



Technische Universität München
Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften
Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie
(Leitung: Prof. Dr. Renate Oberhoffer)

**Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Kindesalter –
Effekte eines sechsmonatigen schulischen
Interventionsprogramms auf Stoffwechsel- und
Entzündungsparameter**

Kirsten Ingmar Heiss

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. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Renate Oberhoffer
2. Prof. Dr. Martin Halle

Die Dissertation wurde am 12.12.2016 bei der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	4
II.	Tabellenverzeichnis	5
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
IV.	Danksagung.....	7
1.	Einleitung.....	8
2.	Hintergrund und Stand der Forschung.....	11
2.1.	Pathogenese der Arteriosklerose	11
2.2.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	13
2.3.1.	Übergewicht und Adipositas.....	14
2.3.2.	Blutdruck und arterielle Gefäßsteifigkeit	18
2.3.3.	Strukturelle Gefäßveränderungen der Intima-Media	22
2.3.4.	Laborchemische Parameter	24
3.3.	Interventionsstudien im Kindes und Jugendalter.....	34
3.	Methodik.....	36
3.1.	Studiendesign	36
3.2.	Studienpopulation	37
3.3.	Messparameter	39
3.3.1.	Anthropometrische Messparameter	39
3.3.2.	Blutdruckmessung und Gefäßsteifigkeit.....	40
3.3.3.	Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke	42
3.3.4.	Laborchemische Parameter	43
3.4.	Fragestellung	44
3.5.	Statistische Methoden.....	44
3.6.	Fallzahlplanung	44
4.	Ergebnisse	46

4.1.	Anthropometrische Parameter.....	46
4.2.	Kardiovaskuläre Parameter	49
4.3.	Laborchemische Parameter	51
4.4.	Zusammenhangsanalysen.....	53
5.	Diskussion	55
5.1.	Diskussion der Interventionsstudie.....	55
5.2.	Diskussion der Zusammenhangsanalysen	60
6.	Studienlimitationen.....	64
7.	Schlussfolgerung.....	66
8.	Literaturverzeichnis.....	67

I. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Mögliche Sequenz in der „Response to Injury Hypothesis“, modifiziert nach Ross
- Abbildung 2: Darstellung der Progression arterieller Läsionen und ihrer Klassifizierung nach Stary und Kollegen
- Abbildung 3: Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta
- Abbildung 4: Pathogenese der Arteriosklerose, modifiziert nach Ross
- Abbildung 5: Pathway der inflammatorischen Prozesse der Arteriosklerose
- Abbildung 6: Wirkung von TNF- α in der Leber, modifiziert nach Tilg
- Abbildung 7: Diverse Wirkungsmechanismen von Interleukin-6, die zur Pathogenese der chronisch-entzündlichen Inflammation beitragen
- Abbildung 8: Studiendesign und Dropout
- Abbildung 9: Mobil-O-Graph
- Abbildung 10: B-Mode Ultraschall der Intima-Media
- Abbildung 11: Fallzahlplanung, ausgerichtet auf eine 10%ige Reduktion des LDL/HDL Verhältnisses der aktuellen Studienpopulation durch eine Intervention.

II. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Folge- und Begleiterkrankungen der Adipositas, modifiziert nach Wirt
- Tabelle 2: Kostenkalkulation der Adipositas
- Tabelle 3: Hormone des Hypothalamus
- Tabelle 4: Studienpopulation
- Tabelle 5: Übersicht der anthropometrischen Daten während Baseline- und Follow-up Messung
- Tabelle 6: Übersicht der kardiovaskulären Parameter bei der Baseline- und Follow-up Messung
- Tabelle 7: Übersicht der laborchemischen Parameter bei der Baseline- und Follow-up Messung
- Tabelle 8: Zusammenhang der Laborparameter und der kardiovaskulären Parameter mittels Pearson Korrelation (Pearson „r“ und p-Wert in Klammer)

III. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase
BMI	Body Mass Index
CRP	C-Reactive Protein
IL	Interleukin
IMT	Intima-Media Dicke
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LDL	Low Density Lipoprotein
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
SBP	systolischen Blutdrucks
TNF	Tumor Nekrose Faktor
WHO	World Health Organisation

IV. Danksagung

Prof. Dr. Renate Oberhoffer, deren Unterstützung bereits lange vor dieser Arbeit begann und mein gesamtes akademisches und berufliches Leben geprägt hat

Dr. Birgit Böhm und Dr. Jan Müller, die mich wesentlich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben

meinen Eltern, die durch die rege Diskussion zum Fortschreiten des Projektes ihren Beitrag leisteten

und meinen Kindern, die Nachsicht mit mir hatten, wenn ich mich ihnen nicht widmen konnte.

1. Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) und American Heart Association (AHA) die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität in den westlichen Industrieländern (Mozaffarian, 2015; WHO, 2014). Grund dafür sind vor allem arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand (Ross, 1986; Ross, 1976a; Ross, 1976b). Diese chronischen und entzündlichen Veränderungen sind zum einen ein logischer Prozess des Alterns, zum anderen aber auch stark beeinflussbar durch verschiedene Risikofaktoren wie Übergewicht (Freedman, 1999), Bluthochdruck (Lakka, 1999), erhöhte Blutfette, eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes (Ginsberg, 2000), Rauchen und körperliche Inaktivität (Andersen, 2006; Hogstrom, 2014; Hopkins, 2009). Der Einfluss dieser Risikofaktoren bezüglich eines kardiovaskulären Ereignisses ist dabei sogar so ausgeprägt, dass er in der INTERHEART Study auf etwa 90% des zuschreibbaren Populationsrisikos beziffert werden konnte (Yusuf, 2004).

Diese arteriosklerotischen Prozesse beginnen, wie bereits Autopsiestudien (Newman, 1991; Solberg, 1983) aus den 60er Jahren belegen, im Kindesalter und die ersten Veränderungen der Gefäße - sogenannte Fatty Streaks - sind schon ab einem Alter von drei Jahren in der Aorta nachweisbar (Holman, 1958). Weiter ist bekannt, dass bereits eine frühe Exposition der oben genannten Risikofaktoren das Auftreten und Voranschreiten arteriosklerotischer Veränderungen verschlimmert (Berenson, 1998; Deshmukh-Taskar, 2006; Lakka, 1999; Li, 2003; Solberg, 1983). Besonders frühkindliches und überdauerndes Übergewicht konnte nachweislich mit erhöhter subklinischer Arteriosklerose (Aristimuno, 1984; Deshmukh-Taskar, 2006; Freedman, 1999; Li, 2003; Srinivasan, 1996) und sogar mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verknüpft werden (Franks, 2010; Must, 1992). Da die Studienlage eindeutig ist, fordern schon seit längerem alle Fachgesellschaften, dass das Management dieser Risikofaktoren und damit die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bereits im Kindesalter beginnen muss (Gersh, 2010; Juonala, 2010; Laitinen, 2013; Oikonen, 2013; Perk, 2012; Urbina, 2011; Urbina, 2009).

Da bei Kindern diese Folgen arteriosklerotischer Veränderungen, wie beispielsweise ein Herzinfarkt, noch in ferner Zukunft liegen, wird in Studien meist versucht, das kardiovaskuläre Risiko mit sogenannten Surrogatparametern abzuschätzen. Dies kann beispielsweise die Zeit sein, bis ein Hypertonus manifest wird oder Übergewicht auftritt.

Neuere Studien versuchen, dieses kardiovaskuläre Risiko mit technischen Parametern zu fassen, um die subklinische Arteriosklerose frühzeitig quantifizieren zu können. Dabei steht vor allem die Struktur und Funktion der Gefäßwand im Fokus. Einschränkungen, gemessen durch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit oder reduzierte Gefäßfunktion (Aggoun, 2008; Celermajer, 1992; Pahkala, 2011; Scuteri, 2012; Woo, 2004b), sowie durch eine Verdickung der Gefäßinnenwand (Intima-Media Dicke) (Juonala, 2006; Lorenz, 2012; Lorenz, 2010; Mittelman, 2010; Raitakari, 2003; Reinehr, 2011), können mit den jeweiligen Risikofaktoren ins Verhältnis gesetzt und so eine Risikostratifizierung vorgenommen werden.

Mittlerweile stehen neben Gefäßparametern und klassischen Risikofaktoren auch Stoffwechsel- und Entzündungsparameter im Fokus der arteriosklerotischen Forschung (Buchan, 2012; Reinehr, 2006; Reinehr, 2015; Retnakaran, 2006; Shimada, 2004; Singhal, 2002; Thompson, 2014; Troseid, 2010). Dass Lipoproteine mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, ist bereits seit langem bekannt. Da Arteriosklerose aber ein chronisch-entzündlicher Prozess ist, werden seit kurzem auch Entzündungsparameter (Retnakaran, 2006; Weiss, 2004) und Parameter für die Proliferation und Differenzierung von Zielzellen, sogenannte Zytokine (Morton, 2007; Reinehr, 2015; Shimada, 2004; Singhal, 2002), untersucht. Die Strategie ist, auf biochemischer Ebene den Prozess der Arteriosklerose zu erfassen und durch gezielte Intervention aufzuhalten oder wenigsten verlangsamen zu können (Behre, 2007; Graf, 2005b; Meyer, 2006; Reinehr, 2006).

Ziel der oben genannten Interventionsstudien war meist, dies durch eine Erhöhung der (Alltags)- Aktivität zu erreichen. Bei Kindern wird das der Einfachheit halber oft in einem Schulsetting durchgeführt. Studien belegen mehrfach die positiven Effekte solcher Bewegungsinterventionen auf die subklinische Arteriosklerose oder die kardiovaskulären Risikoparameter (Graf,

2005b). Nichtsdestotrotz ist die Wirkungsweise dieser Interventionsstudien noch nicht ausreichend beleuchtet. Es stellt sich nach wie vor die Frage, wieviel Bewegung nötig ist, um eine Verbesserung der Risikoparameter zu erreichen. Weiter ist die Rolle der Entzündungsparameter und Zytokine noch nicht hinreichend untersucht.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich diese Arbeit mit Parametern der subklinischen Arteriosklerose und wie sich diese über die Dauer einer sechsmonatigen Bewegungsintervention verändern. Ein besonderer Fokus wird hierbei auf die laborchemischen Parameter wie Lipoproteine, Entzündungsparameter und Zytokine und deren Assoziation mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gelegt.

2. Hintergrund und Stand der Forschung

2.1. Pathogenese der Arteriosklerose

Arteriosklerotische (häufig synonym verwendet mit atherosklerotische) Veränderungen werden häufig in Verbindung mit den Risikofaktoren metabolisches Syndrom, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus (Risikofaktoren 1. Ordnung), aber auch im Rahmen von Bewegungsarmut, Adipositas, Konstitution und familiärer Belastung (Risikofaktoren 2. Ordnung) beobachtet (Chambless, 2002; Lorenz, 2007).

Die Entstehung der Arteriosklerose beginnt oft Jahre bevor sie klinisch in Erscheinung tritt. Bereits im Kindesalter lassen sich in den Arterienwänden Lipide und Schaumzellen nachweisen (Stary, 1987). Der Pathomechanismus wird heute durch die „Response to Injury Hypothesis“ (Abbildung 1) erklärt (Ross, 1986; Ross, 1999; Ross, 1976a; Ross, 1976b). Zunächst kommt es nach dieser Theorie zu Läsionen am Endothel der Gefäße – was durch hohe Blutdrücke, Hyperlipoproteinämie oder chemische Einflüsse wie Nikotin begünstigt wird. Gleichzeitig infiltrieren Substanzen wie Lipide, Fibrine etc. die Gefäßwand, was zu metabolischen und zellulären Reaktionen der Gefäßwand führt. Von wesentlicher Bedeutung sind Makrophagen, die chemotaktisch getriggert, noch als Monozyten in die Gefäßwand einwandern und hier, im Bereich der Tunica Media zu Makrophagen differenzieren. Durch Einlagerung von Lipiden und Cholesterinestern werden diese Makrophagen dann zu Schaumzellen, was makroskopisch als gelblich, gelatinöse Fettschicht (Fatty Streaks) imponiert. Bei Kindern konnte beobachtet werden, dass sich diese zu Schaumzellen gewordenen Makrophagen wieder von der Gefäßwand lösen können. Man geht daher davon aus, dass die Bildung von Schaumzellen zunächst der Lipidbeseitigung dienen kann und erst bei übermäßigem Vorkommen irreversibel wird. Neben den Makrophagen wurden bei der histologischen Untersuchung der Fatty Streaks auch fettbeladene glatte Muskelzellen identifiziert. Der genaue Mechanismus dieser Umwandlung von Makrophagen und glatten Muskelzellen zu Schaumzellen ist noch nicht vollständig geklärt. Es herrscht jedoch Konsens, dass sogenannte Scavenger-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der (Über-)aufnahme von oxidiertem LDL in die betroffenen Zellen spielen.

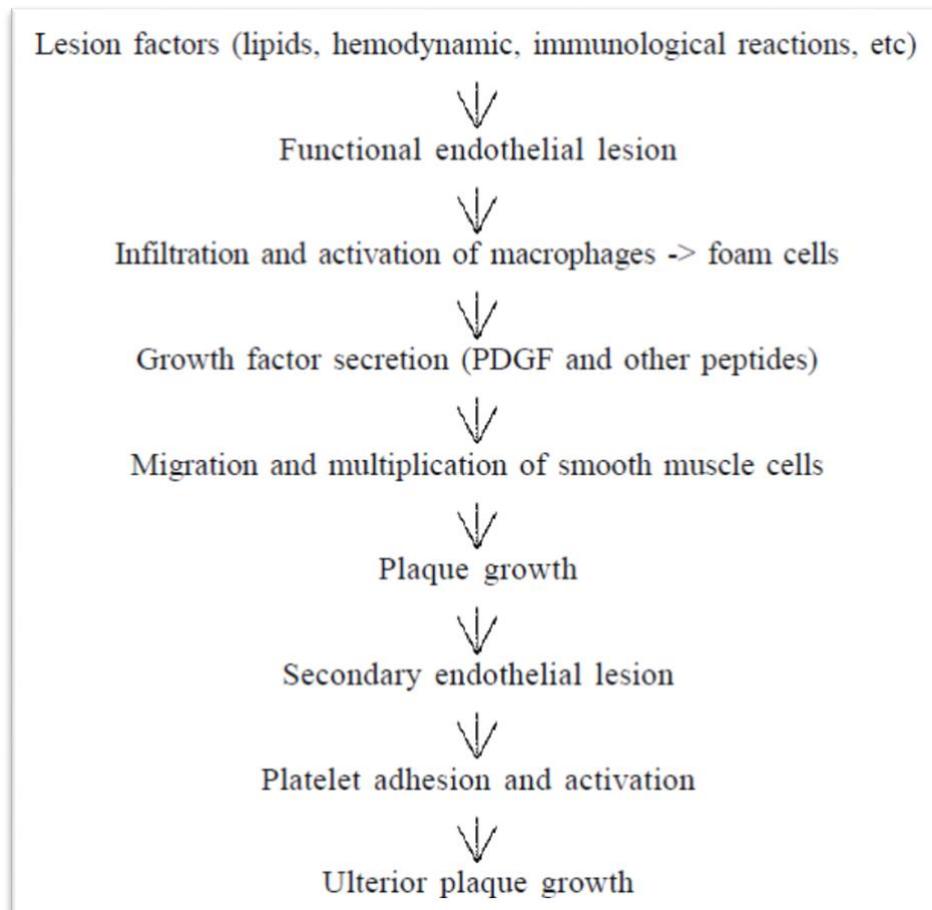


Abbildung 1: Mögliche Sequenz in der „Response to Injury Hypothesis“, modifiziert nach Ross (Ross, 1986).

In Folge der beschriebenen Veränderung der Gefäßwand kommt es zu einer Funktionsstörung im Endothel, die u.a. zu gesteigerter Kollagen- und Elastinsynthese, wie auch zur Proliferation von Bindegewebs- und Muskelzellen führt. Mithin kommt es zur Steigerung der Synthese saurer Mukopolysaccharide, der Ausfällung von Lipoproteinen, Fibrinogen und Albumin, der Bildung eines Intimaödems und letztlich auch zu einer Hyalinose, Ulzeration, Nekrose und „Verkalkung“. Makroskopisch zeigen sich sklerotische Beete, die als sog. „Plaques“ imponieren. Diese Plaques führen zur Verengung des Gefäßlumens. Das Ausmaß der Arteriosklerose wird nach Stary (Stary, 1995) wie folgt in Abbildung 2 klassifiziert.

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) IV --> II IV --> III V --> II V --> III V --> IV </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade	
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus				

Abbildung 2: Darstellung der Progression arterieller Läsionen und ihrer Klassifizierung nach Stary und Kollegen (82)

2.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist der Einfluss dieser Risikofaktoren bezüglich eines kardiovaskulären Ereignisses immens. In der weltweiten INTERHEART Studie wurde dabei der Einfluss von Rauchen, Lipiden, Blutdruck, Diabetes, viszerale Adipositas, psychische Faktoren, Ernährung, Alkohol und Aktivität auf über 90% des Risikos beziffert (Yusuf, 2004). In den folgenden Kapiteln wird auf die, im Rahmen dieser Studie untersuchten Risikofaktoren näher eingegangen.

2.3.1. Übergewicht und Adipositas

Bereits im Jahr 2000 beschreibt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), wie Übergewicht und Adipositas als zunehmende gesundheitliche Bedrohung die bisher häufigsten Probleme wie Unterernährung und Infektionskrankheiten verdrängt (2000). Die Zahl der als adipös, also krankhaft fettleibig geltenden Menschen hat sich seit 1980 verdoppelt. 2008 waren bereits mehr als 1,4 Milliarden Menschen übergewichtig. Das bedeutet, dass 2008 bereits mehr als ein Drittel der erwachsenen Weltbevölkerung übergewichtig war - mehr als 10% sogar adipös (WHO, 2014).

In Deutschland liegen erstmals seit 1998 repräsentative Zahlen für alle Altersgruppen auf Bundesebene vor, die im Rahmen des Bundesgesundheits surveys (BGS) und dem Mikrozensus erhoben wurden. Im Rahmen der „Nationalen Verzehrstudie II“ (NVS II) wurden zwischen November 2005 und Januar 2007 bundesweit ca. 20.000 Menschen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren zu Ihrem Ernährungswissen, Einkaufsverhalten, Kochfertigkeiten und zu ihrem Lebensmittelverzehr befragt. Insbesondere wurden in dieser Studie nicht nur Eigenangaben der Studienteilnehmer zu anthropometrischen Daten genutzt, sondern Körpergröße, Umfang (Hüft- und Bauchumfang) und Gewicht gemessen, so dass die Zahlen der NVS II eine vergleichsweise höhere Validität zeigen. Zum Erhebungszeitpunkt (~2006) ergeben sich für Probanden mit einem BMI > 25kg/m² folgende Zahlen:

- 66% der Männer (18-80 Jahre) und
- 51% der Frauen (18-80 Jahre) sowie
- 18,1% der Jungen (14-17 Jahr) und
- 16,4% der Mädchen (14-17 Jahre)

Der ebenfalls vom Robert-Koch-Institut durchgeführte "Kinder- und Jugendgesundheits survey" (KiGGS) weist bereits auf diese Tendenz hin. Bestimmt wurde in dieser Studie das Übergewicht anhand des Body-Mass-Index und der Perzentilen-Kurven für Kinder und Jugendliche. Bereits im niedrigen Alter zwischen 3 und 17 Jahren waren 15% der Probanden übergewichtig. Im Vergleich zu den Referenzdaten (1985 bis 1999) konnte man einen Anstieg um 50% feststellen. Noch gravierender ist der Anstieg beim Anteil der adipösen Kinder - hier verdoppelte sich der Prozentsatz im Vergleich zum

Referenzzeitraum (1995 bis 1999) auf 6%. Auch in der KIGGS Studie zeigte sich der steigende Anteil an Übergewichtigen mit steigendem Alter: Während 9 Prozent der 3- bis 6-Jährigen übergewichtig waren, sind es bei den 7- bis 10-Jährigen bereits 15 Prozent und bei den 14- bis 17-Jährigen schließlich 17 Prozent (Kurth, 2007).

Parallel zur gestiegenen Kalorienaufnahme sank die körperliche Aktivität erheblich, was vor allem bei Kindern nicht nur das Risiko von Übergewicht erhöht, sondern auch negative Folgen für die muskulo-skeletale Entwicklung mit sich bringt (Pitukcheewanont, 2010). Laut dem Report „Wie gesund lebt Deutschland“, den die Deutsche Krankenversicherung¹ gemeinsam mit der Sporthochschule Köln durchgeführt hat, bewegen sich bereits 40 Prozent der Deutschen zu wenig, rund 50 Prozent ernähren sich unausgewogen. Auch dieser Report weist auf die besorgniserregende Entwicklung bei jüngeren Menschen hin. Während in der Altersgruppe der 65-jährigen 20% „gesund leben“, so sind dies in der Altersgruppe der 18- bis 29-jährigen nur 7% (DKV Report 2012, abrufbar: www.dkv.com/downloads/DKV-Report-2012.pdf).

Die mit Überernährung und Bewegungsmangel einhergehenden gesundheitlichen Probleme sind zahlreich. In der Folge des Übergewichts steigt die Zahl an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck, verschiedenen Krebserkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Arthrose, Schlaganfällen und auch psychischen Erkrankungen wie Depression. Große Studien, wie die über mehrere Generationen durchgeführte „Framingham Heart Study“ zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko adipöser Menschen, eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder eine Hypercholesterinämie zu entwickeln (Ho, 2014; Singh, 1999).

In Folge des Übergewichts treten aber wie erwähnt nicht nur Stoffwechsel- und kardiovaskuläre Erkrankungen auf, sondern auch muskuloskeletale Probleme, Schmerzen in überlasteten Gelenken, Insuffizienzen des Bindegewebes bis hin zu Störungen des Hormonhaushalts, die im komplexen Zusammenspiel mit den anderen, durch die Adipositas hervorgerufenen pathologischen Veränderungen eine Ursache des erhöhten Erkrankungsrisikos für diverse Krebserkrankungen bei Adipösen darstellen können (Tabelle 1).

Tabelle 1: Folge- und Begleiterkrankungen der Adipositas, modifiziert nach Wirt (Wirt, 2014)

Systembereiche	Folge- und Begleiterkrankungen
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie, • Koronare Herzkrankheit, • Linksventrikuläre Hypertrophie, • Herzinsuffizienz, • venöse Insuffizienz, Apoplex
Metabolische und hormonelle Funktion	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 2, • Dyslipidämien • Hyperurikämie
Hämostase	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperfibrinogenämie, • erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
Respiratorisches System	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafapnoe, • Pickwick-Syndrom
Gastrointestinales System	<ul style="list-style-type: none"> • Cholezystolithiasis, • Fettleber, • Refluxösophagitis
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Intertrigo • Hirsutismus • Striae
Bewegungsapparat	<ul style="list-style-type: none"> • Koxarthrose • Gonarthrose • Fersensporn • Wirbelsäulensyndrome
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Risiko für Endometrium- • Mama- • Zervix- • Ösophagus- und • Nierenzellkarzinom
Sexualfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • reduzierte Fertilität • Komplikationen bei Geburt und postpartum • Polyzystisches Ovar-Syndrom
Verschiedenes	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Operations- und Narkoserisiko • erhöhte Verletzungsgefahr • erschwerte Untersuchungsbedingungen • verminderte Beweglichkeit und Ausdauer

Die Gesundheitsrisiken kumulieren nach heutigem Kenntnisstand mit dem Grad der Ausprägung der Adipositas, als auch der Bestehensdauer. In diesem

Zusammenhang sollte vor allem der Adipositas im Kindesalter besondere Aufmerksamkeit zukommen, zumal eine Adipositas beim Kind meist im Erwachsenenalter fortbesteht und damit die Basis für Stoffwechselstörungen wie Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus und die dadurch begünstigte Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen bereits in frühen Jahren gelegt wird.

Die arteriosklerotischen Veränderungen, die durch Hyperlipidämie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und anderen, zumeist als „metabolisches Syndrom“ bezeichneten Symptomen verursacht werden, können sich bei entsprechendem Risikoprofil bereits im Kindesalter (Celermajer, 2006) zeigen, was die Dringlichkeit eines frühen therapeutischen Eingreifens nahelegt (Newman, 1986). Klinisch fallen Kinder und Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen jedoch zunächst nur diskret auf, so dass die Problematik oft unterbewertet bleibt. Dabei gilt der Zusammenhang zwischen kindlicher Fettleibigkeit und späteren Folgeerkrankungen und erhöhter Mortalität als erwiesen (Kiess, 2001).

Ein Augenmerk sollte auch auf die hohen wirtschaftlichen Folgen von Übergewicht und Adipositas als Kostenfaktor für die Gesundheitssysteme gelegt werden. Direkte Kosten entstehen durch Präventionsmaßnahmen, Rehabilitation oder sonstige Pflegekosten, einschließlich der anteiligen Verwaltungskosten, die im Rahmen der Erbringung, Verwaltung und Finanzierung entstehen. Indirekte Kosten ergeben sich aus dem Wegfall volkswirtschaftlicher Ressourcen, also dem Ausfall der Arbeitskraft. Diese Kosten lassen sich z.B. in Form von Erwerbstätigkeitsjahren berechnen. Eine dritte Kostengruppe, die sogenannten „intangiblen“ Kosten beschreibt die Einschränkungen, die die Erkrankung mit sich bringt, wie Schmerz, Depression oder allgemein dem Verlust von Lebensqualität (Tabelle 2).

Art der Kosten	Zuweisung
Direkte Kosten (Ressourcenverbrauch)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische, therapeutische, präventive. Rehabilitative Maßnahmen
Indirekte Kosten (Ressourcenverlust)	Arbeitsunfähigkeit durch: <ul style="list-style-type: none"> • vorzeitige Berentung und vorzeitiger Tod mindern die Ressourcen einer Gesellschaft • geringe berufliche Aufstiegschancen • Zeitaufwand der Angehörigen für die Versorgung des erkrankten Angehörigen
Intangible Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • Psychische und soziale Auswirkungen • verminderte Lebensqualität • Befindlichkeitsstörungen und Schmerzen

Tabelle 2: Kostenkalkulation der Adipositas

Aufgrund der hohen Prävalenz gepaart mit der hohen Komorbidität adipöser Menschen ergeben sich weitreichende volkswirtschaftliche Folgen. So lagen für 2003 nach Angaben von Knoll und Hauner direkte Behandlungskosten in Höhe von 85,71 Mio. Euro für Adipositas und weitere 11,3 Mrd. Euro für assoziierte Komorbiditäten vor. An indirekten Kosten werden 1,4 bis 1,6 Mrd. Euro angegeben, was einem Verlust von rund 500 000 Erwerbsjahren für 2003 entspricht (Knoll K.-P., 2008). Damit verursachten Adipositas und ihre Folgeerkrankungen Gesamtkosten von mindestens 13 Mrd. Euro, also rund 5% der Gesamtausgaben in Deutschland. Auf die Behandlung von Diabetes mellitus entfielen dabei 6,8 Milliarden Euro, auf Herz-Kreislaufkrankungen 1,92 Milliarden Euro. Arthrose in Folge von Übergewicht schlug mit 0,97 Milliarden Euro zu buche.

Betrachtet man die von der WHO prognostizierte Entwicklung der Adipositas in Europa, so muss bis 2020 mit einem Anstieg der Gesamtausgaben auf 25,7 Mrd. Euro allein in Deutschland gerechnet werden (Nishida, 2004).

2.3.2. Blutdruck und arterielle Gefäßsteifigkeit

Die stoßartigen Druck- und Volumenänderungen während des Herzzyklus werden durch die elastischen und kontraktile Eigenschaften der Gefäße reguliert und so in einen fließenden Strom übergeleitet. Der dabei entstehende

Blutdruck hängt maßgeblich von der Dehnbarkeit bzw. Compliance der Arterien ab (Salvi, 2012). So entstehen bei geringer Dehnbarkeit höhere Drücke und umgekehrt. Diese viskoelastischen Eigenschaften werden durch den dreischichtigen Aufbau der Arterien bedingt. Die äußere Schicht bildet die Tunica adventitia, die aus elastischen und kollagenen Bindegewebszellen- und Fasern besteht. Die mittlere Tunica media wird größtenteils von Muskelzellen gebildet und die innere Tunica intima geht aus Endothelzellen hervor. Ebenso kann das Gefäßsystem in drei anatomische Abschnitte unterteilt werden, deren Gefäße jeweils andere Eigenschaften und Funktionen aufweisen. Den ersten Abschnitt bilden die großen elastischen Arterien, wie z. B. die Aorta, die Arteria iliaca oder die Arteria carotis, deren Anteile an Muskelzellen nur gering sind und sie an Stelle dessen mehr Elastin und Kollagen aufweisen. Sie garantieren die schon angesprochene Umwandlung des zyklischen Blutstoßes in eine kontinuierliche Mikrozirkulation und dienen als Druckreservoir. Der zweite Teil besteht aus den muskulären Gefäßen in der Peripherie, die den Blutfluss durch Änderungen ihres Muskeltonus beeinflussen können. Den letzten Abschnitt formieren die Arteriolen, die ihren Widerstand durch Formänderung erhöhen oder reduzieren können. Der Mechanismus, der für die Transformation in einen kontinuierlichen Blutfluss verantwortlich ist, wird als die sogenannte Windkesselfunktion bezeichnet (Laurent, 2006; McEniery, 2014; Salvi, 2012; Weber, 2008). Bei Erwachsenen gelten fixe Blutdruckschwellen für die Manifestation des Blutdrucks (Chobanian, 2003; Mancia, 2007; Mancia, 2013).

Bei Kindern werden, wie beim Gewicht, die Blutdruckwerte in Relation zu Alter, Geschlecht und Körperlänge gesetzt und als Perzentilen ausgegeben. Neben den Referenzwerten für den BMI bei Kindern von Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild, 2001) aus dem Jahr 2001 existieren Referenzwerte für den Blutdruck von Neuhauser aus der KIGGS Studie (Neuhauser, 2013) von 2013.

Der erhöhte systolische Blutdruck ist neben dem BMI der etablierteste Risikofaktor für Arteriosklerose und kardiovaskuläre Endpunkte. Es existieren zahlreiche Studien, die sich mit der Senkung und damit der Verbesserung des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen (Chobanian, 2003) und der

subklinischen Arteriosklerose bei Kindern beschäftigen (Celermajer, 2006; Kavey, 2006; Kelley, 2003; Lauer, 1989).

Arterielle Gefäßsteifigkeit (engl. „arterial stiffness“) ist ein Oberbegriff für strukturelle und funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems. Surrogatparameter wie Pulswellengeschwindigkeit (PWV), zentraler Blutdruck und Augmentationsindex gelten als „neue“ Parameter zur Quantifizierung des Zustands des Gefäßsystems (Laurent, 2006; Weber, 2008).

Um diese Parameter zu beschreiben, reicht das einfache Windkesselmodell nicht aus. Vielmehr muss hier die inverse Beziehung zwischen PWV und Dehnbarkeit der Arterie, wie sie bereits von Braham und Hill 1912 beschreiben wurde (Bramwell, 1922), die unterschiedliche Verteilung der elastischen Eigenschaften, sowie besonders die Pulswellenreflexion zurate gezogen werden (Weber, 2008). An Stellen mit Impedanzänderung, beispielsweise Bifurkationen und an den Übergängen der kleinen Arterien in die Arteriolen wird die initiale Druckwelle reflektiert. Diese Pulswellenreflexionen hängen zu einem großen Teil vom Tonus der Arteriolen ab. Die reflektierte Welle läuft nun wieder nach zentral und addiert (augmentiert) sich an jedem Punkt mit der initialen Welle. In jungen Jahren und bei gesunden und elastischen Gefäßen erreicht die reflektierte Welle die aufsteigende Aorta in der Diastole desselben Herzzyklus, in dem die anterograde Welle generiert wurde. Dadurch, dass die Aortenklappe bereits geschlossen ist, erhöht sich der diastolische Blutdruck und sorgt für eine optimale Koronarperfusion. Bei steiferen Gefäßen erreicht die reflektierte Welle durch die höhere PWV die aufsteigende Aorta schon in der Systole. Da die Aortenklappe hier noch nicht geschlossen ist, erhöht sich somit die kardiale Nachlast (Baulmann, 2010; Weber, 2008). Schlechte Koronarperfusion, Linksherzhypertrophie und -insuffizienz sind die Folge (Weber, 2008). In den peripheren Arterien, die näher am Reflexionsort lokalisiert sind, trifft die reflektierte Welle ebenso in der frühen Systole ein und erhöht den systolischen Druck. Das Modell der Pulswellenreflexion ist in Abbildung 3 dargestellt.

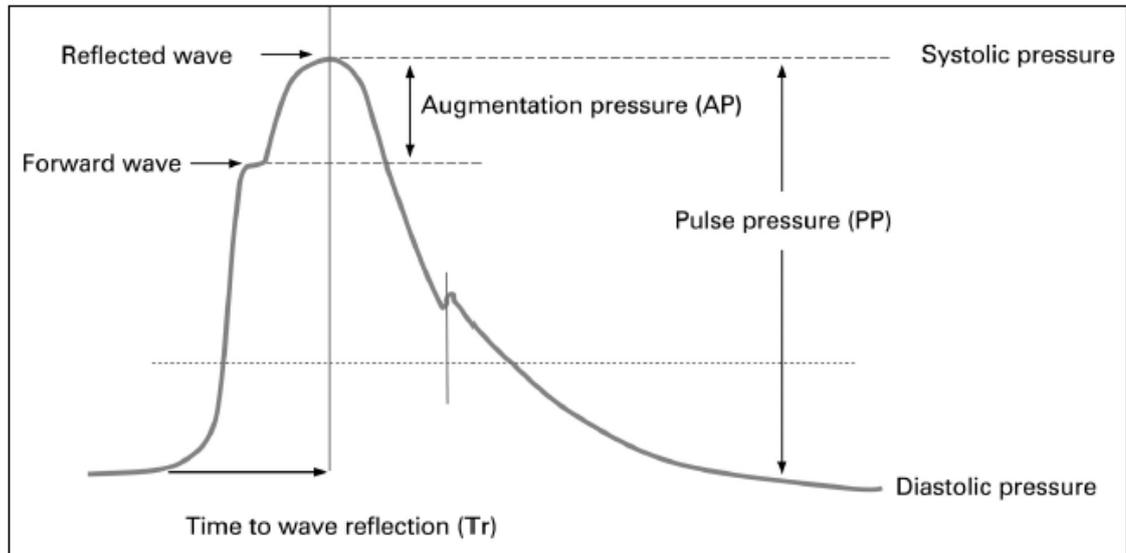


Abbildung 3: Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta (Salvi, 2012). Forward wave: Erster systolischer Höhepunkt, Reflected wave: Reflektierte Pulswelle, AP: Augmentationsdruck, Tr: Zeitraum bis zur Reflexion der Welle, PP: Puls Druck.

Grundsätzlich versteifen mit zunehmendem Alter die großen Arterien, vorrangig die Aorta, durch das brüchig werdende Elastin, welches durch weniger elastisches Kollagen ersetzt wird. Aber auch die gängigen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Übergewicht, Rauchen und Diabetes mellitus begünstigen ein schnelleres „Altern“ des Gefäßsystems (Baulmann, 2010; Laurent, 2006; Perk, 2012; Salvi, 2012; Weber, 2008).

Zur Risikoquantifizierung hat sich die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) - die Geschwindigkeit, mit der sich die Druckwelle über das arterielle Gefäßsystem hinweg ausbreitet - als Goldstandard der arteriellen Gefäßsteifigkeit etabliert. Mittlerweile wird von der Europäischen Hypertoniegesellschaft die Messung der PWV in ihren Leitlinien zur Quantifizierung des Endorganschadens empfohlen (Laurent, 2006). Die Pulswelle bewegt sich von Segment zu Segment fort und kann eher als eine Art Schockwelle verstanden werden, die sich durch Impulsübertragung sprunghaft fortpflanzt. Aus diesem Grund ist sie auch nicht mit dem Blutfluss gleichzusetzen, der kontinuierlich und langsamer fließt als die PWV (Salvi, 2012).

Wie in der Pathophysiologie bereits beschrieben, ergibt sich die Druckkurve an jeder Stelle des arteriellen Systems aus der Summe von anterograder und reflektierter Welle. Zusätzlich führen die Steifigkeitszunahme von zentral nach

peripher, die Abnahme des Gefäßradius und die Überlagerung mit den Pulswellenreflexionen zu einer Zunahme des systolischen Blut- und des Pulsdrucks (Baulmann, 2010). Systolischer Blutdruck und auch der Pulsdruck unterscheiden sich somit bereits bei elastischen Gefäßen deutlich zwischen Aorta und der Peripherie. Dieser Unterschied wird im Alter noch ausgeprägter, da es mit Zunahme der Steifigkeit zu einer verfrühten und stärkeren Reflexion der anterograden Pulswelle und damit zu einer vermehrten Augmentation des systolischen Blutdrucks (SBP) und des Pulsdrucks kommt. (Abbildung 3).

Das Ausmaß der Erhöhung des systolischen Blutdrucks in der Aorta durch vermehrte Pulswellenreflexionen wird als Augmentationsindex oder Augmentationsdruck bezeichnet. Der zentrale Blutdruck spiegelt den Druck direkt in der Aorta wieder, der hämodynamisch am Herzen relevant wird.

Bereits bei Kindern lassen sich diese Surrogatparameter leicht und nicht invasiv messen. Hier konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bei Kindern mit Bluthochdruck oder Übergewicht diese Werte der Gefäßsteifigkeit erhöht waren (Elmenhorst, 2014; Hidvegi, 2012; Laurent, 2006; Müller, 2015).

2.3.3. Strukturelle Gefäßveränderungen der Intima-Media

Wie bereits in der Pathogenese im „Response to Injury Hypothesis“ Modell dargestellt, ist die Entstehung der Arteriosklerose ein entzündlicher Prozess. Wachstumsfaktoren und Zytokine begünstigen die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in die Intima. Weiter kommt es durch Lipideinlagerungen zu Migration von Schaumzellen in Intima und Media Schichten (Ross, 1976a; Ross, 1976b). Die Progredienz der Arteriosklerose ist nochmals in Abbildung 4 illustriert.

Bereits im Kindesalter lassen sich die ersten Ablagerungen, so genannte „Fatty streaks“, in der Aorta und den Koronararterien nachweisen. Dabei steigt die Prävalenz von 20% im Alter zwischen 2-15 Jahren auf bereits 60% bei den 26-39-jährigen an. Je mehr Risikofaktoren vorlagen, umso größer waren die Ablagerungen auf der IMT. Diese Fatty streaks stellen dabei nur sehr kleine Ablagerungen auf der IMT ohne strukturelle Veränderungen dar. Die Läsionen in dieser frühen Phase der Arteriosklerose sind klinisch harmlos und noch reversibel. Die Weiterentwicklung in sogenannte fibrotische Plaques ist bereits

ein manifester und nicht reversibler Zustand der Arteriosklerose. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund bedeutend, dass bei bereits 7% der Personen, die 3 oder 4 Risikofaktoren im Alter von 25 Jahren aufwiesen, fibrotische Plaques in den Koronararterien nachgewiesen werden konnten (Berenson, 1998; Holman, 1958).

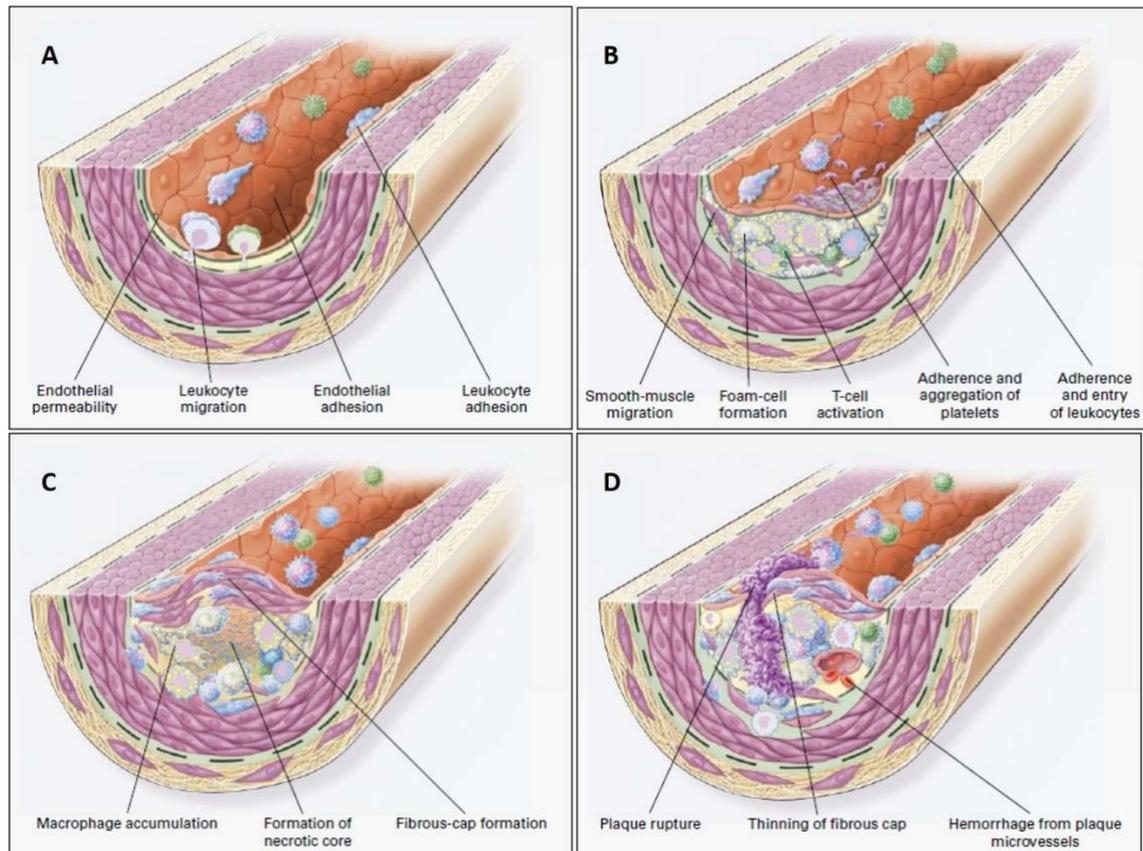


Abbildung 4: Pathogenese der Arteriosklerose, modifiziert nach Ross (Ross, 1999)

Veränderungen der Intima-Media Schicht stellen aber nicht wie in 2.3.2 beschrieben funktionelle, sondern strukturelle Veränderungen der Gefäße dar. Während die arterielle Compliance als funktionelle Komponente ein Ausdruck für die elastischen bzw. dynamischen Eigenschaften der Arterien ist, ist die Intima-Media Dicke (IMT) eher als strukturelle Veränderung anzusehen, mit der sich der Endorganschaden am Gefäß lokalisieren und quantifizieren lässt. Gemessen wird die Dicke der Tunica intima und Tunica media mittels hochauflösendem Ultraschall. Als Eckpunkte der Vermessung dienen der Übergang vom Lumen zur Intima und der Übergang von Media zu Adventitia an der schallkopffernen Gefäßwand.

Auch wenn zahlreiche Studien eine hohe Messungsgenauigkeit (Variabilität) der IMT zwischen verschiedenen Untersuchern und verschiedenen Geräten beklagen (Costanzo, 2011; Magda, 2013), so hat sich die IMT trotzdem als einer der robustesten Parameter zur Quantifizierung des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen über Jahre etabliert (Den Ruijter, 2012; Engelen, 2013). Auch bei Kindern gibt es zahlreiche Studien, welche die subklinische Arteriosklerose mithilfe dieser einfachen, kostengünstigen und nicht invasiven Methode abschätzen (Bohm, 2009; Meyer, 2006; Pahkala, 2011; Reinehr, 2006; Reinehr, 2011; Tounian, 2001; Woo, 2004b).

2.3.4. Laborchemische Parameter

Bei Säugetieren kann das Fettgewebe in plurivakuoläres (braunes) und monovakuoläres (weißes) Fettgewebe unterteilt werden. Beim monovakuolären Fettgewebe wird weiterhin nach der Lokalisation, also subkutanes oder abdominelles Fettgewebe unterschieden. Wie eingangs bereits nahegelegt, gilt der Zusammenhang zwischen erhöhtem viszeralem Fett und einem gesteigerten Risiko für Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Dyslipidämie und verminderter Glukosetoleranz als bestätigt. Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahrzehnte haben dies wiederholt gezeigt und belegen deutlich, dass eine Speicherung viszeralen Fettes mit einer erhöhten Mortalität- und Morbiditätsrate einhergeht. (Bjorntorp, 1990; Fujioka, 1987; Seidell, 1990). Fettgewebe - im Wesentlichen Monovakuoläres - wird heute nicht mehr ausschließlich als Energiedepot, sondern vielmehr als ein auch endokrin arbeitendes Organ verstanden, das über verschiedene Vermittlersubstanzen direkt die Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und des metabolischen Syndroms beeinflusst. (Matsuzawa, 2006; Tarquini, 2007)

Das Verständnis um die endokrinen Funktionen des Fettgewebes ist ein entscheidender Baustein, um die Zusammenhänge zwischen Adipositas und Insulinresistenz - und damit dem wesentlichen Grund für die Entwicklung von Diabetes Mellitus Typ 2 - erklären und ggf. behandeln zu können. Ein besonderes Interesse gilt dabei den sog. Adipokinen Leptin und Adiponektin, den Entzündungsparametern und Zytokinen.

Leptin

Humanes Leptin ist ein Proteohormon, das von Fettzellen synthetisiert und sezerniert wird. Es kann im Gegensatz zu vielen anderen Proteohormonen die Blut-Hirn-Schranke passieren, wo es an einen hypothalamischen Rezeptor bindet und ein Sättigungsgefühl vermittelt (Ahima, 2000; Morton, 2007). Der genaue Mechanismus der Signalkaskade ist noch Gegenstand der Forschung. Diskutiert werden eine Antagonisierung der Wirkung von Neuropeptid Y, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und die Stimulation der Synthese von Proopiomelanokortin, welches im Hypothalamus exprimiert wird. Der Hypothalamus ist als zerebrale Struktur für die Steuerung vitaler Regulationsmechanismen wie Hunger, Durst, Osmoregulation, Thermoregulation, Zirkadiane Rhythmik und den Gesamtmetabolismus, sowie fundamentale Verhaltenseigenschaften wie Aggressivität verantwortlich (Ganong, 1993; Swaab, 1992). Einen Überblick über die Hormone mit Wirkungsbezug zum Hypothalamus verdeutlicht Tabelle 3.

Erstmals beschrieben wurde Leptin 1994. Sein Molekulargewicht beträgt 16kDa und das für Leptin kodierende Gen ist im menschlichen Genom auf Chromosom 7 lokalisiert (La Cava, 2004). Versuche an Mäusen zeigten die Existenz des sogenannten „Obese (ob)-Gens“, das für Leptin kodiert. Leptindefiziente ob/ob-Mäuse zeigen vermehrte Tendenz zu morbidem Adipositas und Diabetes mellitus Typ2 (Zhang, 1994). Auch beim Menschen konnte beobachtet werden, dass eine Mutation des Leptin- bzw. Leptinrezeptorgens mit der Entwicklung ausgeprägter Adipositas assoziiert ist (Fantuzzi, 2005). Der Leptinrezeptor (OB-R, LRb) gehört zur Klasse 1 der Familie der Zytokinrezeptoren. Es existieren verschiedene Isoformen, die als Leptinrezeptor a-f bezeichnet werden (Myers, 2008; Rabe, 2008; Tartaglia, 1997). Die Funktion und Wirkung der kurzen Isoformen LRa, LRc, LRd und LRf sind bisher unzureichend geklärt, wesentlich für die Leptinwirkung ist die lange Isoform LRb (Myers, 2008).

Tabelle 3: Hormone des Hypothalamus

Hormone des Hypothalamus	Wirkung in der Hypophyse	Endokrine Drüse / Wirkungsort	Wirkung
TRH (Thyreotropin-Releasinghormon, Thyreoliberin)	Ausschüttung von TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon, Thyreotropin)	Schilddrüse	Thyroxin und Trijodthyronin
CRH (Corticotropin-releasing Hormone, Corticoliberin)	Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon, Adrenocorticotropin)	Nebennierenrinde	Aldosteron, Cortisol, Sexualhormone
GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon. Gonadoliberin)	Ausschüttung von FSH und LH	Gonaden	
GHRH (Growth-hormone-Releasinghormon, Somatoliberin)	Ausschüttung von Wachstumshormon		
Somatostatin (Growth Hormone-Inhibitinghormon GHIH bezeichnet)	hemmt die Ausschüttung von Wachstumshormonen		
MSH-RH (MRH, Melanoliberin)	Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH, Melanotropin) aus dem Hypophysenzwischenlappen (Pars intermedia)		verstärkte Hautpigmentierung
MSH-IH (MIH, Melanostatin)	verminderte Ausschüttung von MSH		verminderte Hautpigmentierung
Dopamin (auch als Prolaktin-Inhibiting-Hormon bezeichnet)	kontrolliert die Prolaktinausschüttung	Milchdrüse	hemmt Laktation

Adiuretin (ADH, Vasopressin)	Hypophysenhinterlappen		Effektorhormon: direkter Stoffwechseleffekt ohne Drüse
Oxytocin	Hypophysenhinterlappen		Effektorhormon: direkter Stoffwechseleffekt ohne Drüse

Spezialisierte Neurone arbeiten konzertiert mit Gliaelementen zusammen, um eine Messeinheit für metabolische und hormonelle Signale zu bilden, die in der Peripherie als Rückmeldung für den metabolischen Zustand des Körpers erzeugt werden. Anders als die meisten Neurone nutzen diese „metabolischen Messneurone“ Substrate wie Glucose oder Fettsäuren nicht nur für ihren eigenen metabolischen Bedarf (Edmond, 1992), sondern zur Modulation ihres Membranpotentials, ihrer Aktivitätsrate, der Freigabe von Transmittern und Peptiden und zur Genexpression. Dabei arbeiten sie nicht allein, sondern in Beziehung zu Astrozyten und - aller Wahrscheinlichkeit nach - auch Tanyzyten, um eine integrierte metabolische Messeinheit zu bilden (Levin, 2004).

Aber auch an inflammatorischen und immunologischen Prozessen ist Leptin regulatorisch beteiligt. In in-vitro Experimenten konnte eine direkte modulatorische Wirkung von Leptin auf die Aktivierung, Proliferation, Reifung und Produktion von Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und der assoziierten inflammatorischen Mediatoren gezeigt werden (Lam, 2007; Sanchez-Margalet, 2003). Sogar Effekte auf den Knochenmetabolismus durch Leptin konnten beobachtet werden. Einerseits durch einen indirekt unterdrückenden Effekt über den Hypothalamus, (Takeda, 2002) andererseits über die direkte Stimulation der Osteoblastendifferenzierung, Knochenmineralisierung und des Wachstums (Reseland, 2002; Reseland, 2001). Inwieweit Leptin als prognostischer Parameter für die Therapie von Übergewicht und Adipositas genutzt werden kann, wird kontrovers diskutiert und ist derzeit Gegenstand der Forschung (Savino, 2013; Tong, 2005). Nachweisbar ist aber, dass der Verlust der Funktion des Leptins oder seiner Rezeptoren zu einer unkontrollierten Nahrungsaufnahme, und in der Folge, zu Adipositas führt. Sind die Rezeptoren intakt, der Leptinspiegel hoch und dennoch die Wirkung des Leptins vermindert, so spricht man von einer Leptinresistenz (Rabe, 2008). Dieses Erkenntnis ist wesentlich bei der Behandlung adipöser Patienten, da sich bei diesen Patienten ggf. trotz hoher Leptinkonzentration kein adäquates Sättigungsgefühl einstellt (Wozniak, 2009).

Adiponektin

Adiponektin ist ein aus 244 Aminosäuren bestehendes, kollagenähnliches Peptidhormon - bestehend aus einer carboxyterminalen globulären Domäne und einer kollagenen Domäne am aminoterminalen Ende (Fruebis, 2001; Scherer, 1995) - das in den Fettzellen beim Menschen und bei Tieren gebildet wird. Es reguliert zusammen mit anderen Adipokinen, wie dem zuvor beschriebene Leptin, sowie dem Insulin und anderen Hormonen das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme und ist mit einer Prädisposition für Diabetes mellitus assoziiert (Szmitko, 2007). Anfang der 90er Jahre von vier unabhängigen Arbeitsgruppen identifiziert, wurde Adiponektin initial auch unterschiedlich benannt (Acrp30, GBP28, apM1 oder AdipoQ) (Hu, 1996; Nakano, 1996; Scherer, 1995). Beim Menschen ist das für Adiponektin kodierende Gen auf Chromosom 3q27 lokalisiert. Produziert und sezerniert wird Adiponektin überwiegend von Adipozyten (Behre, 2007), in geringem Maße aber auch von Muskelzellen, Kardiomyozyten, Osteoblasten und Endothelzellen (Pineiro, 2005; Wolfort, 2006). Der Gesamtplasmaproteinanteil von Adiponektin beträgt 0,01%, was sich in Plasmakonzentrationen von 3-30 µg/ml widerspiegelt (Szmitko, 2007). Im Plasma liegt Adiponektin in seiner vollständigen, 247 Aminosäuren langen Form vor, sowie als proteolytisches Spaltprodukt, sogenanntes globuläres Adiponektin (Tilg, 2008). Als Isoformen zirkulieren im Plasma überwiegend 3 Komplexe, ein niedermolekulares Trimer, ein Hexamer und eine hochmolekulare Form - alle drei unterscheiden sich in ihrer biologischen Aktivität (Neumeier, 2006; Pajvani, 2003). Für einige Formen des Adiponektins konnte T-Cadherin als Rezeptor ermittelt werden, andere interagieren über die, im Skelettmuskel vorhandenen AdipoR1 und die in Leberzellen zu findenden AdipoR2 Rezeptoren (Hug, 2004; Yamauchi, 2003). AdipoR1 und AdipoR2 ließen sich in einigen Studien aber auch in Kardiomyozyten, Osteoblasten und β -Zellen des Pankreas nachweisen (Berner, 2004; Kharroubi, 2003; Pineiro, 2005). Ihre Expression ist im Muskel- und Fettgewebe während des Status der Hyperinsulinämie und Hyperglykämie reduziert. Bei adipösen Personen konnte eine verringerte AdipoR1 Expression im Fettgewebe festgestellt werden. Nahmen die betroffenen Probanden ab, so stieg die AdipoR1 Expression wieder an (Rasmussen, 2006;

Tsuchida, 2004). Ähnliche Beobachtungen konnten hinsichtlich der Adiponektinsynthese gemacht werden. Das aus Adipozyten sezernierte Adiponektin unterliegt allem Anschein nach einer hormonellen Regulation (Bruun, 2003; Fasshauer, 2001). Adiponektin induziert dabei die Synthese diverser Zytokine wie IL-10, IL-1, IL-1RA und IL-6 (Fan, 2011; Wolf, 2004) und führt über die Aktivierung der 5'Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) zu einer Modulation der Insulinsensitivität (Tarquini, 2007; Tomas, 2002; Yamauchi, 2002) und durch eine Steigerung der Fettsäureoxidation und Suppression der Glukoneogenese in der Leber zu einer verbesserten Insulinresistenz (Berg, 2001; Berg, 2002; Combs, 2001). Reguliert wird die Adiponektinsekretion offenbar durch Insulin, TNF- α , Endothelin-1 und Glukokortikoide (Verminderung der Sekretion) und durch Insulin Like Growth Factor-1 (Steigerung) (Gil-Campos, 2004).

In atherosklerotischen Läsionen und Makrophagen konnte ebenfalls eine Expression von AdipoR1 und AdipoR2 gezeigt werden, moduliert über Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR- α , PPAR γ) sowie LXR (Liver Receptor). Die genannten Rezeptoren sind nukleare Rezeptoren in Makrophagen, die die Cholesterinhomöostase und inflammatorische Reaktionen - und auf diese Weise - antiatherosklerotische Prozesse beeinflussen. Durch ihre Wechselwirkung mit den Adiponektinrezeptoren ergeben sich schützende Effekte hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (Chinetti, 2004). Adiponektin stellt also möglicherweise ein Verbindungselement zwischen Fettgewebe und Gefäßsystem dar. Darauf deutet auch die Beobachtung hin, dass geringe Plasmakonzentrationen von Adiponektin mit einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation einhergehen (Tan, 2004) und die Erkenntnisse von Fargnoli et al, wonach eine Assoziation zu Markern für Insulinsekretion, Endothelfunktion und Inflammation (Insulin, Proinsulin, C-Peptid, HbA1c, sE-selectin, CRP und ICAM-1) besteht (Fargnoli, 2010).

Man kann Adiponektin also als antiinflammatorisch, antidiabetisch und antiatherosklerotisch wirkendes Protein sehen, dessen Plasmakonzentration umgekehrt mit der Ausprägung von Adipositas, Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom korreliert (Matsuzawa, 2006; Rabe, 2008; Tarquini, 2007).

Inflamationsmarker

Der Entzündungsparameter C-reaktives-Protein (CRP) und die Zytokine Interleukin 6 (IL-6) sowie der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) werden in diesem Teil unter dem Überbegriff „Inflamationsmarker“ zusammengefasst. Das Zusammenspiel dieser drei Faktoren geht aus Abbildung 5 hervor.

Entzündliche Prozesse, egal ob systemisch oder lokal, entweder im Blutgefäß selbst oder an anderer Stelle im Körper, triggern die proinflammatorischen Zytokine wie TNF- α und IL-1. Diese Zytokine können neben der Aktivierung von Prokoagulantien und anderen Mediatoren sogenannte „Messenger“-Zytokine wie IL-6 stimulieren, welches die Freisetzung von CRP und Fibrinogen aus der Leber in den Blutkreislauf fördert. Studien haben gezeigt, dass alle diese Marker stark mit kardiovaskulären Ereignissen verknüpft sind (Ridker, 1998).

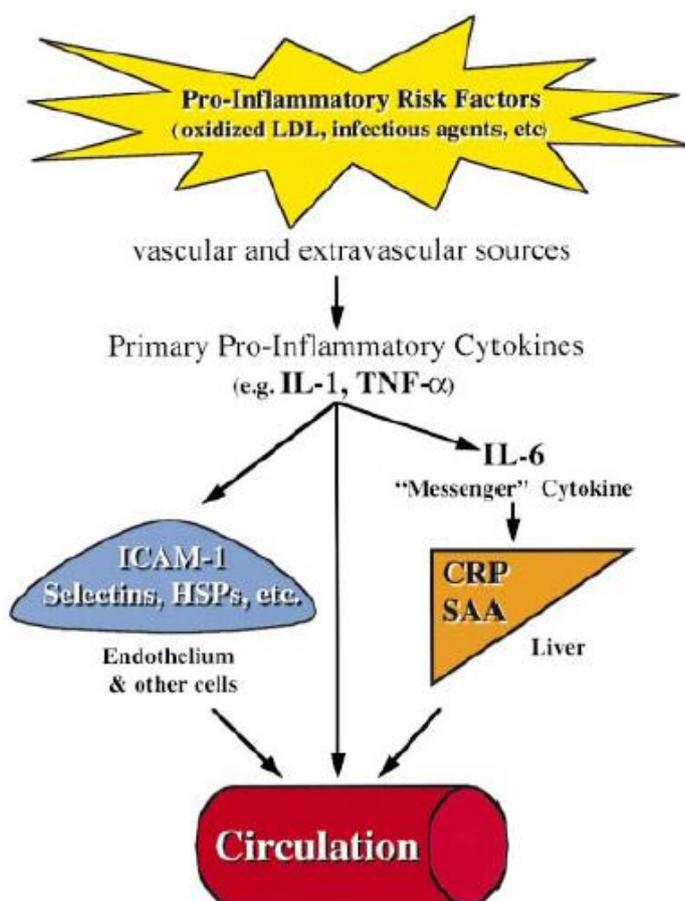


Abbildung 5: „Pathway“ der inflammatorischen Prozesse der Arteriosklerose (Libby, 1999)

C-reaktives-Protein (CRP)

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein des Immunsystems, das zur Familie der Pentraxine zählt. Es wird in der Leber gebildet und kennzeichnet entzündliche Prozesse, die sowohl infektiöser als auch nichtinfektiöser Natur sein können. Bei einer akuten Entzündung steigt das CRP innerhalb von wenigen Stunden um das 10- bis 1000-fache, fällt danach allerdings wieder rasch ab, wenn die Entzündung abklingt. Der Wert ist allerdings unspezifisch und gibt nicht an, wo im Körper sich der Entzündungsherd befindet.

Das CRP bildet als Parameter aber auch chronisch entzündliche Prozesse ab und ist deswegen seit dem Jahr 2003 als zusätzlicher Risikomarker bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen (Pearson, 2003).

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6)

TNF- α hat mit Interleukin-1 β und Interleukin-6 zahlreiche Gemeinsamkeiten und wird deswegen hier zusammen mit diesen aufgeführt. Grundsätzlich aktivieren Zytokine die Ausschüttung der Akute-Phase-Proteine, indem sie von immunkompetenten Zellen ausgeschüttet werden. In der Folge werden Prozesse wie Proliferation und Apoptose ausgelöst. Neben dem akuten Effekt charakterisieren sie aber auch chronisch entzündliche Prozesse im Körper und sind eng mit der Arteriogenese assoziiert (Lauta, 2001; Libby, 2002; Papanicolaou, 1998; Ridker, 2000; Ross, 1999; Van Snick, 1990).

TNF- α ist ein 233 Aminosäuren langes, 26 kDa schweres Typ-2-transmembranöses Protein und gehört wie IL-6 der Gruppe der Zytokine an. Beide sind Proteine, die Wachstum und Differenzierung von Zellen regulieren und eine wichtige Rolle bei lokalen und systemischen Entzündungsprozessen im Körper spielen, die, wie schon beschrieben, entweder akut oder chronisch sein können (McKellar, 2009).

Weiter hat aber speziell TNF- α im Hypothalamus eine Appetit-mindernde Wirkung und erhöht in der Leber und im Gewebe die Insulinresistenz, was diesem Zytokin in den letzten Jahren wesentliche Aufmerksamkeit in der Forschung der Adipositas zukommen hat lassen.

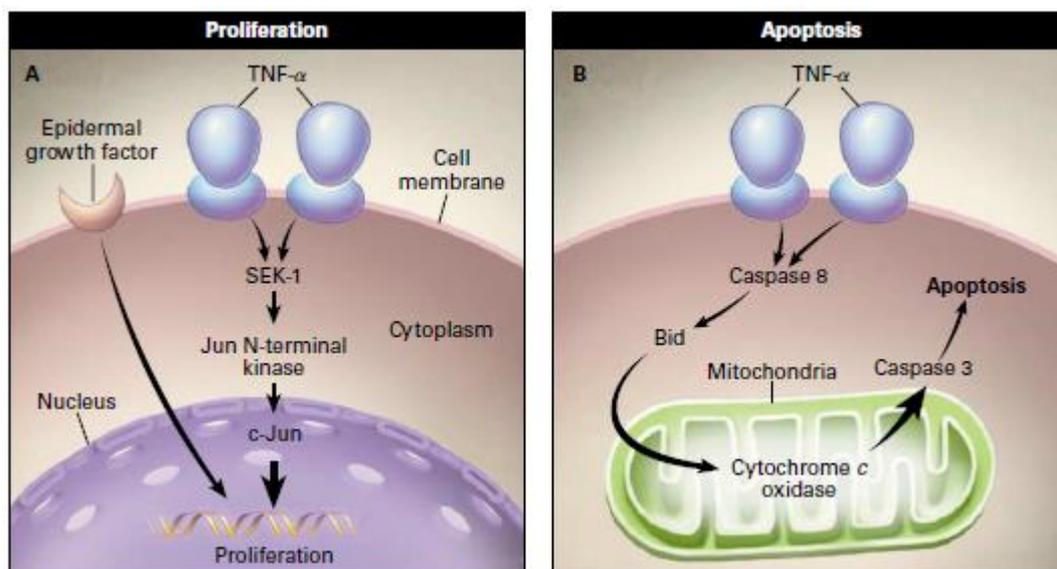


Abbildung 6: Wirkung von TNF- α in der Leber, modifiziert nach Tilg (Tilg, 2000).

IL-6 ist ein 21-kDa-Glykoprotein (Rincon, 2012) und hat zahlreiche Wirkungsmechanismen (Abbildung 6). Grundsätzlich ist IL-6 als Aktivator der Akute-Phase-Proteine wie CRP und als Lymphozyten stimulierender Faktor anzusehen (Papanicolaou, 1998; Rincon, 2012). Bei entzündlichen Prozessen werden die Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6 der Reihenfolge nach ausgeschüttet. IL-6 hemmt dann die Produktion der beiden anderen Zytokine und aktiviert die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber und stabilisiert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse um den Entzündungsprozess zu hemmen. IL-6 kann deswegen als pro- und antiinflammatorisches Zytokin verstanden werden (Papanicolaou, 1998; Rincon, 2012; Scheller, 2011). Die Synthese von IL-6 findet in zahlreichen verschiedenen Zelltypen im Körper statt (Abbildung 7). Vor allem in Zelltypen des Immunsystems wie Makrophagen und Lymphozyten sowie auch in Fibroblasten und Mastzellen. Zudem wird IL-6 auch in Osteoblasten, Endothelzellen und glatten Muskelzellen ausgeschüttet (Rincon, 2012; Van Snick, 1990).

IL-6 hat aber nicht nur einen akuten Effekt, sondern charakterisiert auch einen chronisch entzündlichen Prozess.

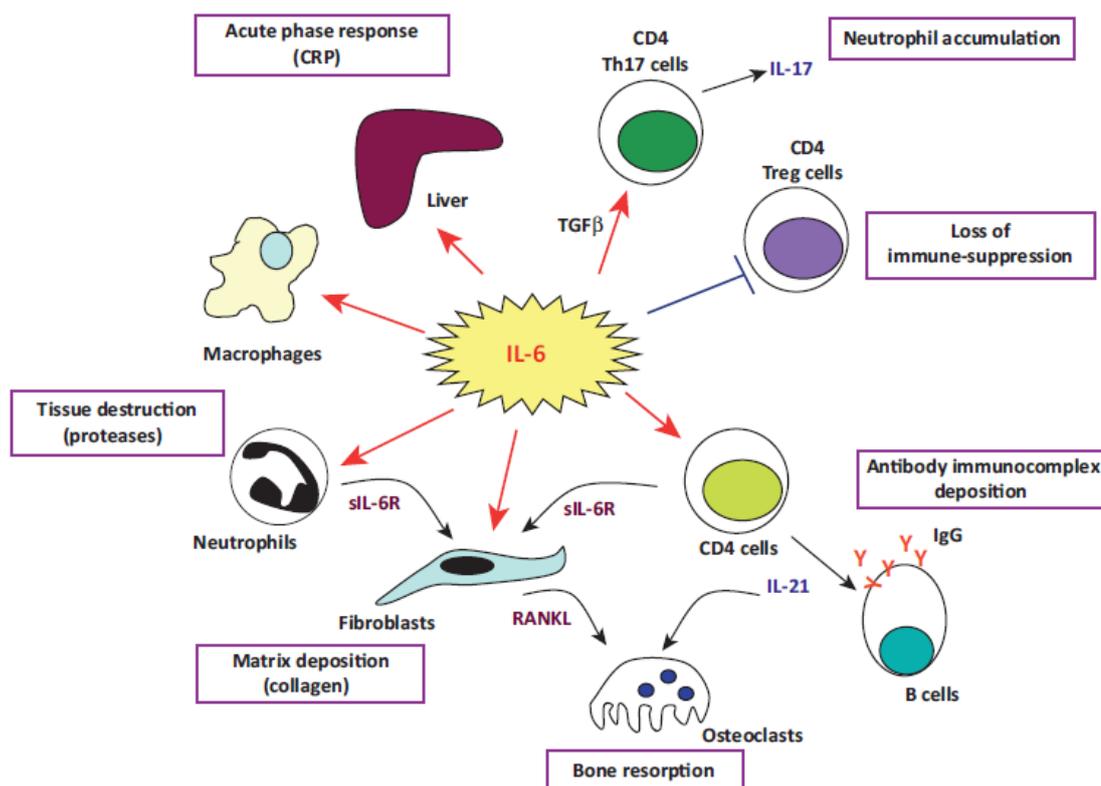


Abbildung 7: Diverse Wirkungsmechanismen von Interleukin-6, die zur Pathogenese der chronisch-entzündlichen Inflammation beitragen (Rincon, 2012).

Ridker und Kollegen (Ridker, 2000) konnten in einer großen Kohortenstudie zeigen, dass eine erhöhte IL-6 Serumkonzentration mit einem höheren Risiko für einen zukünftigen Herzinfarkt assoziiert war.

3.3. Interventionsstudien im Kindes und Jugendalter

Interventionsstudien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos im Kindes- und Jugendalter sind zwar nicht so zahlreich wie im Erwachsenenalter, jedoch ist durch die Erkenntnis, dass Prävention bereits im Kindesalter beginnt, die Anzahl der Studien in den letzten Jahren deutlich gestiegen.

In einem aktuellen Review von Ho und Kollegen (Ho, 2012) wurden 38 Interventionsstudien identifiziert, die lediglich nur eine Senkung des Körpergewichts oder der Prävalenz von Adipositas als primären Endpunkt hatten. Studien, die funktionelle oder strukturelle Parameter der Gefäße als Endpunkt hatten, sind in Ihrer Anzahl deutlich geringer (Aggoun, 2008; Green, 2003; Meyer, 2006; Pahkala, 2011; Reinehr, 2006; Scuteri, 2012; Tousoulis, 2012). Was Studien mit einer primären Fragestellung angeht, die Laborparameter wie Lipide,

Entzündungsfaktoren, Zytokine und Adipokine betreffen, ist die Studienlage noch dünner (Balagopal, 2005; Garanty-Bogacka, 2011; Reinehr, 2015; Roth, 2011). Die einzelnen Studien werden später in der Diskussion ausführlich erörtert und in Bezug zu den eigenen Studienergebnissen gesetzt.

An dieser Stelle seien noch die zwei wohl bekanntesten Studien aus Deutschland erwähnt. Zum einen der Children's Health Interventional Trial (CHILT, www.chilt.de), ein stufenförmiges Programm zur Prävention und Therapie von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Sporthochschule Köln. Das andere Projekt nennt sich „Komm mit in das gesunde Boot“ (<http://www.gesundes-boot.de>). Ziele des Programmes, das in der Region Ulm beheimatet ist, sind die Vermittlung von gesundheitsförderlichen Themen für Betreuungskräfte und die Bereitstellung von Ideen für die Umsetzung in Kindergarten und Schule.

3. Methodik

3.1. Studiendesign

Im Rahmen dieser, von der Deutschen Herzstiftung e.V. mit Sach- und Personalmitteln unterstützten, prospektiven, kontrollierten Interventionsstudie wurden an zwei Partnerschulen – der Willy-Brandt-Gesamtschule und den „Nymphenburger Schulen“ Teilnehmer rekrutiert. Laut Studienplanung sollten in Summe pro Schule 100 Kinder im Alter zwischen 10 und 14 Jahren für die Studie rekrutiert werden. Nach einer Basisuntersuchung zu Gefäßgesundheit, Leistungsfähigkeit und Aktivitätsstatus sollte eine Einteilung im Verhältnis 1:1 in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe erfolgen, abhängig von der individuellen Leistungsfähigkeit, beurteilt anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme. Nach sechsmonatiger Bewegungsintervention von 90 Minuten pro Woche sollten die funktionellen Parameter in einer Follow-up Untersuchung erneut geprüft werden, um einen Erfolg- oder Misserfolg der Bewegungs-intervention zu quantifizieren. Die Bemessung der Langzeiteffekte war nach weiteren sechs und zwölf Monaten vorgesehen. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgelegt und am 24.3.2011 mit der Nummer 4027/11 ratifiziert.

Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung wurden nur 105 Kinder im Alter zwischen 10 und 14 Jahren für die Studie rekrutiert. Nach der Basisuntersuchung zu Gefäßgesundheit, Leistungsfähigkeit und dem Aktivitätsstatus erfolgte die Einteilung in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe, wie bereits oben beschreiben. Leider konnte die Sportintervention nur an der Willy-Brandt-Gesamtschule umgesetzt werden, sodass lediglich eine Interventionsgruppe von 30 Probanden verfügbar war. Einen Überblick über das realisierte Studiendesign gibt Abbildung 8.

Trotz aller Bemühungen, alle Kinder der 6. Jahrgangsstufe der beiden Schulen in die Studie einzuschließen, konnte die angestrebte Stichprobengröße nicht realisiert werden. Die Eltern wurden dafür separat an einem Elternabend aufgeklärt und um Einwilligung gebeten. Die Kinder erhielten eine gesonderte, auf das Alter abgestimmte, Einführungsveranstaltung. Ausgeschlossen wurden

Kinder mit strukturellen Herzerkrankungen, Asthma bronchiale, sowie einem manifesten Hypertonus. Das Einverständnis von Kindern und Erziehungsberechtigten wurde schriftlich eingeholt.

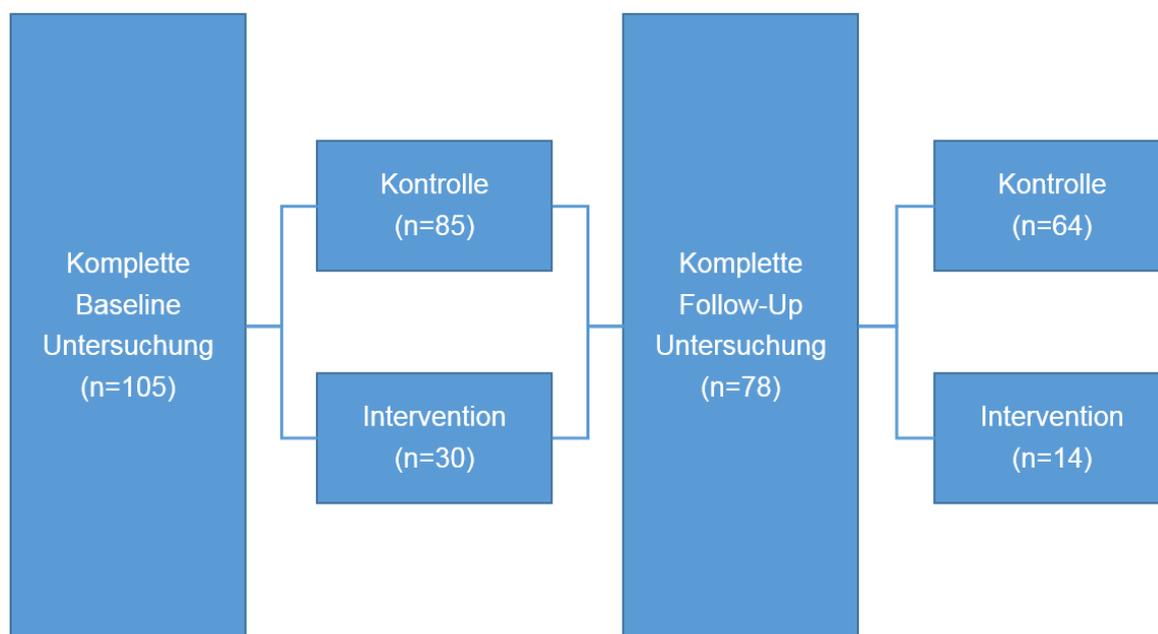


Abbildung 8: Studiendesign und Dropout

3.2. Studienpopulation

Eine Übersicht über die Basisparameter gibt Tabelle 4.

Die Interventionsgruppe erhielt ein sechsmonatiges Bewegungsprogramm mit einem Umfang von 90 Minuten pro Woche. Während dieser 6 Monate fanden in vierwöchigem Rhythmus zusätzlich Ernährungs- und Motivationsschulungen statt. Die Kinder der Kontrollgruppe behielten ihre Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten weitgehend unbeeinflusst bei. Im Anschluss erfolgte eine Abschlussdiagnostik mit denselben Zielgrößen wie in der Basisuntersuchung. Untersuchungen zur Nachhaltigkeit erfolgten nach 6 und nach 12 Monaten nach Intervention, ebenfalls mit denselben Parametern wie die Basisuntersuchung. Diese sind allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Tabelle 4: Studienpopulation

	Gesamt (n=105)	Jungs (n=58)	Mädchen (n=47)	p-Wert*
Alter (Jahre)	12.4 ± 0.76	12.4 ± 0.77	12.4 ± 0.72	.940
Größe (cm)	155.9 ± 9.3	156.0 ± 9.9	155.9 ± 8.6	.997
Gewicht (kg)	47.1 ± 10.6	46.1 ± 9.7	48.4 ± 11.6	.270
BMI (z-score)	0.07 ± 1.10	0.02 ± 0.94	0.14 ± 1.28	.574
Waist to Hip Ratio (ratio)	0.91 ± 0.05	0.93 ± 0.05	0.90 ± 0.06	.021
Waist to Height Ratio (ratio)	0.45 ± 0.06	0.44 ± 0.05	0.45 ± 0.07	.480
Systolischer Blutdruck (mmHg)	110.2 ± 7.8	110.7 ± 7.9	109.7 ± 7.7	.518
IMT (mm)	0.433 ± 0.057	0.434 ± 0.057	0.431 ± 0.059	.742
LDL/HDL (ratio)	1.54 ± 0.57	1.66 ± 0.63	1.44 ± 0.50	.011

*Vergleich zwischen Jungen und Mädchen mittels ungepaartem T-Test
 BMI: Body Mass Index

3.3. Messparameter

Innerhalb der Studie wurden diverse Messparameter erfasst. Begonnen wurde mit einer Nüchtern-Blutentnahme vor Beginn des Schulunterrichts. Danach wurden die Kinder vom Studienteam mit einem Frühstück versorgt und nahmen anschließend am regulären Unterricht teil, um im Laufe des Tages in Zweiergruppen die individuell terminierte Untersuchung durchzuführen. Für diese Untersuchung wurde ungefähr eine Stunde anberaumt und die Kinder während dieser Zeit vom Unterricht freigestellt.

Die komplette Untersuchung gliederte sich dabei in folgende Teile:

- Messung anthropometrischer Parameter wie Größe, Gewicht, Bauch- und Hüftumfang
- Oszillatorische Blutdruckmessung und Pulswellenanalyse am Oberarm
- Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader und der Arterterie
- Spiroergometrie auf dem Fahrradergometer (Leistungstest)
- Multidimensionale Fragebögen zu Bewegung, Lebensstil, Gesundheit und Wohlbefinden der Kinder. Ein Fragebogen für die Erziehungsberechtigten wurde den Kindern mitgegeben.
- Messung der Alltagsaktivität mit einem triaxialen Beschleunigungsmesser (Accelerometer) über die nächsten sieben Tage

Da sich diese Arbeit nur mit spezifischen Teilanalysen der Gesamtstudie beschäftigt, wird auf die methodische Ausführung der letzten drei Punkte an dieser Stelle verzichtet.

3.3.1. Anthropometrische Messparameter

Körpergewicht und Körpergröße wurden mittels Stadiometer und elektrischer Standwaage gemessen. Die Messung des Gewichts erfolgte barfuß und leicht bekleidet mittels einer geeichten Personenwaage. Das Körpergewicht wurde auf eine Nachkommastelle in Kilogramm angegeben, die Körpergröße in Zentimeter abgelesen.

Um die Stichprobe nach ihrem Körpergewicht beurteilen zu können, wurde das gemessene Körpergewicht jedes Probanden in Body-Mass-Index-Werte (BMI-

Werte = Körpergewicht/Körperhöhe²) umgerechnet. Da der BMI bei Kindern und Jugendlichen durch die stetige Entwicklung kein genaues Maß für die Einschätzung des Körpergewichtes ist (Neuhauser, 2013), wurden Referenzperzentilen zur besseren Beurteilung des Körpergewichtes erarbeitet (Kromeyer-Hauschild, 2001). Werte über dem 90. Perzentil werden als übergewichtig und Werte über dem 97. Perzentil als adipös eingestuft. Zur Definition von Untergewicht und ausgeprägtem Untergewicht wurden das 10. und 3. Perzentil gewählt. Die Perzentilwerte wiederum eignen sich aber nicht zum Auswerten in einem Statistikprogramm. Deshalb wurden die BMI-Werte in z-Werte transformiert. Das statistisch exakte Normalgewicht hat dabei den Wert 0, Personen die eine Standardabweichung über dem Mittelwert liegen den Wert 1 und analog diejenigen, die eine Standardabweichung unter dem Mittelwert liegen den Wert -1. Die Grenze zum Übergewicht liegt bei einem z-Wert von 1.282, Adipositas beginnt bei einem z-Wert von 1.881, Untergewicht analog dazu bei einem z-Wert von -1.282 und ausgeprägtes Untergewicht bei -1.881.

Für die Bestimmung des Taille-Hüft-Verhältnisses wurde ein ergonomisches, selbsteinrastendes Umfangsmessband (seca 201, Hamburg, Deutschland) horizontal um den Körper gelegt. Der Taillenumfang wurde zwischen unterem Rippenrand und Beckenkamm (Spina iliaca anterior superior) nach normaler Ausatmung bestimmt, der Hüftumfang in Höhe des Trochanter major.

3.3.2. Blutdruckmessung und Gefäßsteifigkeit

Für diese Studie wurde das portable Messgerät Mobil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH (Deutschland, Stolberg) verwendet (vgl. Abbildung 9).



Abbildung 9: Mobil-O-Graph (www.iem.de)

Normalerweise dient das Gerät zur Langzeitblutdruckmessung, dem sog. ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABDM). Für diesen Verwendungszweck trägt der Patient in der Regel über 24 Stunden eine Blutdruckmanschette, die sich in vorgeschriebenen Intervallen automatisch aufpumpt, den Blutdruck misst und die Ergebnisse protokolliert. Diese Methode gilt als Goldstandard für die Diagnosestellung und Beurteilung des arteriellen Hypertonus.

In dieser Studie wurden aber nur die normale periphere Blutdruckmessung und die Pulswellenanalyse mit Hilfe des zugehörigen HMS (Hypertension Management Software) Client-Servers (Version 4.7.1) durchgeführt. Die Messung unterscheidet sich dabei kaum von einer normalen Blutdruckmessung. Den Kindern wurde je nach Oberarmumfang eine Manschette in der Größe S (20-24 cm), M (24-32 cm) oder L (32-38 cm) am linken Oberarm angelegt. Nach einer 5-minütigen Ruhephase wurde in einer ersten Messung zuerst der periphere Blutdruck bestimmt und in einer direkt darauffolgenden, zweiten Messung, die Pulswellenanalyse durchgeführt. Bei der Pulswellenanalyse bestimmt der Mobil-O-Graph dabei mittels oszillometrischem Messverfahren aus zehn gemessenen Pulswellen eine gefilterte, mittlere Pulswelle und berechnet über einen Algorithmus Gefäßwiderstandswerte wie die Pulswellengeschwindigkeit, den Augmentationsindex und den zentralen Blutdruck.

Per Bluetooth werden anschließend die generierten Daten auf einen Computer an die, zum Messgerät passende „Hypertonie Management Software“ (HMS CS Client-Server) übermittelt. Darin werden alle Informationen anhand von Tabellen und Grafiken aufbereitet. Der Hersteller gibt hierzu an, die Anforderungen der European Society of Hypertension, die Anforderungen der Richtlinie über Medizinprodukte (93/42/EWG) sowie die Anforderungen der R&TTE Richtlinie 1999/5/EG zu erfüllen.

Verschiedene Studien bescheinigen dem Messgerät, bzw. der oszillometrischen Messmethode eine ausgezeichnete Validität (Wassertheurer, 2010; Weber, 2011; Weiss, 2012). Als größten Nutzen beschreibt die Autorengruppe (Weiss, 2012), dass der Mobil-O-Graph die umfassenden Vorteile einer nicht-invasiven Blutdruckmessung am Oberarm mit der Möglichkeit kombiniert, innerhalb einer Messung Informationen über den zentralen Blutdruck zu erhalten.

Im Vergleich zum Goldstandard, der tonometrischen Messung mit dem SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australien), liefert der Mobil-O-Graph eine

sehr gute Vergleichbarkeit und ist zudem weniger anfällig gegen Messungenauigkeiten durch verschiedene Benutzer.

3.3.3. Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke

Die Dicke der Intima-Media gilt als repräsentatives Maß für die Gefäßgesundheit und der frühen, subklinischen Arteriosklerose. Sie dient der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, sowohl als Früherkennungsmarker als auch als Verlaufsparemeter.

In dieser Studie erfolgte eine semi-automatische Messung der IMT an der A. carotis communis (ACC) mit dem Ultraschallmessgerät Prosound Alpha 6 der Firma Aloka (Aloka, Tokyo, Japan). Die Darstellung der IMT erfolgte im B- und M-Mode Verfahren mittels eines Linearschallkopfes mit der Frequenz von 5-13 MHz an der entfernten Gefäßwand (far wall) der ACC. Die Kinder befanden sich dabei in liegender Position, der Hals war leicht überstreckt und der Kopf um jeweils ca. 45 Grad zur gegenüberliegenden Seite gedreht. Gemessen wurde ca. 1 cm proximal des Bulbus (Aufteilungsstelle in die innere und die äußere Halsschlagader) am Ende der Diastole, da zu diesem Zeitpunkt des Herzzyklus die IMT am dicksten dargestellt wird (Abbildung 10). Um diesen Zeitpunkt exakt bestimmen zu können wurde der Herzzyklus mittels 3-Kanal-EKG aufgezeichnet und der Messzeitpunkt auf Höhe der R-Zacke gewählt. Die integrierte Software errechnet dabei über multiple Messpunkte für den 10 mm breiten Messkomplex Minimum, Maximum und Mittelwert. Das Messverfahren befand sich weitgehend in Übereinkunft mit dem Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus und seinen überarbeiteten Versionen (Touboul, 2007; Touboul, 2012; Touboul, 2004) sowie den Empfehlungen der Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention (Dalla Pozza, 2015).

In dieser Studie wurden auf jeder Körperseite jeweils drei Messungen durchgeführt und daraus ein gesamter Mittelwert der IMT errechnet und dieser für die statistische Analyse herangezogen.

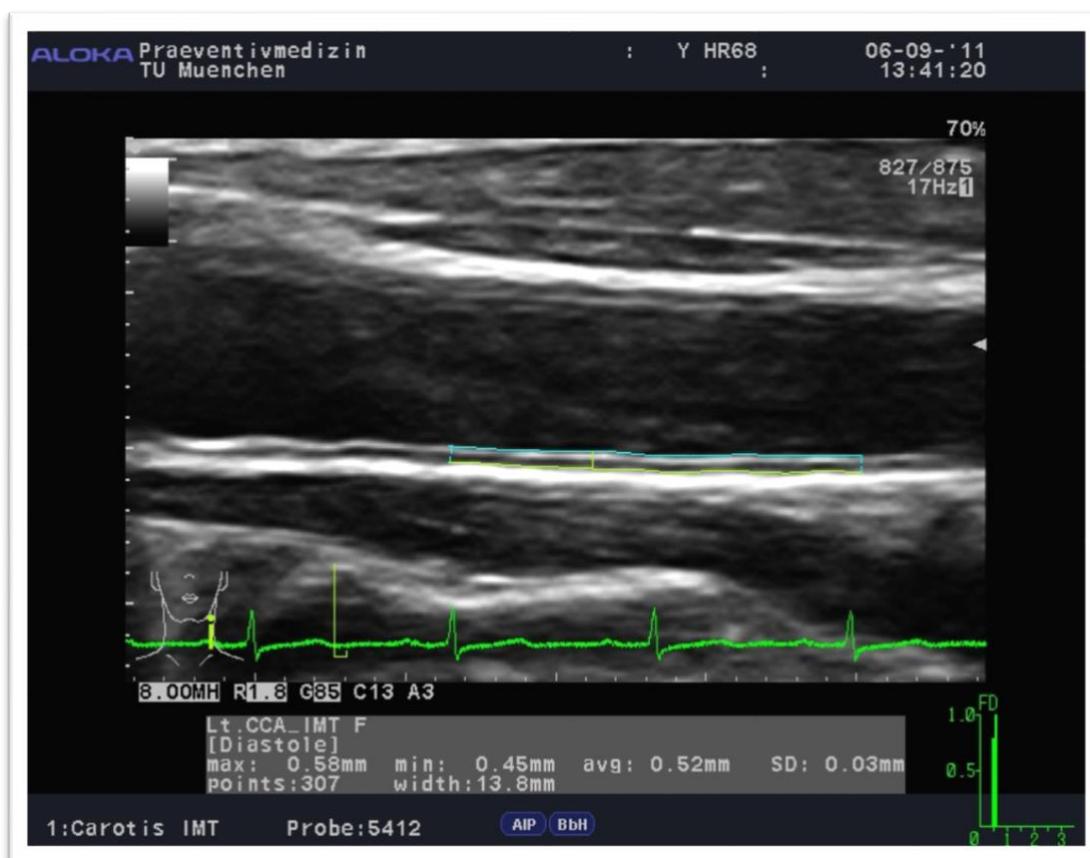


Abbildung 10: B-Mode Ultraschall der Intima-Media

3.3.4. Laborchemische Parameter

Die venöse Blutentnahme erfolgte in nüchternem Zustand und in liegender Position. Alle Kinder des jeweiligen Untersuchungstags (ca. 15 Kinder) wurden gebeten, sich ca. 45 Minuten vor Schulbeginn in dem Untersuchungsraum in der Schule einzufinden. Daraufhin erfolgte eine gesammelte Blutentnahme. Danach wurde den Kindern ein ausgiebiges Frühstück zur Verfügung gestellt, um für die weiteren Untersuchungen und besonders für die Leistungsphysiologische Untersuchung, gerüstet zu sein.

Für die Studie wurden lediglich 9 ml Serum und 5 ml Ethylendiamintetraazetat (EDTA) Blut abgenommen. Unmittelbar nach der letzten Entnahme wurden die Proben in das Deutsche Herzzentrum München zur Analyse gebracht.

Im Fokus dieser Arbeit stehen die Serumlipide Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, sowie metabolische Biomarker Leptin und Adiponektin und die inflammatorischen Parameter C-reaktives Protein (CRP), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6).

3.4. Fragestellung

Primärer Outcome:

Verändern sich die kardiovaskulären und laborchemischen Parameter bei Kindern während einer sechsmonatigen Bewegungsintervention?

Sekundärer Outcome:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Stoffwechsel- und Entzündungsparametern?

3.5. Statistische Methoden

Die Prüfung der Werte auf Normalverteilung erfolgt mittels Kolmogorov-Smirnov Test. Da es bei den Parametern aber zu unterschiedlichen Verteilungen kam, wurde bei einer Stichprobengröße von 105 Probanden eine approximierte Normalverteilung angenommen. Deswegen wurden alle deskriptiven Daten als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Um zu prüfen, ob Effekte zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe vorlagen, wurden die mittleren Differenzen der Baseline und Follow-up Messung mittels unabhängigem T-Test verglichen.

Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Faktoren und Stoffwechsel- und Entzündungsparametern wurde mittels Pearson-Korrelation evaluiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 23. P-Werte $< .05$ in einem zweiseitigen Analyseverfahren wurden als statistisch signifikant bewertet.

3.6. Fallzahlplanung

Da es sich bei der aktuellen Studie um ein Pilotprojekt handelte wurde keine konkrete Fallzahlplanung auf einen primären Endpunkt durchgeführt. Wäre das Studienziel beispielweise gewesen, durch die Intervention das LDL/HDL Verhältnis um 10% zu senken dann wäre die Planung wie in Abbildung 11 dargestellt. Bei einem mittleren LDL/HDL Verhältnis von 1.54 und einer Standardabweichung von 0.57 wie in Tabelle 4 (Studienpopulation) dargestellt,

ergibt sich bei einer 10%igen Reduktion des LDL/HDL auf 1.386 eine Fallzahl von 215 Probanden pro Gruppe, wenn eine standardmäßige Power von 80% und ein Alpha von 0.05 verwendet wird.

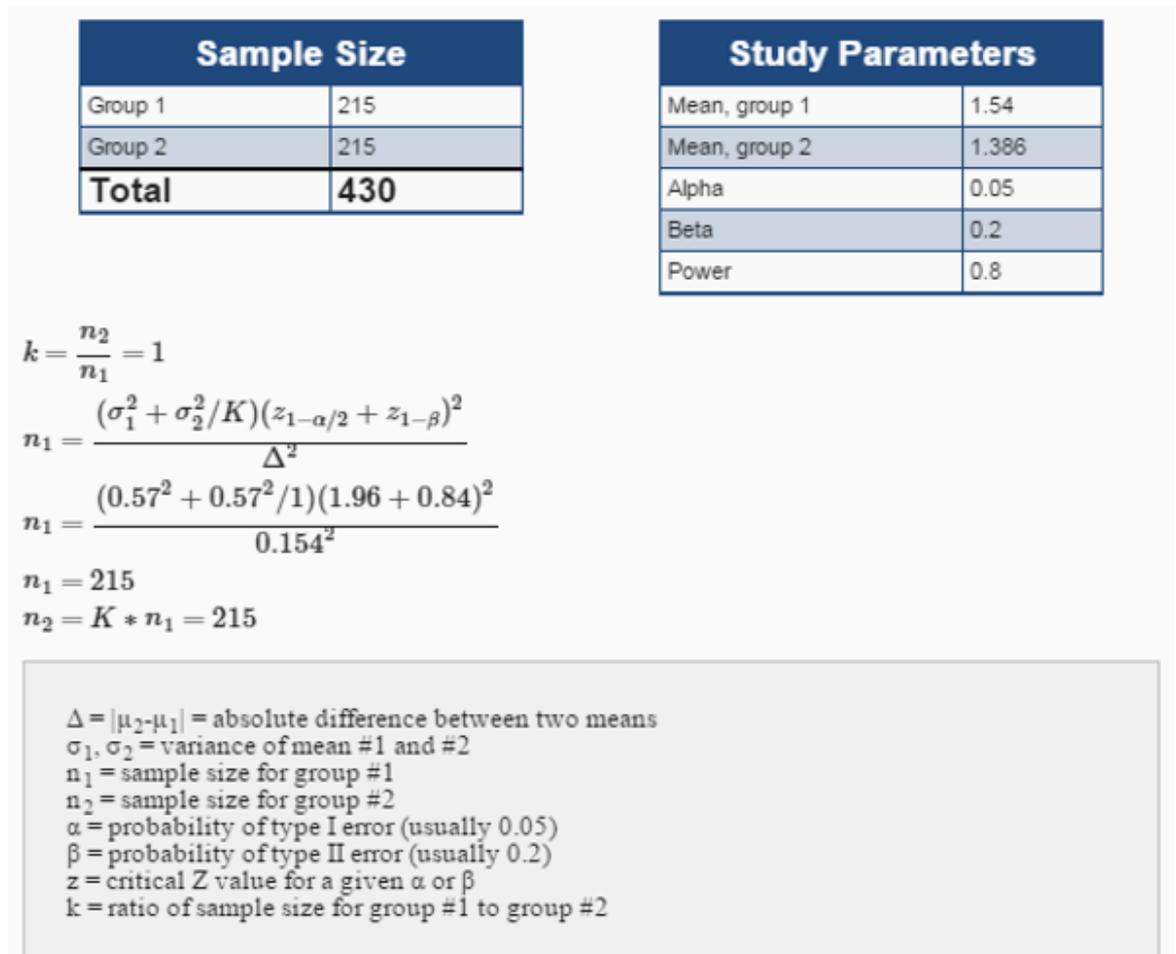


Abbildung 11: Fallzahlplanung, ausgerichtet auf eine 10%ige Reduktion des LDL/HDL Verhältnisses der aktuellen Studienpopulation durch eine Intervention.

4. Ergebnisse

Nachfolgend werden die Veränderungen über den Interventionszeitraum der anthropometrischen Daten, der kardiovaskulären Parameter sowie der Stoffwechselfparameter in Intervention- und Kontrollgruppe dargestellt und auf ihre statistische Signifikanz geprüft.

Wie bereits in 3.1. beschrieben, konnten in der Follow-up Untersuchung bei manchen Kindern nicht alle Parameter erhoben werden. Deswegen variiert die Stichprobengröße zwischen Baseline Messung und Follow-up.

4.1. Anthropometrische Parameter

Einen Überblick über die anthropometrischen Parameter zu Beginn der Studie und bei der Follow-up Untersuchung ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Zwischen den beiden Messungen vergingen im Mittel bei der Interventionsgruppe 0.83 ± 0.05 Jahre, bei der Kontrollgruppe hingegen nur 117 Tage 0.62 ± 0.18 . Da das Interventionstraining für 3 Monate durchgeführt wurde, aber nicht unmittelbar nach der Baselinemessung begonnen wurde, ergab sich ein größeres Zeitfenster zwischen den Messzeitpunkten bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Dadurch zeigte sich eine größere Reifung der Probanden in der Interventionsgruppe, die im Verlauf 5.6 ± 2.4 cm größer und 6.9 ± 2.9 kg schwerer wurden. Einen Anstieg von Größe und Gewicht um 4.3 ± 2.6 cm und 4.1 ± 3.0 kg gab es zwar auch in der Kontrollgruppe, dieser fiel aber im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich geringer aus.

Um diese wachstumsbedingten Änderungen für die Statistik zu kontrollieren, wurde, wie in den Methoden beschrieben, der BMI mit Hilfe der z-score Transformation für Größe, Gewicht, Alter und für das jeweilige Geschlecht berechnet. Selbst nach Korrektur zeigte sich hier aber immer noch ein klarer Trend der Gewichtszunahme in der Interventionsgruppe. Diese nahm im Mittel um 0.21 ± 0.28 im BMI z-Score zu, während die Kontrollgruppe nahezu unverändert bei 0.04 ± 0.34 blieb und somit nur das normale altersentsprechende Längen- und Größenwachstum vollzog. Inwieweit die Gewichtszunahme in der

Interventionsgruppe eine Fett- oder Muskelmassenzunahme widerspiegelt, kann an dieser Stelle leider nicht vollständig geklärt werden. Allerdings zeigte sich keine Veränderung des Waist-to-hip und Waist-to-height Ratios innerhalb der Gruppen und auch nicht im Vergleich der Gruppen zueinander. Da diese beiden Werte aber Parameter der Körperzusammensetzung sind und damit auch Auskunft über das Viszeraalfett geben, kann spekuliert werden, dass die Gewichtszunahmen weniger im Aufbau von Fettmasse, sondern im Bereich der Muskelmasse stattgefunden hat.

Tabelle 5: Übersicht der anthropometrischen Daten während Baseline und Follow-up

	Interventionsgruppe n=14			Kontrollgruppe n=81			p-Wert*
	Baseline	Follow-up	Differenz	Baseline	Follow-up	Differenz	
Alter (Jahre)	12.3 ± 0.57	13.1 ± 0.54	0.83 ± 0.05	12.4 ± 0.80	13.1 ± 0.88	0.62 ± 0.18	<.001
Größe (cm)	153.8 ± 6.7	159.4 ± 7.2	5.6 ± 2.4	156.3 ± 9.6	160.7 ± 10.1	4.3 ± 2.6	.078
Gewicht (kg)	48.4 ± 9.2	55.3 ± 9.9	6.9 ± 2.9	46.9 ± 10.9	50.9 ± 11.9	4.1 ± 3.0	.001
BMI (z-score)	0.49 ± 1.12	0.70 ± 1.13	0.21 ± 0.28	0.03 ± 1.07	0.06 ± 1.09	0.04 ± 0.34	.063
Waist to Hip Ratio	0.92 ± 0.05	0.90 ± 0.05	-0.01 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.91 ± 0.05	-0.00 ± 0.05	.329
Waist to Height Ratio	0.48 ± 0.08	0.46 ± 0.06	-0.01 ± 0.03	0.45 ± 0.06	0.43 ± 0.05	-0.01 ± 0.03	.635

*Vergleich der mittleren Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mittels unabhängigem T-Test

BMI: Body mass index

4.2. Kardiovaskuläre Parameter

Ein Überblick über die kardiovaskulären Parameter zu Beginn der Studie und bei der Follow-up Untersuchung ist der Tabelle 6 zu entnehmen. Im Verlauf der dreimonatigen Intervention zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich der kardiovaskulären Parameter. Weiterhin waren auch keine Trends erkennbar.

Deskriptiv konnte aber eine Tendenz zugunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden. Alle hämodynamischen Parameter zeigten hierbei einen positiven Effekt. Zwar stieg der periphere systolische Blutdruck in der Interventionsgruppe um 0.7 ± 8.5 mmHg, was auf die normale Reifung der Kinder zurückzuführen ist, in der Kontrollgruppe allerdings war im Verlauf ein deutlich höherer Anstieg von 2.6 ± 8.5 mmHg zu beobachten. Beim diastolischen Blutdruck konnte sogar ein Abfall um -0.5 ± 6.7 mmHg beobachtet werden, während in der Kontrollgruppe ein Anstieg von 1.3 ± 6.7 mmHg gemessen wurde. Ähnliches zeigte sich beim zentralen Blutdruck und auch bei der Pulswellengeschwindigkeit. Hier war in beiden Gruppen ein Anstieg der Parameter zu verzeichnen, in der Interventionsgruppe viel dieser aber geringer aus.

Lediglich bei der Ruheherzfrequenz und beim Augmentationsindex lag ein gegenläufiger Trend vor. Hier zeigte sich eine höhere, aber nicht signifikante Abnahme des Augmentationsindex in der Interventionsgruppe. Allerdings war der Augmentationsindex in der Kontrollgruppe bei der Baselinemessung deutlich höher, sodass eine Reduktion hier ein rein statistisches Phänomen vermuten lässt („Regression to the mean“).

Die IMT als einziger struktureller Parameter zeigte in beiden Gruppen einen leichten Anstieg, der mit dem normalen Alterungsprozess erklärbar ist. Rein deskriptiv war der Anstieg der IMT in der Interventionsgruppe etwas geringer, was für die Intervention spricht. Dieser Unterschied konnte aber statistisch nicht belegt werden.

Tabelle 6: Übersicht der kardiovaskulären Parameter bei der Baseline und Follow-up Messung

	Interventionsgruppe n=14			Kontrollgruppe n=81			p-Wert*
	Baseline	Follow-up	Differenz	Baseline	Follow-up	Differenz	
Herzfrequenz (Schläge/min.)	77.5 ± 12.6	78.2 ± 10.0	1.3 ± 11.8	78.4 ± 11.2	76.1 ± 11.2	-2.3 ± 9.9	.223
Peripherer Sys. Blutdruck (mmHg)	110.6 ± 6.2	110.5 ± 7.0	0.7 ± 8.5	110.4 ± 8.1	113.0 ± 7.8	2.6 ± 8.5	.493
Peripherer Dia. Blutdruck (mmHg)	64.3 ± 6.8	64.1 ± 7.5	-0.5 ± 6.7	63.0 ± 6.5	64.3 ± 6.3	1.3 ± 6.7	.340
Augmentationsindex (%)	13.3 ± 10.7	11.6 ± 7.4	-1.4 ± 9.7	17.2 ± 10.7	14.2 ± 12.0	-2.7 ± 11.2	.699
zentraler Sys. Blutdruck (mmHg)	97.9 ± 4.5	98.6 ± 6.9	1.1 ± 7.3	96.9 ± 8.3	101.2 ± 8.5	4.3 ± 9.2	.225
PWV (m/s)	4.52 ± 0.19	4.59 ± 0.25	0.08 ± 0.22	4.57 ± 0.33	4.69 ± 0.32	0.14 ± 0.36	.579
IMT (mm)	0.425 ± 0.052	0.468 ± 0.053	0.043 ± 0.055	0.434 ± 0.059	0.486 ± 0.048	0.052 ± 0.077	.578

*Vergleich der mittleren Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mittels unabhängigem T-Test
 PWV: Pulswellengeschwindigkeit, IMT: Intima-Media Dicke, Sys: systolischer

4.3. Laborchemische Parameter

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die laborchemischen Parameter zu Beginn der Studie und bei der Follow-up Untersuchung.

Nach der Intervention zeigte sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Rückgang der Triglyzeride um -16.6 ± 37.5 mg/dl im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo ein Anstieg um 10.1 ± 26.5 zu erkennen war. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg des CRP um 0.85 ± 1.69 mg/l, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung erkennbar war.

Die Serumkonzentrationen der Peptithormone Adiponektin und Leptin zeigten durch die Intervention keine signifikante Veränderung. Auch die Werte für die Zytokine Interleukin-6 und TNF- α blieben durch die Intervention unverändert, genauso wie die verschiedenen Lipoproteine.

Tabelle 7: Übersicht der laborchemischen Parameter bei der Baseline und Follow-up Messung

	Interventionsgruppe n=14			Kontrollgruppe n=64			p-Wert*
	Baseline	Follow-up	Differenz	Baseline	Follow-up	Differenz	
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	10.4 \pm 6.0	9.1 \pm 4.2	-1.6 \pm 4.7	12.1 \pm 6.5	11.1 \pm 5.9	-1.1 \pm 4.2	.710
Leptin ($\mu\text{g/ml}$)	4.7 \pm 3.3	4.9 \pm 3.6	0.7 \pm 1.9	3.0 \pm 3.0	3.7 \pm 3.5	0.7 \pm 1.9	.932
Leptin/Adiponektin (ratio)	0.68 \pm 0.62	0.80 \pm 0.94	0.19 \pm 0.65	0.35 \pm 0.53	0.48 \pm 0.66	0.12 \pm 0.33	.519
CRP (mg/l)	1.03 \pm 0.98	1.91 \pm 1.82	0.85 \pm 1.69	0.96 \pm 0.80	0.93 \pm 0.89	-0.02 \pm 1.12	.022
TNF- α (ng/ml)	1.88 \pm 1.55	3.07 \pm 2.83	1.35 \pm 2.98	3.00 \pm 2.45	3.27 \pm 1.80	0.30 \pm 2.62	.175
IL-6 (pg/ml)	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	4.99 \pm 19.30	4.20 \pm 15.35	-0.84 \pm 6.37	.625
Cholesterin (mg/dl)	174.1 \pm 30.9	166.3 \pm 30.7	-5.4 \pm 18.2	164.0 \pm 29.8	167.5 \pm 29.0	2.1 \pm 19.5	.198
HDL (mg/dl)	57.9 \pm 12.4	54.3 \pm 12.4	-3.7 \pm 10.8	65.3 \pm 15.4	63.5 \pm 14.1	-1.4 \pm 8.7	.405
LDL (mg/dl)	98.3 \pm 27.0	98.4 \pm 27.9	1.6 \pm 11.4	89.1 \pm 23.6	90.3 \pm 25.4	1.3 \pm 14.9	.944
Triglyzeride (mg/dl)	88.8 \pm 43.9	68.2 \pm 18.6	-16.6 \pm 37.5	54.7 \pm 19.9	68.5 \pm 30.8	10.1 \pm 26.5	.003
LDL/HDL (ratio)	1.75 \pm 0.54	1.91 \pm 0.69	0.17 \pm 0.54	1.45 \pm 0.54	1.50 \pm 0.56	0.05 \pm 0.26	.402

*Vergleich der mittleren Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mittels unabhängigem T-Test

CRP: C-reaktives Protein, TNF: Tumor Nekrose Faktor, IL: Interleukin, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

4.4. Zusammenhangsanalysen

Für die Zusammenhangsanalyse der laborchemische Parameter wurden primär die drei gemessenen Entzündungsparameter CRP, TNF- α und IL-6 mit den kardiovaskulären Surrogatparametern BMI, IMT, peripherer und zentraler systolischer Blutdruck, sowie der PWV aus der Baseline korreliert. Zusätzlich wurden die beiden Verhältnisparameter LDL/HDL und Leptin/Adiponektin in die Analyse einbezogen. Eine umfassendere Korrelationsanalyse ist aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht ratsam, da sonst korrekterweise auf multiples Testen nach Bonferroni korrigiert werden müsste.

Die Ergebnisse über die Korrelationen liefert die Tabelle 8. Dabei war am stärksten der BMI mit den Laborparametern assoziiert. Ein höherer BMI war mit einem höheren CRP ($r=.403$, $p<.001$) einem höheren Leptin-Adiponektin Ratio ($r=.570$, $p<.001$) und einem höheren LDL/HDL Ratio ($r=.251$, $p=.030$) assoziiert. Weiter bestand ein schwacher Zusammenhang zwischen dem LDL/HDL Ratio und der IMT ($r=.213$, $p=.033$). Auch hier war ein ungünstiges LDL/HDL Verhältnis mit einer höheren IMT assoziiert.

Tabelle 8: Zusammenhang der Laborparameter und der kardiovaskulären Parameter mittels Pearson-Korrelation (Pearson „r“ und p-Wert in Klammer)

	CRP (mg/l)	TNF- α (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	Lep/Adi (ratio)	LDL/HDL (ratio)
BMI (z-score)	.403 ($<.001$)	-	-	.570 ($<.001$)	.251 (.030)
IMT (mm)	-	-	-	.213 (.033)	-
Sys. RR (mmHg)	-.225 (.049)	-	-	-	-
Zentraler sys. RR (mmHg)	-	-	-	-	-
PWV (m/s)	-	-	-	-	-

CRP: C-reaktives Protein, TNF: Tumor Nekrose Faktor, IL: Interleukin, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, IMT: Intima-Media Dicke PWV: Pulswellengeschwindigkeit, sys: Systolisch, RR: Blutdruck, BMI: Body Mass Index

Bei den Entzündungsparametern konnte lediglich ein Zusammenhang zwischen dem CRP und dem BMI, sowie dem CRP und dem systolischen Blutdruck beobachtet werden. Höhere Entzündungswerte, gekennzeichnet durch einen höheren CRP Wert, waren mit einem höheren BMI assoziiert ($r=.403$, $p<.001$). Weiter standen höhere CRP Werte mit einem geringeren peripheren systolischen Blutdruck im Verhältnis ($r=-.225$, $p=.049$).

Die Zytokine TNF- α und IL-6 lieferten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zu den kardiovaskulären Parametern.

5. Diskussion

Diese Interventionsstudie konnte keine plausiblen und klinisch relevanten Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung der Entzündungsparameter und deren Auswirkungen auf die kardiovaskulären Parameter während der sechsmonatigen Intervention zeigen. Es ergaben sich lediglich bei den kardiovaskulären Parametern, sowie dem peripheren und zentralen Blutdruck, der IMT und der PWV Tendenzen, die einen positiven Effekt in der Interventionsgruppe vermuten lassen. Aufgrund der geringen Fallzahl kann dieser aber nicht statistisch belegt werden und bedarf einer Re-evaluierung in einer größeren Kohorte. Allerdings konnte allgemein gezeigt werden, dass Kinder mit höherem BMI ungünstigere laborchemische Parameter aufwiesen als Normalgewichtige.

5.1. Diskussion der Interventionsstudie

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Interventionsstudien mit der Reduzierung von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt (Bugge, 2012; Dreyhaupt, 2012; Foster, 2010; Graf, 2005a; Graf, 2005b; Kesztyus, 2013; Kettner, 2013; Reinehr, 2006; Reinehr, 2010; Reinehr, 2015; Reinehr, 2011; Walther, 2009; Wirt, 2014; Woo, 2004a). Die meisten von Ihnen hatten dabei schlicht eine Reduzierung des BMI, der Prävalenz von Übergewicht oder Fettleibigkeit oder die Steigerung der Alltagsaktivität als primäre Zielsetzung und waren ähnlich wie diese Studie in einem Schulsetting verankert (Graf, 2005a; Ho, 2012). In dieser Studie konnten allerdings keine positiven Veränderungen nach der sechsmonatigen Intervention beobachtet werden. Im Gegenteil, es zeigte sich sogar eine Gewichtszunahme in der Interventionsgruppe, wobei hier nicht hinreichend geklärt werden konnte, ob es sich dabei um eine Zunahme an Fett- oder Muskelmasse handelte. Weiter konnte nicht geklärt werden, ob diese Gewichtszunahme durch die Intervention oder die Pubertät ausgelöst wurde. Die geringe Fallzahl ließ dabei eine Korrektur auf etwaige Störvariablen leider nicht zu.

Im Verlauf unserer sechsmonatigen Bewegungsförderung konnte ein signifikanter Rückgang der Triglyzeride in der Interventionsgruppe beobachtet werden. Allerdings war im Gegenzug keine Verbesserung der Cholesterinwerte zu beobachten und auch der LDL/HDL Quotient zeigte keine Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe. Die Verschlechterung des CRP Werts in der Interventionsgruppe ist dabei vermutlich nicht auf einen chronisch entzündlichen Prozess der Gefäße zurückzuführen, da die Standardabweichung in der Follow-up Messung deutlich höher war und das gemittelte CRP nur durch ein Kind mit akutem Infekt erhöht war und nicht durch eine gleichmäßige Erhöhung in der Gesamtgruppe.

Grundsätzlich sind aber die mittel- und langfristigen positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf verschiedene laborchemische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren bereits hinreichend diskutiert. Dabei führt Sport und Bewegung zu einer Verbesserung des Lipidstatus, nachweisbar in einer Erhöhung des HDL Cholesterins und einer Absenkung des LDL und Gesamtcholesterins (Ho, 2012). Weiter senkt Sport die Werte der inflammatorischen Parameter, den Blutdruck (Cornelissen, 2013) und verbessert die Gefäßelastizität. Kurz gesagt, regelmäßige sportliche Aktivität mindert das kardiovaskuläre Risiko (Sattelmair, 2011). Dennoch ist aber noch lange nicht ausreichend erforscht, welcher Dosis-Wirkung-Mechanismus dahintersteckt. Während anfangs mit jeder zusätzlichen Minute sportlicher Aktivität das kardiovaskuläre Risiko sinkt, kommt es später zu keinem weiteren positiven Effekt (Eijsvogels, 2016; Wen, 2011). Es wird in verschiedenen epidemiologischen Studien (Marijon, 2013; Predel, 2014; Sattelmair, 2011; Schnohr, 2015) mittlerweile sogar kontrovers diskutiert, ob eine zu hohe „Dosis“ von Sport und körperlicher Aktivität möglicherweise wieder einen rückläufigen Effekt bezüglich des kardiovaskulären Risikos bedeutet. Auch die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen von aerobem Training und dem momentan in Studien sehr häufig angewendeten, hoch intensiven Intervalltraining (Buchheit, 2013), müssen genauso geklärt werden, wie der Effekt von Krafttraining.

Auch wenn in dieser Studie keine relevanten Veränderungen der kardiovaskulären Parameter festgestellt werden konnten, so wird in einer

aktuellen Metaanalyse (Ho, 2012) der Nutzen von Lebensstilinterventionen bei Kindern betont. In dem Bericht wurde insgesamt 33 Studien zusammengefasst, wovon 18 eine Bewegungsintervention beinhalteten. Allerdings lag die primäre Fragestellung ihrer Analysen nur auf der Verbesserung des BMI oder der Prävalenz der Adipositas - Lipide und Blutdruck waren in diesen Studien nur sekundäre Endpunkte. Dennoch zeigten die mittleren Effekte der Studien, welche sich in Länge, Intensität und Ansatz der Intervention drastisch unterschieden, einen Rückgang zu Gunsten der Interventionsgruppe in BMI, LDL, Triglyzerid-Spiegel und Insulinlevel. Der Effekt bezüglich HDL und Blutdruck konnte mit dieser Metaanalyse nicht hinreichend geklärt werden. Studien, welche die arterielle Gefäßsteifigkeit einschlossen, waren nicht Gegenstand dieser Metaanalyse. Folgerichtig wurde postuliert, dass Lebensstilinterventionen zu einer Verbesserung des BMI und des metabolischen Risikoprofils führen. Allerdings ist nicht klar, wie diese Interventionen strukturiert sein müssen, damit sie schlussendlich auch effektiv sind. Auch ist die Nachhaltigkeit der Intervention zumeist fraglich (Ho, 2012).

Der vermutlich plausibelste Grund, warum in unserer Studie keine Effekte erzielt wurden, mag neben der geringen Fallzahl an der nur leichten Bewegungsintervention von 90 Minuten pro Woche liegen. Ein ähnlicher Versuchsaufbau in mehreren Schulsettings wurde auch von Bugge und Kollegen in Dänemark untersucht (Bugge, 2012). In dieser Studie wurde der Schulsport ähnlich wie bei uns von 90 auf 180 Minuten pro Woche verdoppelt, das allerdings über die Dauer von drei Jahren. Im Follow-up konnten schließlich nur signifikante Verbesserungen in der Kontrollgruppe hinsichtlich des systolischen Blutdrucks und der Insulinresistenz nachgewiesen werden. Hinsichtlich BMI, Körperzusammensetzung, Lipiden und Leistungsfähigkeit gab es aber keinen Unterschied. Deswegen schlussfolgerten die Autoren zurecht, dass die Verdopplung des Schulsports lediglich geringe Verbesserungen zu Tage fördert, welche längst nicht ausreichen, um effektiv das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Zytokine, Adiponektin und Inflammationsmarker sind in Interventionsstudien bei Kindern noch relativ wenig untersucht und lieferten nicht immer schlüssige Ergebnisse. Garanty-Bogacka und Kollegen (Garanty-Bogacka, 2011) konnten

in ihrer sechsmonatigen Intervention bei fettleibigen Kindern neben einer deutlichen Gewichtsabnahme auch eine Reduzierung von CRP, Lipiden und IL-6 nachweisen. Roth und Mitarbeiter (Roth, 2011) hingegen konnten bei einer einjährigen Intervention eine Reduzierung von TNF- α und IL-1 beobachten; jedoch nur in der Gruppe, die auch signifikant an Gewicht durch die Intervention verlor. Allerdings war bei diesen Kindern ein Anstieg des Adiponektin zu beobachten. Bei den Kindern, die durch die Intervention nicht an Gewicht verloren, konnten keine Veränderungen der Zytokine und Adiponektin-Level beobachtet werden. Eine weitere Studie (Bocca, 2014) bei drei- bis fünfjährigen, übergewichtigen Kindern konnte lediglich einen Trend bezüglich einer Cholesterinabnahme und einer Reduzierung von TNF- α gegenüber der Kontrollgruppe feststellen. Eine mit 15 übergewichtigen Kindern von der Fallzahl vergleichbare Studie (Nassis, 2005) konnte in ihrer 12-wöchigen Intervention keinerlei positive Veränderungen in Serum Adiponektin, CRP, IL-6 und weiteren inflammatorischen Markern feststellen. Auch Nascimento und Kollegen (Nascimento, 2014) konnten in ihrer relativ kleinen Gruppe nur Verbesserungen der Lipidwerte, nicht aber Veränderungen der Adipokine und Entzündungsparameter nachweisen.

Wie in den vorangegangenen Studien bereits angesprochen, war ein weiterer Grund für das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse, dass „unsere“ Kinder einer normalen Bevölkerungsstrichprobe entsprachen, die im Mittel weder fettleibig noch übergewichtig war. Farpour-Lambert und Kollegen (Farpour-Lambert, 2009) untersuchten beispielsweise 44 fettleibige prä-pubertäre Kinder und führten anschließend eine dreimonatige Bewegungsintervention von 3 x 60 Minuten aerober Aktivität pro Woche durch. Selbst in dieser vulnerablen Gruppe von fettleibigen Kindern wurde nach drei Monaten lediglich eine signifikante Verbesserung von Blutdruck, BMI, Fettmasse und Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Erst nach weiteren drei Monaten zeigten sich auch positive Veränderungen in IMT und arterieller Gefäßsteifigkeit. Keinerlei signifikante Verbesserungen der Laborparameter, die sämtliche Lipide, CRP, Insulin und Glukose umfassten, im Vergleich zu Kontrollgruppe konnten dabei beobachtet werden. Weder nach drei noch nach sechs Monaten Intervention. Balagopal und Kollegen (Balagopal, 2005) hingegen wiesen einen

Rückgang des CRP und des IL-6 durch eine dreimonatige Lebensstilintervention nach. Allerdings nur in der Gruppe der fettleibigen Heranwachsenden und eben nicht in der Gruppe der Normalgewichtigen.

Auch Studien, die einen anderen Interventionsansatz wählten, liefern nur bescheidene Ergebnisse. Eine große Studie von Foster und Kollegen (Foster, 2010) mit fast 5000 Teilnehmern wählt dafür einen rein edukativen, aufklärenden Ansatz. Dabei wurden die Themen Ernährung und Aktivität nur theoretisch kommuniziert, ohne jegliche aktive Sportintervention. Aber auch sie verfehlten ihre primäre Zielsetzung, die Prävalenz von Übergewicht und Fettleibigkeit in der Interventionsgruppe zu verringern. Lediglich sekundäre Endpunkte wie der BMI und das Insulinlevel konnten verbessert werden. In der deutschen CHILT Studie (Graf, 2005a) konnte gezeigt werden, dass sich die motorische Leistungsfähigkeit nach 20 Monaten verbesserte. Allerdings wurde nicht untersucht, ob sich durch die holistische Intervention mittels aktivem Sport- und Schulungsprogramm auch kardiovaskuläre Parameter positiv veränderten. Auch Sacher und Kollegen (Sacher, 2010) untersuchten lediglich fettleibige Kinder. Allerdings wurden die Eltern in die zwei Stunden Sport- und Verhaltensschulung pro Woche eingebunden. Trotzdem konnte „nur“ ein Effekt auf die anthropometrischen Parameter nach sechs Monaten bewirkt werden. Erst nach weiteren sechs Monaten waren auch Effekte beim Blutdruck erkennbar. In einer der vermutlich größten Studien bei fettleibigen Kindern von Savoye und Kollegen (Savoye, 2007) wurde auch die Familie in den Schulungs- und Interventionsprozess eingebunden. Auch hier zeigten sich die größten Veränderungen beim BMI, in der Fettmasse und fettfreien Masse. Laborchemisch waren nur der Insulinspiegel und das Gesamtcholesterin verbessert. Keine Verbesserungen waren bei HDL, LDL und Blutdruck erzielt worden.

Abschließend kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass eine große Anzahl an Interventionsstudien mit übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen bereits zeigen konnte, dass Gewichtsreduktion schon über einen kurzen Zeitraum erreicht werden kann. Diese Ergebnisse erzielten sowohl Studien mit Sport- und Bewegungsintervention als auch Verhaltensintervention sowie Ernährungsintervention. Studien zur Nachhaltigkeit der Intervention

erstrecken sich meist leider nicht länger als ein Jahr und lieferten zudem unterschiedliche Ergebnisse. Bezüglich der laborchemischen Parameter und Parameter der Gefäßsteifigkeit ist die Anzahl der Studien, die diese Parameter als primären Outcome wählt, relativ gering. Oft leiden diese Studien dabei auch unter einer niedrigen Fallzahl und da die Schwankungsbreite bei diesen Parametern deutlich höher ist als beim BMI, konnten nur selten signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Wenn, dann wurden diese Effekte ausschließlich bei übergewichtigen oder fettleibigen Kollektiven beobachtet. Deswegen besteht im Sinne der Primärprävention hier deutlicher Forschungsbedarf.

5.2. Diskussion der Zusammenhangsanalysen

Primäres Ziel dieser Studie war es eigentlich, die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der laborchemischen Parameter und den kardiovaskulären Risikofaktoren im Interventionsverlauf zu eruieren. Diese Zusammenhänge, welche zwischen Baseline und Follow-up auftraten, mussten aus Mangel an gültigen Fällen in der Interventionsgruppe allerdings verworfen werden. Dafür wurden auf cross-sektionaler Basis Zusammenhänge der Baselineparameter zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den laborchemischen Parametern analysiert.

Diese Korrelationen der Baseline Messung in dieser Studie belegen sehr klar, dass bereits bei Kindern Zusammenhänge und damit auch Veränderungen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und laborchemischen Parametern vorliegen. Damit stehen diese Ergebnisse in einem Kontext mit jenen, die bereits in publizierten Studien zahlreich beobachtet wurden und einen klaren Zusammenhang zwischen diversen Risikofaktoren und subklinischen Markern der Arteriosklerose feststellen lassen (Andersen, 2006; Baker, 2007; Berenson, 1998; Celermajer, 1992; Franks, 2010; Li, 2003; Raitakari, 2003; Reinehr, 2006; Sinha, 2002; Tounian, 2001; Weiss, 2004). In unserer Studie lag der Schwerpunkt aber auf den laborchemischen Parametern und deswegen wird an dieser Stelle speziell auf die Zusammenhänge der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Laborparameter eingegangen.

Am stärksten stellte sich der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Leptin/Adiponektin Verhältnis heraus. Dass Fettgewebe zahlreiche hormonähnliche Moleküle, die sogenannten Adipokine, sezerniert, die eng mit dem Essverhalten, Insulinresistenz, chronischer Inflammation und kardiovaskulärem Risiko verbunden sind, konnte in verschiedenen Untersuchungen belegt werden (Behre, 2007; Shimada, 2004). Bereits bei Kindern und Jugendlichen, die übergewichtig oder fettleibig sind, kann dieser Regelkreis gestört sein (Mangge, 2008).

Dass bei übergewichtigen oder fettleibigen Kindern höhere Leptinlevel und ein erhöhtes Verhältnis zwischen Leptin und Adiponektin vorliegt, konnten bereits andere Studie belegen (Mangge, 2008; Nassis, 2005; Reinehr, 2015; Singhal, 2002; Tan, 2004). Diesen Studien lag aber vom Studiendesign her meist ein Vergleich von übergewichtigen bzw. fettleibigen Kindern mit normalgewichtigen zugrunde, was in der Analyse leichter signifikante Ergebnisse zutage fördert, als in unserer vom BMI her gemischten Kohorte.

Mit unseren Ergebnissen wird deswegen untermauert, dass dieses Missverhältnis nicht nur bei fettleibigen Kindern besteht, sondern das Leptin/Adiponektin Verhältnis enger mit dem Gewicht assoziiert ist als angenommen, da selbst bei normalgewichtigen Kindern mit jeder Gewichtsperzentile auch das Leptin/Adiponektin Verhältnis stieg. Deswegen muss angenommen werden, dass bereits im Kindesalter eine eingeschränkte Leptin Rezeptor Sensitivität, ähnlich wie beim Typ 2 Diabetes, vorliegen kann. Normalerweise müsste ein erhöhter Leptinspiegel eigentlich das Hungergefühl herabsetzen. Dieser Mechanismus scheint hier aber bereits frühkindlich bei Übergewichtigen gestört zu sein (Ahima, 2000; Morton, 2007). Dies gewinnt unter der Betrachtung, dass das Fettgewebe als ein komplett eigenständiges endokrines Organ gesehen werden muss, zunehmend an Bedeutung und lässt die Frage offen, inwieweit diese Störung reversibel ist.

Weiter war ein - wenn auch nur schwacher - Zusammenhang zwischen dem Leptin/Adiponektin Spiegel und der IMT zu erkennen, ähnlich wie bei Singhal und Kollegen (Singhal, 2002), die einen Zusammenhang zwischen der Elastizität der Brachialarterie und dem Serum Leptin feststellen konnten. Allerdings konnten in ihrer ebenso wie in unserer Studie keine weiteren Zusammenhänge zu den kardiovaskulären Parametern beobachtet werden. Mangge und Kollegen

(Mangge, 2008) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer dickeren IMT und einem erhöhten Leptin aufzeigen, wohingegen die Adiponektinspiegel der 70 fettleibigen Kinder im Vergleich zu den 50 normalgewichtigen signifikant erniedrigt waren. Auch hier war der Zusammenhang nach Korrektur auf mehrere Störgrößen immer noch gegeben. Die Zytokine TNF- α und IL-6 betreffend, konnte in diesem Kollektiv keinerlei Zusammenhang zu den anderen kardiovaskulären Risikofaktoren hergestellt werden. Auch Zusammenhänge der Zytokine untereinander, sowie der Zytokine mit dem CRP konnten nicht festgestellt werden (Daten nicht in den Resultaten enthalten). Auch hier lässt sich vermuten, dass die ausbalancierte Stichprobe einen Zusammenhang, wie er bei Balgopal (Balagopal, 2005) dargestellt ist, nicht zulässt, weil übergewichtige und fettleibige Kinder in der Studienpopulation fehlten. Ansonsten müsste ein klarer Zusammenhang mit dem BMI und TNF- α und IL-6 vorhanden sein, wie in den Studien mit fettleibigen Kindern bereits gezeigt (Balagopal, 2005; Nascimento, 2014; Nassis, 2005; Roth, 2011). Nassis und Kollegen (Nassis, 2005) konnten in Ihrer Studie IL-6 als den stärksten korrelierenden Parameter ausmachen. Sowohl BMI, Körper- und Viszeralfett und auch der Hüftumfang zeigten hier einen starken Zusammenhang. Da aber erhöhte inflammatorische Parameter wie TNF- α und IL-6 vermehrt mit erhöhtem Gewicht auftreten, kann ein solcher Zusammenhang auch nur dann bestätigt werden, wenn eine ausreichende Zahl an Probanden mit erhöhtem Gewicht in der Stichprobe vorliegt. Unsere Stichprobe beinhaltete lediglich sieben übergewichtige und zwei fettleibige Kinder. Damit sind nur 8.6% unserer untersuchten Kinder übergewichtig und die Prävalenz von Übergewicht nur annähernd halb so hoch wie in der Deutschen Normalbevölkerung (Neuhauser, 2013).

Das CRP als Akute-Phase-Protein kann auch chronisch erhöht sein und die chronisch-entzündlichen Prozesse der Arteriosklerose quantifizieren. In unserer Studie konnte der Zusammenhang im Normalkollektiv untermauert werden, dass sich mit Anstieg des BMI auch das CRP erhöht. Dies ist besonders herauszustellen, da dies bisher lediglich in vermehrt übergewichtigen Kollektiven dargestellt wurde (Carmona-Montesinos, 2015; Retnakaran, 2006). Trotzdem konnten in unserer Studie keine weiteren Zusammenhänge zwischen Zytokinen und Adiponektin und der Gefäßsteifigkeit festgestellt werden. Retnakaran und

Kollegen (Retnakaran, 2006) hingegen zeigten weiter, dass sich auch die Zytokine, BMI, Lipide und zahlreiche klassische Risikofaktoren mit einem höheren CRP „verschlechtern“. Allerdings war in unserer Stichprobe der Mittelwert des CRP vergleichbar mit dem untersten Drittel ihrer Stichprobe und in unserer Stichprobe nicht genug Probanden mit hohem CRP vorhanden.

Reinehr und Kollegen konnten in Ihrer Studie zeigen (Reinehr, 2006), dass bei Ihren 96 fettleibigen Kindern ein Zusammenhang zwischen der IMT und kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem BMI, Körperfett, systolischem Blutdruck aber auch dem Nüchtern-Blutzucker und dem hochsensitiven CRP bestand. Leptin und Adiponektin waren allerdings nicht Gegenstand der Studie. Die Tatsache, dass bei einer dickeren IMT bereits chronische Entzündungswerte - angezeigt durch ein erhöhtes CRP - vorlagen, bestand auch nach Korrektur in einem multivariablen Regressionsmodell. In unserer Studie gab es zwar keinen direkten Zusammenhang zwischen CRP und der IMT, aber es war eine moderate Korrelation zwischen dem BMI und dem CRP zu beobachten, was darauf hindeuten kann, dass bei einer normalen und nicht fettleibigen Kohorte noch keine strukturellen Veränderungen vorliegen, sondern lediglich ein erhöhter BMI und systolischer Blutdruck.

Um die Diskussion bezüglich der Zusammenhänge abzuschließen sei an dieser Stelle festgehalten, dass unsere Ergebnisse mit denen, in der Fachliteratur publizierten, übereinstimmen. Allerdings muss positiv erwähnt werden, dass in dieser Studie die Zusammenhänge in einem Normalkollektiv bestätigt wurden, in dem solche Effekte deutlich schwerer nachzuweisen sind. Das ist auch der Grund, warum möglicherweise nur der BMI eine starke Korrelation aufzeigte und andere Zusammenhänge zwischen den Parameter nicht nachweisbar waren. Es ist ohnehin schwer, in einem so eng gefassten „kindlichen“ Kollektiv, Effekte nachzuweisen, da Reifungseinflüsse die schon ohnehin stark schwankenden Parameter zusätzlich stark streuen lassen.

6. Studienlimitationen

Die vorliegende Studie war als Pilotstudie entworfen und auf ihre Machbarkeit hin konzipiert. Deswegen wurde kein primärer Endpunkt festgelegt, auf den im weiteren Verlauf die Fallzahlplanung ausgerichtet wurde. Daraus ergab sich eine, für die Statistik schwache Stichprobe, die es nahezu unmöglich machte, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu errechnen. Zu der geringen Stichprobengröße kommt hinzu, dass die Parameter zum Teil sehr stark schwanken, da sie - wie beispielsweise der Blutdruck - sehr stark situationsabhängig sind. Auch das CRP als Laborparameter kann durch einen leichten subakuten Infekt deutlich erhöht sein, was in kleinen Stichproben zu einer erheblichen Verzerrung der Werte führt. Gleiches gilt für die IMT, die stark von der Messperson und dem Messgerät abhängt und sich dazu im Zeitraum von 6 Monaten, wenn überhaupt, nur minimal ändert. Um bei solch sensiblen und stark schwankenden Parametern Unterschiede detektieren zu können, wäre eine erheblich größere Stichprobe und eine breitere Verteilung der Messwerte in den jeweiligen Gruppen nötig gewesen. Das verdeutlicht auch die fiktive Fallzahlplanung unter Punkt 3.5.

Eine große Limitation stellt die Intervention selbst dar. Da die Teilnahme an der 90-minütigen Intervention nicht erfasst wurde, kann somit schlussendlich nicht geklärt werden, wie die ausgebliebenen Effekte zu bewerten sind. War lediglich die Dosis von 90 Minuten körperlicher Aktivität einmal pro Woche zu gering oder fehlen die Effekte nur aus dem Grund, weil die Kinder an der Intervention nicht regelmäßig teilgenommen haben.

Auch die Terminierung der Nachuntersuchung wurde in der Interventionsgruppe schlecht gewählt, da diese, wie das Alter rückschließen lässt, später nachuntersucht wurde als die Kontrollgruppe. Während die Kontrollgruppe ziemlich exakt nach 6 Monaten re-evaluiert wurde, dauerte es bei der Interventionsgruppe ungefähr 7 Wochen länger, bis für diese die Nachuntersuchung erfolgte. Gerade in diesem sensiblen Alter der Pubertät ergeben sich relativ kurzfristige Schwankungen der Körperzusammensetzung, die etwaige Effekte kaschieren können. Darüber hinaus war die Intervention zu

diesem Zeitpunkt bereits beendet. Dadurch ergab sich ein längerer Zeitraum zwischen der letzten Trainingseinheit und der Follow-up Messung. In diesem Zeitraum könnten mögliche Trainingseffekte, die sich in den kardiovaskulären und laborchemischen Parametern hätten spiegeln müssen, bereits verloren gegangen sein und waren in der Re-evaluation somit nicht mehr messbar. Eine zeitnahe Re-evaluation direkt anschließend an die Trainingsintervention wäre aber zwingend notwendig gewesen, da nur so die marginalen Effekte bei dieser geringen Bewegungsintervention detektierbar gewesen wären.

7. Schlussfolgerung

Aufgrund der geringen Fallzahl von Kindern mit erhöhtem BMI, der kurzen Dauer und geringen Intensität der Intervention, konnte in dieser Studie keine „Verbesserung“ der kardiovaskulären und laborchemischen Parameter gezeigt werden.

Wie schwer es ist, solche Interventionseffekte nachzuweisen, wird besonders vor dem Hintergrund deutlich, dass andere Studien solche Effekte fast ausschließlich bei übergewichtigen und fettleibigen Kollektiven nachweisen konnten. Diese Effekte beschränkten sich allerdings meist auf die Reduzierung der Werte klassischer Parametern wie dem BMI oder der Prävalenz von Übergewicht. Laborparameter, speziell die Adipokine und Entzündungsparameter sind in diesen Studien noch stark unterrepräsentiert und verdienen eine besondere Aufmerksamkeit in weiteren Interventionsstudien auch bei normalgewichtigen Kindern im Sinne der reinen Primärprävention.

8. Literaturverzeichnis

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(6):792-9.
3. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual review of physiology*. 2000;62:413-37.
4. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*. 2006 Jul 22;368(9532):299-304.
5. Aristimuno GG, Foster TA, Voors AW, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1984 May;69(5):895-904.
6. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007 Dec 6;357(23):2329-37.
7. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3):342-8.
8. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis: consensus paper on basics, methods and clinical applications]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Mar;135 Suppl 1:S4-14.
9. Behre CJ. Adiponectin, obesity and atherosclerosis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2007;67(5):449-58.
10. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1650-6.

11. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicine*. 2001 Aug;7(8):947-53.
12. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002 Mar;13(2):84-9.
13. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004 Oct;35(4):842-9.
14. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*. 1990 Jul-Aug;10(4):493-6.
15. Bocca G, Corpeleijn E, Stolk RP, Wolffenbuttel BH, Sauer PJ. Effect of obesity intervention programs on adipokines, insulin resistance, lipid profile, and low-grade inflammation in 3- to 5-y-old children. *Pediatr Res*. 2014 Feb;75(2):352-7.
16. Bohm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):458-63.
17. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of Transmission of the Pulse-Wave and Elasticity of Arteries. *The Lancet*. 1922 5/6;199(5149):891-2.
18. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2003 Sep;285(3):E527-33.
19. Buchan DS, Ollis S, Thomas NE, Simpson A, Young JD, Cooper SM, et al. Prevalence of traditional and novel markers of cardiovascular disease risk in Scottish adolescents: socioeconomic effects. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012 Jun 12; 37(5): 829-839
20. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. *Sports Med*. 2013 May;43(5):313-38.
21. Bugge A, El-Naaman B, Dencker M, Froberg K, Holme IM, McMurray RG, Andersen LB. Effects of a 3-year intervention: The Copenhagen School Child Intervention Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Jan 31; 44 (7):1310-1317.

22. Carmona-Montesinos E, Ruiz-Fragoso Z, Ponce-Hinojosa G, Rivas-Arancibia S. Changes in C-Reactive Protein and Biochemical Profile in Preschool Children with Obesity. *Nutricion hospitalaria*. 2015;32(n04):1548-53.
23. Celermajer DS, Ayer JG. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart*. 2006 Nov;92(11):1701-6.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
25. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *American journal of epidemiology*. 2002 Jan 1;155(1):38-47.
26. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004 Jan 30;314(1):151-8.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
28. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *The Journal of clinical investigation*. 2001 Dec;108(12):1875-81.
29. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Feb;2(1):e004473.
30. Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Perrone-Filardi P. Questioning the predictive role of carotid intima-media thickness. *Future Cardiol*. 2011 Sep;7(5):651-6.
31. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R, et al. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):380-7.
32. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in

cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803.

33. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *European journal of clinical nutrition*. 2006 Jan;60(1):48-57.

34. Dreyhaupt J, Koch B, Wirt T, Schreiber A, Brandstetter S, Kesztyus D, et al. Evaluation of a health promotion program in children: Study protocol and design of the cluster-randomized Baden-Wurtemberg primary school study [DRKS-ID: DRKS00000494]. *BMC Public Health*. 2012;12:157.

35. Edmond J. Energy metabolism in developing brain cells. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1992;70 Suppl:S118-29.

36. Eijsvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 26;67(3):316-29.

37. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2014 Nov 13;238(1):9-16.

38. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements C. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2368-80.

39. Fan D, Li L, Wang C, Cui XB, Zhou Y, Wu LL. Adiponectin induces interleukin-6 production and its underlying mechanism in adult rat cardiac fibroblasts. *Journal of cellular physiology*. 2011 Jul;226(7):1793-802.

40. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 May;115(5):911-9;

41. Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, et al. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010 Feb;162(2):281-8.

42. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2396-406.

-
43. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*. 2001 Oct 26;507(2):142-6.
44. Foster GD, Linder B, Baranowski T, Cooper DM, Goldberg L, Harrell JS, et al. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):443-53.
45. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):485-93.
46. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.
47. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001 Feb 13;98(4):2005-10.
48. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 1987 Jan;36(1):54-9.
49. Ganong WF. Central regulation of visceral function. *Review of Medical Physiology*. 1993:208-30.
50. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*. 2011;62(6):499-505.
51. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):642-8.
52. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical nutrition*. 2004 Oct;23(5):963-74.
53. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(4):453-8.
54. Graf C, Koch B, Falkowski G, Jouck S, Christ H, Stauenmaier K, et al. Effects of A School-Based Intervention on BMI and Motor Abilities in Childhood. *Journal of sports science & medicine*. 2005a Sep 1;4(3):291-9.

-
55. Graf C, Rost SV, Koch B, Heinen S, Falkowski G, Dordel S, et al. Data from the StEP TWO programme showing the effect on blood pressure and different parameters for obesity in overweight and obese primary school children. *Cardiol Young*. 2005b Jun;15(3):291-8.
56. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Best MJ, Taylor RR, O'Driscoll JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Dec;285(6):H2679-87.
57. Hidvegi EV, Illyes M, Benczur B, Bocskei RM, Ratgeber L, Lenkey Z, et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens*. 2012 Dec;30(12):2314-21.
58. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasani RS, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun;3(3):e000668.
59. Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1647-71.
60. Hogstrom G, Nordstrom A, Nordstrom P. High aerobic fitness in late adolescence is associated with a reduced risk of myocardial infarction later in life: a nationwide cohort study in men. *Eur Heart J*. 2014 Nov 21;35(44):3133-40.
61. Holman RL, Mc GH, Jr., Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the of the 20th century. *The American journal of pathology*. 1958 Mar-Apr;34(2):209-35.
62. Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, McWhannell N, Ridgers ND, Graves LE, et al. Relationships between measures of fitness, physical activity, body composition and vascular function in children. *Atherosclerosis*. 2009 May;204(1):244-9.
63. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *The Journal of biological chemistry*. 1996 May 3;271(18):10697-703.
64. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 Jul 13;101(28):10308-13.
65. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid

intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*. 2010 Dec 14;122(24):2514-20.

66. Juonala M, Raitakari M, J SAV, Raitakari OT. Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2006 Apr;185(2):388-93.

67. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006 Dec 12;114(24):2710-38.

68. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol*. 2003 Winter;6(1):8-16.

69. Kesztyus D, Wirt T, Kobel S, Schreiber A, Kettner S, Dreyhaupt J, et al. Is central obesity associated with poorer health and health-related quality of life in primary school children? Cross-sectional results from the Baden-Wuerttemberg Study. *BMC Public Health*. 2013;13:260.

70. Kettner S, Kobel S, Fischbach N, Drenowatz C, Dreyhaupt J, Wirt T, et al. Objectively determined physical activity levels of primary school children in south-west Germany. *BMC Public Health*. 2013 Sep 28;13(1):895.

71. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003 Dec 26;312(4):1118-22.

72. Kiess W, Reich A, Muller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence--diagnosis, treatment and prevention. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001 May;25 Suppl 1:S75-9.

73. Knoll K.-P. HH. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie Adipositas. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2008;2(4).

-
74. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunz D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149:807–18.
75. Kurth BM, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Adipositas und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2007;50:736-43.
76. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *Journal of molecular medicine.* 2004 Jan;82(1):4-11.
77. Laitinen TT, Pahkala K, Venn A, Woo JG, Oikonen M, Dwyer T, et al. Childhood lifestyle and clinical determinants of adult ideal cardiovascular health: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Princeton Follow-Up Study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 30;169(2):126-32.
78. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension.* 1999 Jul;34(1):51-6.
79. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cellular & molecular immunology.* 2007 Feb;4(1):1-13.
80. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics.* 1989 Oct;84(4):633-41.
81. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
82. Lauta VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine.* 2001 Nov 7;16(3):79-86.
83. Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes.* 2004 Oct;53(10):2521-8.
84. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003 Nov 5;290(17):2271-6.
85. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation.* 1999 Sep 14;100(11):1148-50.

-
86. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
87. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67.
88. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2053-62.
89. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(16):2041-8.
90. Magda SL, Ciobanu AO, Florescu M, Vinereanu D. Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function. *Heart Vessels*. 2013 Mar;28(2):143-50.
91. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.
92. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
93. Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Moller R, et al. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Dec;16(12):2578-84.
94. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(40):3145-50.
95. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS letters*. 2006 May 22;580(12):2917-21.
96. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014 Jan 23;35(26):1719-25.

-
97. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Jun;6(6):410-7.
98. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 7;48(9):1865-70.
99. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):592-7 e2.
100. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol*. 2007 Sep 1;583(Pt 2):437-43.
101. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.
102. Müller J, Meyer J, Elmenhorst J, Oberhoffer R. Body Weight and Not Exercise Capacity Determines Central Systolic Blood Pressure, a Surrogate for Arterial Stiffness, in Children and Adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Dec 22; 18(8):762-5
103. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992 Nov 5;327(19):1350-5.
104. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology*. 2008;70:537-56.
105. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of biochemistry*. 1996 Oct;120(4):803-12.
106. Nascimento H, Costa E, Rocha S, Lucena C, Rocha-Pereira P, Rego C, et al. Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of 8-mo regular physical exercise program. *Pediatr Res*. 2014 Aug;76(2):159-65.
107. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005 Nov;54(11):1472-9.

-
108. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). In: Institut RK, editor. 2. erweiterte Auflage ed. Berlin: Robert Koch Institut; 2013:12-112.
109. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *Journal of leukocyte biology*. 2006 Apr;79(4):803-8.
110. Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986 Jan 16;314(3):138-44.
111. Newman WP, 3rd, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;623:16-25.
112. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004 Feb;7(1A):245-50.
113. Oikonen M, Laitinen TT, Magnussen CG, Steinberger J, Sinaiko AR, Dwyer T, et al. Ideal cardiovascular health in young adult populations from the United States, Finland, and Australia and its association with cIMT: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013 Jun;2(3):e000244.
114. Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1956-63.
115. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *The Journal of biological chemistry*. 2003 Mar 14;278(11):9073-85.
116. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998 Jan 15;128(2):127-37.
117. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.

118. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
119. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS letters*. 2005 Sep 26;579(23):5163-9.
120. Pitukcheewanont P, Punyasavatsut N, Feuille M. Physical activity and bone health in children and adolescents. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2010 Mar-Apr;7(3):275-82.
121. Predel HG. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2014 Jan 9;44(35): 3091–3098.
122. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Molecular medicine*. 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51.
123. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2277-83.
124. Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, Bruun JM, Rasmussen M, Richelsen B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity*. 2006 Jan;14(1):28-35.
125. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. 2006 Jan;55(1):113-8.
126. Reinehr T, Schaefer A, Winkel K, Finne E, Toschke AM, Kolip P. An effective lifestyle intervention in overweight children: findings from a randomized controlled trial on "Obeldicks light". *Clinical nutrition*. 2010 Jun;29(3):331-6.
127. Reinehr T, Woelfle J, Wiegand S, Karges B, Meissner T, Nagl K, Holl RW. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2015 Apr 16; 17(4):281-8.
128. Reinehr T, Wunsch R. Intima media thickness-related risk factors in childhood obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2011 Sep;6 Suppl 1:46-52.

-
129. Reseland JE, Gordeladze JO. Role of leptin in bone growth: central player or peripheral supporter? *FEBS letters*. 2002 Sep 25;528(1-3):40-2.
130. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2001 Aug;16(8):1426-33.
131. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Harris SB, Zinman B. Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):483-91.
132. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998 May 26;97(20):2007-11.
133. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1767-72.
134. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends in immunology*. 2012 Nov;33(11):571-7.
135. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986 Feb 20;314(8):488-500.
136. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
137. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976a Aug 12;295(7):369-77.
138. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976b Aug 19;295(8):420-5.
139. Roth CL, Kratz M, Ralston MM, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism*. 2011 Apr;60(4):445-52.
140. Sacher PM, Kolotourou M, Chadwick PM, Cole TJ, Lawson MS, Lucas A, et al. Randomized controlled trial of the MEND program: a family-based community intervention for childhood obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Feb;18 Suppl 1:S62-8.
141. Salvi P. *Pulse waves: how vascular hemodynamics affects blood pressure*. Milan: Springer; 2012.

-
142. Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clinical and experimental immunology*. 2003 Jul;133(1):11-9.
143. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):789-95.
144. Savino F, Liguori SA, Benetti S, Sorrenti M, Fissore MF, Cordero di Montezemolo L. High serum leptin levels in infancy can potentially predict obesity in childhood, especially in formula-fed infants. *Acta paediatrica*. 2013 Oct;102(10):e455-9.
145. Savoye M, Shaw M, Dziura J, Tamborlane WV, Rose P, Guandalini C, et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jun 27;297(24):2697-704.
146. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):878-88.
147. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 1995 Nov 10;270(45):26746-9.
148. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of jogging and long-term mortality: the copenhagen city heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 10;65(5):411-9.
149. Scuteri A, Orru M, Morrell CH, Tarasov K, Schlessinger D, Uda M, et al. Associations of large artery structure and function with adiposity: Effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study. *Atherosclerosis*. 2012 Dec 14;211(1):189-97.
150. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990 Sep;39(9):897-901.
151. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2004 Jun;344(1-2):1-12.
152. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset

hypertension. The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1831-6.

153. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1919-24.

154. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):802-10.

155. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis*. 1983 May-Jun;3(3):187-98.

156. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996 Feb;45(2):235-40.

157. Stary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*. 1987 Apr;64(2-3):91-108.

158. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

159. Swaab DF, Hofman, M.A., Mirmiran, M., Ravid, R., and Van Leewen, F.W. The Human Hypothalamus in Health and Disease. *Progress in Brain Research*. 1992;93:3-455.

160. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007 Apr;292(4):H1655-63.

161. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002 Nov 1;111(3):305-17.

162. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):765-9.

-
163. Tarquini R, Lazzeri C, Laffi G, Gensini GF. Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to disease. *Internal and emergency medicine*. 2007 Oct;2(3):165-76.
164. Tartaglia LA. The leptin receptor. *The Journal of biological chemistry*. 1997 Mar 7;272(10):6093-6.
165. Thompson D, Walhin JP, Batterham AM, Stokes KA, Cooper AR, Andrews RC. Effect of diet or diet plus physical activity versus usual care on inflammatory markers in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTivity In Diabetes (ACTID) randomized, controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun;3(3):e000828.
166. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1467-76.
167. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical science*. 2008 Feb;114(4):275-88.
168. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002 Dec 10;99(25):16309-13.
169. Tong J, Fujimoto WY, Kahn SE, Weigle DS, McNeely MJ, Leonetti DL, et al. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-ups in nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*. 2005 Apr;54(4):985-90.
170. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
171. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
172. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(4):346-9.

173. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1400-4.
174. Tousoulis D, Antoniadis C, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Flow mediated dilation and carotid intima media thickness: Clinical markers or just research tools? *Int J Cardiol*. 2012 Mar 27;163(3):226–228
175. Troseid M, Seljeflot I, Arnesen H. The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:11.
176. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *The Journal of biological chemistry*. 2004 Jul 16;279(29):30817-22.
177. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 May;13(5):332-42.
178. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):919-50.
179. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annual review of immunology*. 1990;8:253-78.
180. Walther C, Gaede L, Adams V, Gelbrich G, Leichtle A, Erbs S, et al. Effect of increased exercise in school children on physical fitness and endothelial progenitor cells: a prospective randomized trial. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2251-9.
181. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010 Aug;24(8):498-504.
182. Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, et al. Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik prognostische Bedeutung Empfehlungen. *Journal für Hypertonie*. 2008;12(1):7-13.

183. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):825-32.
184. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
185. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*. 2012 Jun;17(3):128-31.
186. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011 Oct 1;378(9798):1244-53.
187. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014:1-298.
188. Wirt T, Hundsdorfer V, Schreiber A, Kesztyus D, Steinacker JM, Komm mit in das gesunde Boot - Grundschule" - Research G. Associations between inhibitory control and body weight in German primary school children. *Eating behaviors*. 2014 Jan;15(1):9-12.
189. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004 Oct 15;323(2):630-5.
190. Wolfort R, de Benedetti A, Nuthalapaty S, Yu H, Chu QD, Li BD. Up-regulation of TLK1B by eIF4E overexpression predicts cancer recurrence in irradiated patients with breast cancer. *Surgery*. 2006 Aug;140(2):161-9.
191. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004a Apr 27;109(16):1981-6.
192. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004b Jul;28(7):852-7.
193. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive diseases and sciences*. 2009 Sep;54(9):1847-56.

194. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003 Jun 12;423(6941):762-9.

195. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002 Nov;8(11):1288-95.

196. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

197. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-32.

