–183.
- Okada-Iwabu, M., T. Yamauchi, M. Iwabu, T. Honma, K.-I. Hamagami, K. Matsuda, M. Yamaguchi, H. Tanabe, T. Kimura-Someya, M. Shirouzu, H. Ogata, K. Tokuyama, K. Ueki, T. Nagano, A. Tanaka, S. Yokoyama and T. Kadowaki, 2013: A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 503,493–499.
- Okamoto, Y., 2011: Adiponectin provides cardiovascular protection in metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2011,313179.
- Okamoto, Y., S. Kihara, T. Funahashi, Y. Matsuzawa and P. Libby, 2006: Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 110,267–278.
- Okauchi, Y., K. Kishida, T. Funahashi, M. Noguchi, T. Ogawa, M. Ryo, K. Okita, H. Iwahashi, A. Imagawa, T. Nakamura, Y. Matsuzawa and I. Shimomura, 2009: Changes in serum adiponectin concentrations correlate with changes in BMI, waist circumference, and estimated visceral fat area in middle-aged general population. *Diabetes Care* 32,e122-e122.
- Ortega Moreno, L., M. Copetti, A. Fontana, C. de Bonis, L. Salvemini, V. Trischitta and C. Menzaghi, 2016: Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 15,17.
- Ouchi, N., S. Kihara, T. Funahashi, T. Nakamura, M. Nishida, M. Kumada, Y. Okamoto, K. Ohashi, H. Nagaretani, K. Kishida, H. Nishizawa, N. Maeda, H. Kobayashi, H. Hiraoka and Y. Matsuzawa, 2003: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 107,671–674.
- Ouedraogo, R., X. Wu, S.-Q. Xu, L. Fuchsel, H. Motoshima, K. Mahadev, K. Hough, R. Scalia and B. J. Goldstein, 2006: Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 55,1840–1846.
- Pacifico, L., V. Cantisani, C. Anania, E. Bonaiuto, F. Martino, R. Pascone and C. Chiesa, 2009: Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 160,45–52.
- Panagopoulou, P., A. Galli-Tsinopoulou, A. Fleva, E. Pavlitou-Tsiontsi, N. Vavatsi-Christaki and S. Nousia-Arvanitakis, 2008: Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47,356–362.
- Pilz, S., H. Mangge, B. Wellnitz, U. Seelhorst, B. R. Winkelmann, B. Tiran, B. O. Boehm and W. Marz, 2006: Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 91,4277–4286.
- R and D Systems, 2009: Quantikine (R): Human Total Adiponektin/ Acrp30 Immunoassay.
- Rambhojan, C., E. Bouaziz-Amar, L. Larifla, J. Deloumeaux, J. Clepier, J. Plumasseau, J. M. Lacorte and L. Foucan, 2015: Ghrelin, adipokines, metabolic factors in relation with weight status in school-children and results of a 1-year lifestyle intervention program. *Nutrition and metabolism* 12,43.
- Reinehr, T., C. Roth, T. Menke and W. Andler, 2004: Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 89,3790–3794.
- Riestra, P., A. Garcia-Anguita, L. Ortega and C. Garces, 2013: Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Ress Paediatr* 79,83–87.

- Schautz, B., W. Later, M. Heller, A. Peters, M. J. Müller und A. Bosy-Westphal, 2012: Impact of age on leptin and adiponectin independent of adiposity. *Br J Nutr* 108,363–370.
- Scherer, P. E., S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini und H. F. Lodish, 1995: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270,26746–26749.
- Schmiade, N. und M. Mutz, 2012: Sportliche Eltern, sportliche Kinder. *Sportwiss* 42,115–125.
- Shafiee, G., Z. Ahadi, M. Qorbani, R. Kelishadi, H. Ziauddin, B. Larijani und R. Heshmat, 2015: Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study. *J Diabetes Metab Disord* 14,89.
- Sharma, K., 2009: The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 76,145–148.
- Sharma, K., S. Ramachandrarao, G. Qiu, H. K. Usui, Y. Zhu, Dunn, SR, R. Ouedraogo, K. Hough, P. McCue, L. Chan, B. Falkner und B. J. Goldstein, 2008: Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest (The Journal of clinical investigation)* 118,1645–1656.
- Silva, F. M., J. C. de Almeida und A. M. Feoli, 2011: Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutrition Reviews* 69,599–612.
- Snehalatha, C., B. Mukesh, M. Simon, V. Viswanathan, S. M. Haffner und A. Ramachandran, 2003: Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian indians. *Diabetes Care* 26,3226–3229.
- Stakos, D. A., H. I. Papaioannou, I. Angelidou, E. Mantadakis, E. Paraskakis, C. Tsigalou und A. Chatzimichael, 2014: Plasma leptin and adiponectin concentrations correlate with cardiometabolic risk and systemic inflammation in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27,221–228.
- Stefan, N., J. C. Bunt, A. D. Salbe, T. Funahashi, Y. Matsuzawa und P. A. Tataranni, 2002: Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87,4652–4656.
- Su, H., W. B. Lau und X.-L. Ma, 2011: Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 38,897–904.
- Takahashi, M., Y. Arita, K. Yamagata, Y. Matsukawa, K. Okutomi, M. Horie, I. Shimomura, K. Hotta, H. Kuriyama, S. Kihara, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi und Y. Matsuzawa, 2000: Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24,861–868.
- Takemoto, K., R. J. Deckelbaum, I. Saito, S. Likitmaskul, A. Morandi, L. Pinelli, E. Ishii, K. Kida und M. Abdalla, 2015: Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015,2.
- Tsai, W. C., Y. Y. Huang, C. C. Lin, W. T. Li, C. H. Lee, J. Y. Chen und J. H. Chen, 2009: Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients. *Heart Vessels* 24,371–375.
- Tsou, P. L., Y. D. Jiang, C. C. Chang, J. N. Wei, F. C. Sung, C. C. Lin, C. C. Chiang, T. Y. Tai und L. M. Chuang, 2004: Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 27,308–313.
- Tsuchida, A., T. Yamauchi, Y. Ito, Y. Hada, T. Maki, S. Takekawa, J. Kamon, M. Kobayashi, R. Suzuki, K. Hara, N. Kubota, Y. Terauchi, P. Froguel, J. Nakae, M. Kasuga, D. Accili, K. Tobe, K. Ueki, R. Nagai und T. Kadowaki, 2004: Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 279,30817–30822.
- Unsal, C., A. G. Hariri, O. Yanartas, E. Sevinc, M. Atmaca und M. Bilici, 2012: Low plasma adiponectin levels in panic disorder. *J Affect Disord*.
- Vasseur, F., 2002: Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 11,2607–2614.
- Vega, G. L. und S. M. Grundy, 2013: Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes* 2013,409679.

- Waki, H., T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, S. Uchida, S. Kita, K. Hara, Y. Hada, F. Vasseur, P. Froguel, S. Kimura, R. Nagai und T. Kadowaki, 2003: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 278,40352–40363.
- Wang, Y., A. Xu, C. Knight, L. Y. Xu und G. J. S. Cooper, 2002: Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 277,19521–19529.
- Wang, Z. V. und P. E. Scherer, 2016: Adiponectin, the past two decades. *Journal of molecular cell biology*.
- Weststrate, J. A. und P. Deurenberg, 1989: Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 50,1104–1115.
- Witberg, G., C. R. Ayers, A. T. Turer, E. Lev, R. Kornowski, J. de Lemos und I. J. Neeland, 2016: Relation of adiponectin to all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular events (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol (The American journal of cardiology)* 117,574–579.
- Xu, Y., C. Zhang, N. Wang, F. Ling, P. Li, Y. Gao und W. Hua, 2011: Adiponectin inhibits lymphotoxin-beta receptor-mediated NF-kappaB signaling in human umbilical vein endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 404,1060–1064.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, M. Tsunoda, K. Murakami, T. Ohteki, S. Uchida, S. Takekawa, H. Waki, N. H. Tsuno, Y. Shibata, Y. Terauchi, P. Froguel, K. Tobe, S. Koyasu, K. Taira, T. Kitamura, T. Shimizu, R. Nagai und T. Kadowaki, 2003: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423,762–769.
- Yau, S. Y., A. Li, A. Xu und K. So, 2015: Fat cell-secreted adiponectin mediates physical exercise-induced hippocampal neurogenesis: an alternative anti-depressive treatment? *Neural Regener Res* 10,7–9.
- Yokota, T., K. Oritani, I. Takahashi, J. Ishikawa, A. Matsuyama, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, A. J. Tenner, Y. Tomiyama und Y. Matsuzawa, 2000: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96,1723–1732.
- Zhang, Y., M. Matheny, S. Zolotukhin, N. Tumer und P. J. Scarpace, 2002: Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 1584,115–122.
- Zhang, Y., J. Zhao, R. Li, W. B. Lau, Y. X. Yuan, B. Liang, E. H. Gao, W. J. Koch, X. L. Ma und Y. J. Wang, 2015: AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab (American journal of physiology. Endocrinology and metabolism)* 309,82.
- Zhou, L., S. S. Deepa, J. C. Etzler, J. Ryu, X. Mao, Q. Fang, D. D. Liu, J. M. Torres, W. Jia, J. D. Lechleiter, F. Liu und L. Q. Dong, 2009: Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem* 284,22426–22435.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Sequenzierung von Adiponektin (full-length und globulär) und seine möglichen Formationen (Globulär, Trimer, Hexamer und high-molecular-weight (HMW))	8
Abb. 2: Schematische Darstellung der Adiponektinrezeptoren 1 und 2	9
Abb. 3: Signalkaskade und Funktionen von Adiponektin	13
Abb. 4: Zusammenhänge zwischen Adipositas, Adiponektinresistenz und Insulinresistenz (Circulus vitiosus)	15
Abb. 5: Flow - Chart der teilnehmenden und analysierten Kinder	21
Abb. 6: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem BMI (kg/m^2) bei Visit 1	33
Abb. 7: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem Bauchumfang (cm) bei Visit 1	33
Abb. 8: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) bei Visit 1 und dem hsCRP (mg/dl) bei Visit 1	34

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die wichtigsten Parameter der Studienpopulation zu Projektbeginn	30
Tab. 2: Deskriptive Statistik von Adiponektin bei Projektbeginn, getrennt nach Geschlecht	31
Tab. 3: Deskriptive Statistik von Adiponektin bei Projektbeginn, getrennt nach Alter und Geschlecht.	31
Tab. 4: Korrelation von Adiponektin mit relevanten Variablen	32
Tab. 5: Vergleich zwischen normalgewichtigen Kindern mit Adiponektin < 90. Perzentile (< 11,33 µg/ml) und normalgewichtigen Kindern mit Adiponektin ≥ 90. Perzentile (≥ 11,33 µg/ml)	36
Tab. 6: Lineare Regression mit Adiponektin (Visit 1) als abhängige Variable	37
Tab. 7: Lineare Regression mit Adiponektin (Visit 1) als abhängige Variable und BMI (Visit 1) und HDL-Cholesterin (Visit 1) als unabhängige Variablen	38
Tab. 8: Vergleich allgemein-beschreibender Variablen zwischen Interventions (I)- und Kontrollgruppe (K) zu Projektbeginn	41
Tab. 9: Vergleich allgemein-beschreibender Variablen zwischen Interventions (I)- und Kontrollgruppe (K) nach 18 Monaten (Visit 3)	42
Tab. 10: Vergleich der Änderung allgemein-beschreibender Variablen während des Projektzeitraums zwischen Interventions- und Kontrollgruppe	44
Tab. 11: Vergleich der Mittelwertsdifferenzen der Adiponektinspiegel (Visit 3 - Visit 1) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe	45
Tab. 12: Deskriptive Statistik von Adiponektin (Visit 3), getrennt nach Alter und Geschlecht	46
Tab. 13: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Adiponektinspiegels bei der Interventionsgruppe im Projektverlauf	46
Tab. 14: Geschlechtsspezifische Unterschiede des Adiponektinspiegels bei der Kontrollgruppe im Projektverlauf	47
Tab. 15: Vergleich der Mittelwertsdifferenzen des BMI zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im Projektverlauf	47
Tab. 16: Korrelationen zwischen dem Adiponektinanstieg (Δ Adiponektin (µg/ml)) und der Änderung relevanter Variablen im Projektverlauf (Δ Variable)	49
Tab. 17: Lineare Regression mit Δ Adiponektin als abhängige Variable und Δ BMI, Δ Harnsäure, Δ Triglyceride, Δ HDL-Cholesterin, Δ hsCRP, Δ Insulin und Δ Testosteron (bei den Jungen) als unabhängige Variablen	50

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Halle, der es mir als Lehrstuhlinhaber ermöglicht hat, diese Arbeit zu verfassen. Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. phil. Monika Siegrist, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren bin ich insbesondere meinen Eltern und meinem Mann dankbar, die mir für mein Studium und diese Arbeit immer den Rücken frei gehalten haben.

Ebenso sei Allen ein „Dankeschön“ ausgesprochen, die mich in dieser Phase durch Hilfestellungen und Zuspruch geduldig unterstützt und zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Selbstständigkeitserklärung

Die Studie „Kinder und Jugendliche als Gesundheitsexperten – JuvenTUM Stufe 3“ wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Martin Halle, Frau Dr. Monika Siegrist und Herrn Dr. Henner Hannsen designt und betreut. Die Untersuchungen der Kinder, Blutabnahmen sowie Dateneingaben und organisatorische Aufgaben wurden von mehreren Sportwissenschaftlern und Doktoranden gemeinschaftlich übernommen. An den Untersuchungen bei Visit 1 involviert waren Philipp Birzele, Michael Neidig, Anne Renner und Abigail Siclovan. Bei den Untersuchungen nach 18 Monaten waren die Doktoranden Roberta Liestak, Pia Stemp, Elke Pfeiffer und Susanne Ussmann beteiligt. Zur Studie wurden weitere Dissertationen zu anthropometrischen Parametern, Inflammationsmarkern und Adipokinen (z.B. Interleukin-6, hsCRP), retinaler Mikrozirkulation und Pulswellenanalyse sowie Aspekten des Lebensstils vergeben.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit wurde von mir an keiner anderen Hochschule zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Marianne Stetten